

Zaburzenia neuropsychiatryczne związane ze stwardnieniem guzowatym

Tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders

Anna B. Marcinkowska^{1,2}, Agnieszka Tarasewicz³, Sergiusz Józwiak⁴,
Alicja Dębska-Slizień³, Edyta Szurowska²

¹ Pracownia Stosowanych Neuronauk Poznawczych, Zakład Fizjologii Człowieka,
Gdański Uniwersytet Medyczny

² Drugi Zakład Radiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

³ Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁴ Klinika Neurologii Dziecięcej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Summary

The aim of the study was to provide a state-of-the-art review with regard to neuropsychiatric disorders associated with tuberous sclerosis complex (TSC). TSC is a rare genetic disease classified as a phacomatosis. Due to the wide spectrum of clinical symptoms of the disease, many cases remain undiagnosed. The vast majority of people with a mutation in the *TSC1* or *TSC2* genes develop some of the neuropsychiatric symptoms during their lifetime. Diagnostic criteria, neuroanatomical pathology and pathophysiology of psychiatric, neuropsychological, developmental and psychosocial symptoms present in TSC are described. The specificity of epilepsy in TSC and its role in neuropsychiatric and neuropsychological development are presented. All levels (intellectual, developmental, behavioral, psychiatric, school, neuropsychological and psychosocial) of tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND) are discussed in detail. The TAND Checklist – a tool for assessing all potentially disturbed aspects of functioning – was presented. The importance of proper diagnosis of neuropsychiatric disorders and multidisciplinary patient care was emphasized.

Słowa kluczowe: stwardnienie guzowate, zaburzenia neuropsychiatryczne związane ze stwardnieniem guzowatym

Key words: tuberous sclerosis complex, tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders

Wstęp

Stwardnienie guzowate (*Tuberous Sclerosis Complex* – TSC), znane jako zespół Bourneville’a-Pringle’a, jest chorobą genetyczną zaliczaną do tzw. fakomatoz. Z jej przebiegiem związane jest powstawanie łagodnych zmian typu hamartoma w nerkach, sercu, gałkach ocznych, płucach, na skórze oraz w mózgowiu [1]. Częstość występowania TSC to mniej więcej 1 przypadek na 6000 urodzeń żywych [2]. Stwardnienie guzowate jest dziedziczone w sposób autosomalny dominujący, przy czym około 66% przypadków to nowe mutacje, a tylko 1/3 jest odziedziczona [3]. Z powodu szerokiego spektrum objawów klinicznych choroby wiele przypadków pozostaje nierozpoznanych [4]. Obraz kliniczny poszczególnych objawów różni się znacząco pomiędzy chorymi, nawet w obrębie jednej rodziny. Jest to przyczyną dużych trudności w diagnostyce TSC [5]. W tabeli 1 przedstawiono aktualne kryteria diagnostyczne choroby. TSC jest chorobą przewlekłą, jej leczenie trwa wiele lat, a wielu chorych wymaga w życiu codziennym pomocy innych osób.

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne stwardnienia guzowatego (TSC) według International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group

<p>A. Kryteria diagnostyczne TSC – genetyczne</p> <p>Identyfikacja patogennych mutacji w genie TSC1 lub TSC2 w zdrowych tkankach (normal tissue) wystarcza do podjęcia pewnego rozpoznania. Patogenna mutacja oznacza mutację, która inaktywuje funkcję białek TSC1 i TSC2 (out-of-frame indel lub nonsense mutation), uniemożliwia syntezę kodowanych przez nie białek (large genomic deletion) lub jest wynikiem tzw. punktowej mutacji (missense mutation), której wpływ na funkcję białek ustalono na podstawie testów czynnościowych. Od 10% do 15% pacjentów z TSC nie ma mutacji stwierdzanych konwencjonalnymi testami genetycznymi. Prawidłowe rezultaty/wyniki badań genetycznych nie wykluczają rozpoznania TSC ani też nie mają wpływu na stosowanie kryteriów klinicznych do diagnozowania TSC.</p>
<p>B. Kryteria diagnostyczne TSC – kliniczne duże</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Plamki odbarwieniowe (≥ 3, przynajmniej 5 mm średnicy) 2. Naczyniakowłókniki twarzy (angiofibroma) (≥ 3) lub włókniki płaskie okolicy czołowej 3. Włókniki okolopaznokciowe (≥ 2) 4. Ogniska skóry szagrynowej (znamiona z tkanki łącznej) 5. Mnogie hamartoma siatkówki 6. Dysplazje kory mózgowej (włączając guzki korowe i promieniste linie migracji) 7. Guzki podwyściółkowe (Subependymal Nodules – SEN) 8. Podwyściółkowy gwiaździak olbrzymiokomórkowy (Subependymal Giant Astrocytoma – SEGAs). 9. Mięśniak prążkowanokomórkowy serca (rhabdomyoma) 10. Limfangioleiomiomatoza (Lymphangioleiomyomatosis – LAM) 11. Naczyniakomięśniakotłuszczaki (angiomyolipomas – AMLs) (≥ 2) w różnych narządach (nerki, wątroba); kombinacja (LAM i AMLs) bez innych cech TSC nie spełnia kryteriów diagnozy pewnej.

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

C. Kryteria diagnostyczne TSC – kliniczne małe

1. Zmiany skórne typu „confetti”
2. Ubytki w szkliwie zębowym (>3)
3. Włókniaki w jamie ustnej (≥2)
4. Plamy achromatyczne siatkówki
5. Liczne torbiele nerkowe (multiple renal cysts)
6. Nienerkowe hamartoma (nonrenal hamartomas).

Pewne rozpoznanie: stwierdzenie patogennej mutacji w genach TSC1 lub TSC2, występowanie dwóch objawów dużych lub jednego dużego i dwóch i więcej małych. Rozpoznanie możliwe: występowanie jednego dużego lub dwóch lub więcej małych.

Zaburzenia neuropsychiatryczne związane z TSC (*Tuberous Sclerosis Associated Neuropsychiatric Disorders – TAND*) należą do kategorii zaburzeń najczęściej występujących, a jednocześnie niewystarczająco dokładnie zbadanych. Pomimo dużego zainteresowania badaniami dotyczącymi TSC w ciągu ostatnich dwóch dekad funkcjonowanie osób z TSC, podobnie jak procesy neuropatofizjologiczne leżące u podstaw tych zaburzeń, pozostają nie w pełni wyjaśnione. Dotychczasowe badania wskazują, że główne czynniki ryzyka rozwoju zaburzeń neuropsychiatrycznych w TSC to obecność napadów zgięciowych we wczesnym dzieciństwie, lekoopornej padaczki oraz mutacji w genie *TSC2*. Pomimo wszystkich odkrytych dotychczas powiązań związków między TAND a cechami neuroanatomicznymi TSC również nie jest dobrze poznany, a same zaburzenia poddawane są niedostatecznej diagnozie i terapii.

Zmiany w układzie nerwowym

TSC jest chorobą, w której dochodzi do zaburzenia różnicowania się, proliferacji i migracji komórek we wczesnych stadiach rozwojowych [6]. Zmiany obecne w mózgu pacjentów z TSC wykazują typowe cechy histopatologiczne, w tym zmienioną architekturę regionalną, nieprawidłową morfologię komórkową i nadmierną liczbę astrocytów. Anomalie neuronalne występują u 80–95% osób z TSC i obejmują guzki korowe i podkorowe, podwysięciółkowe guzki okołokomorowe, gwiazdziaki podwysięciółkowe olbrzymiokomórkowe oraz pasma promieniste w istocie białej. U poszczególnych chorych konstelacje zmian mogą być różne. U nielicznych chorych nie występują malformacje neuronalne, u większości występują zarówno guzki korowo-podkorowe, jak i guzki podwysięciółkowe [7].

Guzy korowo-podkorowe mogą występować w obrębie całego mózgu i można je opisać jako obszary dezorganizacji korowej w postaci ubogo zmielinizowanych hamartii. Obejmują one najczęściej korę mózgową i graniczącą z nią istotę białą. Zmiany te są często liczne, różnią się wielkością i lokalizacją między poszczególnymi chorymi. Liczba guzów korowo-podkorowych waha się u poszczególnych chorych od zera do więcej niż 40, ponadto zakres ich wielkości rozciąga się od milimetrów do kilku centymetrów [7]. Histologicznie guzki korowo-podkorowe mają utkanie neuronalne i glejowe, z obecnością komórek dysplastycznych [8].

Podwyściółkowe guzki okołokomorowe (*Subependymal (Heterotopic) Nodules* – SEN) są zmianami typu hamartoma, które zwykle znajdują się wzdłuż ścian komór bocznych. Obecne są u około 90% pacjentów, często są liczne i na ogół małe (1 cm lub mniej), a większość z nich ulega procesowi wapnienia. Mnogie guzki podwyściółkowe o typowej lokalizacji uważane są przez niektórych autorów za patognomiczne dla stwardnienia guzowatego. Guzki SEN zwykle przez długi okres obserwacji nie powodują istotnych objawów klinicznych. Nie stwierdzono także istotnej korelacji między liczbą guzków podwyściółkowych a nasileniem padaczki lub opóźnieniem rozwoju psychoruchowego [9].

Większość SEN ulega zwapnieniu, jednak niektóre z nich mogą przekształcić się w gwiazdziaki podwyściółkowe olbrzymiokomórkowe (*Subependymal Giant Astrocytoma* – SEGA) [9]. Zmiany typu SEGA występują u mniejszości (6–25%) osób z TSC, ale stanowią ważne potencjalne ryzyko pogorszenia stanu chorego oraz potencjalną przyczynę zgonu. Histologicznie SEGA oraz SEN są identyczne [10], odróżnia je umiejscowienie (SEGA – w głowie jądra ogoniastego, w sąsiedztwie otworu międzykomorowego Monro) oraz skłonność do szybkiego wzrostu. W badaniu MRI SEGA mogą wychwytywać kontrast gadolinowy [7]. Największe ryzyko pojawienia się SEGA przypada na okres pierwszych dwóch dekad życia. Guz ten, wpuklając się do komór bocznych mózgu w okolicy otworu Monro i utrudniając przepływ płynu mózgowo-rdzeniowego, może prowadzić do stopniowego rozwoju wodogłowia oraz objawów wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. W konsekwencji mogą pojawić się u pacjentów objawy kliniczne w postaci zmienionego stanu psychicznego i behawioralnego, nasilone bóle głowy i utrata wzroku, staza na dnie oka, wymioty, śpiączka – prowadzące do śmierci chorego. Guzy te występują statystycznie częściej u chorych z mutacjami genu *TSC2* [11].

Anomalie istoty białej, które przejawiają się w postaci sporadycznych promienistych pasm – linii migracyjnych (*Radial Migration Lines* – RML), rozciągają się od komór bocznych w kierunku kory. Są obecne u około 80% chorych i odzwierciedlają heterotropowe neuronalne i glijowe elementy, które zostały zatrzymane podczas migracji. W obrazach rezonansu magnetycznego (*Magnetic Resonance Imaging* – MRI) mają charakterystykę sygnału podobną do guzków korowych (o niskim sygnale w obrazach T1-zależnych i podwyższonym w obrazach T2-zależnych). Podobnie jak w wypadku guzków korowo-podkorowych zmiany te najlepiej uwidacznia sekwencja FLAIR. Zmiany te rzadko ulegają wzmocnieniu [12]. Istnieją również wyraźne dowody na to, że u chorych z TSC zachodzi nieprawidłowa mielinizacja w podkorowej istocie białej [13]. Badania istoty białej mózgowia ujawniły, że guzki i otaczająca je istota biała wykazują zaburzenie laminacji korowej, obecność neuronów dysplastycznych i komórek olbrzymich, a także hipomielinizację [14].

Padaczka i napady zgięciowe

Objawy kliniczne w postaci padaczki, opóźnienia rozwoju psychoruchowego, zaburzeń zachowania i zaburzeń ze spektrum autyzmu są wynikiem strukturalnych zmian w mózgu. Najczęstszym objawem neurologicznym u pacjentów z TSC jest

padaczka. Występuje ona u około 70–90% pacjentów [15, 16]. Napady mogą mieć charakter ogniskowy, wielogniskowy, napadów zgięciowych (*infantile spasms*) lub kombinacji tych lub innych rodzajów napadów. Z powodu tych wczesnych manifestacji neurologicznych stwardnienie guzowate jest czasami klasyfikowane jako zaburzenie neurorozwojowe o podłożu genetycznym [17]. Częstość występowania napadów zgięciowych w TSC jest niezwykle wysoka i wynosi około 30% [15]. U około 5% dzieci ze stwardnieniem guzowatym skurcze utrzymują się lub rozwijają po 2. roku życia [18]. Napady padaczkowe u osób ze stwardnieniem guzowatym bardzo często są liczne i źle odpowiadają na leczenie. Ogniska padaczkorodne u osób z TSC mogą zmieniać swoją lokalizację. Różne okolice mózgu mogą być ogniskami epileptogenezy w różnym czasie, co znacznie komplikuje próby leczenia operacyjnego padaczki. W badaniach długoterminowych morfologia napadów zmieniała się u ponad połowy pacjentów. Niedobór interneuronów GABA-ergicznym tłumaczy wczesny początek i ciężki przebieg napadów padaczkowych związanych z TSC. Potwierdza to skuteczność inhibitora GABA transaminazy – wigabatryny w leczeniu padaczki u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym (jest skuteczna u około 95% pacjentów) [19]. Skuteczność innych leków przeciwpadaczkowych w wypadku TSC jest mniejsza, jednak efektywne leczenie padaczki pozostaje najważniejszym aspektem w zapobieganiu rozwojowi encefalopatii padaczkowej. W niektórych przypadkach stosuje się metody niefarmakologiczne, takie jak leczenie operacyjne lub stymulator nerwu błędnego.

Zbadano szereg czynników korelujących z wynikami testów ilorazu inteligencji (*Intelligence Quotient* – IQ) w TSC. Z większym ryzykiem rozwoju cięższych postaci niepełnosprawności intelektualnej wiążą się: wczesne wystąpienie i lekooporność padaczki, mutacja genu *TSC2*, większa liczba i lokalizacja guzków korowych [2]. Inne czynniki związane z wyższym ryzykiem niepełnosprawności intelektualnej to słaba kontrola napadów oraz konieczność stosowania większej liczby leków przeciwpadaczkowych [28, 29]. Padaczka jest również związana z zaburzeniami ze spektrum autyzmu i zaburzeniami koncentracji z nadpobudliwością ruchową, ale nie z lękiem i depresją [21, 22]. Słowińska i wsp. [23] wykazali, że rozpoznanie TSC przed wystąpieniem napadów zgięciowych i wczesne wprowadzenie leczenia mają fundamentalne znaczenie dla zapobiegania opóźnieniom w rozwoju umysłowym i poznawczym. Taki sposób wprowadzenia terapii jest obecnie stosowany w wielu ośrodkach na świecie. Autorzy uznali badanie MRI głowy, badanie skóry oraz echokardiografię za najbardziej przydatne badania kliniczne dla wczesnej diagnozy TSC, która w pierwszych miesiącach życia dziecka powinna opierać się głównie na objawach klinicznych [23]. W literaturze przedmiotu opisano również przypadki pacjentów z TSC, których poziom inteligencji mieści się w normie, mimo występowania u nich w przeszłości napadów zgięciowych [24].

Jozwiak i wsp. [25] wykazali, że wykonywanie badań videoEEG od okresu noworodkowego do 2. roku życia umożliwia identyfikację pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju padaczki. Włączenie u tych dzieci prewencyjnego leczenia przeciwpadaczkowego umożliwia ograniczenie opóźnienia rozwoju psychoruchowego [23]. Badania te zostały potwierdzone wynikami projektu EPISTOP w ramach 7. Programu Ramowego Unii Europejskiej [16]. Obecnie ten sposób leczenia jest stosowany w ponad 50% ośrodków zajmujących się TSC na świecie [23].

Etiologia zaburzeń neuropsychiatrycznych w stwardnieniu guzowatym

Opisane powyżej zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym osób z TSC mogą powodować zarówno pojawienie się napadów padaczkowych, jak i niepełnosprawność intelektualną, występowanie deficytów poznawczych oraz zaburzeń psychiatrycznych [26]. Do najczęstszych objawów z tej grupy zaburzeń należą: zaburzenia ze spektrum autyzmu, niepełnosprawność intelektualna, zaburzenia depresyjne i lękowe, a także zaburzenia neuropsychologiczne [27]. Zgodnie z literaturą przedmiotu największe znaczenie w patogenezie objawów neuropsychiatrycznych przypisuje się napadom padaczkowym oraz objętości i lokalizacji guzków korowo-podkorowych [27]. Niektóre badania podkreślają też wpływ zmian istoty białej (hipomielinizacja, obniżona integralność) w rozwoju objawów neuropsychologicznych i innych objawów neuropsychiatrycznych [28]. Wiadomo na pewno, że napady zgięciowe, trudna do leczenia padaczka oraz mutacja genu *TSC2* to czynniki zwiększonego ryzyka rozwoju zaburzeń poznawczych i zaburzeń ze spektrum autyzmu w TSC [26–28].

W dotychczas największym multidyscyplinarnym badaniu dotyczącym stwardnienia guzowatego *Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness* (TOSCA) zauważono, że mutacje *TSC2* były związane ze znacznie wyższą częstością zaburzeń behawioralnych niż w wypadku mutacji genu *TSC1*. Na poziomie psychiatrycznym zaburzenia ze spektrum autyzmu zdecydowanie częściej obserwowano u uczestników z mutacjami *TSC2* niż z mutacjami *TSC1*. Występowanie nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (*Attention-Deficit Hyperactivity Disorder* – ADHD), zaburzeń lękowych i depresyjnych nie różniło się istotnie między genotypami, ale obserwacja wykazała, że wszystkie trzy częściej obecne były w grupie *TSC1* niż *TSC2*. Stwierdzono znaczącą różnicę między grupami *TSC1* i *TSC2* dla poziomów IQ (niższe dla *TSC2*). Trudności akademickie/szkolne występowały częściej u osób z mutacją *TSC2* niż *TSC1*. Więcej osób z mutacją *TSC2* miało wyniki w testach neuropsychologicznych poniżej 5 percentyla w porównaniu z osobami z mutacją *TSC1*. Natomiast wyniki IQ, zdolności akademickich i zaburzeń behawioralnych, psychicznych i neuropsychologicznych osób z niezidentyfikowaną mutacją (*No Mutation Identified* – NMI) mieściły się pomiędzy wynikami osób z grup z mutacjami *TSC1* i *TSC2*. Należy również pamiętać, że do grupy NMI zaliczane są osoby z mozaikowatością, które mogą mieć mniej objawów niż osoby z mutacją *TSC1* [29].

Obecność guzków korowych została zasugerowana jako możliwa zmienna wyjaśniająca występowanie zaburzeń ze spektrum autyzmu i specyficznych zaburzeń poznawczych w TSC [30]. Dalsze badania pokazały jednak, że nawet u pacjentów z ilorazem inteligencji w zakresie normy stwierdza się powszechne strukturalne nieprawidłowości w zakresie mózgowia, zwłaszcza w obrębie istoty szarej i białej [31]. Znane są również przypadki pacjentów, u których mimo licznych guzków korowych nie obserwuje się objawów pozwalających na diagnozę zaburzeń ze spektrum autyzmu. Sugeruje to, że guzki korowe czy napady padaczkowe nie wyjaśniają wszystkich objawów neuropsychiatrycznych w TSC.

Badacze kładą nacisk na obecność padaczki lub historię napadów, a nie tylko liczbę guzków jako czynnik ryzyka rozwoju zaburzeń poznawczych [26]. Wydaje się

jednak, że zakres i zmienność osobnicza cech neuropsychologicznych są tak unikalne i zróżnicowane z powodu wpływu wielu czynników (m.in. historia padaczki, początek napadów, wiek). Arulrajah i wsp. [31] w badaniu, w którym wzięło udział 23 pacjentów z TSC (dzieci, adolescentów i młodych dorosłych), przeprowadzili ocenę integralności istoty białej z wykorzystaniem techniki MRI obrazowania zależnego od dyfuzji. Wyższe wskaźniki rzeczywistego wskaźnika dyfuzji (*Apparent Diffusion Coefficient* – ADC) w pozornie niezmięnionej istocie białej (bez zmian o charakterze guzowatym) sugerują opóźnioną lub zaburzoną mielinizację. Według autorów mogłoby to tłumaczyć globalne deficyty poznawcze w tej grupie chorych. Chociaż wyniki testów poznawczych mogą być częściowo związane z obecnością guzów korowo-podkorowych, wielu pacjentów bez znacznego obciążenia guzami mózgu ma zaburzenia neuropsychologiczne, podczas gdy chorzy z dużą liczbą guzów mogą mieć jedynie łagodne osłabienie funkcji poznawczych [26,33]

Niektórzy badacze sugerują, że TSC należy uważać za zaburzenie migracji neuronów, a nie za zespół izolowanych zmian w centralnym układzie nerwowym [33]. Takie myślenie jest uzasadnione, ponieważ wyniki badań histologicznych w TSC wykazują cechy charakterystyczne dla zaburzeń migracji neuronów w ogóle. Zakłócenia w procesach różnicowania i migracji komórek, obecne już w okresie embrionalnym są odpowiedzialne za występowanie neuropatologii [3]. Te zaburzone procesy, w tym niepoprawna migracja i organizacja komórek nerwowych, prowadzą do anomalii w strukturalnych i funkcjonalnych połączeniach między poszczególnymi strukturami mózgowia [34]. Chociaż związek między zmianami organicznymi (tj. guzki korowe i podkorowe, podwyściółkowe guzki okołokomorowe, gwiazdziaki podwyściółkowe olbrzymiokomórkowe oraz pasma promieniste w istocie białej), nieprawidłowościami neurologicznymi a fenotypem neuropsychiatrycznym pozostaje niejasny, istnieją pewne dowody sugerujące, że nasilenie anomalii istoty białej może być związane z cięższym fenotypem objawów TAND [28].

Biorąc pod uwagę wyraźnie złożoną i wieloczynnikową patofizjologię zaburzeń neuropsychiatrycznych, ważne jest, aby pamiętać, że żaden z czynników, tj. rodzaj mutacji, nieprawidłowości strukturalne lub napady, nie jest konieczny lub wystarczający do przewidywania poszczególnych objawów TAND [35–37].

Zaburzenia neuropsychiatryczne w stwardnieniu guzowatym

Osoby z TSC są znacznie bardziej narażone na ryzyko rozwoju niektórych form psychopatologii. Do najczęstszych objawów neuropsychiatrycznych należą: zaburzenia ze spektrum autyzmu, niepełnosprawność intelektualna, zaburzenia depresyjne i lękowe, a także zaburzenia funkcjonowania poznawczego [27]. Wszystkie te aspekty łącznie można opisać jako zaburzenia neuropsychiatryczne związane z TSC. Znacząca większość osób z mutacją w genach *TSC1* lub *TSC2* rozwija niektóre z tych neuropsychiatrycznych objawów w ciągu swojego życia [38].

Objawy TAND można podzielić na sześć podgrup/poziomów, które mogą wystąpić niezależnie od siebie i tak powinny być oceniane. Poszczególne objawy, które mogą pojawić się u chorych, zostały podzielone na podgrupy, tj. zaburzenia rozwoju,

behawioralne i afektywne, neuropsychologiczne, psychiatryczne, w funkcjonowaniu społecznym, a także niepełnosprawność intelektualna oraz trudności szkolne [38]. Objawy występujące w poszczególnych podgrupach TAND przedstawiono w tabeli 2.

(1) Niepełnosprawność intelektualna

Różnego stopnia niepełnosprawność intelektualna w TSC dotyczy około 40–60% pacjentów. Badania wykazały wyższy odsetek (50–64%) niepełnosprawności intelektualnej (IQ <70) u osób z TSC2 [20, 39, 40]. W badaniu kohortowym TOSCA 44,4% uczestników miało zdolności intelektualne w zakresie normy, podczas gdy łagodną, umiarkowaną, ciężką i głęboką niepełnosprawność zaobserwowano odpowiednio u 28,1%, 15,1%, 9,3% i 3,1% pacjentów. Badania te potwierdzają dużą zmienność zdolności intelektualnych. W próbie epidemiologicznej przeprowadzonej u 108 pacjentów z TSC Joinson i wsp. [40] zastosowali znormalizowane testy inteligencji do porównania osób z rozpoznaniem stwardnieniem guzowatym z ich zdrowym rodzeństwem. Testy ujawniły, że około 40–50% pacjentów posiada iloraz inteligencji podobny do ogólnej populacji, mieszczący się w zakresie normy, jednak średni wynik IQ u osób ze stwardnieniem guzowatym wydaje się nieco przesunięty w dół [40].

Doniesienia opisane w literaturze przedmiotu wskazują, że zakres zdolności intelektualnych związanych z TSC jest bardzo szeroki – od głębokiej niepełnosprawności intelektualnej do wysokiego poziomu inteligencji. To ważna obserwacja przydatna w praktyce klinicznej. Osoby, których wynik IQ mieści się w zakresie ciężkiej lub głębokiej niepełnosprawności intelektualnej, często nie są w stanie przystąpić do badania ilorazu inteligencji za pomocą „formalnych”, wystandaryzowanych testów pozwalających na dokładną ocenę zdolności intelektualnych. W tej grupie chorych wyniki IQ są zazwyczaj szacowane przez scharakteryzowanie zdolności funkcjonalnych osób z TSC na podstawie usystematyzowanej rozmowy z rodzicem lub opiekunem oraz obserwacji chorego. Dla porównania, bardziej sprawne intelektualnie osoby są w większości zdolne do uczestnictwa w szeregu znormalizowanych testów w celu oceny ich zdolności intelektualnych, które pozwalają na wyodrębnienie ich mocnych i słabych stron. Najgłębiej niepełnosprawne intelektualnie dzieci często charakteryzuje zatrzymanie rozwoju na wczesnym stadium. Oznacza to, że nie wykazują przyrostu zdolności intelektualnych wraz z rozwojem. Natomiast u większości dzieci ze stwardnieniem guzowatym rozwój intelektualny będzie postępować, dzieci te będą osiągać kolejne kamienie milowe i wchodzić w poszczególne stadia rozwojowe w czasie. Często rozwój intelektualny będzie następował w wolniejszym tempie, mniej harmonijnie i na niższym poziomie niż u ich zdrowego rodzeństwa [39, 40].

(2) Zaburzenia neurorozwojowe

U dzieci z TSC ryzyko pojawienia się zaburzeń neurorozwojowych jest znacznie wyższe niż w populacji ogólnej. Częstość występowania zaburzeń ze spektrum autyzmu w TSC jest bardzo zróżnicowana w zależności od badań, jednak średnio szacuje się ją od 40% do 50% [35, 38]. Z fenomenologicznego punktu widzenia dzieci z za-

burzeniami ze spektrum autyzmu związanym z TSC nie wydają się różnić od dzieci z idiopatycznym autyzmem [26, 41]. Kluczowe znaczenie ma wczesne rozpoznanie objawów oraz podjęcie szybkich i odpowiednich interwencji opartych na dowodach naukowych. Zaleca się wszakże, aby lekarze u dzieci z TSC stosowali kompleksowe oceny oraz interwencje przeznaczone dla zaburzeń ze spektrum autyzmu w taki sam sposób, jak w wypadku dzieci bez TSC. Częstość występowania zaburzeń ze spektrum autyzmu znacząco różni się w obrębie populacji chorych zależnie od ilorazu inteligencji, 6% częstość występowania ASD wśród dzieci z TSC z IQ w zakresie normy nadal jest 10-krotną nadreprezentacją w porównaniu z populacją ogólną [42].

Kolejnym zaburzeniem neurorozwojowym jest ADHD, dotyczące około 30–50% dzieci z TSC [43, 44]. Podobnie jak w wypadku autyzmu diagnoza ADHD jest 10-krotnie nadreprezentowana wśród dzieci z ilorazem inteligencji w normie i jej częstość wynosi ponad 30%, natomiast w populacji ogólnej rówieśników dopasowanych pod względem płci, wieku i IQ bez TSC wynosi około 3–5% [45]. Do tej pory nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia ADHD w TSC, dlatego również w tym wypadku klinicytom zaleca się wdrożenie leczenia opartego na dowodach i terapii stosowanych w ADHD u osób bez TSC [46]. Istnieje teoretyczne ryzyko, że leki pobudzające (takie jak metylofenidat) mogą zmniejszyć próg drgawkowy, brak jednak dowodów u chorych z TSC na poparcie tej hipotezy. Zaleca się podawanie leków pobudzających, jeśli jest to klinicznie wskazane, zgodnie z tymi samymi wytycznymi, mając jednak na uwadze możliwe konsekwencje i z zachowaniem ostrożności w stosunku do wszelkich potencjalnych zagrożeń.

(3) Trudności behawioralne

Trudności behawioralne są definiowane jako objawy lub problemy identyfikowane w życiu codziennym przez rodziców, opiekunów, nauczycieli lub inne osoby z otoczenia. Najczęściej obserwowane u chorych z TSC są wybuchy agresji, ciężkie i uporczywe napady złości, nadaktywność, niepokój, impulsywność, słaba zdolność koncentracji, samookaleczenia, lęk i obniżony nastrój [4, 47–49]. Ponad 50% dzieci z TSC może wykazywać pewne trudności behawioralne podczas rozwoju. Jeden lub więcej problemów behawioralnych mogą wystąpić u 60–70% dzieci z TSC i niepełnosprawnością intelektualną, ale tylko u około 20–30% dzieci z TSC i ze zdolnościami intelektualnymi w normie [50–52].

Wyniki uzyskane w badaniu TOSCA wskazały, że 36% osób z TSC zgłosiło co najmniej jeden problem behawioralny, przy czym nadpobudliwość, impulsywność i trudności ze snem są najczęstszymi, typowymi problemami behawioralnymi, dotyczącymi około 20% osób z TSC [29]. Lęk, wahania nastroju i silna agresja również były stosunkowo częste, natomiast w dalszej kolejności zgłaszano obniżony nastrój, samookaleczenia i zachowania obsesyjne [29, 47]. We wcześniejszych badaniach częstość występowania poszczególnych objawów behawioralnych była zdecydowanie wyższa niż w rejestrze TOSCA, jednak objął on znacząco większą liczbę uczestników, uwzględniając większe zróżnicowanie zdolności intelektualnych i wieku chorych. Ta różnorodność może odzwierciedlać faktyczną populację pacjentów z TSC. Może to

również wynikać ze wzrostu świadomości na temat choroby, a także odsetka chorych, którzy uzyskali pomoc [29, 53].

W przeciwieństwie do większości problemów behawioralnych w TSC te związane z niskim nastrojem i lękiem nie wydają się różnić w grupach osób z niepełnosprawnością intelektualną i bez niej [51]. Dlatego wszyscy opiekunowie i specjaliści powinni być wyczuleni na możliwość wystąpienia takich trudności i wdrażać proaktywne strategie terapeutyczne tam, gdzie się one pojawiają. U osób mniej sprawnych, niesamodzielnych, trudności w komunikacji mogą wykluczać samodzielne zgłaszanie się z poszczególnymi objawami, więc odpowiednia uważność i diagnostyka problemów behawioralnych związanych z nastrojem jest niezwykle istotna.

Zgłaszane przez pacjentów problemy ze snem w TSC są bardzo zróżnicowane i prawdopodobnie zależą od czynników indywidualnych. Raporty opiekunów o problemach z przebudzeniem w nocy [54] są wspierane przez wyniki polisomnograficzne u dzieci z TSC, które wykazały krótszy czas trwania snu. Innego rodzaju problemy ze snem obejmują senność w ciągu dnia, parasomnie i dłuższy czas spania [54].

Identyfikacja i uznanie problemów behawioralnych powinny prowadzić do ustalenia, czy potrzebna jest interwencja psychiatryczna, zmierzająca w kierunku postawienia diagnozy zaburzeń zachowania oraz do określenia możliwych przyczyn trudności behawioralnych, a także wdrożenia odpowiednich strategii terapeutycznych.

(4) Zaburzenia psychiczne

W ciągu ostatnich dwóch dziesięcioleci nastąpił znaczny wzrost liczby badań dotyczących zaburzeń psychiatrycznych u osób z TSC. U osób dorosłych z TSC najczęściej (30–60% wszystkich chorych) występują zaburzenia depresyjne i lękowe. Mowrey i wsp. [55] w swoim badaniu dotyczącym zagadnień TAND wskazują, że w tej grupie chorych wyniki kwestionariuszy z zakresu depresji i lęku są istotnie statystycznie wyższe u osób z wyższym zgłaszanym przez siebie subiektywnym poziomem nasilenia choroby, jak również u osób z niepełnosprawnością intelektualną. Inne zaburzenia psychiatryczne obejmują zaburzenie afektywne dwubiegunowe, schizofrenię, ataki paniki, agorafobię, specyficzne fobie, fobię społeczną i zaburzenie obsesyjno-kompulsywne [38, 47]. Badanie ankietowe udokumentowało wysoki odsetek objawów lękowych (40%), obniżonego nastroju (23%) i zachowań agresywnych (58%) także u dzieci i młodzieży z TSC [40]. W badaniu dorosłych osób z TSC, u których zastosowano ustrukturyzowane wywiady diagnostyczne (42 osoby z padaczką; 25 z IQ <70), u mniej niż połowy (40%) stwierdzono występowanie przynajmniej jednego zaburzenia psychicznego [4]. Najczęstsze diagnozy psychiatryczne stawiane w tej grupie chorych to: depresja, alkoholizm i zaburzenia lękowe [2].

W rejestrze TOSCA zaburzenia lękowe zaobserwowano u 9,7% chorych, zaburzenia depresyjne u 6,1% oraz „inne” zaburzenia psychiczne u 8,4% uczestników. Mediana wieku w chwili rozpoznania zaburzeń psychicznych to 13,5 roku dla zaburzeń lękowych, 21 lat w wypadku zaburzeń depresyjnych i 11 lat w wypadku „innych” zaburzeń psychicznych. Co ważne, rejestr TOSCA zidentyfikował niemowlęta i dzieci z zaburzeniami lękowymi, podkreślając potrzebę kompleksowej oceny we wszystkich

kluczowych momentach rozwoju [47]. Zaburzenia psychotyczne (w tym schizofrenia) są bardzo rzadko obserwowane u tych pacjentów, w dużej mierze zgodnie z częstością występowania w ogólnej populacji, w której wskaźnik schizofrenii wynosi ~1%. W badaniu TOSCA omamy (1,5%) i psychozy (2,3%) obserwowano rzadko [29]. Do tej pory nie przeprowadzono systematycznych badań dotyczących zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych w TSC, jednak obsesyjne i powtarzające się zachowania są bardzo częste w związku z zaburzeniami ze spektrum autyzmu w TSC. Dlatego klinicyści powinni zawsze rozważyć odpowiednią diagnozę, ilekroć mają do czynienia z dziećmi, młodzieżą lub dorosłymi z TSC, którzy prezentują obsesyjne cechy.

Pomimo wysokiego wskaźnika lęku i objawów depresyjnych, jak wskazano przy problemach behawioralnych, przeprowadzono dotychczas stosunkowo niewiele badań dotyczących zaburzeń lękowych i depresyjnych w TSC. Lewis i wsp. [56] podkreślili wysoki odsetek objawów lękowych u dorosłych niepełnosprawnych intelektualnie z TSC (56%) i wskazali, że żaden z nich nie otrzymał kompleksowej oceny lub leczenia.

(5) Trudności szkolne

Zaburzenia uczenia się są często określane jako trudności w nauce, trudności szkolne, trudności akademickie lub dotyczą konkretnej diagnozy, takiej jak dysleksja czy dyskalkulia. Dane na temat pacjentów z TSC wskazują, że trudności szkolne przeżywa około 30% chorych w wieku szkolnym z poziomem rozwoju intelektualnego mieszczącym się w granicy normy [57]. Jambaqué i wsp. [58] odnotowali wysoki odsetek dyskalkulii (zaburzenie zdolności matematycznych), natomiast de Vries i Prather [52] zauważyli, że 36% dzieci z TSC w wieku szkolnym o normalnej zdolności intelektualnej było narażone na wysokie ryzyko rozwoju trudności w czytaniu, pisaniu i matematyce. Co więcej, stwierdzono, że zaburzenia umiejętności matematycznych były częste, szczególnie u dzieci z TSC, które również miały zdiagnozowane ADHD [26]. Oprócz konkretnych zaburzeń uczenia się Prather i de Vries [4] ustalili, że dzieci z TSC są również w grupie wysokiego ryzyka wtórnych trudności szkolnych; dotyczy to problemów takich jak odmowa ukończenia szkoły, lęk przed uczęszczaniem do szkoły, deficyty umiejętności społecznych i niska samoocena. W badaniu TOSCA [29] uczestników pytano, czy kiedykolwiek mieli trudności z wynikami w nauce i ilu z nich było diagnozowanych pod kątem zaburzeń uczenia się. Trudności szkolne z matematyką, czytaniem, pisaniem lub pisownią odnotowano u 58,6% uczestników [47]. Uderzające jest to, że tylko 48,9% z nich kiedykolwiek otrzymało formalną ocenę tych trudności, co wyraźnie wskazuje na potrzebę dalszych badań na tym ważnym poziomie TAND.

(6) Zaburzenia neuropsychologiczne

Grupa zaburzeń neuropsychologicznych obejmuje problemy z przerzutnością uwagi, długotrwałym skupieniem uwagi, przypominaniem, pamięcią przestrzenną, wykonywaniem kilku czynności jednocześnie. W projekcie TOSCA zdolności neuropsychologiczne zostały formalnie ocenione u 41,6% uczestników, a deficyty neuropsychologiczne (wydajność <5 percentyla) zidentyfikowano u 55,7% ocenianych

[29]. Jambaqué i wsp. [58] zbadali umiejętności intelektualne i neuropsychologiczne 23 dzieci ze stwardnieniem guzowatym w wieku 3–16 lat. U dzieci z normalną zdolnością intelektualną autorzy stwierdzili deficyty neuropsychologiczne, takie jak dyspraksja, opóźnienie mowy, zaburzenia wzrokowo-przestrzenne, zaburzenia pamięci i dyskalkulia. Hunt [59] w grupie 42 dzieci zaobserwowała te same deficyty. U 10 dzieci z niepełnosprawnością intelektualną bez autyzmu odnotowano problemy językowe i wzrokowo-przestrzenne [59]. Prather i de Vries [4] ocenie poddali 43 dzieci oraz adolescentów. W badanej grupie z IQ w normie 19% miało deficyty umiejętności przestrzennych, 24% deficyty związane z językiem, 38% zaburzoną pamięć, 54% złożone deficyty wzrokowo-przestrzenne, a 66% trudności z zakresu przetwarzania i kontroli wykonawczej (zaburzenia planowania, fluencji słownej, sekwencyjności, monitorowania i korekty błędów) [4]. De Vries i wsp. [42] badali funkcje uwagi dzieci z TSC i ich zdrowego rodzeństwa. Wyniki pokazały, że dzieci i młodzież ze stwardnieniem guzowatym wypadły znacznie gorzej niż ich rodzeństwo w testach selektywności i przeczutności uwagi, a także w testach wymagających wykonywania dwóch zadań równocześnie.

W 1999 roku Harrison i wsp. [60] opisali specyficzne deficyty funkcji wykonawczych w grupie 7 dorosłych z TSC bez niepełnosprawności intelektualnej. Zauważono istotną liczbę specyficznych deficytów neuropsychologicznych, takich jak zaburzenia pamięci długotrwałej oraz operacyjnej lub zaburzone funkcjonowanie wykonawcze. Ridler i wsp. [61] zmierzili różne aspekty pamięci werbalnej i wzrokowo-przestrzennej u chorych z TSC i porównali ich wyniki ze zdrową grupą kontrolną. Najistotniejsze różnice międzygrupowe dotyczyły funkcji werbalnej pamięci roboczej, wzrokowo-przestrzennej pamięci roboczej oraz pamięci krótkotrwałej z zakresu materiału językowego. Tierney i wsp. [62] przeprowadzili systematyczne badanie 22 osób dorosłych z TSC bez niepełnosprawności intelektualnej. Wyniki wykazały zaburzenia przestrzennej pamięci operacyjnej oraz deficyty w procesie planowania u osób z TSC.

(7) Zaburzenia psychospołeczne

Zaburzenia sfery psychospołecznej odnoszą się do poczucia własnej wartości i skuteczności, poziomu stresu rodzicielskiego, problemów w związkach. Dla osób z TSC obniżona samoocena i poczucie własnej skuteczności, a także niesamodzielność są często przedmiotem trosk [26].

W jakościowym badaniu przeprowadzonym na włoskiej populacji chorych z TSC, dotyczącym doświadczeń opiekunów, w szczegółowych wywiadach i rozmowach online z rodzicami 48 osób z TSC (w wieku 1–22 lat) autorzy zidentyfikowali trzy główne problemy. Były to: (1) brak kontroli nad chorobą i objawami, postrzegany przez opiekunów jako niezrozumiały, nieprzewidywalny i utrudniający planowanie przyszłości, (2) radzenie sobie z chorobą, jej akceptacją oraz złością i lękiem, (3) niezaspokojone potrzeby, w tym wsparcie w kierunku integracji społecznej, wsparcie psychologiczne dla rodziców/opiekunów oraz podnoszenie świadomości co do specyfiki choroby w społeczności [63].

Opisane przez Rentza i wsp. [64] wyniki ankiety internetowej, w której wzięło udział 294 rodziców/opiekunów i 82 osoby z TSC, głównie ze Stanów Zjednoczonych Ameryki, jasno wskazały na duże znaczenie objawów neuropsychiatrycznych dla funkcjonowania systemu rodzinnego. Ankieta uwzględniała wszystkie aspekty TSC, m.in. padaczkę, zmiany skórne i te związane z nerkami. Osoby ankietowane określiły TAND jako drugi co do wielkości problem oraz jako drugi, po padaczce u dzieci i problemach z nerkami u dorosłych, najwyższy priorytet dla przyszłych badań.

Wszyscy pacjenci z TSC w związku z różnymi wyzwaniami, jakie są im stawiane przez chorobę, mają obniżoną jakość życia, a jakość życia dzieci z TSC jest niższa niż dzieci cierpiących na astmę, cukrzycę, raka czy chorobę zapalną jelit [65]. U dorosłych pacjentów z TSC ciężkość przebiegu padaczki jest jednym z głównych czynników znacząco obniżających jakość życia [66]. Problemy psychospołeczne chorych i ich bliskich są jednym z obszarów, które wciąż wymagają wielu badań, przekładających się na pomoc, jakiej potrzebują.

Tabela 2. Poszczególne objawy we wszystkich domenach TAND [47]

Grupa/poziom	Objaw	Opis
Behawioralny	agresja napady złości niepokój samookaleczenia zaburzenia uwagi nadaktywność impulsywność opóźnienie rozwoju mowy niewystarczający kontakt wzrokowy stereotypowe zachowania zaburzenia snu	Poziom obejmuje wszystkie zaobserwowane zachowania. Jest zazwyczaj oceniany przez bezpośrednią obserwację.
Psychiatryczny	zaburzenia ze spektrum autyzmu ADHD depresja zaburzenia lękowe schizofrenia	Poziom określa diagnostykę psychiatryczną według aktualnych systemów klasyfikacji, takich jak DSM-5 lub ICD-11. Na tym poziomie klinicysta określa, czy obserwowane zachowania spełniają kryteria specyficzne dla zaburzenia psychicznego.
Intelektualny	niepełnosprawność intelektualna nieharmonijny profil intelektualny	Poziom ten określa zdolność intelektualną zgodnie z miarami znormalizowanych testów IQ.
Trudności szkolne	pisanie czytanie ortografia matematyka	Ten poziom odnosi się do określonych zaburzeń uczenia się (według definicji DSM-5) związanych z osiągnięciami szkolnymi.

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Neuropsychologiczny	zaburzenia pamięci długotrwałej zaburzenia pamięci operacyjnej deficyty uwagi zaburzenia funkcji wykonawczych	Ten poziom bada określone funkcje poznawcze przez zastosowanie znormalizowanych metod neuropsychologicznych.
Psychospołeczny	niska samoocena samodzielność i samowystarczalność stres rodzicielski trudności w relacjach wysoki stres rodzinny stygmatyzacja i izolacja społeczna	Poziom bada wpływ psychologiczny i społeczny TSC pod względem postrzegania siebie, rodziny i relacji społecznych.

DSM-5 – Kryteria diagnostyczne zaburzeń psychicznych, edycja 5; ICD-10 – Międzynarodowa klasyfikacja chorób Światowej Organizacji Zdrowia

Lista kontrolna TAND (*TAND Checklist*)

Narzędziem, które umożliwia ocenę wszystkich objawów neuropsychiatrycznych w TSC oraz pozwala na ujednoczenie systemu oceniania, jest stworzony przez Petrusa de Vriesa i jego zespół kwestionariusz *TAND Checklist* [67]. Rodzimej adaptacji dokonali Sergiusz Józwiak i Agnieszka Maryniak [68]. Konstrukcja kwestionariusza pozwala badającemu – przez zaznaczanie ułożonych w logicznej kolejności pozycji – na zauważenie istniejącego problemu i jego ewentualne pogłębienie przez dodatkową specjalistyczną diagnostykę. Szczegółową konstrukcję *TAND Checklist* przedstawiono w tabeli 3. Kwestionariusz składa się z dwunastu grup pytań podzielonych na poszczególne poziomy/podgrupy zaburzeń neuropsychiatrycznych; może być wypełniany z osobą z TSC lub jej rodzicem/opiekunem. Badanie walidacyjne pokazało, że 93% uczestników zgłosiło cztery lub więcej życiowych trudności w *TAND Checklist* [67]. Toldo i wsp. [49] w badaniu z wykorzystaniem *TAND Checklist*, do którego włączono 32 pacjentów z TSC (przedział wiekowy 1–19 lat), stwierdzili, że 88% badanych miało co najmniej jeden z objawów TAND, a 78% pacjentów miało więcej niż cztery objawy. Autorom nie udało się określić jednak stałego i specyficznego profilu neuropsychiatrycznego w poszczególnych grupach chorych. Wyższe nasilenie objawów TAND przeważało u pacjentów z mutacją *TSC2 de novo*, dużą objętością zmian w mózgu oraz cięższym obrazem klinicznym w zakresie objawów neurologicznych i padaczki. Autorzy podkreślili, że kwestionariusz dotyczący zaburzeń neuropsychiatrycznych związanych ze stwardnieniem guzowatym (*TAND Checklist*) jest skutecznym narzędziem do badań przesiewowych i jest pomocny w identyfikowaniu psychopatologii i aspektów neuropsychiatrycznych u dzieci i młodzieży z TSC.

Tabela 3. Budowa TAND Checklist

TAND Checklist	Domena neuropsychiatryczna
1. (a–g)	Rozwój – kamienie milowe
2. (a–c)	Aktualny poziom funkcjonowania
3. (a–s)	Objawy behawioralne oraz afektywne
4. (a–f)	Zdiagnozowane jednostki psychiatryczne i zaburzenia neurorozwojowe
5. (a–d)	Umiejętności intelektualne
6. (a–d)	Umiejętności szkolne
7. (a–f)	Funkcjonowanie poznawcze
8. (a–c)	Funkcjonowanie psychospołeczne
9.	Subiektywna ocena wpływu objawów TAND na życie
10.	Priorytetowe objawy
11.	Dodatkowe problemy
12.	Ocena nasilenia objawów TAND według osoby badającej

Podsumowanie

Stwardnienie guzowate jest przedmiotem szerszych badań od około trzech dziesięcioleci. Mimo to znajomość zaburzeń neuropsychiatrycznych jest wciąż niewystarczająca do określenia profilu funkcjonowania chorych. Biorąc pod uwagę różnorodność objawów i ich zmienność w czasie, systematyczna ocena i dostosowany indywidualnie do pacjenta plan działania są niezbędne. Zauważalne są u prawie wszystkich chorych różne konstelacje objawów neuropsychiatrycznych z siedmiu grup, takich jak: niepełnosprawność intelektualna, zaburzenia neurorozwojowe, problemy behawioralne, zaburzenia psychiczne, trudności szkolne i zaburzenia neuropsychologiczne. Wiele z tych problemów zostaje pominiętych podczas procesu diagnostycznego. Właściwa diagnoza jest szczególnie utrudniona ze względu na mnogość wzajemnie na siebie wpływających psychopatologii. Konieczna jest systematyczna diagnoza wszystkich obszarów dotkniętych ryzykiem oraz objęcie pacjentów niezbędną opieką psychologiczną i psychiatryczną, a także wprowadzenie skutecznych terapii poszczególnych zaburzeń. Choć zaburzenia z grupy TAND dotyczą zdecydowanej większości pacjentów, jedynie mniej niż 20% chorych z TSC jest poddanych odpowiedniej diagnostyce i uzyskuje potrzebną pomoc [27, 69].

Podczas panelu neuropsychiatrycznego na konferencji poświęconej stwardnieniu guzowatemu w 2012 roku (*The 2012 Tuberous Sclerosis Complex International Consensus Conference*) sformułowano zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia TSC, wskazujące, że każdy pacjent z TSC powinien przynajmniej raz w roku zostać oceniony pod kątem występowania i nasilenia objawów TAND [70, 71]. Ze względu na złożony, wielosystemowy charakter choroby wskazane jest multidyscyplinarne podejście do leczenia TSC [6, 19–21], które powinno obejmować specjalistów takich

jak neurolog, nefrolog, genetyk, psychiatra, psycholog, urolog, pulmonolog, okulista, kardiolog, dermatolog, neurochirurg. Multidyscyplinarny plan terapeutyczny powinien zostać ustalony dla każdego pacjenta na podstawie jego indywidualnych potrzeb oraz w porozumieniu z jego rodziną [71–73].

Piśmiennictwo

1. Henske EP, Józwiak S, Kingswood JC, Sampson JR, Thiele EA. *Tuberous sclerosis complex*. Nat. Rev. Dis. Prim. 2016; 2: 16035.
2. Raznahan A, Joinson C, O'Callaghan F, Osborne JP, Bolton PF. *Psychopathology in tuberous sclerosis: An overview and findings in a population-based sample of adults with tuberous sclerosis*. J. Intellect. Disabil. Res. 2006; 50(8): 561–569.
3. Zaroff CM, Isaacs K. *Neurocutaneous syndromes: Behavioral features*. Epilepsy Behav. 2005; 7(2): 133–142.
4. Prather P, Vries de PJ. *Behavioral and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex*. J. Child Neurol. 2004; 19(9): 666–674.
5. Lyczkowski DA, Conant KD, Pulsifer MB, Jarrett DY, Grant PE, Kwiatkowski DJ i wsp. *Intrafamilial phenotypic variability in tuberous sclerosis complex*. J. Child Neurol. 2007; 22(12): 1348–1355.
6. Bade-White PA, Obrzut JE, Randall PP. *Neuropsychological aspects of pervasive developmental and autism spectrum disorders*. W: *Handbook of clinical child neuropsychology*. Boston: Springer US; 2009. S. 765–781.
7. Gupta P, Mukund A, Chandrashekhara SH, Gupta AK. *Tuberous sclerosis complex: Imaging findings*. Indian J. Pediatr. 2012; 79(1): 127–129.
8. Scholl T, Mühlebner A, Ricken G, Gruber V, Fabing A, Samuelli S i wsp. *Impaired oligodendroglial turnover is associated with myelin pathology in focal cortical dysplasia and tuberous sclerosis complex*. Brain Pathol. 2017; 27(6): 770–780.
9. Firat AK, Karakaş HM, Erdem G, Yakinci C, Biçak U. *Diffusion weighted MR findings of brain involvement in tuberous sclerosis*. Diagnostic Interv. Radiol. 2006; 12(2): 57–60.
10. Cotter JA. *An update on the central nervous system manifestations of tuberous sclerosis complex*. Acta Neuropathol. 2020; 139(4): 613–624.
11. Jansen AC, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P i wsp. *Clinical characteristics of subependymal giant cell astrocytoma in tuberous sclerosis complex*. Front. Neurol. 2019; 10: 705.
12. Braffman BH, Bilaniuk LT, Naidich TP, Altman NR, Post MJD, Quencer RM i wsp. *MR imaging of tuberous sclerosis: Pathogenesis of this phakomatosis, use of gadopentetate dimeglumine, and literature review*. Radiology. 1992; 183(1): 227–238.
13. Luat A, Makki M, Chugani H. *Neuroimaging in tuberous sclerosis complex*. Curr. Opin. Neurol. 2007; 20(2): 142–150.
14. Mühlebner A, Iyer AM, Van Scheppingen J, Anink JJ, Jansen FE, Veersema TJ i wsp. *Specific pattern of maturation and differentiation in the formation of cortical tubers in tuberous sclerosis complex (TSC): Evidence from layer-specific marker expression*. J. Neurodev. Disord. 2016; 8(1): 1–14.
15. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. *The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex*. Epilepsia. 2010; 51(7): 1236–1241.

16. Karnebeek van CDM, Bowden K, Berry-Kravis E. *Treatment of neurogenetic developmental conditions: From 2016 into the future*. *Pediatr. Neurol.* 2016; 65: 1–13.
17. Hsieh DT, Jennesson MM, Thiele EA. *Epileptic spasms in tuberous sclerosis complex*. *Epilepsy Res.* 2013; 106(1–2): 200–210.
18. Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R. *Vigabatrin for tuberous sclerosis complex*. *Brain Dev.* 2001; 23(7): 649–653.
19. Vries de PJ. *Neurodevelopmental, psychiatric and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex*. W: *Tuberous sclerosis complex*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2010. S. 229–267.
20. Jansen FE, Vincken KL, Algra A, Anbeek P, Braams O, Nellist M i wsp. *Cognitive impairment in tuberous sclerosis complex is a multifactorial condition*. *Neurology.* 2008; 70(12): 916–923.
21. Eeghen van AM, Black ME, Pulsifer MB, Kwiatkowski DJ, Thiele EA. *Genotype and cognitive phenotype of patients with tuberous sclerosis complex*. *Eur. J. Hum. Genet.* 2012; 20(5): 510–515.
22. Overwater IE, Verhaar BJH, Lingsma HF, Bindels-de Heus GCB, Ouweland van den AMW, Nellist M i wsp. *Interdependence of clinical factors predicting cognition in children with tuberous sclerosis complex*. *J. Neurol.* 2017; 264(1): 161–167.
23. Słowińska M, Józwiak S, Peron A, Borkowska J, Chmielewski D, Sadowski K i wsp. *Early diagnosis of tuberous sclerosis complex: A race against time. How to make the diagnosis before seizures? Orphanet J. Rare Dis.* 2018; 13(1): 1–10.
24. Gupta A, Bruyn de G, Tousseyn S, Krishnan B, Lagae L, Agarwal N i wsp. *Epilepsy and neurodevelopmental comorbidities in tuberous sclerosis complex: A natural history study*. *Pediatr. Neurol.* 2020; 106: 10–16.
25. Józwiak S, Kotulska K, Domańska-Pakiela D, Lojszczyk B, Syczewska M, Chmielewski D i wsp. *Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex*. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011;15(5):424-31.
26. Zaroff CM, Barr WB, Carlson C, LaJoie J, Madhavan D, Miles DK i wsp. *Mental retardation and relation to seizure and tuber burden in tuberous sclerosis complex*. *Seizure.* 2006; 15(7): 558–562.
27. Kingswood JC, D’Augères GB, Belousova E, Ferreira JC, Carter T, Castellana R i wsp.; TOSCA consortium and TOSCA investigators. *Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) – Baseline data on 2093 patients*. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017; 12(1): 2.
28. Shepherd CW, Houser OW, Gomez MR. *MR findings in tuberous sclerosis complex and correlation with seizure development and mental impairment*. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1995; 16(1): 149–155.
29. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. *Tuberous sclerosis*. *Lancet.* 2008; 372(9639): 657–668.
30. Kaczorowska M, Jurkiewicz E, Domańska-Pakiela D, Syczewska M, Lojszczyk B, Chmielewski D i wsp. *Cerebral tuber count and its impact on mental outcome of patients with tuberous sclerosis complex*. *Epilepsia.* 2011; 52(1): 22–27.
31. Arulrajah S, Ertan G, Jordan L, Tekes A, Khaykin E, Izbudak I i wsp. *Magnetic resonance imaging and diffusion-weighted imaging of normal-appearing white matter in children and young adults with tuberous sclerosis complex*. *Neuroradiology.* 2009; 51(11): 781–786.
32. DiMario Jr FJ. *Brain abnormalities in tuberous sclerosis complex*. *J. Child Neurol.* 2004; 19(9): 650–657.
33. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. *A developmental and genetic classification for malformations of cortical development*. *Neurology.* 2005; 65(12): 1873–1887.

34. Curatolo P, Napolioni V, Moavero R. *Autism spectrum disorders in tuberous sclerosis: Pathogenetic pathways and implications for treatment*. J. Child Neurol. 2010; 25(7): 873–880.
35. Vries de PJ, Howe CJ. *The tuberous sclerosis complex proteins – A GRIPP on cognition and neurodevelopment*. Trends Mol. Med. 2007; 13(8): 319–326.
36. Schneider M, Vries de PJ, Schöning K, Rößner V, Waltereit R. *mTOR inhibitor reverses autistic-like social deficit behaviours in adult rats with both Tsc2 haploinsufficiency and developmental status epilepticus*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2017; 267(5): 455–463.
37. Curatolo P, Moavero R, Vries de PJ. *Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex*. Lancet Neurol. 2015; 14(7): 733–745.
38. Bolton PF, Clifford M, Tye C, Maclean C, Humphrey A, Le Maréchal K i wsp. *Intellectual abilities in tuberous sclerosis complex: Risk factors and correlates from the Tuberous Sclerosis 2000 Study*. Psychol. Med. 2015; 45(11): 2321–2331.
39. Vries de PJ, Hunt A, Bolton PF. *The psychopathologies of children and adolescents with tuberous sclerosis complex (TSC): A postal survey of UK families*. Eur. Child Adolesc. Psychiatry. 2007; 16(1): 16–24.
40. Joinson C, O’Callaghan FJ, Osborne JP, Martyn C, Harris T, Bolton PF. *Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex*. Psychol. Med. 2003; 33(2): 335–344.
41. Jeste SS, Varcin KJ, Hellemann GS, Gulsrud AC, Bhatt R, Kasari C i wsp. *Symptom profiles of autism spectrum disorder in tuberous sclerosis complex*. Neurology. 2016; 87(8): 766–772.
42. Vries de PJ, Gardiner J, Bolton PF. *Neuropsychological attention deficits in tuberous sclerosis complex (TSC)*. Am. J. Med. Genet. Part A. 2009; 149(3): 387–395.
43. D’Agati E, Moavero R, Cerminara C, Curatolo P. *Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and tuberous sclerosis complex*. J. Child Neurol. 2009; 24(10): 1282–1287.
44. Fombonne E. *Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: An update*. J. Autism Dev. Disord. 2003; 33(4): 365–382.
45. Szatmari P, Offord DR, Boyle MH. *Ontario child health study: Prevalence of attention deficit disorder with hyperactivity*. J. Child Psychol. Psychiatry. 1989; 30(2): 219–223.
46. Pliszka S. *Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder*. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 2007; 46(7): 894–921.
47. Vries de PJ, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P i wsp. *TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND): Findings from the TOSCA natural history study*. Orphanet. J. Rare Dis. 2018; 13(1): 157.
48. Liu AJ, Staffaroni AM, Rojas-Martinez JC, Olney NT, Alquezar-Burillo C, Ljubenkova PA i wsp. *Association of cognitive and behavioral features between adults with tuberous sclerosis and frontotemporal dementia*. JAMA Neurol. 2020; 77(3): 358–366.
49. Toldo I, Brasson V, Miscioscia M, Pelizza MF, Manara R, Sartori S i wsp. *Tuberous sclerosis-associated neuropsychiatric disorders: A paediatric cohort study*. Dev. Med. Child Neurol. 2019; 61(2): 168–173.
50. Vries de P, Humphrey A, McCartney D, Prather P, Bolton P, Hunt A. *Consensus clinical guidelines for the assessment of cognitive and behavioural problems in tuberous sclerosis*. Eur. Child Adolesc. Psychiatry. 2005; 14(4): 183–190.
51. Jambaqué I, Chiron C, Dumas C, Mumford J, Dulac O. *Mental and behavioural outcome of infantile epilepsy treated by vigabatrin in tuberous sclerosis patients*. Epilepsy Res. 2000; 38(2–3): 151–160.

52. Vries de PJ, Prather PA. *The tuberous sclerosis complex*. N. Engl. J. Med. 2007; 356(1): 92.
53. Annear NMP, Appleton RE, Bassi Z, Bhatt R, Bolton PF, Crawford P i wsp. *Tuberous sclerosis complex (TSC): Expert recommendations for provision of coordinated care*. Front. Neurol. 2019; 10: 1116.
54. Trickett J, Heald M, Oliver C, Richards C. *A cross-syndrome cohort comparison of sleep disturbance in children with Smith-Magenis syndrome, Angelman syndrome, autism spectrum disorder and tuberous sclerosis complex*. J. Neurodev. Disord. 2018; 10(1): 9.
55. Mowrey KE, Ashfaq M, Pearson DA, Hashmi SS, Roberds SL, Farach LS i wsp. *The impact of psychiatric symptoms on tuberous sclerosis complex and utilization of mental health treatment*. Pediatr. Neurol. 2019; 91: 41–49.
56. Lewis JC, Thomas HV, Murphy KC, Sampson JR. *Genotype and psychological phenotype in tuberous sclerosis*. J. Med. Genet. 2004; 41(158): 203–207.
57. Curatolo P, Maria BL. *Tuberous sclerosis*. W: *Handbook of clinical neurology*, 1st ed. Vol. 111. Elsevier B.V.; 2013. S. 323–331.
58. Jambaqué I, Cusmai R, Curatolo P, Cortesi F, Perrot C, Dulac O. *Neuropsychological aspects of tuberous sclerosis in relation to epilepsy and MRI findings*. Dev. Med. Child Neurol. 1991; 33(8): 698–705.
59. Hunt A. *Development, behaviour and seizures in 300 cases of tuberous sclerosis*. J. Intellect. Disabil. Res. 1993; 37(1): 41–51.
60. Harrison JE, O’Callaghan FJ, Hancock E, Osborne JP, Bolton PF. *Cognitive deficits in normally intelligent patients with tuberous sclerosis*. Am. J. Med. Genet. 1999; 88(6): 642–646.
61. Ridler K, Suckling J, Higgins N, de Vries P, Stephenson C, Bolton P i wsp. *Neuroanatomical correlates of memory deficits in tuberous sclerosis complex*. Cereb. Cortex. 2007; 17(2): 261–271.
62. Tierney KM, McCartney DL, Serfontein JR, De Vries PJ. *Neuropsychological attention skills and related behaviours in adults with tuberous sclerosis complex*. Behav. Genet. 2011; 41(3): 437–444.
63. Graffigna G, Bosio C, Cecchini I. *Assisting a child with tuberous sclerosis complex (TSC): A qualitative deep analysis of parents’ experience and caring needs*. BMJ Open. 2013; 3(12): e003707.
64. Rentz AM, Skalicky AM, Liu Z, Wheless JW, Dunn DW, Frost MD i wsp. *Tuberous sclerosis complex: A survey of health care resource use and health burden*. Pediatr. Neurol. 2015; 52(4): 435–441.
65. Amin S, Mallick AA, Lux A, O’Callaghan F. *Quality of life in patients with tuberous sclerosis complex (TSC)*. Eur. J. Paediatr. Neurol. 2019; 23(6): 801–807.
66. Tritton T, Bennett B, Brohan E, Grant L, Cooper A, Fladrowski C i wsp. *Health utilities and quality of life in individuals with tuberous sclerosis complex (TSC) who experience epileptic seizures: A web-based survey*. Epilepsy Behav. 2019; 92: 213–220.
67. Leclezio L, Jansen A, Whittemore VH, Vries de PJ. *Pilot validation of the tuberous sclerosis-associated neuropsychiatric disorders (TAND) checklist*. Pediatr. Neurol. 2015; 52(1): 16–24.
68. Siłuszyk A, Maryniak A, Józwiak S. *TAND Checklist – A new tool for assessment of neuropsychiatric disorders in tuberous sclerosis patients*. Child Neurol. 2018; 27(54): 59–63.
69. Vries de PJ, Whittemore VH, Leclezio L, Byars AW, Dunn D, Ess KC i wsp. *Tuberous Sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist*. Pediatr. Neurol. 2015; 52(1): 25–35.
70. Northrup H, Krueger DA. *Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference*. Pediatr. Neurol. 2013; 49(4): 243–254.

71. Krueger DA, Northrup H, Krueger DA, Roberds S, Smith K, Sampson J i wsp. *Tuberous sclerosis complex surveillance and management: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference*. *Pediatr. Neurol.* 2013; 49(4): 255–265.
72. Auvin S, Bissler JJ, Cottin V, Fujimoto A, Hofbauer GFL, Jansen AC i wsp. *A step-wise approach for establishing a multidisciplinary team for the management of tuberous sclerosis complex: A Delphi consensus report*. *Orphanet J. Rare Dis.* 2019; 14(1): 91.
73. Thiele EA, Granata T, Matricardi S, Chugani HT. *Transition into adulthood: Tuberous sclerosis complex, Sturge-Weber syndrome, and Rasmussen encephalitis*. *Epilepsia.* 2014; 55(Suppl 3): 29–33.

Adres: Anna Barbara Marcinkowska
Pracownia Stosowanych Neuronauk Poznawczych, Zakład Fizjologii Człowieka, Gdański
Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska
80-210 Gdańsk, ul. Tuwima 15
e-mail: anna.marcinkowska@gumed.edu.pl

Otrzymano: 23.06.2021
Zrecenzowano: 9.12.2021
Otrzymano po poprawie: 15.12.2021
Przyjęto do druku: 31.01.2022