



# Tuberoskleroz tanılı çocuklarda görülen tümörlerin değerlendirilmesi: tek merkez deneyimi

Assessment of tumors in children with tuberous sclerosis: a single centre's experience

Suna Emir<sup>1</sup>, Şadan Hacısalihoğlu<sup>1</sup>, Derya Özyörük<sup>1</sup>, Filiz Ekici<sup>2</sup>, Aydan Değerliyurt<sup>3</sup>, Alev Güven<sup>3</sup>, İlker Çetin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

## Öz

**Amaç:** Tuberosklerozda TSC-1 (9q34) ve TSC-2 (16p13.3) tümör baskılayıcı genlerindeki genetik mutasyon sonucu mTOR yolağında aşırı etkinlik olur. Buna bağlı anormal hücre çoğalması ve farklılaşması tümör oluşumundan sorumludur. Bu çalışmada tuberoskleroz tanısı ile izlenen hastalarımızın klinik bulgularının ve bu hastalarda görülen tümörlerin özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Kliniğimizde tuberoskleroz tanısı ile izlenen 36 hastanın yaş, cinsiyet, tanı yaşı, izlem süresi, aile öyküsü, tutulum yeri, klinik bulguları, tümör varlığı, tedavi bilgileri kaydedilerek geriye dönük olarak incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 36 hastanın 18'i erkek, 18'i kızdı. Ortanca tanı yaşları altı yaş (2 gün-17 yaş) olarak saptandı. Otuz hastada başvuruda (%83) hipomelanotik maküller, 28'inde (%78) herhangi bir nöbet şekli, 11 hastada (%31) aile öyküsü vardı. İncelenen yedi hastada subependimal dev hücreli astrositom, 21 hastada anjiomyolipom, 11 hastada kardiyak rabdomyom ve bir hastada retroperitoneal böbrek dışı hamartom saptandı. İki hastada kardiyak rabdomyom için Everolimus (mTOR baskılayıcı) kullanıldı.

**Çıkarımlar:** Tuberoskleroz çok sayıda sistemi tutan, benin tümörler ve nörolojik bozuklukların eşlik ettiği bir hastalıktır. Tuberoskleroza bağlı böbrekte anjiomyolipom, kardiyak rabdomyom ve subependimal dev hücreli astrositomlar görülmektedir. mTOR yolağının aşırı etkinliğinden kaynaklandığı düşünülen bu tümörlere yönelik mTOR baskılayıcı sirolimus, everolimus gibi ilaçlar son yıllarda artan oranda tedavide kullanılmaktadır. Bu hastalarda mTOR baskılayıcı ilaç tedavisi, süresi, dozu halen tartışmalıdır. (Türk Pediatri Ars 2017; 52: 30-4)

**Anahtar Kelimeler:** Anjiomyolipom, dev hücreli astrositom, mTOR baskılayıcı ilaçlar, subependimal, tuberoskleroz, tümör

## Abstract

**Aim:** As a result of mutations in TSC1 (9q34) and TSC2 (16p13.3) tumor suppressor genes, the mammalian target of the rapamycin (mTOR) signaling pathway is overactivated in patients with tuberous sclerosis. Abnormal cell proliferation and differentiation is responsible for the growth several different tumors. The aim of this study was to review tumors in our patients with tuberous sclerosis.

**Material and Methods:** Thirty-six patients with tuberous sclerosis were reviewed retrospectively in terms of age, sex, family history, clinical findings, presence of tumors, and treatments.

**Results:** Our study included 36 patients (18/18:M/F) aged between two days and 17 years with a median age of 6 years. There were hypopigmented spots in 30 patients, seizures in 28 patients, and a family history in 11 patients. Tumors related to tuberous sclerosis were renal angiomyolipomas in 21 patients, cardiac rhabdomyomas in 11, subependymal giant cell astrocytomas in seven, and non renal hamartoma in one patient. Everolimus treatment was used in only two patients because of hemodynamic instability.

**Conclusions:** Tuberous sclerosis is a multisystemic disease characterized by the presence of various benign tumors and neurologic disorders. Renal angiomyolipomas, cardiac rhabdomyomas, and subependymal giant cell astrocytomas are commonly observed in patients with tuberous sclerosis. mTOR inhibitors such as everolimus and sirolimus have been increasingly used in the treatment of these tumors. However, the duration and optimal dose of mTOR inhibitors is still controversial and should be used in selected cases. (Türk Pediatri Ars 2017; 52: 30-4)

**Keywords:** Anjiomyolipoma, rhabdomyoma, subependymal giant cell astrocytoma, tuberous sclerosis, tumor

## Giriş

Tuberoskleroz kompleksi (TSK), beyin, retina, böbrekler, kalp, deri ve akciğer gibi birçok organı etkileyebilen bir hastalıktır. Kalıtımı otozomal baskın olan tuberosk-

lerozda TSC1 (Tuberous sclerosis complex 1) ve TSC2 (Tuberous sclerosis complex 2) genlerindeki mutasyonlar sonucu bu genlerin ürünü olan hamartin ve tuberin proteinleri etkilenir. Bu proteinler hücre çoğalması ve farklılaşmasını düzenleyen mTOR yolağını baskılar.

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Suna Emir E-posta / E-mail: sunaemir@yahoo.com

**Geliş Tarihi / Received:** 20.04.2016 **Kabul Tarihi / Accepted:** 02.11.2016

©Telif Hakkı 2017 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine [www.turkpediatriarsivi.com](http://www.turkpediatriarsivi.com) web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2017 by Turkish Pediatric Association - Available online at [www.turkpediatriarsivi.com](http://www.turkpediatriarsivi.com)

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.4309

Hamartin ve tuberin proteinlerinin eksikliğine bağlı mTOR yolu etkinleşir. Bunun sonucu; tümör baskılanması, hücre çoğalması ve farklılaşması bozulur (1, 2). Bu iki gen için 9q34 (TSC1) ve 16p13 (TSC2) lokusları belirlenmiştir (3). Sonuçta pek çok sistemde oluşan hamartomlar hastalığın özelliğini oluşturur. Beyinde gelişen subependimal dev hücreli astrositom (SEDA), böbrekte angiomyolipomlar ve kalpte rabdomiyomlar klinik belirtilere yol açabilen tümörlerdir. Bu geriye dönük çalışmada; kliniğimizde izlenen tuberosklerozlu hastaların klinik bulgularının ve görülen tümörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntemler

Hastanemiz Çocuk Onkoloji Kliniği'nde 2005-2015 tarihleri arasında tuberoskleroz tanısı ile izlenen toplam 36 hasta çalışmaya alındı. Sağlık Bakanlığı Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11.4.2016 tarihinde 2016/034 sayılı etik kurul onayı alındı. Çalışmaya alınan hastaların kayıtlarını geriye dönük incelenerek yaş, cinsiyet, tutulum yeri, aile öyküsü, görüntüleme bulguları, tümör varlığı kaydedildi. Tanı 2012 yılında tekrar güncellenen uluslararası tuberoskleroz kompleksi (TSK) tanı ölçütlerine göre belirlendi (Tablo 1) (4).

### İstatistik çözümlene

Dosyalardan elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences 15,0 for Windows (SPSS Inc.; Chicago, IL, ABD) programına yüklendi. Tuberoskleroz hastalarının bulgularına göre gruplandırılması, yüzdeleri ve farklılıkları incelendi.

### Bulgular

Çalışmadaki 36 hastanın 18'i erkek (%50) ve 18'i de kız (%50) idi. Ortanca tanı yaşları altı yaş (2 gün-17 yaş) olarak saptandı. Bir yaş içinde tanı alan hasta sayısı 23 (%64) idi. On bir hastanın aile öyküsünde TSK vardı. Olguların 23'ünde zeka geriliği (MMR) saptandı. Otuz hastada (%83) en sık başvuru nedeni cilt lezyonları idi. Bu lezyonlar arasında 19 hastada yüzde angiofibrom (adenoma sebaceum), 10 hastada "shagreen" lekesi vardı. Otuz bir hastada beyin tutulumu saptandı. En sık bulgu subependimal periventriküler nodüllerdi. On altı hastada kortikal tüberler vardı. Yedi hastada radyoloji bulguları subependimal dev hücreli astrositom olarak yorumlandı (Resim 1). Subependimal dev hücreli astrositom saptanan yedi hastanın ortalama tanı yaşı 6,5 yaş; üçü kız, dördü erkek cinsiyetteydi. Altı hasta nöbetle başvururken bunlardan birinde infantil spazm saptan-

**Tablo 1. Tuberoskleroz tanı ölçütleri (2012)**

MAJOR ÖLÇÜTLER	MİNOR ÖLÇÜTLER
Kortikal tüberler	Böbrek kaynaklı olmayan hamartom
Subependimal nodüller	Konfeti benzeri deri lezyonları
Hipomelanositik makül (en az 3 ya da daha fazla sayıda ve 5 mm'den büyük)	Çok sayıda böbrek kisti
"Shagreen" lekesi	Retinada hipopigmente yama
Yüzde angiofibrom (üçten fazla)	
Ungal ve periungal fibromlar	
Retinal hamartomlar	
Kalpte rabdomiyom	
Akciğerde lenfanjiyomatosis	
Böbrekte angiomyolipom (ikiden fazla)	
Kesin tanı: 2 major ya da 1 major+2>minör ölçüt	
Olası tanı: 1 major ya da >2 minor ölçüt	

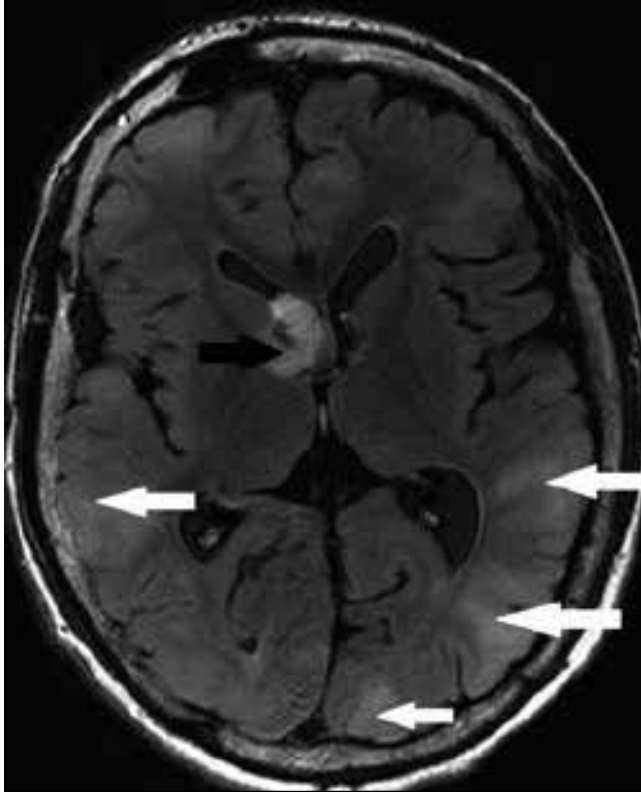
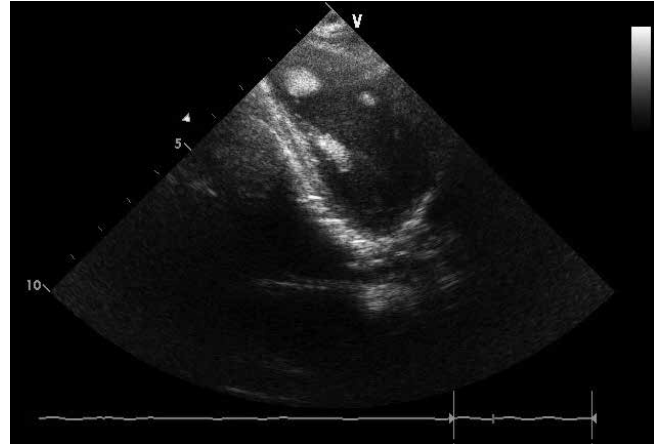
**Tablo 2. Tuberoskleroz tanılı hastaların özellikleri**

Hasta sayısı (n)	36
Yaş (ortanca, aralık)	6 (0-17)
Cinsiyet (E/K)	18/18
Başvuru bulguları (n)	
epilepsi	28 (%78) (5 infantil spazm)
prenatal	4
Tanı yaşı (ortanca, aralık)	6 yaş (2 gün-17 yaş)
Aile öyküsü	11 (%31)
Cilt bulguları (n)	
Hipomelanositik maküller	30
"Shagreen" lekesi	10
Yüzde angiofibrom	19
Beyin bulguları (n)	31 (23 hasta MMR)
Subependimal nodüller	27
Kortikal tüber	16
SEDA	7
Kalp tutulumu (n)	11
Böbrek tutulumu (n)	28
MMR: mental motor retardasyon; SEDA: subependimal dev hücreli astrositom	

di. Bir hastada hidrocefali gelişmesi nedeniyle tümör çıkarıldı ve ventriküloperitoneal şant cerrahisi uygulandı. Bir hastada radyolojik olarak SEDA olarak tanımlanan kitlenin büyümesi nedeniyle everolimus başlandı

**Tablo 3. Tuberoskleroz tanılı hastalarda görülen tümörlerin özellikleri**

Tümör tipi	Sayı
Subependimal dev hücreli astrositom	7
Tedavi	
İzlem	5
Cerrahi (şant+tümör çıkarılması)	1
Everolimus	1
Böbrek angiomyolipomu	28
Tedavi	
İzlem	27
Nefrektomi	1
Kardiyak rabdomyom	11
Belirtisiz	5
Üfürüm	3
Siyanoz	2
Aritmi	1
Tedavi	
Cerrahi	2
Everolimus	2
Kendiliğinden gerileme	7

**Resim 1. Manyetik rezonans görüntülemelerde kortikal tuberler ve subependimal dev hücreli astrositom****Resim 2. Multiple kardiyak rabdomyomların ekokardiyografik görüntüsü**

(Tablo 3). Bu hasta yenidoğan döneminde de kardiyak rabdomyom nedeniyle everolimus kullanmıştı. Tedaviye uyumsuzluk nedeniyle üç ay sonra everolimus kesildi. Kitle boyutlarında değişiklik olmadan izlendi.

Yirmi bir hastada (%58) böbrekte anjiomyolipom (AML), 10 hastada (%28) böbrek kisti saptandı. Sadece bir hastada hipertansiyon ve hematüri nedeniyle tek taraflı nefrektomi uygulandı. Yine retroperitoneal yerleşimli kitlesi olan bir hasta cerrahi çıkartım sonrası böbrek kökenli olmayan hamartom tanısı aldı.

Toplam 11 hastada kardiyak rabdomyom saptandı. Bunların dördü prenatal olarak yapılan fetal ekokardiyografiyle tanı almıştı. Kardiyak rabdomyomlu hastaların ortalama yaşı 3,5 yaş (1 hafta-15 yıl) idi. Beş hastada çok sayıda rabdomyom vardı (Resim 2). Tanıda beş hasta belirtisizken diğerlerinde üfürüm, aritmi ve siyanoz gözlemlendi. İki hastaya ağır sağ ventrikül çıkış yolu darlığı ve hemodinamik bozukluk nedeniyle iki aylık ve beş aylıkken cerrahi yapıldı. Prenatal tanı alan bir olguda sağ ve sol ventrikülde çok sayıda sağ ventrikül çıkışını kapatan rabdomyomlar vardı. Ağır siyanoz ve aritmisi olan hastada tümörlerin intramural yerleşimi nedeniyle cerrahi şansı yoktu. Bu hastada mTOR baskılayıcı olan everolimus kullanıldı. Tedavi 0,25 mg ağızdan günde iki defa, haftada iki gün olarak verildi. Kan everolimus düzeyi 5-15 ng/mL arasında olacak şekilde tedaviye devam edildi. Hasta bu tedaviye belirgin yanıt verdi. Sekiz rabdomyomun ikisi iki ay içinde tamamen kayboldu. Diğerleri yarıya yakın küçüldü. Toplam 2,5 ay sonra tedavi kesildi. Prenatal tanı alan ikinci hasta 15 günlük iken apne ve siyanoz ile başvurdu. Aritmi nedeniyle everolimus kullanıldı. İki ay kullanım sonunda rabdomyomlarda kısmi küçülme sağlanınca tedavi kesildi. Diğer hastalarda rabdomyomlar kendiliğinden gerileme gösterdi (Tablo 3). Cerrahi uygulanan ve tıbbi

tedavi yapılan tüm hastaların halen belirtsiz olarak izlemi devam etmektedir.

### Tartışma

Tuberoskleroz; başlıca zeka geriliği, epilepsi, merkezi sinir sistemi ve cilt tutulumu ile belirgin bir hastalıktır. Tanı alan olguların büyük çoğunluğu 15 ay altında olup yaş arttıkça yaygınlık azalmaktadır (5, 6). Yaygınlığı 1:5,000-1:10,000 arasındadır (5, 6). Tuberosklerozda gen bozukluklarının mTOR yolağını aşırı çalıştırması sonucundan yola çıkılarak geliştirilen ilaçlardan sirolimus ve everolimus güncel tedavide kullanılan ilaçlardır (7).

Tuberosklerozlu hastalarda cilt lezyonları en sık görülen bulgulardan olup olguların yaklaşık %90'ında bulunmaktadır (8-10). Bunlar arasında da en sık görülen genellikle oval şekilde, değişik boyutlarda ve sıklıkla da gövde ve ekstremitelerde gözlenen hipomelanotik maküllerdir. Bir ya da iki adet hipomelanotik makül normal toplumlarda da bulunabileceğinden en az üç adet makül tanı açısından anlamlı bulunmuştur (8-10). Kliniğimizdeki hastaların da %83'de hipomelanotik maküller vardı. Eskiden adenoma sebasum olarak adlandırılan pembe-kırmızı papül şeklindeki anjiyofibrom özelliğinde lezyonlar yüzde yerleşimli olup %75 hastada gözlenmektedir (8-10). Tipik olarak görülme yaşı 2-5 yıl arasındadır. Üç ya da daha fazlası TSK tanısı için majör ölçüt kabul edilmiştir (11-14). "Shaagreen" lekeleri yaklaşık %50 hastada genellikle ilk dekatta gözlenmekte olup TSK için tipiktir (8-11). Bizim çalışmamızda "shaagreen" lekesi %28 sıklıkta saptandı.

Tuberosklerozda hastalık ve ölüm oranlarını etkileyen en önemli bulgular merkezi sinir sistemi ile ilgili olanlardır (4). Bunlar; beyin yapısı, tuberler, tümörler ve TSK ile ilgili nöropsikiyatrik hastalıklardır (4). Nörolojik bulguların bir kısmı tanıda kullanılan majör ve minör ölçütler arasındadır (4, 9). Subepandimal nodüller, SEDA majör bulgular arasında olup, subepandimal nodüller %80 hastada ve SEDA %5-15 oranında bildirilmektedir (12). Subepandimal nodüllerin SEDA'a dönüşme riski vardır. Subepandimal dev hücreli astrositom olma için risk etmenleri foramen monro yakınında olma, kalsifikasyon ve gadolinyum ile görünürlük, 5 mm'den büyük olmaktır (12). Hastalarımızın 16'sında (%44) tuberler, yedisinde (%19) SEDA saptandı. Tuberoskleroz hastalarının nörolojik bulguları çoğunlukla epilepsi şeklindedir. Epilepsi kliniğinin 1/3'ü süt çocuğu spazmı şeklinde olup bu grubun da %69'u ilk nöbetini bir yaşından önce geçirir (13). Zeka gelişimi genelde etkilenmekte olup; nöbetlerin sıklık ve başlangıç zamanı zeka gelişimine direkt etki etmekte, %50 hastada zeka geriliği gözlen-

mekte, aynı zamanda nöbet kontrolünü de zorlaştırmaktadır (13). Hastalarımızın 28'inde (%78) herhangi bir nöbet şekli vardı. Anjiyomiyolipomlar vasküler, düz kas ve yağ dokusunu içeren benin tümörlerdir (14-16). Tuberosklerozlu çocuk hastaların %80'inde renal kistik hastalık, anjiyomiyolipom (renal anjiyolipom), polikistik böbrek hastalığı ve seyrek olarak da renal hücreli karsinom şeklinde anormallikler görülür. Böbrek lezyonları tedavi edilmemiş hastalarda hipertansiyon ve kronik böbrek yetersizliğine neden olabilir (14-16). Hastalarımızın 21'inde (%58) böbrek anjiomiyolipomu vardı. On hastada böbrek kistleri vardı. Sadece bir hastamız belirti vermişti. Bu hastada, hipertansiyon ve ciddi kanama nedeni ile nefrektomi yapıldı. Toplamda 31 hastada (%86) böbrekte anormallikler görüldü ve bu oran literatürle uyumlu idi (14-16). Çoğu böbrek lezyonu belirtsiz olmakla beraber erişkin yaşta daha çok belirtiyeye ve böbrek yetmezliğine yol açabilir. Bu hastalarda böbrek işlevleri, hipertansiyon kontrolü, radyolojik görüntüleme ile böbrek lezyonlarının izlemi düzenli olarak yapılmalıdır.

Tuberosklerozda görülen kardiyak rabdomyoma benin kardiyak bir tümördür. Tuberosklerozun en sık rastlanılan kardiyak bulgusudur (17, 18). Rabdomyomların %30-50'si 2-4 yaş civarında kendiliğinden gerilemektedir (17, 18). Bir kısmı da buldukları kalp bölgesini etkileyerek kalp kası hasarı, ritim bozukluğu ya da darlığa neden olabilmektedir (18). Genellikle ciddi sorun oluşturmamakla birlikte majör bulgular arasındadır. Kapaklara yakın yerleşimlerinde sorun oluşturabilmektedir. Fetal dönemde saptanabilir. Benzer şekilde rabdomyomlu hastalarımızdan dördü (%40) prenatal tanı almıştı. Kardiyak rabdomyomlarda genellikle ilk altı yaşta gerileme oluşur. Kardiyak rabdomyomlar hemodinamik bozukluğa neden olmaları durumunda ilaçla, nadiren de cerrahi olarak tedavi edilebilmektedirler (19). Son yıllarda mTOR baskılayıcı ilaçlar ile tedaviye cevap anlamlı derecede artış göstermektedir. Tuberoskleroz tanısı ile kliniğimizde izlenen olguların 11'inde (%28) kardiyak rabdomyom saptadık. Rabdomyom tanısıyla izlenen hastalarımızdan ikisi de prenatal tanı sonrası erken süt çocukluğu döneminde, hemodinamik bozukluğa yol açan rabdomyomlar nedeniyle everolimus tedavisi aldı. Bu iki hasta da tedaviye dramatik şekilde olumlu cevap verdi.

Tuberosklerozda ortaya çıkan hamartomlar benin özellikte de olsa tutulum yerine bağlı olarak yaşamı tehdit eden durumlara neden olabilir. Özellikle beyin ve kalp gibi yaşamsal organların işlevlerinin etkilenmesi, kronik böbrek yetersizliğine neden olabilecek böbrek lezyonları varlığında tedavi önerilmektedir. Tedavide hastalığın durumuna göre ilgili organ işlev bozukluğu düzeltilmeye çalışılmaktadır.

Güncel bilgiler ışığında mTOR yolunun aşırı etkinliğinden kaynaklandığı saptanan ölçütlere yönelik mTOR baskılayıcı ilaçlar (sirolimus, everolimus) tedavide kullanılmaktadır. Bu nedenle literatürde artan sayıda tuberosklerozla bağlı lezyonlarda kullanımını bildiren çalışmalar vardır. Fakat özellikle çocuklarda uzun dönem yan etkilerin tam bilinmediği mTOR baskılayıcı ilaçlar tuberosklerozlu çocuklarda ancak yaşamı tehdit eden belirti, kalpte hemodinamik bozukluk, hızlı büyüyen hidrosefaliye yol açabilecek SEDA varlığında kullanılmalıdır. Sonuç olarak bu çalışmada 36 tuberoskleroz hastasında görülen böbrek angiomiyolipomu, kardiyak rabdomiyom ve subependimal dev hücreli astrositomlar değerlendirilmiştir. Ancak iki hastada hayatı tehdit eden belirtiler nedeniyle mTOR baskılayıcı ilaç olarak everolimus kullanılmıştır. Diğer hastaların belirtisiz olarak klinik izlemleri devam etmektedir.

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma için etik kurul onayı Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden alınmıştır (11/04/2016 - 034).

**Hasta Onamı:** Çalışmanın geriye dönük tasarımı nedeniyle hasta onamı alınmamıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - S.E., F.E.; Tasarım - S.E., Ş.H.; Denetleme - S.E., F.E., A.D., D.Ö.; Malzemeler - S.E., F.E., İ.Ç., A.G.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - F.E., S.E., A.G.; Analiz ve/veya Yorum - S.E., F.E., D.Ö.; Literatür Taraması - S.E., Ş.H.; Yazıyı Yazan - S.E., Ş.H.; Eleştirel İnceleme - D.Ö., İ.Ç., A.D.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek alamadığını belirtmiştir.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from Ankara Pediatrics Training and Research Hospital (11/04/2016 - 034).

**Informed Consent:** Written informed consent was not received due to the retrospective nature of this study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - S.E., F.E.; Design - S.E., Ş.H.; Supervision - S.E., F.E., A.D., D.Ö.; Materials - S.E., F.E., İ.Ç., A.G.; Data Collection and/or Processing - F.E., S.E., A.G.; Analysis and/or Interpretation - S.E., F.E., D.Ö.; Literature Review - S.E., Ş.H.; Writing - S.E., Ş.H.; Critical Review - D.Ö., İ.Ç., A.D.

**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. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006; 355: 1345-56. [\[CrossRef\]](#)
2. Schwartz RA, Fernández G, Kotulska K, Józwiak S. Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 189-202. [\[CrossRef\]](#)
3. Ng KH, Ng SM, Parker A. Annual review of children with tuberous sclerosis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015; 100: 30: 114-21. [\[CrossRef\]](#)
4. Hope N, Darcy AK. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 243-54. [\[CrossRef\]](#)
5. Devlin LA, Shepherd CH, Crawford H, Morrison PJ. Tuberous sclerosis complex: clinical features, diagnosis, and prevalence within Northern Ireland. *Develop Med Child Neurol* 2006; 48: 495-9. [\[CrossRef\]](#)
6. Hong CH, Darling TN, Lee CH. Prevalence of tuberous sclerosis complex in Taiwan: a national population-based study. *Neuroepidemiol* 2009; 33: 335-41. [\[CrossRef\]](#)
7. Curatolo P, Moavero R. mTOR inhibitors in Tuberous sclerosis complex current Neuropharmacol 2012; 10: 404-15.
8. Vanderhooft S, Francis J, Pagon R, Smith L, Sybert V. Prevalence of hypopigmented macules in a healthy population. *J Pediatr* 1996; 129: 355-61. [\[CrossRef\]](#)
9. Erol İ, Savaş T, Şekerci S, et al. Tuberous sclerosis complex; single center experience. *Turk Ped Arch* 2015; 50: 51-60. [\[CrossRef\]](#)
10. Jozwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Bielicka-Cymerman J. Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. *J Child Neurol* 2000; 15: 652-9. [\[CrossRef\]](#)
11. Jozwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Michalowicz R, Chmielik J. Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. *Int J Dermatol* 1998; 37: 911-7. [\[CrossRef\]](#)
12. Baron Y, Barkovich J. MRI imaging of tuberous sclerosis in neonates and young infants. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 907-16.
13. Saltık S, Karatoprak EY, Taşel B. Tüberoskleroz kompleksi tanımlı hastalarda epilepsinin özellikleri ve klinik seyri. *Turk Arch Ped* 2013; 48: 123-30. [\[CrossRef\]](#)
14. Bissler J, Henske E. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex. In: Kwiatkowski D, Whittmore V, Thiele E, (eds). *Tuberous sclerosis complex: genes, clinical features, and therapeutics*. Weinheim: Wiley-Blackwell; 2010.p.302-7. [\[CrossRef\]](#)
15. Ewalt DH, Sheffield E, Sparagana SP, Delgado MR, Roach ES. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. *J Urol* 1998; 160: 141-5. [\[CrossRef\]](#)
16. Bernstein J. Renal cystic disease in the tuberous sclerosis complex. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 490-5. [\[CrossRef\]](#)
17. Kocabas A, Ekici F, Çetin İ, et al. Cardiac rhabdomyomas associated with tuberous sclerosis complex in 11 children: Presentation to outcome. *Pediatric Hematol Oncol* 2013; 30: 71-9. [\[CrossRef\]](#)
18. Freedom RM, Lee KJ, MacDonald C, Taylor G. Selected aspects of cardiac tumors in infancy and childhood. *Pediatr Cardiol* 2000; 21: 299-316. [\[CrossRef\]](#)
19. Demir HA, Ekici F, Erdem AY, Emir S, Tunç B. Everolimus: a challenging drug in the treatment of multifocal inoperable cardiac rhabdomyoma. *Pediatrics* 2012; 130: e243-7. [\[CrossRef\]](#)