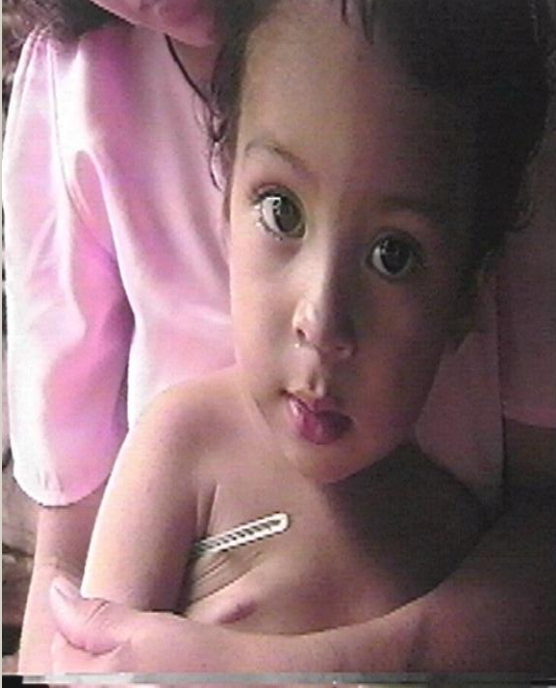


NÖROKÜTAN HASTALIKLAR (FAKOMATOZLAR)



MEHMET OKAN

ULUDAĞ ÜNİ. TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

ÇOCUK NÖROLOJİSİ BİLİM DALI

NÖROKÜTAN HASTALIKLAR

Nörokutanöz sendromlar olarak bilinen hastalıklar displastik yapılarıyla ve özellikle deri ve sinir sistemi gibi çeşitli organlarda tümör oluşturmaya eğilimleriyle dikkat çekmektedir

Bu grupta

bugün konuşacağımız hastalıklar

Nörofibramatozis ve Tuberosklerozis

NÖROFİBRAMATOZİS (NF)

- Bu gurubun en sık görülen hastalığıdır
- Otozomal dominant
- Vakaların yaklaşık yarısını yeni mutasyonlar oluşturur
- Görülme sıklığı 1/3.000- 1/50.000 arasındadır
- Hastalık
 - Periferik ve santral sinir sistemi
 - Deri-kemik
 - Endokrin ve
 - Vasküler sistemi etkileyebilir
- Hastalığın iki alt grubu vardır NF1 ve NF2



KLİNİK BULGULAR Nörofibromatozis tip 1

- CİLT BULGULARI
- GÖZ BULGULARI
- NÖROLOJİK BULGULAR

I-CİLT BULGULARI

□ Bunlar

- **CAFE AU LAİT LEKELERİ:** Hafif kahverengi deri lezyonları olup ,altı veya daha fazla sayıda olması,
 - Puberte öncesi 5mm'den
 - Puberte sonrası 15mm'den büyük olması
- **KOLTUKALTI VE PUBİS BÖLGESİNDE ÇİLLENME:**
- **CİLTALTI NÖROFİBROMLARI:** Genellikle periferik sinir trasesinde, cilt altında birkaç mm'-cm büyüklüğünde
- **PLEKSİFORM NÖROMALAR:** Her yerde bulunabilirler.
- Ekstremitelerde hipertrofik kemik dokusunda büyümeye neden olabilirler

II-GÖZ BULGULARI

İris,kornea, silier sinir,silier cisimcik ve koroid olaya katılabilir

- Ekzoftalmi-Enoftalmi
- İriste Lisch nodülleri: Bunlar pigmente iris hemartomalarıdır
Görülme sıklığı yaşa bağımlı olup;
 - Altı yaş civarında vakaların % 10 unda
 - Otuz % 50 sinde
 - Altmış yaştan sonra % 100'ünde görülürler
- Göz içi basınç artımı veya Kongenital gulo kom: Göz içi açığı tutuan nörofibromların varlığında görülür

III-NÖROLOJİK BULGULAR

a) TÜMÖRLER

■ NÖROFİBROMATOZİS TİP 1

- Optik glioma
- Astrositom
- Beyin sapı gliomları
- Yumuşak doku sarkomları
 - Pleksiform norofibromlar
 - Rabdomyosarkom
 - Gastrointestinal stromal tümörler
- Diğer tümörler
 - Kronik myeloid lösemi
 - Feokromostoma

TEDAVİ

- Pleksiform nörofibromlar malign dönüşüm gösterebilirler
- Bu malign dönüşüm NF1 li hastaların %5-13 ünde gelişir
- Nodüler pleksiform nörofibromlar özellikle de spinal kort boyunca büyüyerek vertebra da erozyon ve spinal kortta çökme ile sonuçlanabilirler
- Tümörün sıklıkla komşu dokuları infiltre etmesi ve çıkarılırken de komşu dokularda ve sinirlerde zedelenmeye neden olmalarından dolayı cerrahi olarak tam çıkarılması zordur

Zöller ME, Rembeck B, Odén A, et al. Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. Cancer 1997; 79:2125.

Gutmann DH. Recent insights into neurofibromatosis type 1: clear genetic progress. Arch Neurol 1998; 55:778.

TEDAVİ

- Diğer yandan hayvan deneylerinde bu tümörlerin büyümesini baskılayan **farnesil transferaz inhibitörleri (farnib)** klinik çalışmalarla test edilmektedir
- Tamamlanmış faz I çalışmalarla dirençli solid tümörler ve pleksiform nörofibromatosis le ilişkili NF1 li çocuklarda oral tipi **farnib** iyi tolere edildiği gösterilmiştir.
- Bu tedavi yaklaşımın etkinliğini gösteren faz II çalışmalar yapılmış ancak henüz yayınlanmamıştır.

Widemann BC, Salzer WL, Arceci RJ, et al. Phase I trial and pharmacokinetic study of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in children with refractory solid tumors or neurofibromatosis type I and plexiform neurofibromas. J Clin Oncol 2006; 24:507.

TEDAVİ

- Diğer pekçok çalışmalarda pleksiform nörofibromaların tedavisinde **antianjiogenik ajanlar** ve **imatinib mesylate** ıda kapsayan değişik ajanlar test edilmektedir
- **İmatinib mesylate (Glivec)** reseptör tyrosin kinaz inhibitörüdür ve bazı kanser türlerinde etkinliği gösterilmiştir
- Bu ilacın in vitro deneylerde MPNST hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği ve PNF tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir

Yang FC, Ingram DA, Chen S, et al.

Nf1-dependent tumors require a microenvironment containing Nf1+/- and c-kit-dependent bone marrow. Cell 2008; 135:437.

NÖROFİBROMATOZİS TİP 2

- Nörofibromatosis tip 2 NF2 genindeki mutasyonlar nedeniyle değişik bulgularla seyreden otosomal dominant kalıtmımlı bir sendromdur
- NF2 geni, kromozom 22 de lokalizedir
- NF2 geni merlin= schwannomin isimli tümör süpressör etkisi olan hücre memranı ile ilişkili proteini yapar



NÖROFİBROMATOZİS TİP 2

KLİNİK BULGULAR

Sık görülen klinik bulgular

- Nörolojik lezyonlar
- Bilateral vestibular schwannoma, 30 yaş civarında görülür
- Diğer kranial sinir schwannomaları % 24 - 51
- Intrakranial meningiomlar % 45 -58
- Spinal tümörler (intra-ekstra medüller) % 63-90
- Periferik nöropati % 66 oranına kadar
- Göz lezyonları

NÖROFİBROMATOZİS TİP 2

KLİNİK BULGULAR

Sık görülen klinik bulgular

- Katarak % 60 -81
- Epiretinal membranlar % 12 - 40
- Retinal hamartomlar % 6 -22
- Deri lezyonları
- Kütanöz tümörler % 59 - 68
- Deri plakları %41 - 48
- Subkutanoz tümörler %43 - 48

MENİNGİOMA TAKİP VE TEDAVİSİ

- NF2 li hastalarda meningiomalar mümkünse **cerrahi** olarak takip ve tedavi edilmelidirler
- **Radyasyon** tedavisi tümöre cerrahi olarak ulaşamadığında ve tam rezeksiyon yapılamadığında kullanılır

Wentworth S, Pinn M, Bourland JD, et al. Clinical experience with radiation therapy in the management of neurofibromatosis-associated central nervous system tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73:208.

SPİNAL TÜMÖRLER

- NF2 LI vakaların çoğunda spinal tümörler gelişir ağrılara, kas güçsüzlüklerine ve parestezilere yol açarlar
- İntramedüller tümörler özellikle de ependimomlar hastaların % 5 - 33 ünde görülürler. Bunların yaklaşık %75 i grade I veya II ependimomlardır
- Sıklıkla tarama sırasında görüntüleme de saptanırlar, uzun periyotta semptom vermeden yavaş olarak büyürler
- Tedavisi **radyasyon** tedavisinden çok **cerrahi rezeksiyondur**

Evans DG. Neurofibromatosis 2 [Bilateral acoustic neurofibromatosis, central neurofibromatosis, NF2, neurofibromatosis type II]. Genet Med 2009; 11:599.

Dow G, Biggs N, Evans G, et al. Spinal tumors in neurofibromatosis type 2. Is emerging knowledge of genotype predictive of natural history? J Neurosurg Spine 2005; 2:574.

VESTİBULAR SCHWANNOMALAR

- NF2 deki vestibular schwannomalar tipik olarak bilateraldir ve kulak çınlaması, işitme kaybı, ve denge bozukluğuna neden olur
- İşitme kaybı tedrici olarak tam işitme kaybına kadar ilerler
- Vestibular schwannomalar tedavi edilmediği takdirde beyin sapı basısına ve hidrosefaliye yol açarlar
- NF2 de değişmez şekilde tüm vestibular schwannomalar benignidir anatomik lokalizasyonu sıkıntıya yol açar

Evans DG. Neurofibromatosis 2 [Bilateral acoustic neurofibromatosis, central neurofibromatosis, NF2, neurofibromatosis type II]. Genet Med 2009; 11:599.

VESTIBULAR SCHWANNOMALARIN TEDAVİSİ

- Burada tedavinin amacı fonksiyonların korunması ve yaşam kalitesinin devam ettirilmesidir
- Bu hastalarda
 - Beyin sapı bası riski
 - İşitmede bozulma ve/veya
 - Fasiyal sinir disfonksiyon belirtileri tedavi gereklidir
- **Stereotaksik radyocerrahi** ve **stereotaksik radyoterapi** sporadik vestibüler schwannomalı seçilmiş hastalar için uygun ve önemli bir tedavi yöntemidir
- Vestibüler schwannomalı **NF2** hastalarında **radyasyon** tedavisinin rolü çok açık değildir

Kida Y, Kobayashi T, Tanaka T, Mori Y. Radiosurgery for bilateral neurinomas associated with neurofibromatosis type 2. Surg Neurol 2000; 53:383.

Mathieu D, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2: an analysis of tumor control, complications, and hearing preservation rates. Neurosurgery 2007; 60:460.

VESTİBULAR SCHWANNOMALARIN TEDAVİSİ

- Bilinen tek tedavi olan cerrahi girişim, sıklıkla vestibüler sinirde hasara neden olmaktadır
- Tümörün stereotaksik ışınlanması ile küçülme veya büyüme hızının yavaşlaması elde edilebilir
- Ancak vestibüler disfonksiyon, trigeminal nöropati, fasial sinir paralizi ve ilerleyen yıllarda artmış malignensi gelişim riski gibi olası komplikasyonları vardır

VESTİBULAR SCHWANNOMALARIN TEDAVİSİ

- NF2 gen ürünü olan merlin'in tümör süpressor etkisi olması ve hücre büyümesinde yer alan birçok moleküler yolağı etkiler görülmesi bilgisinden yola çıkarak bu vakalarda yeni medikal tedavi arayışları içine girilmiştir
- Bu nedenle malign tümörlerin hedef tedavisi için geliştirilen tyrosin kinaz inhibitörleri veya monoklonal antikolar ve bunlardan da ilk olarak 2008 yılında **ERNOTİNİB** ile vestibüler schwannomanın tedrici olarak gerilediği ve bu hastalarda işitmede düzelme sağlandığı bildirilmiştir

AUDIOLOGIC AND RADIOGRAPHIC RESPONSE OF NF2-RELATED VESTİBULAR SCHWANNOMA TO ERLOTİNİB THERAPY

Plotkin SR, Singh MA, O'Donnell CC., at all
Nat. Clin Pract Oncol. 2008;5:487-491.

VESTİBULAR SCHWANNOMALARIN TEDAVİSİ

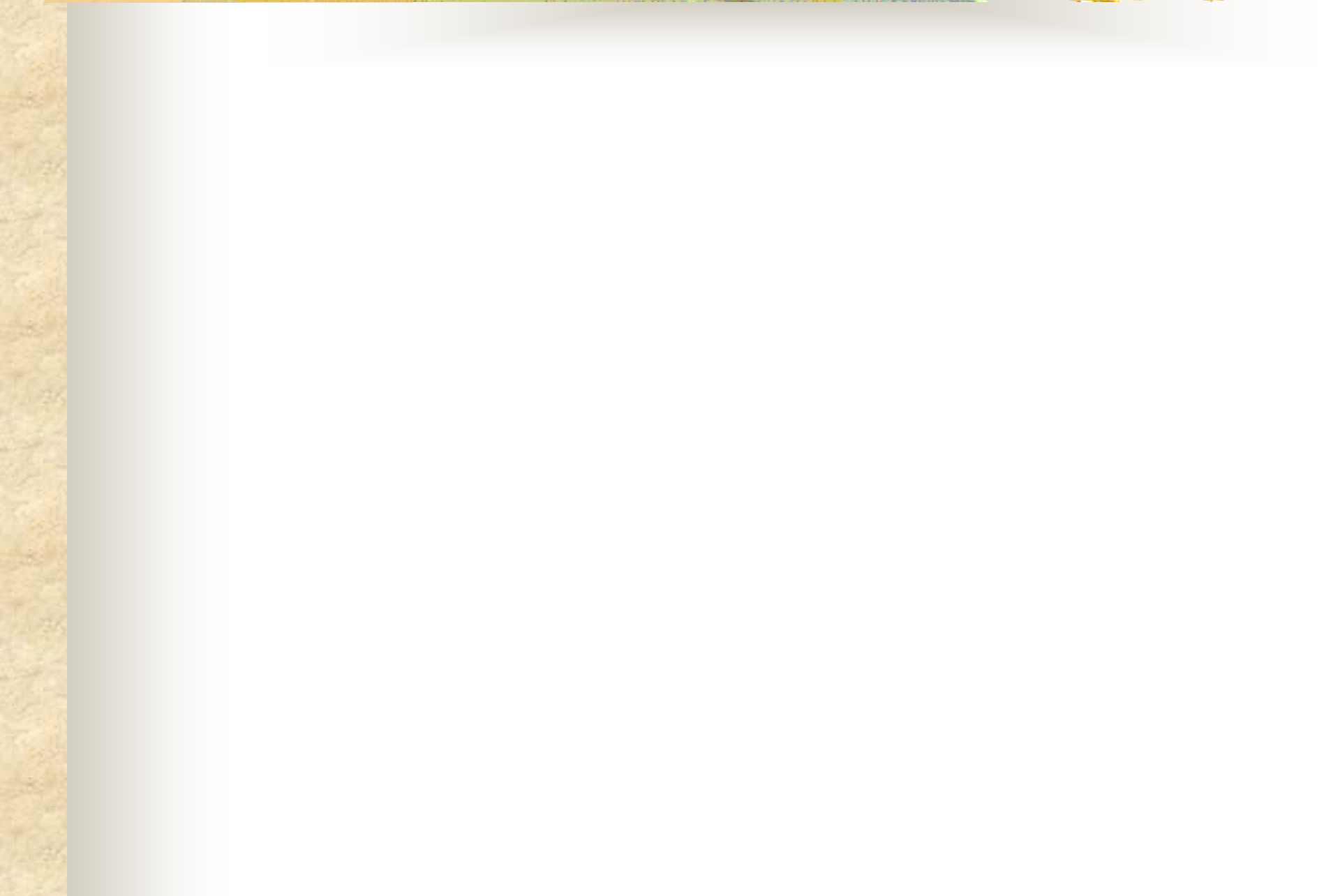
- Bu bilgilerden sonra Anti- vasküler endotelyal büyüme faktörü monoclonal antikor olan **BEVACİZUMAB** ile vestibüler schwannoması olan NF2 li iki hasta tedavi edilmiştir
- Bu çalışmada, ilerleyici vestibüler schwannomada, %40 ve daha fazla gerilemeye neden olan 2 vaka (birine 3 aylık, diğerine 6 aylık tedavi) bildirilmiştir

BEVACİZUMAB INDUCES REGRESSION
OF VESTİBULAR SCHWANNOMAS IN PATIENTS WITH NEUROFİBROMATOSIS TYPE 2
Mautner VF, Nguyen R, Kutta H, Fuensterer C, et al
Neuro Oncol. 2010;12(1):14.

VESTİBULAR SCHWANNOMALARIN TEDAVİSİ

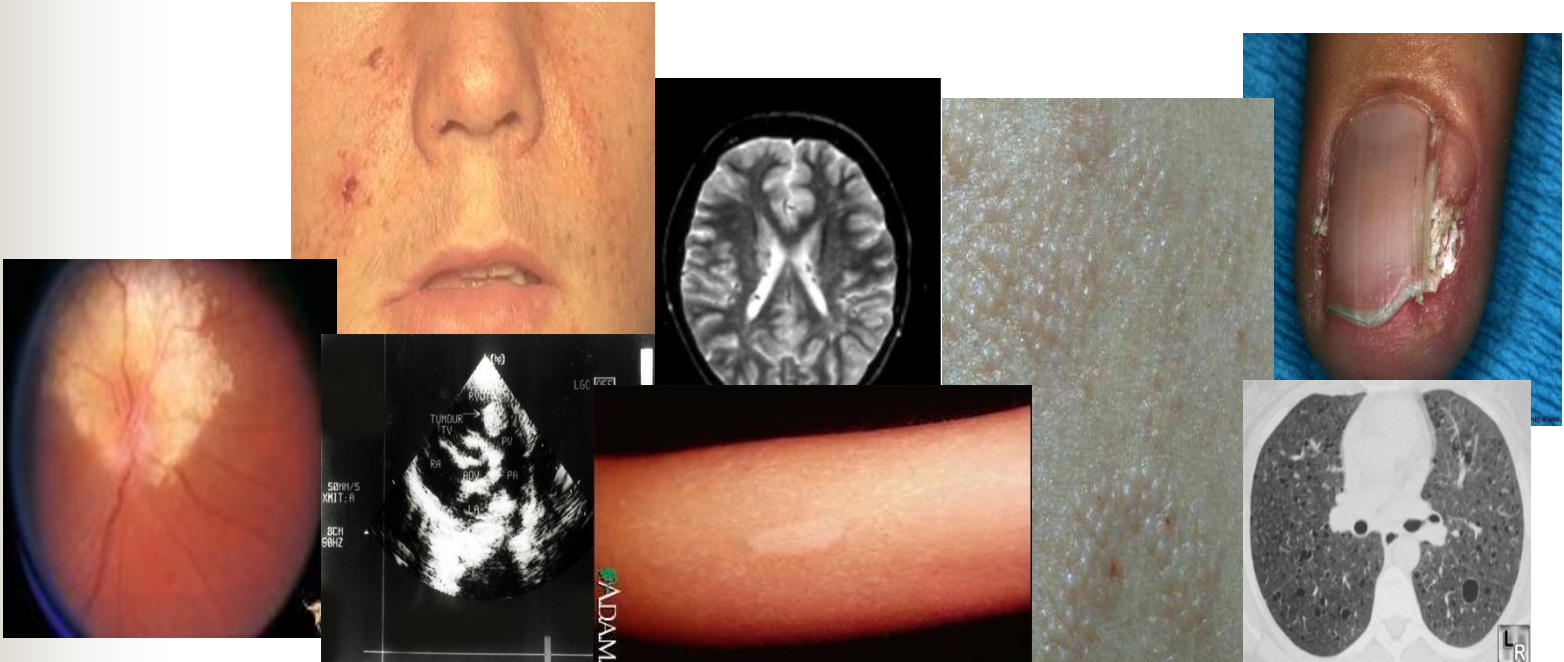
- **Bevacizumab** 5mg/kg/iki haftada bir İV (doksan dakikada gidecek infüzyon şeklinde) 15 ay süresince uygulanmıştır
- Ayrıca, 6 aylık tedavi alan hastada, önemli oranda işitmede düzelme bildirilmiştir
- **Bevacizumab** tedavisi, NF2'li hastalarda ilerleyici vestibüler schwannomalar için etkin bir tedavi olabilir

BEVACİZUMAB INDUCES REGRESSION
OF VESTİBULAR SCHWANNOMAS IN PATIENTS WITH NEUROFİBROMATOSİS TYPE 2
Mautner VF, Nguyen R, Kutta H, Fuensterer C, et al
Neuro Oncol. 2010;12(1):14.



TUBEROSKLEROZİS (TS)

TCS deri böbrek, karaciğer, akciğerler, kalp göz ve beyinde çok sayıda benign hemartomları da içeren değişik bulgularla karakterize kalıtsal nörokütan hastalıktır



GENETİK

- Otozomal dominant kalıtılır
- Hastalıktan TSC1ve TSC2 genlerindeki mutasyon sorumludur
- Prevelansı 1/5.000-10.000 canlı doğum
- Yeni tanı alan vakaların 1/3 inde aile hikayesi pozitiftir

İki yaş öncesi tanı alan vakalarda KLİNİK BULGULARIN SIKLIĞI

■ Hipopiğmente makül	%89
■ Rabdomyom	%83
■ Epilepsi	%83
■ Subependimal nodül (MRI da)	%82.9
■ Renal anjiomyolipom	%16.7
■ Fasial angiofibromalar	%10.2

CİLT BULGULARI

TSC li hastaların %95 inden fazlasında karakteristik deri lezyonlarının biri vardır

- En sık görülen lezyonlar
 - Hipopigmente maküller
 - Alında fibröz plak (etkilenmiş yenidoğan ve süt çocuklarında ilk görülebilen fizik muayene bulgusudur)
 - Angiofibromlar / adenoma sebaceum
 - Shagren lekeleri,

Webb DW, Clarke A, Fryer A, Osborne JP. The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study. Br J Dermatol 1996; 135:1.

CİLT BULGULARI

- Deri lezyonlarının malign dönüşümü için anlamlı bir risk yoktur. Bunlar yıllar boyu stabil kalma eğilimindedirler ve **tedavi gerektirmezler**.
- Ancak hastaların çoğu etkin tedavisi olmayan bu fasial anjiofibromların **kozmetik** görünümünden şikayetçidirler.
- Özellikle alındaki plaklar başta olmak üzere bozuk figürlü lezyonlar **laser tedavisi ve dermabrasion** ile düzelebilir.
- Facial anjiofibromların **topical rapamycin** ile tedavisi hakkında kısıtlı bilgi vardır.

Papadavid E, Markey A, Bellaney G, Walker NP. Carbon dioxide and pulsed dye laser treatment of angiofibromas in 29 patients with tuberous sclerosis. Br J Dermatol 2002; 147:337.

Haemel AK, O'Brian AL, Teng JM. Topical rapamycin: a novel approach to facial angiofibromas in tuberous sclerosis. Arch Dermatol 2010; 146:715.

OFTALMİK BULGULAR

- Retinal ve non retinal anormallikleri kapsar ve tanıda kullanılabilirler
- Bu lezyonlar nadiren vizyonu etkiler ve **spesifik tedavi gerektirmezler**
- Retinal astrositomlar
- İriste pigment defektleri
- Geniş retinal lezyonlar sonrası Görme kaybı

Roach ES, DiMario FJ, Kandt RS, Northrup H. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: recommendations for diagnostic evaluation. National Tuberous Sclerosis Association. J Child Neurol 1999; 14:401.

KARDİOVASKÜLER BELİRTİLER

- TSC inin karakteristik kardiyak bulgusu rabdomyomlardır
 - Bunlar tipik olarak in utero gelişirler
 - Erken süt çocukluğu döneminde semptomatik olabilir
 - Doğumdan sonra spontantan gerilemeye uğrarlar
 - Malign dönüşümüne ait bilgi yoktur
 - **Asemptomatik tümörlerde tedavi gerekmez**
- Aort koartasyonu ve renal arter stenozu gibi büyük arter darlıkları bazen TSC ile birlikte görülebilir
- Ayrıca TCS li vakalarda aort anevrizması da gelişebilir

Roach ES, DiMario FJ, Kandt RS, Northrup H. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: recommendations for diagnostic evaluation. National Tuberous Sclerosis Association. J Child Neurol 1999; 14:401.
Jost CJ, Gloviczki P, Edwards WD, et al. Aortic aneurysms in children and young adults with tuberous sclerosis: report of two cases and review of the literature. J Vasc Surg 2001; 33:639.

RENAL BELİRTİLER

- TSC un en sık görülen renal belirtileri angiomyolipomlardır
 - Bunlar benign kistler olmakla birlikte çok nadiren habis dönüşüm gösterebilirler
 - Angiomyolipomların progresif büyümesi ve lezyon içine kanaması ağrı ve renal fonksiyonlarda bozulmaya yol açabilir
- İlerleyen yıllarda vakaların yaklaşık %1-2 sinde renal hücre karsinomu gelişir

PULMONER BELİRTİLER

- TSC li bazı yetişkinlerde diffüz interstisyel fibrozisten ayırt edilemeyen lenfangioleiomyomatosis (LAM) gelişir
- Lenfangioleiomyomatosis pulmoner fonksiyonun belirgin olarak kısıtlanması ile sonuçlanabilir
- En sık görülen başvuru bulgusu dispne ve pnomotoraks tır
- LAM izole olarak görülebildiği gibi renal angiomyofibromla birlikte de olabilir

BEYİN TÜMORLERİ

- TSC deki tipik beyin tümörü benign, yavaş büyüyen glial tümör olan giant cell astrostomdur/subependymal giant cell tumör (SGCT)
- TSC lu hastaların %6-9 unda semptomatik subependymal giant cell (SGCT) görülür
- Bu tümörler en erken 1.5 yaşında olmakla birlikte sıklıkla 10 ve 30. yaşları arasında semptomatik olur

Torres OA, Roach ES, Delgado MR, et al. Early diagnosis of subependymal giant cell astrocytoma in patients with tuberous sclerosis. J Child Neurol 1998; 13:173.

O'Callaghan FJ, Martyn CN, Renowden S, et al. Subependymal nodules, giant cell astrocytomas and the tuberous sclerosis complex: a population-based study. Arch Dis Child 2008; 93:751.

BEYİN TÜMORLERİ TEDAVİ

- SGCT de radyasyon tedavisinin sonuçları hakkında çok az veri vardır
- Diğer yandan , bir vakada SGCT de radyasyon tedavisinden sekiz yıl sonra yüksek grade neoplasm bildirilmiştir
- Bu grup hastalarda bu lezyonlarda **rutin radyasyon tedavisinden uzak durulması** önerilmektedir

Matsumura H, Takimoto H, Shimada N, et al. Glioblastoma following radiotherapy in a patient with tuberous sclerosis. Neurol Med Chir (Tokyo) 1998; 38:287.

Kleinerman RA. Radiation-sensitive genetically susceptible pediatric sub-populations. Pediatr Radiol 2009; 39 Suppl 1:S27.

Evans DG, Birch JM, Ramsden RT, et al. Malignant transformation and new primary tumours after therapeutic radiation for benign disease: substantial risks in certain tumour prone syndromes. J Med Genet 2006; 43:289.



BEYİN TÜMORLERİ TEDAVİ

- SGCT'nin standart tedavisi **cerrahi rezeksiyondur**
- Diğer yandan, son yıllarda **mTOR inhibitörü** olan **rapamisin** in TSC de hemartomlar ve nöbetlere olumlu etkisinin olduğu bildirilmektedir

BEYİN TÜMÖRLERİ TEDAVİ mTOR

- m TOR protein sentezini kontrol ederek
 - Hücre büyümesinde ve göçünde
 - Protein nakil ve düzenlenmesinde
 - Hücre siklüsünün ilerlemesinde
 - Hipoksiye yanıtta etkili olur
- Bu yolağının düzenleyicileri protein kinaz B ve ERK (ekstrasellüler sinyal regulated kinaz) dir
- Bu protein kinazlar özellikle ERK, tuberoskleroz ilişkili tümörlerin gelişiminde etkin olabilirler

BEYİN TÜMORLERİ TEDAVİ mTOR

- Ayrıca hamartin-tuberin kompleksinin mTOR üzerinden sağlanan hücresel sinyalizasyonu inhibe ettiği bilinmektedir
- Fonksiyonel hamartin-tuberin kompleksinin yokluğu hücre siklusunda inhibitör yetersizliğe neden olur
- İn vitro çalışmalarda anjiomyolipomların mTOR aktivasyonu /inhibisyondaki yetersizlik sonucu oluştuğu düşünülmüştür

Tee AR, Fingar DC, Manning BD, et al. Tuberous sclerosis complex-1 and -2 gene products function together to inhibit mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated downstream signaling.

Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99:13571.

Gao X, Zhang Y, Arrazola P, et al. Tsc tumour suppressor proteins antagonize amino-acid-TOR signalling.
Nat Cell Biol 2002; 4:699.

EVEROLİMUS ve mTOR İNHİBİTÖRLERİ

- Bu gözlemler TSC li hastalardaki beyin tümörlerinin alternatif tedavisi olarak bu yolağın hedef inhibitörlerini araştırmaya yöneltmiştir
- Böylece TSC li hastaların tedavisinde rapamisin ve rapamisin analoglarının kullanıldığı klinik denemeler başlamıştır
- **mTOR inhibitörleri** ile ilgili en kapsamlı deneyim,oral **everolimus** ile tedavi edilen TSC li ve subependimal giant hücre tümörleri (SGCT) olan 28 hastanın yer aldığı faz II çalışmalarından elde edilmiştir

Franz DN, Leonard J, Tudor C, et al. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. Ann Neurol 2006; 59:490.

Krueger DA, Care MM, Holland K, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. N Engl J Med 2010; 363:1801.

TEDAVİ

Yeni bir seçenek mTOR İNHİBİTORLERİ

- TSC ve SGCT lı 28 hastaya faz I/II çalışması olarak mTOR inhibitörü olan Everolimus uygulamışlar
- Bu hastalarda SGCT volümünde küçülme ve nöbet sıklığında azalma saptamışlardır
- Araştırmacılar daha önce cerrahi uygulanan ve tümör volümünde tekrar artma gösteren TSC li hastalarda da **Everolimus** tedavisinin etkin ve emniyetli olduğunu bildirmektedirler

TEDAVİ

Yeni bir seçenek mTOR İNHİBİTORLERİ

- Çalışmaya üç yaşından büyük SGCT sı devamlı büyüyen hastalar alınmıştır
- Burada tedavi başlangıcında ve 6, ayın sonunda SGCT volümünü değerlendirilmiştir
- Everolimus oral olarak 3mg/m² olarak verilmiş ve ilacın kan konsantrasyonu 5-15 ng/ml olacak şekilde idame ettirilmiştir

EVEROLİMUS FOR SUBEPENDYMAL GIANT-CELL ASTROCYTOMAS İN TUBEROUS SCLEROSİS

Krueger DA, Care MM, Holland K, at all.

N Engl J Med. 2010;363(19):1801

SONUÇLAR 1

- Tedavi ile SGCT volümü klinik olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır
 - Bu azalma
 - 21 (%75) hastada en az %30
 - 9(%32) hastada en az %50
- Belirgin küçülme ilk üç ay içerisinde görülmüştür
- Yine bu vakalarda yeni lezyon oluşmamış intrakranial basınç artışı bulguları ve hidrosefalide kötüleşme olmamıştır
- Bu vakalar için cerrahi rezeksiyonda dahil diğer tedavi gereksinimi olmamıştır

SONUÇLAR 2

- Bu hastaların 16 sının video EEG verileri izlenerek
- Altı aylık dönem boyunca nöbet sıklığı değerlendirilmiştir
 - Dokuz vakada nöbet sıklığında azalma saptanırken
 - Altı vakada nöbet sıklığında bir değişme olmamış
 - Bir vakada ise nöbet sıklığında artış saptanmıştır
- Tüm vakalarda çocukluk çağı epilepsi yaşam kalitesi puanı (0-100 puan olup yüksek puan yaşamdaki daha iyi kaliteyi göstermektedir)
 - Tedavi öncesi 57.8 ± 14.0 puan
 - Üçüncü ayda 63.4 ± 12.4
 - Altıncı ayda 62.1 ± 14.2 olarak bulunmuştur

SONUÇLAR 3

- Tek vakada ise tedavi ile ilişkili sinüzit, pnömoni, viral bronşit, diş enfeksiyonu, stomatit ve lökopeni bildirilmiştir
- Sonuç olarak **Everolimus** tedavisi **SGCT volümünde ve nöbet sıklığında belirgin bir azalma** ile birlikte bazı vakalarda nöroşirurijikal rezeksiyona alternatif olabilir
- Bu konuda uzun vadeli çalışmalara gereksinim vardır

TEDAVİDE yeni bir seçenek m TOR İNHİBİTORLERİ

- Bu yaklaşım ile tedavinin uzun vadeli etkinliğini saptamak için ek çalışmalar gerekmektedir
- TSC a eşlik eden fasiyal anjiyofibromlar akciğer lenfangioleiomyomatosisi, ve renal anjiyomyolipomalarının tedavisinde **Sirolimus ve rapamisin analoglarının** kullanımı ile ilgili çalışmalar sürdürülmektedir

Haemel AK, O'Brian AL, Teng JM. Topical rapamycin: a novel approach to facial angiofibromas in tuberous sclerosis. Arch Dermatol 2010; 146:715.

Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. N Engl J Med 2008; 358:140.

TSC deki ANGIOMYOLİPOMA veya LAM de SİROLİMUS KULLANIMI

- Yirmi dört aylık bir periyotta randomize olmayan bir open-label çalışmada TSC li veya sporadik lenfangioleiomyomatosisi 25 hastaya ilk 12 ay boyunca sadece sirolimus verilerek bu ilacın angiomyolipoma volümünü azaltıp azaltmadığı araştırılmıştır
- Ortalama anjiomyolipom volümü
 - 12, ayda başlangıç değerinin 53.2+/-26.6% (P<0.001)
 - 24. ayda başlangıç değerinin 85.9+/-28.5% (P=0.005).
- 24, ayda beş hastada anjiomyolipom volümü 30% veya daha fazla azalmıştır

BULGULAR 2

Lenfangioleiomyomatosisli hastalarda sirolimus tedavi periodu boyunca

- Birinci dakikada zorlu ekspiratuar volüm artmış ($P=0.06$)
- Zorlu vital kapasite artmış ($P<0.001$)
- Resüdüel volüm azalmıştır ($P=0.02$)

Sirolimus tedavisi kesildikten bir yıl sonra

- Bu bulguların benzer şekilde sürdüğü görülmüştür
- Beş hastada sirolimus tedavisi sırasında 6 ciddi yan etki görüldü

SİROLİMUS FOR ANGIOMYOLİPOMA IN TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX OR LYMPHANGIOLEİOMYOMATOSIS.
Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. *N Engl J Med.* 2008;358(2):140.

SONUÇLAR

- Sirolimus tedavisi süresince angiomyolipomaların volüm olarak biraz gerilediği ancak tedavi kesildikten sonra tekrar artma eğilimi gösterdi
- Lenfangioleiomyomatosisli bazı hastalar spirometrik ölçümlerde erken ve geç dönemde düzelme olduğu bildirilmektedir
- mTOR sinyalinin baskılanması **TSC li veya sporadik LAM li hastalarda iyileştirici** tedaviye neden olabilir

BEYİN TÜMORLERİ

TEDAVİDE yeni bir seçenek

mTOR İNHİBİTORLERİNİN YAN ETKİLERİ

- Stomatit
- ÜSYE
- Otit
- Kaşıntı
- Yüzde akne
- Öksürük
- Enfeksiyonlar
- Gastrointestinal yan etkiler
- İmmun baskılanma

TSC li HASTALARDA LASER TEDAVİSİNİN ANJİOFİBROMLAR ÜZERİNE ETKİSİ

- Yaşları 9-48 arasında değişen 29 hasta üzerinde anjiofibromların tiplerine göre klinik düzelmeleri temel alınarak uzun dönem sonuçlar çok iyi, iyi ve kötü olarak üç grupta toplandı
- Uzun dönem tedavi sonuçları 10/13 (%77) hastada çok iyi idi
- TS lu hastalar için etkili bir tedavi olarak göz önüne alınmalıdır
- Optimal sonuca ulaşmak için laser kombinasyonu gerekmektedir

CARBON DIOXIDE AND PULSED DYE LASER TREATMENT OF ANGIOFIBROMAS IN 29 PATIENTS WITH TUBEROUS SCLEROSIS.
Papadavid E, Markey A, Bellaney G, Walker NP
Br J Dermatol. 2002;147(2):337.

