



Tüberoskleroz kompleksi; tek merkez deneyimi

Tuberous sclerosis complex; a single center experience

İlknur Erol¹, Tülin Savaş¹, Sevda Şekerci², Nalan Yazıcı³, Ayşe Erbay³, Şenay Demir⁴, Semra Saygı¹, Özlem Alkan⁴

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

³Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik

Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

⁴Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Radyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışma, tüberoskleroz kompleksi tanısı konulan olgularımızın klinik, laboratuvar bulgularını ve tedavilerini geriye dönük olarak gözden geçirmek ve 2012 yılında Uluslararası Tüberoskleroz Kompleks Konsensus Grubu tarafından yeniden belirlenen tanı ölçütlerine göre hastaları yeniden tanımlayarak literatür ile karşılaştırmak amacıyla planlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çocuk Nöroloji Kliniği'nde 20 tüberoskleroz kompleksi tanılı hasta klinik bulguları ve tedavileri yönünden geriye dönük olarak incelendi. Tanılar 1998 ve 2012 ölçütlerine göre tekrar karşılaştırıldı.

Bulgular: Başvuru yakınmasının hastaların 17/20'sinde nöbet, 3/20'sinde ise ciltte hipopigmente lekelenmeler olduğu görüldü. İlk fizik bakıda olguların 17'sinde cilt, 5'inde göz, 7'sinde renal, 17'sinde beyin görüntülemesinde hastalık ile ilişkili bulgular saptandı. Olgularda kalp tutulumu gözlenmedi. Nöbet nedeniyle başvuran olguların (n=17) yedisinde infantil spasm, yedisinde parsiyel nöbet, üçünde ise birden fazla nöbet tipi izlendi. Hastaların 9/20'sine değişik nedenler ile sirolimus tedavisi verildiği, bu olguların 7/9'unda epileptik nöbetlerin olduğu ve sirolimus tedavisinin epileptik nöbetler üzerine etkisi olmadığı saptandı. İki bin on iki tanı ölçütlerine göre hastalarımızın tanılarında belirgin değişiklik yoktu.

Çıkarımlar: Hastalarımızın belirti ve bulgularının literatür ile uyumlu olduğu gözlemlendi. Olası tüberoskleroz kompleksi olarak izlenmekte olan hastalardan moleküler genetik inceleme planlandı. Sirolimus tedavisinin hastalarımızın nöbet sıklığı üzerine belirgin bir etkisi olmadığı gözlemlendi. (Türk Ped Arş 2015; 50: 51-60)

Anahtar Kelimeler: Rapamisin'in memeli hedefi (mTOR), tanı ölçütleri, tüberoskleroz kompleksi

Abstract

Aim: This study was planned with the aim of retrospectively reviewing the clinical and laboratory findings and therapies of our patients diagnosed with tuberous sclerosis and redefining the patients according to the diagnostic criteria revised by the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group and comparing them with the literature.

Material and Methods: 20 patients diagnosed with tuberous sclerosis complex in the Pediatric Neurology Clinic were examined retrospectively in terms of clinical findings and therapies. The diagnoses were compared again according to 1998 and 2012 criteria.

Results: It was observed that the complaint at presentation was seizure in 17 of 20 patients and hypopigmented spots on the skin in 3 of 20 patients. On the initial physical examination, imaging findings related with the disease were found in the skin in 17 of the patients, in the eye in 5, in the kidneys in 7 and in the brain in 17. No cardiac involvement was observed in the patients. Infantile spasm was observed in 7 of the patients who presented because of seizure (n=17), partial seizure was observed in 7 and multiple seizure types were observed in 3. It was found that sirolimus treatment was given to 9 of 20 patients because of different reasons, 7 of these 9 patients had epileptic seizures and sirolimus treatment had no effect on epileptic seizures. According to 2012 diagnostic criteria, no marked change occurred in the diagnoses of our patients.

Conclusions: It was observed that the signs and symptoms of our patients were compatible with the literature. Molecular genetic examination was planned for the patients who were being followed up because of possible tuberous sclerosis complex. It was observed that sirolimus treatment had no marked effect on the seizure frequency of our patients. (Türk Ped Arş 2015; 50: 51-60)

Keywords: Diagnostic criteria, mammalian target of rapamycin (mTOR), tuberous sclerosis complex

Giriş

Tüberoskleroz kompleksi en sık görülen tek gen hastalığı olup, otozomal dominant kalıtılmakta ve 1/6 000-1/10 000 canlı doğumda bir görülmektedir (1). Olguların yaklaşık 2/3'ü spontan mutasyon ile oluşmaktadır. Sırasıyla TSC1 (9q34) ve TSC2 (16p13.3) genlerinde

mutasyonlar neticesinde hamartin ve tüberin kompleksinin fonksiyonu bozulmakta ve rapamisin'in memeli hedefi (mTOR) sinyal yolundaki inhibitör etkisi bozulduğu için klinik bulgular ortaya çıkmaktadır (1, 2). Yaklaşık 150 yıl önce tanımlanmış olan hastalığın tanı kriterleri yeni bilgiler ışığında 2012 yılında Uluslararası Tüberoskleroz Kompleks Konsensus Grubu tarafından

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: İlknur Erol, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye. E-posta / E-mail: ilknur_erol@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 02.07.2014 **Kabul Tarihi / Accepted:** 09.02.2015

©Telif Hakkı 2015 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2015 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI:10.5152/tpa.2015.2138

yeniden belirlenmiştir (3). Son yıllarda rapamisinini memeli hedefi (mTOR) inhibitörleri tüberoskleroz kompleksi tedavisinde kullanıma girmiştir (4).

Bu çalışma, tüberoskleroz kompleksi tanısı konulan olgularımızın klinik, laboratuvar bulgularını ve tedavilerini geriye dönük olarak gözden geçirmek ve 2012 yılında Uluslararası Tüberoskleroz Kompleks Konsensus Grubu tarafından yeniden belirlenen tanı ölçütlerine göre hastaları yeniden tanımlayarak literatür ile karşılaştırmak amacıyla planlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Ocak 2008-2014 tarihleri arasında yaşları 1 yaş-17 yaş (ortalama: 5.9 yaş) arasında değişen, 10'u erkek (%50), 20 tüberoskleroz kompleksi tanısı ile izlenen çocuk hasta, klinik bulguları ve tedavileri yönünden geriye dönük olarak incelendi. Tanılar 1998 ve 2012 tanı ölçütlerine göre tekrar karşılaştırıldı (Tablo 1, 2) (5, 6).

İstatistiksel analiz

Analizlerde paket programı olarak SPSS 17.0 kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerden faydalanılmıştır. Veriler n (%) veya ortalama ± standart sapma olarak özetlenmiştir.

Bulgular

Başvuru yakınmasının hastaların %85'inde nöbet, %15'inde ise ciltte hipopigmente lekelenmeler olduğu görüldü. Başvuru sırasındaki fizik incelemede olguların %85'inde hipopigmente makül, %40'ında fasiyal anjiyofibrom, %10'unda "shagreen" yaması, %10'unda fibröz

plak. ve yine olguların %10'unda hiperpigmente makül saptandı. Olguların %10'unda ise cilt lezyonu izlenmedi. Olguların %70'inde göz bulguları normaldi, %25 olguda retinal hamartom ve %5 olguda ise papilödem saptandı (Tablo 3). Olguların %90'ına ekokardiyografi yapılmış ve normal bulunmuştu. Tüm hastaların elektrokardiyografilerinin normaldi. Başvuru sırasındaki böbrek ultrasonografisi (USG) %90 olguda normal bulundu, olguların %5'inde renal kistler ve %5'inde ise milimetrik anjiomiyolipom saptandı (Tablo 3). Kontrol böbrek USG'nin ise %25 hastada normal olduğu, %15 hastada böbrek kistik hastalığı, %15 hastada böbrek anjiomiyolipomu, %5 hastada böbrek kisti ve anjiomiyolipom ile uyumlu olduğu görüldü (Resim 1). Hastaların %30'unun son altı ay içerisinde kontrol USG'si yoktu. Başvuru sırasındaki beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) %15 hastada normal iken diğer hastalarda kortikal tüberler, supepandimal nodüller saptandı. Bir hastada ise kortikal tüberler ve supepandimal nodüllerin yanında dev hücreli astrositom saptandı (Tablo 3, Resim 2, 3). Nöbet nedeniyle başvuran olguların %35'i infantil spasm ile, %35'i parsiyel nöbet ile %15'i ise birden fazla nöbet tipi ile başvurdu. Yedi hastanın (%35) ilk elektroensefalografisinde (EEG) hipsaritmi, %15 hastanın fokal epileptik bozukluk ve %15 hastanın multifokal epileptik bozukluk saptandı. Yedi hastanın (%35) ise ilk EEG'si normaldi. İnfantil spasmlı hastaların tümüne ilk önce vigabatrin başlandığı, kasılmaları kontrol altına alınmayan iki hastaya adrenokortikotropik hormon (ACTH) tedavisi verildiği saptandı. Dört hastaya valproik asit, bir hastaya karbamazepin, dört hastaya levetiresetam ve bir hastaya fenobarbitalin ilk antiepileptik olarak başlandığı görüldü (Tablo 4). Halen epileptik nöbetleri devam eden 10 hastanın politerapi ile izlendiği saptandı. Has-

Tablo 1. Tüberoskleroz kompleksi tanı ölçütleri (1998)

Majör bulgular	Minör bulgular
1. Kortikal tüber	1. Retinada hipopigmente yama
2. Subependimal nodül	2. Hamartomatöz rektal polip
3. Dev hücreli astrositom	3. Kemik kisti
4- Hipomelanotik maküller (ash-leaf bulgusu)	4. Beyin beyaz maddede radyal migrasyon çizgisi
5. Shagreen yaması	5. Dış minesinde çok sayıda çukurlar
6. Adenoma sebaceum (Yüzde anjiyofibrom) ya da altında fibröz plak	6. Gingival fibrom
7. Çok sayıda retinal hemartomlar	7. Böbrek dışı hemartom
8. Ungual ya da periungal fibromlar	8. Konfeti deri lezyonları
9. Kalpte rabdomiyom	9. Çok sayıda böbrek kisti
10. Akciğerde lenfanjiyomatoz ya da böbrek anjiomiyolipomu	

Kesin tanı: iki major ya da bir major + iki minor yüksek olasılıklı tanı: bir major + bir minör
Olası tanı: bir major ya da iki minor

Tablo 2. Tüberoskleroz kompleksi tanı ölçütleri (2012)**A. Genetik tanı ölçütleri**

Tüberosklerozis kompleksi (TSC) kesin tanısı için, normal bir dokudan patojenik TSC mutasyonu göstermek yeterlidir. Patolojik mutasyon TSC1 ve TSC2 proteinlerinin işlevlerinde inaktivasyon olmasıdır (örneğin; protein sentezini önleyen çerçeve dışı insersiyon, delesyon ya da sessiz mutasyon yada büyük delesyonlar ya da işlevsel kayıplara neden olan "missense mutasyon"lar gibi). Proteinlerin işlevleri üzerine etkileri bilinmeyen TSC1 ya da TSC2 mutasyonları ise TSC'nin kesin tanısını koymakta yeterli değildir. Yaklaşık olarak TSC'li bireylerin %10-25'i konvansiyonel genetik testlerde tanımlanmış bir mutasyona sahip değildir. Mutasyon gösterilmemiş olması TSC tanısını dışlatmaz ve klinik tanısal ölçütlerin kullanımı üzerine etkisi yoktur.

B. Klinik Tanı Kriterleri**Majör bulgular**

1. Hipomelanotik maküller (≥ 3 ; en az 5 mm çap)
2. Anjiofibromatöz (≥ 3) ya da fibröz sefalik plaklar
3. Ungual fibrom (≥ 2)
4. Shagreen yaması
5. Çok sayıda retinal hemartomlar
6. Kortikal displazilere
7. Subependimal nodüller
8. Subependimal Dev hücreli astositomlar
9. Kalpte rabdomiyom
10. Lenfanjioleiomyomatozis (LAM)^b
11. Anjiomyolipoma (≥ 2)^b

Minör bulgular

1. Konfeti deri lezyonları
2. Diş minesinde çok sayıda çukurlar
3. İntraoral fibrom
4. Retinada hipopigmente yama
5. Çok sayıda böbrek kist
6. Böbrek dışı hemartom

Kesin Tanı: 2 majör faktör yada 1 majör + ≥ 2 minör faktör

Olası Tanı: 1 majör ya da ≥ 2 minör faktör

^aTuberler ve serebral beyaz cevher radial göç çizgileri dahildir

^bSadece lenfanjioleiomyomatozis ve anjiomyolipom varlığı kesin tanı için yeterli



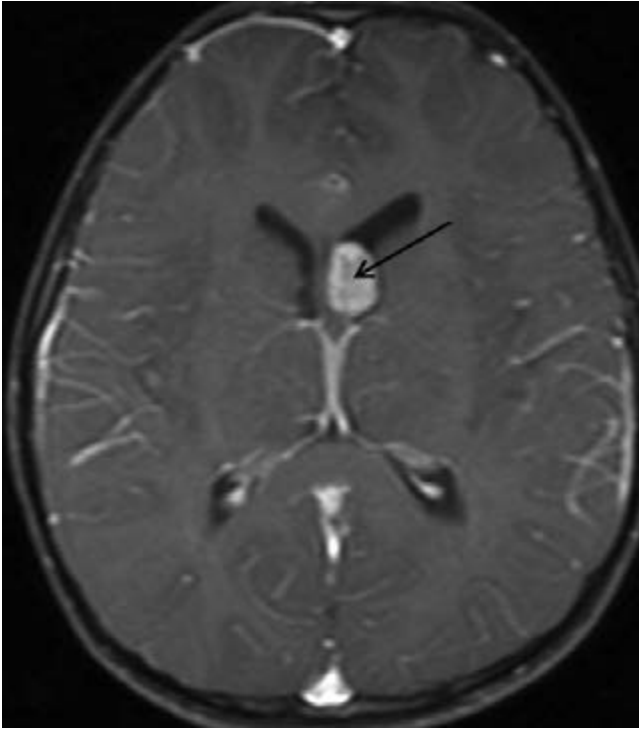
Resim 1. Böbrek USG'de angiomyolipom ile uyumlu hiperekojen görünüm

taların 9/20'sine (%45) değişik nedenler ile sirolimus tedavisi verildiği, bu olguların 7/9'unda (%77,7) epileptik nöbetlerin olduğu tespit edildi. Sirolimus alan hastaların 3/7'sinde nöbet sıklığında değişiklik olmadığı, 2/7'sinde nöbetlerde artma, 1/7'sinde nöbetlerde azal-

ma ve 1/7'sinde nöbetsizlik olduğu gözlemlendi (Tablo 4). Altı yaşından büyük toplam sekiz hastaya WISC-R Zeka Testi uygulandığı, bir hasta parlak zekalı, iki hasta normal zekalı iken, iki hastada hafif, iki hastada orta ve bir hastada ağır zeka geriliği saptandı. Sıfır-altı yaş arası Denver II Gelişim testi uygulanan sekiz hastanın yedisinin anormal olduğu görüldü (7). Denver II Gelişim testi anormal olan olguların hepsinde dil gelişimi ve kişisel sosyal iletişim alanlarında çok belirgin gerilik saptanmış, kaba ve ince motor alanlarda ise hafif gerilik saptanmıştı. Otistik bulgular %30 hastada gözlemlendi (8). Bin dokuzyüz doksan sekiz tanı ölçütlerine göre 17 hasta kesin, bir hasta yüksek olasılıklı ve iki hasta düşük olasılıklı tüberoskleroz kompleksi tanısı ile izlenmekte iken, 2012 tanı ölçütlerine göre hastalar incelendiğinde 17 hastaya kesin, üç hastaya olası tüberoskleroz kompleksi tanısı konuldu (Tablo 5).

Tartışma

Tüberoskleroz kompleksis spesifik bir genotipe bağlı olarak başlangıç yaşı, hastalığın şiddeti, belirtileri ve semptomları son derece değişken olan bir hastalıktır.

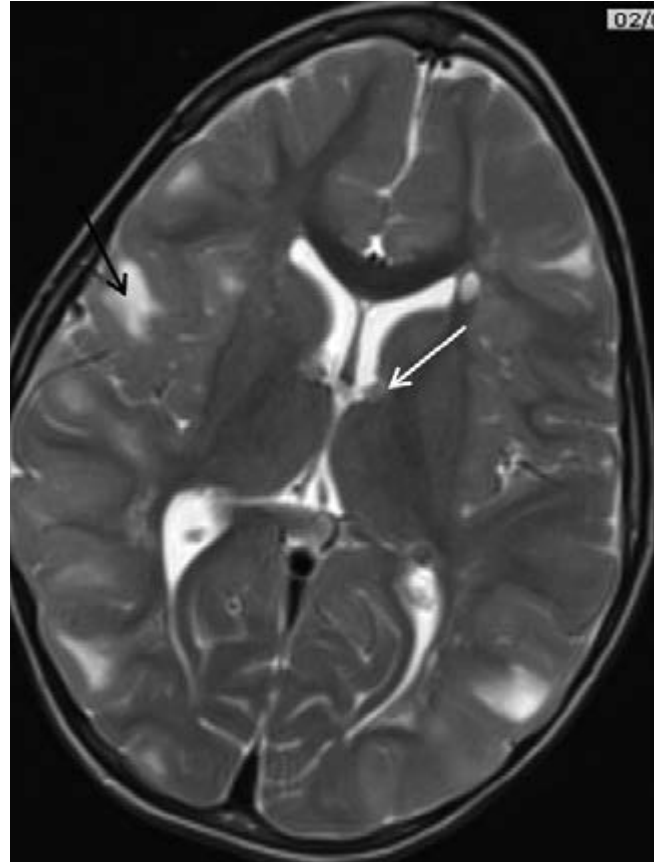


Resim 2. Kontrastlı T1 ağırlıklı aksiyel beyin MRG'de solda foramen monro düzeyinde kontrast tutulumu gösteren dev hücreli tümör ile uyumlu kitlesel oluşum izlenmektedir

Ayrıca aynı aile içinde de klinik yansımaları farklı olabilmektedir (4, 9).

Toplum tabanlı çalışmalarda, tüberoskleroz kompleksi tanımlı hastaların %81-95 oranında karakteristik deri lezyonlarından birine sahip olduğu saptanmıştır (10). Çalışmamızda ise benzer biçimde, başvuru anında olguların %90'unda deri lezyonlarından en az biri mevcuttu. Tüberoskleroz kompleksli hastalarda hipomelanotik maküller ve fibröz plaklar, tipik yüz anjiyofibromları ya da periungual fibromlara göre daha erken ortaya çıkmaktadır (11). Başvuru sırasındaki fizik incelemede olgularımızın %75'inde hipomelanotik maküller saptanırken, %40'ında yüz anjiyofibromları, %10'nunda fibröz plaklar ve %10'nunda ise periungual fibromların hipomelanotik maküllere eşlik ettiği görüldü. Tüberoskleroz kompleksinde de deri lezyonlarının malin dönüşüm riski olmasa da, lezyonlarının başlangıç yaşının değişken olduğu göz önüne alınarak, her kontrol muayenesi ayrıntılı ve tırnak muayenesini de içine alacak biçimde yapılmalı ve not edilmelidir (10, 11).

Tüberoskleroz kompleksinde oftalmolojik bulgular retinal ve retinal olmayan lezyonları içermektedir. Bu lezyonlar görmeyi genellikle bozamaz ve tedavi gerektirmezler. Yaşları 2-76 arasında değişen 100 tüberosk-



Resim 3. T2 ağırlıklı beyin MRG'de kortikal tüberler (siyah ok) ve subependimal nodüller (beyaz ok) izlenmektedir

leroz kompleksli olgunun göz bulgularının incelendiği bir çalışmada, hastaların 44'ünde retinal hamartom saptanmıştır (12). Retinal akromik yamalar ise olguların 39'unda saptanmıştır (12). Retinal olmayan lezyonlar ise sırası ile 39 hastada göz kapağında anjiyofibrom, beş hastada paralitik olmayan strabismus, üç hastada kolobom ve iki hastada irisde depigmentasyon olarak gözlenmiştir (12). Başvuru anında olgularımızın 14'ünün göz bulguları normal iken, beş olguda retinal hamartom ve bir hastada papilödem saptandı. Hastalarımızın daha az göz bulgusu göstermesinin yaş grubunun daha küçük olması ve birçok lezyonun zamanla ortaya çıkacak olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Papilödem izlenen hastamızda subependimal dev hücreli astrositom (SEGA) ve buna bağlı kafa içi basınç artışı sendromu vardı.

Tüberoskleroz kompleksinde karakteristik kalp bulgusu rabdomiyomlar olup, bu tümörler genellikle çoklu lezyonlar biçiminde ortaya çıkan iyi huylu tümörlerdir (13). Kardiyak rabdomiyomlar tipik olarak intrauterin dönemde gelişir ve genellikle prenatal USG ile saptanır (6). Bunlar çoğunlukla belirti vermez ya da yenidoğan

Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri ve başvuru anındaki bulguları

Hasta no	Yaş (y) /Cinsiyet	Yakınma başlangıç yaşı (yıl)	Başvuru yakınması	İlk FB'da göz bulguları	İlk başvuruda böbrek USG	İlk başvuruda beyin MRG
1	2,4/Erkek	0,25	Nöbet	Normal	Normal	K.tuber+s.nodül
2	7,1/Kız	0,1	Hipopigmente lekeler	Retinal hamartom	Normal	K.tuber+s.nodül
3	8,1/Kız	0,3	Nöbet	Normal	Normal	K.tuber+s.nodül
4	7,5/Kız	7	Nöbet	Normal	Normal	K.tuber+s.nodül
5	7/Erkek	2	Nöbet	Retinal hamartom	Normal	K.tuber+s.nodül
6	2/Erkek	0,25	Nöbet	Normal	Normal	K.tuber+s.nodül
7	2/Erkek	0,8	Nöbet	Normal	Normal	Normal
8	5,5/Erkek	0,3	Nöbet	Retinal hamartom	Renal kist	K.tuber+s.nodül
9	2,8/Erkek	0,9	Nöbet	Normal	Normal	Normal
10	2/Erkek	0,25	Nöbet	Normal	Normal	K.tuber+s.nodül
11	7,3/Erkek	5,1	Nöbet	Papil ödem	Normal	SEGA
12	17/Kız	1,5	Hipopigmente lekeler	Normal	Normal	K.tuber+s.nodül
13	8/Kız	1	Nöbet	Retinal hamartom	Normal	K.tuber+s.nodül
14	5,8/Erkek	0,25	Nöbet	Normal	Anjiomiyolipom	K.tuber+s.nodül
15	1/Kız	0,5	Nöbet	Normal	Normal	K.tuber+s.nodül
16	2,6/Kız	1	Nöbet	Retinal hamartom	Normal	K.tuber+s.nodül
17	6/Erkek	3	Nöbet	hamartom	Normal	K.tuber+s.nodül
18	5,7/Kız	1	Nöbet	Normal	Normal	Normal
19	8,5/Kız	1	Nöbet	Normal	Normal	K.tuber+s.nodül
20	11/Kız	6,5	Hipopigmente lekeler	Normal	Normal	K.tuber+s.nodül

FB: fizik bakı, k.tuber: kortikal tuber, s.nodül: subependimal nodül

ve süt çocukluğu döneminde belirti verebilirler (8, 12, 13). Belirti vermiş olanlarda dahil hepsi kendiliğinden geriler (14). Olgularımızın hiçbirinde kardiyak rabdomyom saptanmadı. Bu durum merkezimizde pediatrik kardiyoloji ünitesi olmadığından belirti vermiş rabdomyomların merkezimize sevk edilmemesi ve olgularımızda klinik kardiyak bulgu olmaması nedeniyle, başlangıçta değil izlemde kardiyak inceleme yapılmış olması nedeniyle, kendiliğinden gerileme olmuş olma olasılığına bağlandı. Rabdomyomlar ileti sistemini tuttuğunda hayat boyu izlenen Wolf-Parkinson-White sendromu adıyla tanımlanan aritmi gözlenebilir (10, 13, 14). Olgularımızın tümünde EKG normaldi.

Tüberoskleroz kompleksinde böbrek lezyonları sık olup, görülme sıklığı yaş ilerledikçe artar. Anjiomiyolipomlar en sık görülen böbrek lezyonları olup, histolojik olarak klasik veya epitelooid tipte olabilirler. Klasik tip yerel invazyon ile ayırt edilirken, epitelooid tip ise yerel ya da uzak metastazlar ile ayırt edilen malin transformasyon gösterebilmektedir. Daha az sıklıkta böbrek kistleri, lenfanjiom ve böbrek hücreli karsinom görülmektedir.

Böbrek lezyonu olanlarda renin bağımlı hipertansiyon görülebilir. Nadiren kronik böbrek yetmezliği gelişebilir (15, 16). TSC2 geni otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (PKBH) genine yakın olduğundan, bu hastalarda PKBH'lığı da görülebilir (17). Olgularımızın başvuru sırasındaki böbrek ultrasonografileri 18 olguda normal iken, bir olguda basit böbrek kistleri ve bir olguda ise milimetrik anjiomiyolipom saptandı. Kontrol USG'de ise üç hastada böbrekte kistik hastalık, üç hastada böbrekte anjiomiyolipom, bir hastada ise böbrek kisti ve anjiomiyolipom saptandı. Hastalarımızın henüz izlem süreleri kısa olduğundan böbrek tutulumunun ileriki dönemlerde artacağını düşünüyoruz.

Tüberosklerozda görülen merkezi sinir sistemi lezyonları; gliyonöronal hamartomalar ya da diğer adıyla kortikal tüberler, beyaz cevher heterotopileri (displastik ya da demyelinizan beyaz cevher lezyonları), subependimal nodüller ve SEGA'dır (18, 19). Kortikal tüberler anormal glial, nöronal hücreler ve astrositozis ile ayırt edilen hamartomatöz lezyonlar olarak kabul edilmektedir. Hastaların %80-90'nın da görülmekte, boyut ve

Tablo 4. Nöbet tipi, EEG bulguları, ilk kullanılan antiepileptik ilaç ve sirolimus kullanımı ile nöbet ilişkisi

Hasta no	Nöbet tipi	İlk EEG	İlk başlanan antiepileptik ilaç	Sirolimus	Sirolimus sonrası nöbet sıklığı
1	İnfantil spasm	Hipsaritmi	Vigabatrin	-	-
2	Nöbet yok	Normal	-	Aldı	-
3	İnfantil spasm	Hipsaritmi	Vigabatrin	-	-
4	Parsiyel nöbet	Fokal epileptik bozukluk	Karbamazepin	-	-
5	Nöbet yok	Normal	-	-	-
6	İnfantil spasm	Hipsaritmi	Vigabatrin	Aldı	Artma
7	Parsiyel nöbet	Normal	Sodyum valproat	-	-
8	Birden fazla nöbet tipi	Multifokal epileptik bozukluk	Sodyum valproat	Aldı	Nöbetsiz
9	Birden fazla nöbet tipi	Multifokal epileptik bozukluk	Fenobarbital	-	-
10	İnfantil spasm	Hipsaritmi	Vigabatrin	Aldı	Değişiklik yok
11	Parsiyel nöbet	Normal	Levetirasetam	Aldı	Artma
12	Parsiyel nöbet	Normal	Sodyum valproat	-	-
13	Birden fazla nöbet tipi	Multifokal epileptik bozukluk	Levetirasetam	-	-
14	İnfantil spasm	Hipsaritmi	Vigabatrin	Aldı	Değişiklik yok
15	İnfantil spasm	Hipsaritmi	Vigabatrin	-	-
16	İnfantil spasm	Hipsaritmi	Vigabatrin	Aldı	Değişiklik yok
17	Parsiyel nöbet	Normal	Levetirasetam	-	-
18	Parsiyel nöbet	Fokal epileptik bozukluk	Levetirasetam	-	-
19	Parsiyel nöbet	Normal	Sodyum valproat	Aldı	%25 oranında azalma
20	Nöbet yok	Fokal epileptik bozukluk	-	Aldı	-

sayılarının ise klinikle ilişkisiz olduğu düşünülür. En sık frontal ve temporal alanlarda yerleşirler ve epilepsi ve davranışsal sorunlardan sorumlu oldukları düşünülür. Diğer tüberoskleroz kompleksi ilişkili lezyonlardan farklı olarak, postnatal yeni tüber oluşmaz. Tüberlerden neoplastik transformasyon görülmez ve tüberler zamanla kalsifiye olurlar (18, 20, 21, 22). Subependimal nodüller fetal hayatta oluşan, lateral ventrikül ve üçüncü ventrikül yüzeyinde yerleşmiş, 1 cm'den küçük oluşumlardır. Histolojik olarak ince bir ependimal hücre katmanı ile çevrilmiş ve damarlanması yoğun, astrosit içeren hamartomatöz oluşumlardır. Epilepsi ve davranışsal sorunlar ile ilişkisiz oldukları kabul edilmektedir. Tüberoskleroz kompleksli olguların %80-90'ında görülmektedir (18, 20, 21, 22). Subependimal dev hücreli tümör olguların %10-15'in de ve sıklıkla ilk 20 yılda görülmektedir. Olguların ancak %6-9'u belirti vermektedir (1, 19, 23). Hastalarımızın başvuru sırasındaki beyin MRG'leri üç hastada normal iken diğer hastalarda kortikal tüberler ve supependimal nodüller saptandı. Bir hastada ise kortikal tüberler ve supependimal nodüllerin yanında dev hücreli astrositom görüldü.

Tüberoskleroz kompleksinde nöbetler en sık başvuru nedeni ve en sık izlenen medikal sorunlardır. Hastaların %75-90'ında epilepsi gelişmektedir (10, 24). Nöbetle başvuranların %60'ı ise ilk bir yaşta nöbet ile gelmektedir (8, 25) Chu-Shore ve ark. (25), tek nöbeti olan 248 tüberoskleroz kompleksli olgunun 246'sında (%99) epilepsi geliştiğini bildirmişlerdir. İlk tanı anında en sık görülen nöbet infantil spasm olup, olguların %36-69'unda görülmektedir (26). Diğer taraftan, infantil spasm tanısı ile izlenen olguların da yaklaşık %25'inin tüberoskleroz kompleksi olduğu gösterilmiştir (27). Basit parsiyel, kompleks parsiyel ve ikincil jeneralize gibi diğer nöbet tipleride görülmektedir (25). Ülkemizden yapılan bir çalışmada tüberoskleroz kompleksi tanılı hastalarda nöbet başlama yaşının üç gün ile 2,5 yaş arasında değiştiği, %76 olgunun bir yaş ve altında olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada en sık nöbet tipinin %95 oranında kısmi nöbet olduğu, %38 infantil spasm ve status epileptikus izlendiği belirtilmiştir (28). Literatüre benzer biçimde olgularımızın %85'inde nöbet gözlemlendi. İnfantil spasm ise olgularımızın %41'inin ilk nöbet tipi idi. Aynı tarihler arasında izlediğimiz in-

Tablo 5. Bin dokuz yüz doksan sekiz ve 2012 tanı ölçütlerine göre olguların tanıları

Hasta no	1998 tanı ölçütlerine göre tanı	2012 tanı ölçütlerine göre tanı
1	Kesin	Kesin
2	Kesin	Kesin
3	Kesin	Kesin
4	Kesin	Kesin
5	Kesin	Kesin
6	Kesin	Kesin
7	Olası	Olası
8	Kesin	Kesin
9	Olası	Olası
10	Kesin	Kesin
11	Kesin	Kesin
12	Kesin	Kesin
13	Kesin	Kesin
14	Kesin	Kesin
15	Kesin	Kesin
16	Kesin	Kesin
17	Kesin	Kesin
18	Yüksek olasılıklı	Olası
19	Kesin	Kesin
20	Kesin	Kesin

fanil spasmlı olgularımızın ise 7/40'ında (%17,5) tüberoskleroz kompleksi saptandı. Olgularımızın %41'inde parsiyel nöbet, %17,5'inde ise birden fazla nöbet tipi gözlemlendi. Tüberoskleroz kompleksi olgularının yaklaşık %75'inde EEG bozukluğu izlenmektedir. Bunlar sırasıyla fokal ya da multifokal deşarjlar (%48), hipsaritmi (%19) ve jeneralize diken-dalga aktivitesi (%8) biçimindedir (25, 27). Çalışmamızda hastaların ilk EEG'sinde hipsaritmi (%41), fokal epileptik bozukluk (%17,5), ve multifokal epileptik bozukluk (%17,5) saptandı. Hastalardan %41'inin ise ilk EEG'si normaldi. Epileptik nöbetler tüberoskleroz kompleksinin en sık bulgusu olmasına karşın major tanı ölçütü olarak kabul edilmez (7, 8). Epilepsi tedavisinde klasik epilepsi tedavi kurallarına uygun davranılır (25, 26). İnfantil spasm tedavisinde klasik olarak ilk seçenek adrenokortikotropik hormon (ACTH) iken, tüberoskleroz kompleksli infantil spasmlı olgularda ilk seçenek vigabatrindir (29). İnfantil spasmlı olan tüberoskleroz kompleksli olgularımızın hepsine ilk önce vigabatrin başlandığı, spasmları kontrol altına

alınamayan iki hastaya ACTH tedavisi verildiği saptandı. İnfantil spasm dışı nöbetleri olan dört hastaya valproik asit, bir hastaya karbamazepin, dört hastaya levitiresetam ve bir hastaya fenobarbitalin ilk antiepileptik olarak başlandığı görüldü. Halen epileptik nöbetleri devam eden 10 hastanın politerapi ile izlendiği saptandı.

Toplum tabanlı çalışmalarda, tüberoskleroz kompleksi tanımlı hastaların %44-65 oranında bilişsel işlevlerinde gerilik gözlenmektedir (8, 24). İnfantil spasm yada dirençli nöbetleri olanlarda daha sık bilişsel işlevlerinde bozukluk izlenmektedir (24). Tüberoskleroz kompleksi tanımlı 61 hastada yapılan bir çalışmada, glionöronal hamartomların sayısından daha çok glionöronal hamartomların kapladığı alanın, toplam beyin hacmine oranının bilişsel işlevlerin belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (30). Toplam sekiz hastamıza zeka testi uygulandı; iki hastada hafif, üç hastada orta veya ağır zeka geriliği saptandı. Denver Gelişim testi uygulanan sekiz hastanın yedisinin anormal olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda glionöronal hamartomlar ile bilişsel işlevler, hastaların aynı yaşlarda çekilmiş MRG'leri olmadığından karşılaştırılmadı.

Otistik davranış bozuklukları tüberoskleroz kompleksi tanımlı hastalarda sık izlenen sorunlardır. Değişik serilerde davranış sorunları %40-90 arasında bildirilmiştir. Zeka geriliği olan ya da dirençli nöbetleri olan hastalarda bu sorunlar daha belirgindir (31). Bazı çalışmalar temporal yerleşimli glionöronal hamartomlarla otistik bulguların ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (32). Buna karşın bazı başka çalışmalar ise glionöronal hamartomların sayı ve yerleşimi ile otistik bulguların ilişkisiz olduğunu bildirmişlerdir (33). Çalışmamızda olguların %30'unda otistik bulguların olduğu izlendi.

Tüberoskleroz kompleksinde hamartin ve tüberin kompleksinin işlevi bozulmakta ve mTOR sinyal yolundaki baskılayıcı etkisi bozulduğu için klinik bulgular ortaya çıkmaktadır (1, 2). mTOR katabolik ve anabolik metabolizmalar arasında anahtar işlevi olan bir kinazdır (34). Klasik olarak mTOR baskılayıcılarının kanserli hastalarda güvenilirlikleri ve etkinlikleri kanıtlanmıştır (33). Seçilmiş tüberoskleroz kompleksli olgularda, mTOR baskılayıcıları SEGA'lerde, kardiyak rabdomyom ya da anjiomyolipomlarda yeni yeni kullanılmaktadır (36). Vigabatrin, gamma aminobütirik asit transaminazın (GABA-T) doza bağlı enzim baskılayıcısıdır. Etkisini GABA düzeyini artırarak göstermektedir. Özellikle tüberosklerozlu olan infantil spasm olgularında etkilidir (29, 37). Tüberoskleroz kompleksi olan olgularda parsiyel nöbetlerde de etkili ol-

duğu gösterilmiştir (38). Neden tüberoskleroz kompleksli infantil spasmlarda çok etkili olduğu ise aydınlatılmış değildir. Ancak vigabatrinin tüberoskleroz modeli oluşturulmuş farelerde parsiyel mTOR baskılayıcısı olduğu gösterilmiştir (39). Bu özellik vigabatrinin tüberoskleroz kompleksine bağlı epilepside neden daha etkili olduğunu açıklayabilir. Yine bazı yeni çalışmalarda dirençli epilepsisi olan tüberoskleroz kompleksli olgularda bir mTOR baskılayıcısı olan everolimus'un etkinliği incelenmiş ve altı olgunun dördünde nöbet sıklığının azaldığı gösterilmiştir (40). Everolimus ya da sirolimus tedavisi alan dirençli epilepsisi olan yedi tüberoskleroz kompleksli olgunun incelendiği başka bir çalışmada, mTOR baskılayıcılarının dirençli epilepside etkili oldukları bildirilmektedir (41). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 86 tüberosklerozis kompleks tanılı olgudan, yedisine değişik nedenlerle rapamisin verildiği, bu olguların beşinde dirençli nöbetler olduğu ve altı aylık tedavi sonrası olguların tümünün nöbetsiz olduğu bildirilmiştir (42). Hastalarımızın %45'ine SEGA ya da anjiomiyolipomları nedeniyle sirolimus tedavisi verildi. Bu olguların 7/9'unda aynı zamanda epileptik nöbetlerin olduğu saptandı. Sirolimus alan olguların ise nöbet sıklığında belirgin değişiklik gözlenmedi.

İki bin on iki yılında Uluslararası Tüberosklerozis Kompleks Konsensus Grubu tarafından yeniden belirlenen tanı ölçütlerinin 1998 tanı ölçütlerinden farkı, genetik sonuçların tanı ölçütleri içine alınmış olması ve tanı gruplarının üçden (kesin, yüksek olasılıklı ve düşük olasılıklı), ikiye düşmesidir (kesin, olası) (Tablo 1, 2) (7, 8). Çalışmamızda kesin tanı alan olguların tanısı değişmezken olası ve yüksek olasılıklı tanı ile izlenen olguların 2012 kriterlerine göre tümünün olası tanı grubuna kaydığı izlendi. Olgularımızdan 2012 ölçütlerine göre olası tüberoskleroz tanısı alanlara moleküler genetik inceleme planlandı.

Sonuç olarak, hastalarımızın belirti ve bulgularının literatür ile uyumlu olduğu gözlemlendi. İki bin on iki tanı ölçütlerine göre olgularımızın tanılarında belirgin değişiklik olmadı. Olası tüberoskleroz kompleksi olarak izlenmekte olan olgulardan moleküler genetik inceleme planlandı. Sirolimus tedavisinin olgularımızın nöbet sıklığı üzerine belirgin bir etkisi olmadığı gözlemlendi. Geniş çaplı çok merkezli ileriye dönük çalışmalar ile mTOR baskılayıcılarının tüberoskleroz kompleksi tanılı epileptik çocuklarda etkinliği belirlenebilecektir.

Etik Komite Onayı: Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı etik komite onayı alınmamıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı hastaların ailelerinden alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - İ.E.; Tasarım - İ.E.; Denetleme - İ.E.; Kaynaklar - İ.E., N.Y., A.E., O.A.; Malzemeler - İ.E., T.S., S.S., A.E., N.Y.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - İ.E., S.Ş., Ş.D., T.S.; Analiz ve/veya yorum - İ.E.; Literatür taraması - İ.E., T.Ş., S.Ş.; Yazıyı yazan - İ.E.; Eleştirel İnceleme - İ.E., N.Y.

Teşekkür: Bu çalışmanın yapılması konusundaki değerli katkıları nedeniyle Sayın Prof. Dr. Faik Sarıalioğlu'na teşekkür ediyoruz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was not received due to the retrospective nature of this study.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the parents of the patients who participated in this study.

Author Contributions: Concept - İ.E.; Design - İ.E.; Supervision - İ.E.; Funding - İ.E., N.Y., A.E., O.A.; Materials - İ.E., T.S., S.S., A.E., N.Y.; Data Collection and/or Processing - İ.E., S.Ş., Ş.D., T.S.; Analiz ve/veya yorum / Analysis and/or Interpretation - İ.E.; Literature Review - İ.E., T.Ş., S.Ş.; Writer - İ.E.; Critical Review - İ.E., N.Y.

Acknowledgements: Authors would like to thank Prof. Faik Sarıalioğlu for his valuable contributions to this study.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Hallett L, Foster T, Liu Z, et al. Burden of disease and unmet needs in tuberous sclerosis complex with neurological manifestations: systematic review. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1571-83. [\[CrossRef\]](#)
2. Schwartz RA, Fernández G, Kotulska K, Jóźwiak S. Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 189-202. [\[CrossRef\]](#)
3. Northrup H, Krueger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 243-54. [\[CrossRef\]](#)

4. Northrup H, Wheless JW, Bertin TK, Lewis RA. Variability of expression in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 1993; 30: 41-3. [\[CrossRef\]](#)
5. Roach E, Gomez M, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998;13: 624-8. [\[CrossRef\]](#)
6. Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 243-54. [\[CrossRef\]](#)
7. Anlar B, Bayoğlu BU, Yalaz K. DENVER II gelişimsel tarama testi "Türk Çocuklarına Uyarlanması ve Standardizasyonu". Gelişimsel Çocuk Nörolojisi Derneği, Ankara, 2009: 5-6.
8. Volkmar FR, McPartland JC. From Kanner to DSM-5: Autism as an evolving diagnostic concept. *Annu Rev Clin Psychol* 2014; 10: 193-212.. [\[CrossRef\]](#)
9. Smalley SL, Burger F, Smith M. Phenotypic variation of tuberous sclerosis in a single extended kindred. *J Med Genet* 1994; 31: 761-5. [\[CrossRef\]](#)
10. Yates JR, Maclean C, Higgins JN, et al. The Tuberous Sclerosis 2000 Study: presentation, initial assessments and implications for diagnosis and management. *Arch Dis Child* 2011; 96: 1020-5. [\[CrossRef\]](#)
11. Webb DW, Clarke A, Fryer A, Osborne JP. The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study. *Br J Dermatol* 1996; 135: 1-5. [\[CrossRef\]](#)
12. Rowley SA, O'Callaghan FJ, Osborne JP. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 420-3. [\[CrossRef\]](#)
13. Józwiak S, Domańska-Pakieła D, Kwiatkowski DJ, Kotulska K. Multiple cardiac rhabdomyomas as a sole symptom of tuberous sclerosis complex: case report with molecular confirmation. *J Child Neurol* 2005; 20: 988-9. [\[CrossRef\]](#)
14. Webb DW, Thomas RD, Osborne JP. Cardiac rhabdomyomas and their association with tuberous sclerosis. *Arch Dis Child* 1993; 68: 367-70. [\[CrossRef\]](#)
15. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJ, Halpern EF, Thiele EA. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int* 2006; 70: 1777-82. [\[CrossRef\]](#)
16. Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 2002; 168: 1315-25. [\[CrossRef\]](#)
17. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 64-80. [\[CrossRef\]](#)
18. Mizuguchi M, Takashima S. Neuropathology of tuberous sclerosis. *Brain Dev* 2001; 23: 508-15. [\[CrossRef\]](#)
19. Goh S, Butler W, Thiele EA. Subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2004; 63: 1457-61. [\[CrossRef\]](#)
20. Altman NR, Purser RK, Post MJ. Tuberous sclerosis: characteristics at CT and MR imaging. *Radiology* 1988; 167:527-32. [\[CrossRef\]](#)
21. Kingsley DP, Kendall BE, Fitz CR. Tuberous sclerosis: a clinicoradiological evaluation of 110 cases with particular reference to atypical presentation. *Neuroradiology* 1986; 28: 38-46. [\[CrossRef\]](#)
22. Goodman M, Lamm SH, Engel A, Shepherd CW, Houser OW, Gomez MR. Cortical tuber count: a biomarker indicating neurologic severity of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 1997; 12: 85-90. [\[CrossRef\]](#)
23. Nishio S, Morioka T, Suzuki S, Kira R, Mihara F, Fukui M. Subependymal giant cell astrocytoma: clinical and neuroimaging features of four cases. *J Clin Neurosci* 2001; 8: 31-4. [\[CrossRef\]](#)
24. Joinson C, O'Callaghan FJ, Osborne JP, et al. Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex. *Psychol Med* 2003; 33: 335-44. [\[CrossRef\]](#)
25. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010; 51: 1236-41. [\[CrossRef\]](#)
26. Riikonen R, Simell O. Tuberous sclerosis and infantile spasms. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32: 203-9. [\[CrossRef\]](#)
27. Westmoreland BF. The electroencephalogram in tuberous sclerosis. In: Gomez MR, Sampson JR, Whittemore VH, (eds). Tuberous sclerosis complex: developmental perspectives in psychiatry. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1999. p.63
28. Saltık S, Karatoprak YE, Taşel B. Tüberoskleroz kompleksi tanılı hastalarda epilepsinin özellikleri ve klinik seyri. *Turk Arch Ped* 2013; 123-30.
29. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, et al. Infantile spasms: a US consensus report. *Epilepsia* 2010; 51: 2175-89. [\[CrossRef\]](#)
30. Jansen FE, Vincken KL, Algra A, et al. Cognitive impairment in tuberous sclerosis complex is a multifactorial condition. *Neurology* 2008; 70: 916-23. [\[CrossRef\]](#)
31. Kopp CM, Muzykewicz DA, Staley BA, et al. Behavior problems in children with tuberous sclerosis complex and parental stress. *Epilepsy Behav* 2008; 13: 505-10. [\[CrossRef\]](#)
32. Bolton PF, Park RJ, Higgins JN, et al. Neuro-epileptic determinants of autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Brain* 2002; 125: 1247-55. [\[CrossRef\]](#)
33. Walz NC, Byars AW, Egelhoff JC, Franz DN. Supratentorial tuber location and autism in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2002; 17: 830-2. [\[CrossRef\]](#)
34. Faivre S, Kroemer G, Raymond E. Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents. *Nat Rev* 2006; 5: 671- 8. [\[CrossRef\]](#)
35. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of sirolimus kinase inhibitor, in pati-

- ents with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 909-18. [\[CrossRef\]](#)
36. Kohrman MH. Emerging treatments in the management of tuberous sclerosis complex. *Pediatr Neurol* 2012; 46: 267-75. [\[CrossRef\]](#)
 37. Hsieh DT, Jennesson MM, Thiele EA. Epileptic spasms in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Res* 2013; 106: 200-10. [\[CrossRef\]](#)
 38. Friedman D, Bogner M, Parker-Menzer K, Devinsky O. Vigabatrin for partial-onset seizure treatment in patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2013; 27: 118-20. [\[CrossRef\]](#)
 39. Zhang B, McDaniel SS, Rensing NR, Wong M. Vigabatrin inhibits seizures and mTOR pathway activation in a mouse model of tuberous sclerosis complex. *PLoS ONE* 2013; 8: e57445. [\[CrossRef\]](#)
 40. Wiegand G, May TW, Ostertag P, Boor R, Stephani U, Franz DN. Everolimus in tuberous sclerosis patients with intractable epilepsy: a treatment option? *Eur J Paediatr Neurol* 2013; 17: 631-8. [\[CrossRef\]](#)
 41. Cardamone M, Flanagan D, Mowat D, Kennedy SE, Chopra M, Lawson JA. Mammalian target of rapamycin inhibitors for intractable epilepsy and subependymal giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *J Pediatr* 2014; 164: 1195-200. [\[CrossRef\]](#)
 42. Canpolat M, Per H, Gumus H, et al. Rapamycin has a beneficial effect on controlling epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: results of 7 children from a cohort of 86. *Childs Nerv Syst* 2014; 30: 227-40. [\[CrossRef\]](#)