

BÖLÜM 65

NÖROKÜTANÖZ HASTALIKLARIN NÖROPSİKİYATRİK BULGULARI VE TAND

Sevgi ÖZMEN¹
Tuğçe GÖRKEMLİ²
Leyla SEVİÇİN³

GİRİŞ

Nörokütanöz hastalıklar; santral, periferik sinir sistemi ve deriyi asıl olarak etkileyen, dis-morfik yüz bulgularının yanı sıra viseral organ tutulumu yapabilen farklı klinik özellikleri olan geniş bir hastalık grubudur.¹ Tipik olarak erken çocukluk veya ergenlik döneminde ortaya çıkan, çoğunlukla genetik geçişli bir grup hastalıktan oluşmaktadır.² En yaygın nörokütanöz sendromlardan üçü tüberoskleroz, Struge-Weber sendromu ve nörofibromatozdur.³ Bu bölümde klinikte sık olarak karşılaşılan nörokütanöz hastalıkların nöropsikiyatrik bulguları başlıklar halinde incelenecektir.

TÜBEROSKLEROZ

Tüberoskleroz (TS) otozomal dominant kalıtım gösteren multisistemik, nörokütanöz bir hastalıktır.⁴ Beyin, deri ve böbrek en sık etkilenen organ sistemleridir.⁵ TS'li bireylerin %90'ı, fiziksel belirtilerin yanı sıra, gelişimin farklı zamanlarında farklı klinik tablolar şeklinde karşımıza çıkan bir dizi nöropsikiyatrik bulgu ve belirti gösterir.^{6,7} Anjiyomiyolipom, epilepsi ve deri lezyonları gibi TS'nin birçok fiziksel özelliği tanımlanmış ve tedavisinde büyük ilerleme

kaydedilmiş olmasına rağmen, nöropsikiyatrik belirtiler oldukça az tanımlanmış ve yeterince tedavi edilememiştir.⁸ Tüberoskleroz ilişkili nöropsikiyatrik bozukluklar (TAND) davranışsal, psikiyatrik, akademik, zihinsel, psiko-sosyal ve nöropsikolojik olmak üzere geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilmektedir.⁹(Şekil 1)

DAVRANIŞSAL DÜZEY

TAND'da görülen davranışsal bulgular, kendi başına psikiyatrik bozukluklar olmayan, ancak TS'li bireyler ve aileleri için endişe yaratabilecek davranışlardan oluşur. Genellikle TS'li hastaların psikolojik veya psikiyatrik değerlendirme için yönlendirilmelerinin nedenini bu bulgular oluşturmaktadır. TAND'ın davranışsal özelliklerini içeren bugüne kadarki en büyük veri seti olan TOSCA çalışmasında, TS'li hastaların % 36'sında hiperaktivite, impulsivite ve uyku problemlerini içeren en az bir davranış problemi olduğu bildirilmiştir.⁸ Anksiyete, duygudurum dalgalanmaları ve şiddetli saldırganlık hastaların % 11-14'ünde; depresyon, kendine zarar verme ve takıntılı davranışlar ise hastaların % 6-8'inde rapor edilmiştir.⁸ Bununla birlikte TS'deki davranışsal bulgular için tahmin edilen oranlar ise TOSCA çalışması ile bildirilenden daha yüksektir.¹⁰

¹ Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, drsevgiozmen@gmail.com

² Arş. Gör. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, kottugce91@gmail.com

³ Arş. Gör. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, sevicinleyla@gmail.com

gibi başka bir psikiyatrik duruma bağlı olması muhtemel olarak yorumlanmıştır.⁴² 55 SWS tanılı hastanın 40 yıl takip edildiği bir gözden geçirme çalışmasında DEHB oranı %42 olarak tespit edilmiştir.⁴³ Yapılan başka bir çalışmada, SWS tanılı 79 çocuk ve adölesan psikiyatrik fonksiyonlar açısından incelenmiş, DEHB oranı %22 olarak saptanmıştır.⁴⁴

SWS tanılı 92 çocuğun; dörtte biri (% 24) otizm spektrum bozukluğu (OSB) tanısı almış ve % 45'inin sosyal iletişim zorluklarına sahip olduğu gösterilmiştir. OSB, bilateral anjiyomlu bireylerde daha sık görülmüştür. % 50'sinin önemli davranışsal zorluklar, % 26'sının uyku da problem yaşadığı bildirilmiştir. Tespit edilen semptomlar birbiri ile yakın ilişkili olup mevcut semptomların epilepsi ile ilişkisi gösterilememiştir.⁴⁵

2020 yılında yayınlanan, SWS hastalarında yapılan intihar riski taramasında, erkek cinsiyette SWS tanısının artmış intihar riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. SWS olan kişiler, diğer nörolojik rahatsızlıkları olanlara göre intihar düşünceleri veya davranışları açısından da büyük risk taşıyabilmektedir.⁴⁶

SWS nörolojik bulgularla ön plana çıkan bir hastalık olmakla birlikte, sıklıkla eşlik eden psikiyatrik bulgu ve belirtiler nedeni ile psikiyatristler tarafından da ayrıntılı ele alınmalıdır. Literatürde ilk başvurusu ve takibi psikiyatrik belirtilerle giden birçok vaka bildirilmiştir. Bu nedenlerle SWS ile başvuran hastalarda ayrıntılı psikiyatrik değerlendirme yapılarak gereken tıbbi müdahalelerin erken dönemde yapılması, hasta ve hasta yakınlarının yaşam kalitesi açısından önemli bir durum olarak dikkat çekmektedir.⁴⁷

KAYNAKLAR

1. Kızılca Ö, Ünal N. Nörokütanöz Hastalıklar. Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler. 2015;11:105-11.
2. Klar N, Cohen B, Lin DDM. Neurocutaneous syndromes. Handbook of clinical neurology. 2016;135:565-89.

3. Zaroff CM, Isaacs K. Neurocutaneous syndromes: behavioral features. *Epilepsy & behavior*. 2005;7:133-42.
4. Gündoğdu E, Ceylan S, Kefal K, et al. Tüberskleroz ile İlişkili Abdominal Bulgular: Radyolojik Açıdan Bakış. 2020;2(2):113-8.
5. De Vries PJ, Wilde L, de Vries MC, et al. A clinical update on tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND). *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018;178(3):309-320
6. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. 2015;14(7):733-45.
7. De Vries PJ, Humphrey A, McCartney D, et al. Consensus clinical guidelines for the assessment of cognitive and behavioural problems in Tuberous Sclerosis. 2005;14(4):183-90.
8. Kingswood J, d'Augeres G, Belousova E, et al. Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA)-baseline data on 2093 patient Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):2.
9. Krueger DA, Sadhwani A, Byars AW, et al. Everolimus for treatment of tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders. 2017;4(12):877-87.
10. De Vries PJ, Hunt A, Bolton PF. The psychopathologies of children and adolescents with tuberous sclerosis complex (TSC). *Child Adolesc Psychiatry*. 2007;16(1):16-24.
11. De Vries PJ, Whittemore VH, Leclizio L, et al. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatric Neurology*. 2015;52(1):25-35.
12. Eden KE, de Vries PJ, Moss J, et al. Self-injury and aggression in tuberous sclerosis complex: cross syndrome comparison and associated risk markers. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. 2014;6(1):1-11.
13. Bolton PF, Park RJ, Higgins JNP, et al. Neuro-epileptic determinants of autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Brain*. 2002;125(6):1247-55.
14. Jeste SS, Sahin M, Bolton P, et al. Characterization of autism in young children with tuberous sclerosis complex. *Journal of Child Neurology*. 2008;23(5):520-5.
15. Trickett J, Heald M, Oliver C, et al. A cross-syndrome cohort comparison of sleep disturbance in children with Smith-Magenis syndrome, Angelman syndrome, autism spectrum disorder and tuberous sclerosis complex. *Journal of Developmental Disorders*. 2018;10(1):1-14.
16. Bruni O, Cortesi F, Giannotti F, et al. Development. Sleep disorders in tuberous sclerosis: a polysomnographic study. *Brain Dev*. 1995;17(1):52-6.
17. Leclizio L, Gardner-Lubbe S, de Vries PJ. Is it feasible to identify natural clusters of TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND)? *Pediatric Neurology*. 2018;81:38-44.
18. Numis A, Major P, Montenegro M, et al. Identification of risk factors for autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Neurology*. 2011;76(11):981-7.

19. Waltereit R, Japs B, Schneider M, et al. Epilepsy and Tsc2 haploinsufficiency lead to autistic-like social deficit behaviors in rats. *Behaviour Genetics*. 2011;41(3):364-72.
20. Jeste SS, Wu JY, Senturk D, et al. Early developmental trajectories associated with ASD in infants with tuberous sclerosis complex. *Neurology*. 2014;83(2):160-8.
21. Muzykewicz DA, Newberry P, Danforth N, et al. Psychiatric comorbid conditions in a clinic population of 241 patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy & Behavior*. 2007;11(4):506-13.
22. D'Agati E, Moavero R, Cerminara C, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and tuberous sclerosis complex. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2009;24(10):1282-7.
23. Turic D, Langley K, Mills S, et al. Follow-up of genetic linkage findings on chromosome 16p13: evidence of association of N-methyl-D aspartate glutamate receptor 2A gene polymorphism with ADHD. *Molecular Psychiatry*. 2004;9(2):169-73.
24. Pliszka S, Psychiatry A. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2007;46(7):894-921.
25. Lewis J, Thomas H, Murphy K, et al. Genotype and psychological phenotype in tuberous sclerosis. *Journal of medical genetics*. 2004;41(3):203-7.
26. Joinson C, O'Callaghan F, Osborne J, et al. Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex. *Psychological Medicine*. 2003;33(2):335.
27. Van Eeghen AM, Chu-Shore CJ, Pulsifer MB, et al. Behavior, cognitive and adaptive development of patients with tuberous sclerosis complex: a retrospective, longitudinal investigation. *Epilepsy&Behaviour*. 2012;23(1):10-5.
28. Wong HT, McCartney DL, Lewis JC, et al. Intellectual ability in tuberous sclerosis complex correlates with predicted effects of mutations on TSC1 and TSC2 proteins. *Journal of Medical Genetics*. 2015;52(12):815-22.
29. Van Eeghen AM, Black ME, Pulsifer MB, et al. Genotype and cognitive phenotype of patients with tuberous sclerosis complex. *European Journal of Human Genetics*. 2012;20(5):510-5.
30. De Vries PJ. Neurodevelopmental, psychiatric and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. Kwiatkowski DJ, Whittemore VH, Thiele EA (eds.) *Tuberous Sclerosis Complex: Genes, Clinical Features, and Therapeutics*. Wiley-Blackwell: Weinheim; 2010. p. 229-268.
31. Ridler K, Suckling J, Higgins N, et al. Neuroanatomical correlates of memory deficits in tuberous sclerosis complex. *Cerebral Cortex*. 2007;17(2):261-71.
32. P. Crino, R. Mehta, H. Vinters. Pathogenesis of TSC in the brain. Kwiatkowski DJ, Whittemore VH, Thiele EA (eds.) *Tuberous Sclerosis Complex: Genes, Clinical Features, and Therapeutics*. Wiley-Blackwell: Weinheim; 2010. p. 285-309.
33. Wang X, Wu Q, Tang H, et al. Selective impairment of the executive attentional network in adult patients with neurofibromatosis type 1. *Neuroreport*. 2019;30:921-6.
34. Rietman AB, van der Vaart T, Plasschaert E, et al. Emotional and behavioral problems in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *American journal of medical genetics, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*. 2018;177:319-28.
35. Costa Dde S, de Paula JJ, de Rezende NA, et al. Neuropsychological impairments in elderly Neurofibromatosis type 1 patients. *European journal of medical genetics*. 2014;57:216-9.
36. Vogel AC, Gutmann DH, Morris SM. Neurodevelopmental disorders in children with neurofibromatosis type 1. *Developmental medicine and child neurology*. 2017;59:1112-6.
37. Payne JM, Walsh KS, Pride NA, et al. Social skills and autism spectrum disorder symptoms in children with neurofibromatosis type 1: evidence for clinical trial outcomes. *Developmental medicine and child neurology*. 2020;62:813-9.
38. Chisholm AK, Anderson VA, Pride NA, et al. Social Function and Autism Spectrum Disorder in Children and Adults with Neurofibromatosis Type 1: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychology review*. 2018;28:317-40.
39. Mirza T, Majeed MH. Neurofibromatosis and psychosis: coincidence or co-occurrence? *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2019;53:585-6.
40. Singh AK, Keenaghan M. *Sturge-Weber Syndrome*. Treasure Island FL:StatPearls Publishing;2021.
41. Kramer U, Kahana E, Shorer Z, et al. Outcome of infants with unilateral Sturge-Weber syndrome and early onset seizures. *Developmental medicine and child neurology*. 2000;42:756-9.
42. Turin E, Grados MA, Tierney E, et al. Behavioral and psychiatric features of Sturge-Weber syndrome. *The Journal of nervous and mental disease*. 2010;198:905-13.
43. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velazquez-Fragua R, et al. Sturge-Weber syndrome: study of 55 patients. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2008;35:301-7.
44. Chapieski L, Friedman A, Lachar D. Psychological functioning in children and adolescents with Sturge-Weber syndrome. *Journal of child neurology*. 2000;15:660-5.
45. Gittins S, Steel D, Bruncklaus A, et al. Autism spectrum disorder, social communication difficulties, and developmental comorbidities in Sturge-Weber syndrome. *Epilepsy & behavior*. 2018;88:1-4.
46. Sebold AJ, Ahmed AS, Ryan TC, et al. Suicide Screening in Sturge-Weber Syndrome: An Important Issue in Need of Further Study. *Pediatric neurology*. 2020;110:80-6.
47. Gadit AA. Sturge-Weber syndrome: neurology-psychiatry interface. *BMJ case reports*. 2011.