

BİR BEYİN DISPLAZİSİ OLGUSU TUBEROZ SKLEROZ

Öğr. Grv. Sergülen DERVİŞOĞLU (*) • Prof. Dr. Gülşen ÖZBAY (*)
Dr. Cuyan DEMİRKESEN (*) • Bio. Dr. Zerrin Ergül (*)

GİRİŞ

Fakomatozlar denilen hastalık grubu içinde yer alan tuberoz skleroz, otozomal dominant geçişli kalıtsal bir hastalıktır (1,6,9,10,18). 1880 yılında Bourneville tarafından tanımlanan hastalığa 1942'de Moulton karakteristik beyin lezyonları ile birlikte çeşitli organlarda tümör benzeri lezyonların da görülmesi nedeni ile "Tuberoz skleroz kompleksi" adını önermiştir (13). En sık tutulanlar beyin, deri, ve retina gibi ektodermal kökenli organlardır, fakat kalp ve böbrek gibi mezodermal kökenli dokularda da sıklıkla lezyonlar görülür. Ayrıca akciğerlerde, pankreasta, dalakta, kemiklerde, tiroid ve adrenallerde de çeşitli bozukluklar tanımlanmıştır (4,9,20,22).

Hastalığın temel lezyonu, bir organda normal olarak bulunan dokuların miktar, düzen ve olgunluk derecesi bakımından anormal oluşu ile karakterlenen hamartomlardır (6,13,16,20). Bunlar beyinde tuber denilen sert, yuvarlak alanlar, retinada fakomalar, deride angiofibromlar, böbreklerde angiomyolipomlar, kalpte rabdomyom, kemikte sklerotik lezyonlar, akciğerde hamartomatöz alanlar olarak tanımlanmışlardır (9,10,13,21). Adrenallerde hiperplazi ve diğer endokrinopatiler, konjenital kalp hastalığı, genital displazi, disrafik anomaliler, beyinde ve çeşitli organlarda damarsal bozukluklar da hastalığa eşlik eden lezyonlar olarak bildirilmişlerdir (2,4,12,14,17). Yine bu hastalıkta böbrek kanseri, Wilms tümörü, astrositom, nörofibrosarkom, havis schwannoma, lösemi gibi çeşitli malign tümörler de tanımlanmıştır (21).

Hastalık eski literatürde nadir olarak belirtilmesine karşın, daha yakın çalışmalarda sıklık 10.000-15.000 doğumda bir olarak bildirilmektedir (6,9,20). Kızlarda, erkeklerden biraz daha sık rastlanmaktadır (6).

Hastalığın klasik klinik triadı "mental gerilik, konvülsiyonlar, yüzde fibroangiomlar" olarak bildirilmiştir (6,7,10,12,13,18). Ayrıca klinikte diğer cilt lezyonları, hematuri, kemik gelişme bozuklukları, bazı metabolik ve endokrin bozukluklar da görülebilmektedir (8,9,13,14,17,20,21). Bulgular genellikle hastanın yaşı ilerledikçe artmaktadır (3,7,9,13,22).

OLGU

Doğum anamnezinde bir özellik olmayan 3 aylık erkek bebek, 1 aylıktan hırıltılı solunum, konvülsiyon ve morarma şikayeti ile doktora götürülmüştür. Serum kalsiyumu düşüklüğü bulunarak intravenöz kalsiyum verilmiş, ancak konvülsiyonları tekrarlayarak devam etmiştir. Konvülsiyonları Luminal ile durdurulan hastada baş çevresi küçüklüğü, inguinal ve umbilikal herniler saptanarak genetik yönden incelenmek üzere yatırılmıştır.

Ailede kalıtsal hastalık tanımlanmamıştır.

Yattığı süre içinde Luminal'e dirençli günde bazen 9-10 kez tekrarlanan konvülsiyon, morarma devam etmiştir. Ya-

pılan EEG sonucunda hafif yaygın aksama, bioelektrik supresyon hali saptanmıştır ve beyinin temel bioelektrik aktivitesi yetersiz olarak değerlendirilmiştir.

• BBT bulgusu olarak, supratentorial alanda solda daha belirgin olmak üzere ventriküler sistem geniş bulunmuş ve cavum septum vergae malformasyonu saptanmıştır.

EKO'da perimembranöz tipte küçük bir ventriküler septal defekt bulunmuştur.

Zaman zaman kontrollerde akciğer bazalinde kreptan raller duyulmuştur. Yatışından yaklaşık 1 ay sona beslenmeyi takiben başlayan dispne nedeni ile reanimasyona alınan bebek, genel durumu giderek bozularak 12 gün sonra kaybedilmiştir.

Hastanede yattığı süre içinde, serum kalsiyumu normal düzeyini korumuş, diğer kan ve sistem bulgularında patolojik özellik saptanmamıştır.

West sendromu+VSD ön tanısı ile izlenen bebek anabilim dalımıza otopsi yapılmak üzere gönderilmiştir.

OTOPSİ BULGULARI

49 cm boyunda, 3170 gr ağırlığında, umbilikal ve bilateral inguinal hernileri mevcut erkek bebek.

Sistemik otopside, makroskobik olarak dolaşım sisteminde yüksek tipte interventriküler septal defekt, patent ductus arteriosus, foramen ovale açıklığı ve trikuspid kapakta şekil bozukluğu ile karakterlenen kompleks kalp anomalisi gözlemlendi.

Akciğerlerde, makroskobik olarak geniş ateletaksi alanları ile birlikte, hemorajik tipte lobüler pnömoni saptandı. Mikroskobik incelemede ayrıca, çevre akciğer dokusu ile keskin bir sınır oluşturan, küçük birkaç alanda, septumların kalınlaştığı, dölseyici hücrelerin kübik karakter aldığı, ateletaksiye benzer (?) görünüme rastlandı.

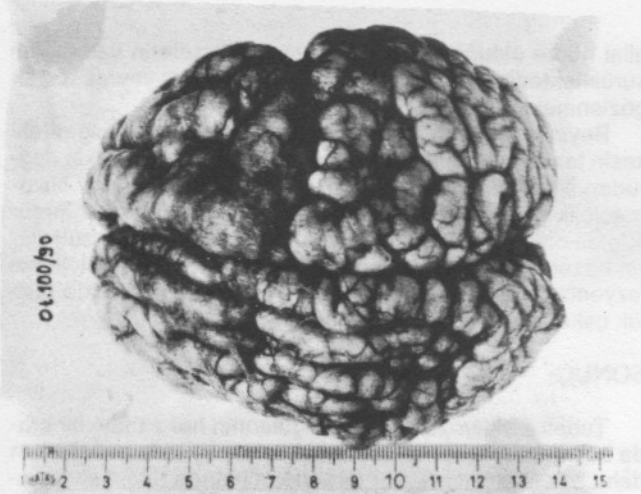
Sindirim sisteminin incelenmesinde, gastrointestinal kanalın üst bölümünde özellik saptanmadı. Umbilikal ve sağ inguinal herni keseleri içinde ise kalın barsak bulundu. Barsak mukozalarında hiperemi ve ödem mevcuttu. Karaciğerde sağ lob üstünde diyafragma altına doğru kabaran bir lob fazlalığı biçiminde şekil anomalisi gözlemlendi. Bu bölümün mikroskobik incelemesinde düzenli karaciğer dokusu görüldü.

Endokrin sistem incelemesinde her iki sürrenalin normalden büyük (9'ar gram) (N=2'şer gram) olduğu gözlemlendi. Bunların mikroskobik kesitlerinde korteksde iri, hiperkromatik çekirdekli, hücre grupları ve bazı alanlarda küçük nodüller gelişmeler izlendi.

Böbreklerde ve üriner sistemin diğer bölümlerinde patolojik özellik görülmedi. Her iki testis inguinal herni keseleri içinde bulundu.

Lenforetiküler sistemde, aksidental timus atrofişi dışında özellik saptanmadı.

Beynin makroskobik incelenmesinde normalden küçük (320 gr) ve sağda daha belirgin olmak üzere frontal lobların beyin bütününe oranla büyük olduğu ve parietal loblardan derin bir yarıyla ayrıldığı gözlemlendi. Bu loblarda giruslar ileri derecede kaba, kalın ve düzensiz görünümde idi (Resim 1).



Resim 1: Normalden küçük olan beyinin yüzeyi. Sağda giruslarda aşırı kaba ve düzensiz görünüm, frontoparietal sınırda derin sulkus.

Yer yer parietal lobda da girusların kabalaşması ve nodüler görünüm izlendi. Bu düzensiz alanlar, palpasyonla, ele sert gelmekte idi.

Beyin kesitlerinde gri-beyaz cevher ayrımının yer yer yapılamadığı korteksde palpasyonla ele sert gelen alanlara uyan, soluk renkli, yuvarlakça odakların bulunduğu gözleildi. Ayrıca ventrikül sisteminde genişleme görüldü. Yine sağda daha belirgin olmak üzere, beyin cevheri ventrikül içine doğru yüzeyi girintili çıkıntılı kabarıklıklar oluşturmaktaydı. Kesitte epandim altındaki bu yüzeyin mat beyaz renkli olduğu görüldü (damlamış mum görünümü) (Resim 2).

Beyin dokusunun histolojik kesitlerinde, korteksde normal hücre tabakalaşmasının bozukluğu izlendi. Bu hücreler, gerek yüzeye, gerekse birbirlerine karşı olan sıralanma düzenini yitirmişti ve farklı alanlarda yoğunlukları ile kortikal yüzeye olan uzaklıkları değişiklik göstermekte idi.

Diğer bir patolojik bulgu, yüzeyde glial lif ve hücrelerde belirgin artış idi. Bu lif artışı hemen yüzey altında, parlak eozinofilik boyanan, başak demeti görünümünde alanlar oluşturmaktaydı. Lif artışı ve düzensizliği özel boyalarla da desteklendi.

Subepandimal bölgenin mikroskopik incelemesinde, makroskopik olarak gözlenen mum damlacıkları görünümü ile uyumlu olarak epandimal yüzeyin girintili çıkıntılı olduğu gözleildi (Resim 3). Bu alanda bebeğin ayına göre germinal matriks hücrelerinin persiste ettiği saptandı.

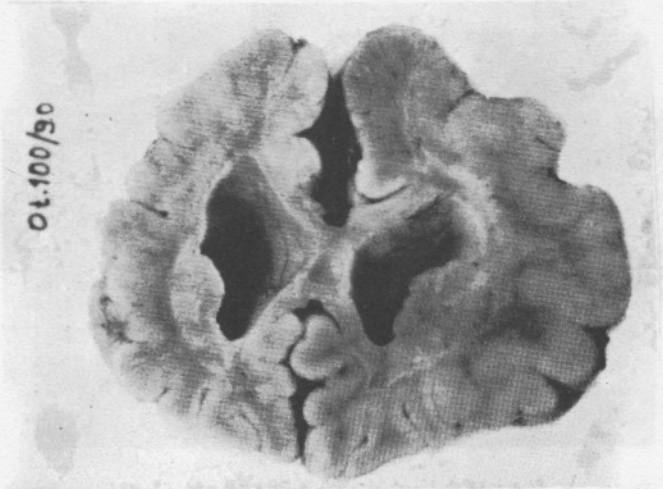
Beynin diğer alanlarından alınan kesitlerde de daha hafif derecede hücre düzensizliği gözleildi.

Bu bulgularla vakanın tuberos skleroz olduğu düşünüldü. Ölüm nedeninin pnömoni olduğu kabul edildi.

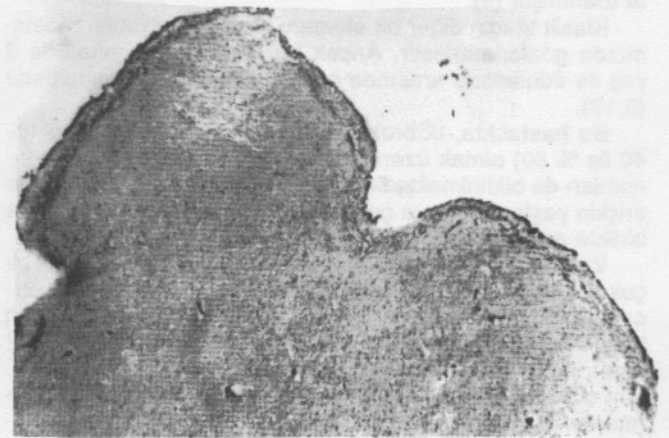
TARTIŞMA

Hastalık 1880 yılında Bourneville tarafından ilk tanımlanışından bu yana beyin ve cilt lezyonlarının ön planda oluşu nedeni ile nörokutanöz displaziler grubu içinde yer almaktadır. Ancak vakaların çok büyük bir bölümünde, beyin ve deri dışında diğer organlarda da hamartom niteliğinde lezyonlar veya çeşitli bozukluklar bulunmaktadır. Bu nedenle 1942'de Moulton daha uygun ve geniş kapsamlı olan "Tuberos Skleroz Kompleksi" adını önermiş ve kabul görmüştür (13).

Tuberos sklerozun tanı kriterleri Gomez ve arkadaşları



Resim 2: Frontal loblar hizasından yapılan beyin kesiti. Yan ventriküllerde genişleme, ventrikül boşluğuna doğru kabaran subepandimal nodüler gelişmeler. Sağda kortekste beyaz renkli yuvarlakça oluşumlar.



Resim 3: Epandimal yüzeyin ileri derecede girintili çıkıntılı görünümü (HE x 32)

tarafından iki grupta toplanmıştır (9):

Primer Kriterler

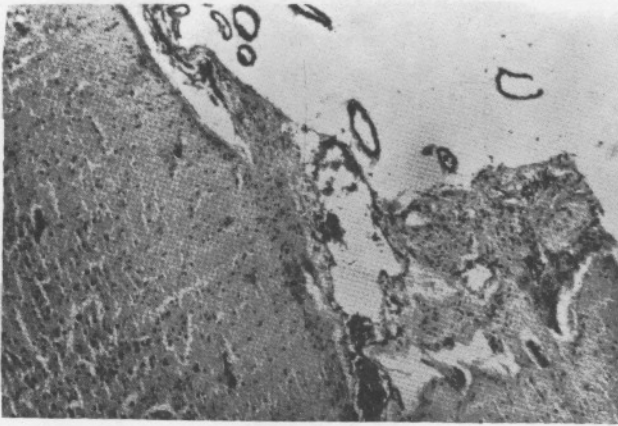
- Yüzde anjiofibromlar
- Ungual fibromlar
- Kortikal tuberler (Otopside)
- Subepandimal hamartomlar (Otopsi ya da CT bulgusu)
- Multipl retinal hamartomlar
- Alında fibroz plak

Sekonder Kriterler

- İnfantil spazmlar
- Hipopigmente maküller
- Shagreen lekesi
- Bilateral renal anjiyomyolipomlar veya kistler
- Kardiak rabdomyom
- Tuberosklerozlu 1. dereceden akraba varlığı

Primer kriterlerden birinin sekonder kriterlerden ise ikisinin birlikte görülmesinin tuberos skleroz için yeterli olduğu belirtilmektedir (9).

Olgumuzda tanı için tek başına yeterli olan ve hastalığı adını veren kortikal tuberler mevcuttur. Buna ek olarak se-



Resim 4: Kortikal yüzeyde yer yer kümeleşmeler şeklinde belirgin glial hücre artışı (HE x 80)

konder kriterlerin başında ve hastalığın ilk tanılmanışından bu yana klasik triadı içinde yer alan infantil spazmlar klinikte izlenmiştir (9).

Klasik triadın diğer bir elemanı olan cilt lezyonları hastamızda gözlenmemiştir. Ancak bu lezyonların genellikle 3 yaş ile adolesans arasında ortaya çıktıkları belirtilmektedir (9,13).

Bu hastalıkta, böbreklerde başta anjiomyolipomlar (% 40 ile % 80) olmak üzere, kistik lezyonlar ve böbrek karsinomları da bildirilmektedir. Ancak bu lezyonlar da genellikle erişkin yaşlarda ortaya çıkmakta ve görülme sıklıkları yaşla birlikte artmaktadır (1,11,19,20,21,22).

Vakamızın 3 aylık olması nedeni ile, klinik ve patolojik bir çok bulgunun henüz ortaya çıkmadığı düşünülmektedir. Ancak, literatürde tuberoz skleroza eşlik edebileceği bildirilen bozukluklardan, konjenital kalp anomali, bilateral sürrenal hiperplazi, vakada mevcuttur (14,17). Ayrıca akciğerde, tam olarak isimlendirilemeyen, fakat bazı özellikleri ile literatürde tanımlanmış akciğer lezyonlarını düşündüren iki küçük odağa rastlanmıştır (13).

Hastanın konvülsiyonları nedeni ile yapılmış olan EEG ve BT bulguları da tuberoz sklerozda görülenlerle uyumludur. Fakat tuberoz sklerozun diğer klinik bulguları hastada mevcut olmadığından vaka klinikte sebebi açıklanamayan West sendromu (infantil spazm-epilepsi) tanısı ile izlenmiştir.

Otopsideki beyin özellikleri, EEG ve BT bulguları ile uyumlu ve onları açıklar niteliktedir.

Beynin küçük oluşu (mikrosefali), giruslardaki şekil bozukluğu tuberoz skleroz ile uyumlu, kesitte gözlenen kortikal tuberler, subependirnal damlanmış mum görünümeleri ve bu bölgelerdeki kıvam sertleşmesi ise hastalık için karakteristik özelliklerdir (5,7,13,18).

Mikroskopik olarak gözlediğimiz glial hücre ve lif artışı (gliozis) kortikal hücrelerde tabakalaşmanın ileri derecede bozuk oluşu tuberoskleroz ile uyumlu bulgulardır (5,13,18). Bunlar içinde glial liflerdeki yer yer başak demeti tarzındaki parlak eozinofilik görünümün bu hastalık için tipik olduğu bildirilmektedir (5,7).

Gliozis alanlarındaki astositik hücre kümeleşmeleri, hiç bir alanda literatürde bildirilen tümöral düzeye ulaşmamıştı (Resim 4). Ancak bu gelişimin de yaş ilerledikçe ortaya çıkması beklenmektedir (14).

Literatürde, yer yer anormal biçimli, bazan nöron yada

glial hücre olduğu ayırd edilemeyen hücrelerin varlığı ileri sürülmektedir (5). Olgumuzda bu tür hücreler seyrek olarak gözlenmekte idi.

Beyinde gözlediğimiz bu tür hücrelerin ve akciğerdeki kesin tanımlayamadığımız küçük lezyonların hastalıkla doğrudan ilişkili olup olmadığı tartışmaya açıktır. Ancak histopatolojik görünüm, o bölgede akciğer dokusunun immatür yapıda olduğunu düşündürmektedir. Literatürde de bulguların bazen sınırdan ve nonspesifik oluşu nedeni ile patoloğun lezyonları gözden kaçırabileceği ya da yorumlamakta güçlük çekebileceği bildirilmektedir (7).

SONUÇ

Tuberoz sklerozun klasik bulgularının her zaman bir arada bulunamayacağı ve özellikle küçük yaşlarda belirtilerinin daha az olacağı klinikçiler tarafından hatırdan tutulmalıdır. Infantil spazmlarda bu tanı mutlaka düşünülmeli ve kaybedilen vakalarda aileyi uyarmak açısından kesin tanıya götüren otopsi uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Anderson, D., Tannen, R.L.: Tuberos Sclerosis and Chronic Renal Failure. Am. J. Medicine: 47, (163-168), 1969.
2. Beall, S., Delaney, P.: Tuberos Sclerosis with Intracranial Aneurysm. Arch. Neurol.: 40, (826-827), 1983.
3. Blackwood, W., Dodds, T.C., Somerville, J.C.: Errors in Development. "Atlas of Neuropathology", E.S. Livingstone Ltd., Edinburg, London, 2. Baskı (1970).
4. Blumenkopf, B., Huggins, M.J.: Tuberos Sclerosis and Multiple Intracranial Aneurysm. Case Report. Neurosurgery 14, (797-800), 1985.
5. Chason, J.L., Nervau System, "Andersen's Pathology", Editör: Kissane, J.M., The C.V. Mosby Company, St. Lois, Toronto, Princeton, 8. Baskı (1985), Vol. II.
6. Choncko, A.M., Weiss, S.M., Stein, J.H., Ferris, T.F.: Renal involvement in Tuberos Sclerosis. Am. J. of Med., 56, (124-132), 1974.
7. Crome L., Stern, J.: The Phakomatoses. "Pathology of Mental Retardation", Churchill Livingstone, Edinburg and London, 2. Baskı (1972).
8. Esiri, M.M., Oppenheimer, D.R.: Malformations of the Central Nervous System. "Diagnostic Neuropathology. Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Edinburg, Boston, Melbourne, 1. Baskı (1989).
9. Fryer, A.E., Connor, J.M. ve ark.: Evidence that the Gene for Tuberos Sclerosis is on Chromosome 9. The Lancet, (659-660), 1987.
10. Graves, N., Barnes, W.F.: Renal cell carcinoma and angiomyolipoma in tuberos sclerosis: Case Report. The Journal of Urology, 135, 122-123 (1986).
11. Hendren, W.G., Monfort, G.J.: Symptomatic bilateral renal angiomyolipomas in a child. The Journal of Urology, 137, (256-257), 1987.
12. Ho, K.L.: Intraventricular Aneurysm Associated with Tuberos Sclerosis. Arch. Neurol, 37, 385-386, 1980.
13. Lichtenstein B.W.: Hamartomas and Phacomatoses. "Pathology of the Nervous System" Editor: Minckler, J., McGraw-Hill Book Company, New York, St. Louis, San Francisco, 2. Baskı (1971), Vol. II.
14. Nellhouse, G., Stumpf, D.A., Moe, P.G.: Neurologic and Muscular Disorders. "Current Pediatric Diagnosis and Treatment", Editor: Kempe, C.H., Silver, H.K., O'Brien, D., Lange Medical Publications. Los Altos, California, 8. Baskı (1984).
15. Potter, E.L., Craig, J.M.: "Pathology of the Fetus and the Infant", Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, 3 Baskı (1975).
16. Roach, E.S., Williams, P., Laster, D., D.W.: Magnetic Resonance Imaging in Tuberos Sclerosis. Arch. Neurol, 44, 301-304, 1987.
17. Sareen, C.K., Rogelio, H.A. ve Ark.: Tuberos Sclerosis: Clinical, Endocrine and Metabolic Studies. Amer. J. Dis. Child., 128, 34-39, 1972.

18. Slager, V.T.: Developmental Malformations. "Basic Neuropathology", The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1. Baskı (1970).
19. Stapleton, F.B., Johnson, D. ve ark.: The Cystic Renal Lesion in Tuberous Sclerosis. The Journal of Pediatrics, 97, 574-579 (1980).
20. Stillwell, T.J., Gomez, M.R., Kelalis, P.P.: Renal Lesions in tuberous Sclerosis. The J. of Urol., 138, 477-480, 1987.
21. Weinblatt, M.E., Kahn, E., Kochen, J.: Renal Cell Carcinoma in Patients with Tuberous Sclerosis. Pediatrics, 80, 898-903, 1987.
22. Wenzl, J.E., Lagos, J.C., Albers, D.D.: Tuberous Sclerosis presenting as Polycystic Kidneys and seizures in an infant. The Journal of Pediatrics, Oct. 673-676, 1970.