

Neuropsychiatryczne manifestacje stwardnienia guzowatego – opis przypadku

Tuberous sclerosis-associated neuropsychiatric disorders – case report

Przemysław M. Waszak^{1,2}, Katarzyna Lewandowska², Wioleta Kasprzycka-Waszak³, Wioletta Gordon^{2,4}, Paweł Zagożdżon¹

¹Zakład Higieny i Epidemiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Wojewódzki Szpital Psychiatryczny, Gdańsk

³Psychologia Kliniczna, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁴Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego, Gdański Uniwersytet Medyczny

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2017; 12, 2: 73–79

Adres do korespondencji:

lek. Przemysław M. Waszak
Zakład Higieny i Epidemiologii
Uniwersytet Medyczny w Gdańsku
ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a
80-210 Gdańsk, Polska
e-mail: p.waszak@gumed.edu.pl
tel.: +48 663 534 485

Streszczenie

Pacjenci chorujący na stwardnienie guzowate doświadczają w ciągu swojego życia różnorodnych zaburzeń neuropsychiatrycznych obejmujących m.in. funkcje poznawcze, neuropsychologiczne, społeczne, behawioralne, szkolne oraz choroby psychiczne. W niniejszym artykule przedstawiono opis przypadku 25-letniego chorego hospitalizowanego psychiatrycznie z powodu próby samobójczej, u którego postawiono diagnozę organicznych zaburzeń zachowania i osobowości w przebiegu stwardnienia guzowatego. Wykonane testy neuropsychologiczne wykazały obniżenie funkcji poznawczych. Pacjent był leczony risperidonem. Opuścił szpital w wyrównanym stanie psychicznym. Chorego oceniono kwestionariuszem *TAND Checklist*, przeznaczonym do oceny neuropsychiatrycznych zaburzeń związanych ze stwardnieniem guzowatym. Właściwa, interdyscyplinarna opieka nad chorymi na stwardnienie guzowate może się przyczynić do ich lepszego funkcjonowania. Nie istnieją celowane leki w terapii zaburzeń neuropsychiatrycznych w stwardnieniu guzowatym, chociaż są doświadczenia z zastosowaniem citalopramu i risperidonu w warunkach klinicznych. Pewne nadzieje można wiązać ze znajdującymi się w fazie badań klinicznych inhibitorami mTOR.

Słowa kluczowe: stwardnienie guzowate, neuropsychiatria, choroby układu nerwowego, opis przypadku.

Wstęp

Stwardnienie guzowate (SG) to rzadka, uwarunkowana genetycznie jednostka chorobowa należąca do kręgu fakomatoz. Schorzenie wywołuje zmiany w wielu narządach, m.in. w nerkach,

Abstract

Tuberous sclerosis complex patients experience a variety of neuropsychiatric disorders throughout their lifetime, including intellectual, neuropsychological, social, behavioural, academic, and psychiatric levels. This article describes the case of a 25-year-old male patient admitted to a mental health hospital after a suicide attempt. He was diagnosed with organic behavioural and personality disorders in the course of tuberous sclerosis complex. Neuropsychological tests showed cognitive impairment. The patient was treated with risperidone. He was discharged in good mental condition. The patient was evaluated by a *TAND Checklist*, dedicated to the evaluation of neuropsychiatric disorders associated with tuberous sclerosis. Interdisciplinary care of patients with tuberous sclerosis can contribute to their better functioning. There are no targeted drugs for tuberous sclerosis-associated neuropsychiatric disorders, but clinical experiences with citalopram and risperidone were reported. New hope can be attributed to mTOR inhibitors, which are in the clinical trial phase.

Key words: tuberous sclerosis, neuropsychiatry, central nervous system diseases, case report.

sercu, mózgu, płucach i na skórze (DiMario i wsp. 2015). Większość pacjentów ze stwardnieniem guzowatym doświadcza także w ciągu swojego życia zaburzeń neuropsychiatrycznych (*tuberous-sclerosis-associated neuropsychiatric disorder*).

ders – TAND), które dotyczą funkcjonowania i rozwoju. Dla ułatwienia i uporządkowania diagnostyki zostały one podzielone na specyficzne podgrupy. Grupa zaburzeń behawioralnych obejmuje m.in. agresję, lęk, napady złości, nastrój depresyjny, samookaleczenia, impulsywność, problemy z koncentracją uwagi, problemy ze snem, ubogi kontakt wzrokowy, opóźnienie rozwoju mowy (Eden i wsp. 2014). Najczęstsze zaburzenia psychiatryczne to zaburzenia ze spektrum autyzmu – u 25–50% pacjentów, stwardnienie guzowate jest jedną z chorób najczęściej opisywanych u osób z autyzmem (Curatolo i wsp. 2010), zespół deficytu uwagi z nadruchliwością – 30–50% (D’Agati i wsp. 2009; de Vries i wsp. 2009), zaburzenia depresyjne i lękowe – 30–60% (Curatolo i wsp. 2015; de Vries i wsp. 2015; Leclezio i de Vries 2015). Na poziomie intelektualnym są to różnego stopnia upośledzenia umysłowe i dotyczą one ok. 50% pacjentów (Curatolo i wsp. 2015). W zakresie funkcjonowania szkolnego są trudności

z czytaniem, pisaniem, wymową, przedmiotami ścisłymi – ok. 30% pacjentów w wieku szkolnym z poziomem rozwoju intelektualnego mieszczącym się w normie (Curatolo i wsp. 2015; Joinson i wsp. 2003). Grupa zaburzeń neuropsychologicznych obejmuje problemy z przerzutnością uwagi, długotrwałym skupieniem uwagi, przypominaniem, pamięcią przestrzenną, wykonywaniem kilku czynności jednocześnie. Zaburzenia sfery psychospołecznej dotyczą poczucia własnej wartości i skuteczności, stresów rodzicielskich, problemów w związkach (tab. 1).

Okazuje się, że mniej niż 20% pacjentów z SG jest poddanych odpowiedniej diagnostyce i leczeniu w związku z wyżej wymienionymi zaburzeniami (de Vries i wsp. 2015).

Pomimo iż istnieją pewne przesłanki, do tej pory nie udało się jednoznacznie potwierdzić, że zaburzenia neuropsychiatryczne towarzyszące stwardnieniu guzowatemu mogą być, podobnie jak inne objawy tej choroby, bezpośrednio związane z dysregulacją i nadaktywnością szlaku sygnałowego mTOR (Curatolo i wsp. 2015). W związku z tym inhibitory tego szlaku mogłyby zostać w przyszłości wykorzystane jako molekularnie ukierunkowane leczenie tej grupy zaburzeń, jak np. ewerolimus u pacjentów z mutacją TSC2 (Hwang i wsp. 2016).

The Neuropsychiatry Panel at the 2012 Tuberous Sclerosis Complex International Consensus Conference [międzynarodowe gremium ekspertów zajmujące się stwardnieniem guzowatym (de Vries i wsp. 2015)] rekomenduje, aby każdy pacjent z tym schorzeniem został przynajmniej raz w roku oceniony pod kątem występowania i nasilenia TAND (Curatolo i wsp. 2015). Biorąc pod uwagę ich różnorodność i zmienność w czasie, systematyczna ocena i spersonalizowany plan działania są niezbędne. Narzędziem, które ma ułatwić to zadanie i ujednoczyć system oceniania, jest kwestionariusz *TAND Checklist*. Został on tak skonstruowany, że każda z zaznaczonych pozycji może wskazywać badającemu na istniejący problem i ewentualną potrzebę pogłębienia diagnostyki. Składa się z dwunastu grup pytań (tab. 2). Pierwsza grupa ma na celu określenie kamieni milowych rozwoju pacjenta i jest punktem wyjścia dla dalszych pytań, składa się z siedmiu pozycji. Aktualny poziom funkcjonowania badanego określa kolejna grupa, obejmująca trzy pozycje. Aż 19 pozycji zawiera grupa zaburzeń sfery behawioralnej. Wśród pytań o zaburzenia psychiatryczne znalazły się, oprócz najczęściej związanych z SG, również zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (*obsessive-compulsive disorder* – OCD) i psychotyczne. Częstość OCD u pacjentów ze

Tabela 1. Poszczególne komponenty i objawy wchodzące w skład spektrum TAND [opracowano na podstawie (Curatolo i wsp. 2015)]

Komponent behawioralny	<ul style="list-style-type: none"> • lęk • napady złości • agresja • obniżony nastrój • samookaleczenia • deficyty uwagi • hiperaktywność • impulsywność • opóźnienie rozwoju mowy • kiepski kontakt wzrokowy • problemy ze snem
Komponent psychiatryczny	<ul style="list-style-type: none"> • autyzm i zaburzenia ze spektrum autyzmu • zaburzenia hiperkinetyczne • zaburzenia depresyjne • zaburzenia lękowe
Komponent umiejętności szkolnych	<ul style="list-style-type: none"> • pisanie • czytanie • mówienie • matematyka
Komponent intelektualny	<ul style="list-style-type: none"> • upośledzenie umysłowe • nierównomierny profil intelektualny
Komponent psychospołeczny	<ul style="list-style-type: none"> • samoocena • samowystarczalność • trudności z wchodzeniem w relacje • stres rodzicielski
Komponent neuropsychologiczny	<ul style="list-style-type: none"> • elastyczność poznawcza • funkcje wzrokowo-przestrzenne • przypominanie odroczone • przerzutność uwagi • równoczesne wykonywanie dwóch czynności • trwałość uwagi

stwardnieniem guzowatym nie została dotąd dokładnie określona, natomiast wydaje się, że zaburzenia psychotyczne występują z podobną częstością jak w populacji ogólnej (Curatolo i wsp. 2015). Trzy końcowe grupy pytań pozwalają samodzielnie ocenić pacjentowi (w skali od 0 do 10), jak bardzo zaznaczone wcześniej pozycje mają negatywny wpływ na funkcjonowanie jego i bliskich, a także wyznaczyć trzy główne problemy, które chciałby rozwiązać w pierwszej kolejności.

Kwestionariusz ten wprowadza jednolity sposób oceny pacjentów z SG, jak również, zdaniem autorów, może przyczynić się do lepszej oceny klinicznej chorych. Kwestionariusz *TAND* w wersji anglojęzycznej jest dostępny online jako suplement poprzez stronę Pediatric Neurology na licencji Creative Commons (<http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.004>).

Autorzy tego artykułu zarysowali tematykę neuropsychiatrycznych manifestacji SG, które dotychczas w małym stopniu doczekały się opisu w literaturze medycznej. Niniejszy opis przypadku jest, wg najlepszej wiedzy autorów, pierwszym polskojęzycznym doniesieniem traktującym o zastosowaniu kwestionariusza *TAND Checklist* u pacjenta w warunkach hospitalizacji psychiatrycznej. Pacjent wyraził dobrowolną i świadomą zgodę na wykorzystanie danych medycznych w publikacji naukowej.

Opis przypadku

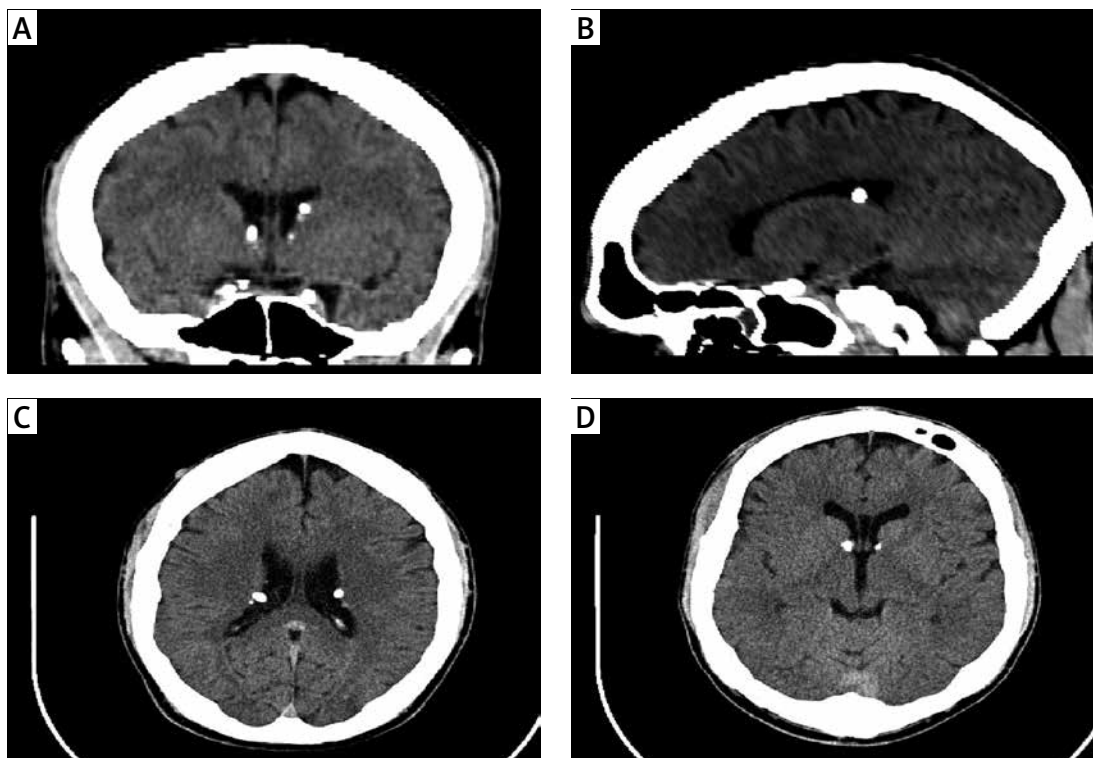
25-letni chory dotychczas nieleczony psychiatrycznie ani odwykowo, chorujący na stwardnienie guzowate do szpitala psychiatrycznego trafił ze szpitalnego oddziału ratunkowego (SOR) po próbie samobójczej poprzez zażycie opakowania (30 tabletek po 400 mg) karbamazepiny, przyjmowanej z powodu padaczki związanej ze stwardnieniem guzowatym. Po tym incydencie, w wyniku pojawienia się osłabienia i zaburzeń równowagi, doznał upadku i urazu głowy. Konsekwencją urazu było złamanie ściany przedniej zatoki szczękowej lewej, zaopatrzone na SOR i leczone zachowawczo. Badanie TK wykonane na SOR ujawniło charakterystyczne dla stwardnienia guzowatego zmiany (ryc. 1). Chory przed przyjęciem na psychiatrię był konsultowany okulistycznie, neurologicznie, toksykologicznie i przez chirurga szczękowo-twarzowego. Stwierdzono senność i objawy mózdkowe (oczopląs, zaburzenia równowagi) jako wynik przedawkowania karbamazepiny (początkowe stężenie we krwi 21,2 $\mu\text{g/ml}$). Na SOR zastosowano leczenie zachowawcze – deksametazon 2 \times 4 mg.

Tabela 2. Struktura kwestionariusza *TAND Checklist*

Pytanie 1	kamienie milowe rozwoju
Pytanie 2	aktualny poziom funkcjonowania
Pytanie 3	objawy behawioralne
Pytanie 4	zdiagnozowane jednostki psychiatryczne
Pytanie 5	umiejętności intelektualne
Pytanie 6	umiejętności szkolne
Pytanie 7	umiejętności neuropsychologiczne
Pytanie 8	funkcjonowanie psychospołeczne
Pytanie 9	samoocena nasilenia TAND
Pytanie 10	lista priorytetów (dolegliwości)
Pytanie 11	dodatkowe uwagi
Pytanie 12	ocena nasilenia TAND wg pracownika medycznego

W wywiadzie pacjent wskazał czynniki reaktywne i konflikty interpersonalne w rodzinie. Chory mówił, że chciał oderwać się od presji, którą wywierała na nim jego partnerka. Według jego relacji partnerka ciągle o coś prosiła, a gdy próbował odmawiać, „docinała mu”, że widocznie jest dla niego nieważna. Chory twierdził, że nie chciał się zabić, ale przyznawał, że był lekkomyślny i nie brał pod uwagę dobra swojej córki ani tego, że incydent mógł zakończyć się jego śmiercią. Stan psychiczny przy przyjęciu: świadomość jasna, orientacja pełna, afekt dostosowany, uwaga i pamięć zaburzone, tok myślenia zwarty, nastrój obniżony, bezkrytyczny, zmienność nastroju, napęd wzmożony, dysforyczny, myśli i zamiary samobójcze w wywiadzie, bez objawów wytwórczych. Pacjent potwierdzał wcześniejsze zachowania autoagresywne – w gimnazjum dokonywał powierzchownych, ciętych samookaleczeń z powodu problemów z dziewczynami. Tłumaczył, że nie miał wtedy wsparcia ani żadnej bliskiej osoby. Wywiad rodzinny nieobciążony. Alkohol sporadycznie – raz na dwa tygodnie, narkotyki i dopalacze – w szkole kilkakrotnie próbował THC. Nikotynizm – chory wypalał 20 sztuk papierosów dziennie.

W badaniu fizykalnym stwierdzono cechy charakterystyczne stwardnienia guzowatego: mnogie guzkowe naczynekowłókniaki na twarzy (guzki Pringle'a), zmiany guzowate na skórze głowy wielkości od 1 do 4 cm (o charakterze przypominającym włókniaki płaskie). W badaniach laboratoryjnych bez istotnych odchyleń. Wykonany kontrolnie test MOCA (montreal



Ryc. 1. Badanie TK mózgowia pacjenta. W świetle obu komór bocznych liczne drobne (maks. 8 × 5 mm) zwapniałe guzki podwyściółkowe. Zwapniały guzek 11 × 9 mm również obwodowo w prawej półkuli mózdzku. Złamanie ściany przedniej zatoki szczękowej lewej

skala oceny funkcji poznawczych) – 20/30 pkt, wykazał zaburzenia funkcji poznawczych.

Ze względu na obraz kliniczny (agresywne zachowanie, deficyty intelektualne) oraz ograniczone dane dotyczące efektywności leczenia psychofarmakologicznego (patrz dalej) zdecydowano o zastosowaniu doustnego leczenia risperidonem w dawce początkowej 1 mg, a następnie docelowej 2 mg na dobę, które było dobrze tolerowane przez chorego. W trakcie hospitalizacji uzyskano szybką poprawę stanu psychicznego pacjenta. Pacjent stopniowo uspokajał się oraz zaakceptował swój pobyt na oddziale psychiatrycznym. Chory był krytyczny wobec swojego czynu. Nie obserwowano zachowań impulsywnych lub nieprzemysłanych. Pacjent korzystał z oferty zajęć terapeutycznych na oddziale (socjoterapia zajęciowa, psychoterapia grupowa). W wyniku zastosowania powyższych metod terapeutycznych stan psychiczny pacjenta się wyrównał.

Badanie psychologiczne

Pacjent w *Tęście Uczenia się 15 Wyrazów Reya* (*Auditory Verbal Learning Test – AVLT*) uzyskał wynik poniżej dolnej granicy normy. Liczba poprawnie odtworzonych słów wyniosła od 6 w próbie I do 11 w próbie V. Liczba słów rozpoznanych = 15. Wystąpiły również konfabulacje,

co wskazuje, że badany miał problemy z odróżnieniem rzeczywistych śladów pamięciowych od przypadkowych skojarzeń. Wynik *Testu Łączenia Punktów A* = 42 T, B = 47 T w granicach normy. *Test Figury Złożonej Reya* wskazywał na dokładność kopiowania w normie (70 percentyl), wynik reprodukcji po 3-minutowym odroczeniu był poniżej normy (20 percentyl).

Wnioski z badania: obniżenie funkcji zapamiętywania oraz uczenia się – na podłożu organicznego uszkodzenia mózgu. Pozostałe funkcje poznawcze w normie (tj. spostrzeganie, myślenie, orientacja, uwaga, język, abstrahowanie). Struktura osobowości z cechami zaburzeń osobowości zależnej (MMPI-2, *Minnesocki Wielowymiarowy Inwentarz Osobowości®-2*).

Przeprowadzono ocenę za pomocą kwestionariusza *TAND*, opracowanego przez Neuropsychiatryczny Panel Stwardnienia Guzowatego. Autorzy nie znaleźli informacji na temat polskojęzycznej wersji kwestionariusza. Wykorzystano oryginalną angielską wersję, która została wypełniona przez zespół leczniczy na podstawie wywiadu z pacjentem.

Wyniki kwestionariusza *TAND*: ze względu na brak wywiadu od rodziców dokładne określenie kamieni milowych rozwoju wczesno-dziecięcego nie było możliwe. Chory pamiętał je-

dynie, że jego rozwój motoryczny był opóźniony z powodów ortopedycznych – koślawość kolan, podawał, że nosił obuwie ortopedyczne. Pacjent uzyskał 7 na 19 pkt w podskali behawioralnej (sekcja 3). Podawał zwłaszcza występowanie problemów ze skrajną nieśmiałością (kiedykolwiek w życiu), zmiennym nastrojem, napadami agresji, impulsywnością, koncentracją i zaburzeniami apetytu. Chory wymieniał ponadto problemy z gronem uczniów w szkole, którzy dokuczali mu z powodu jego choroby. Reagował nerwicą żołądka, nie jadł po kilka dni. W sekcjach 5 i 6 badany zgłaszał, że w szkole miał problemy z czytaniem i pisanem, a badane IQ było, jak twierdził, w zakresie normy. Do szkoły poszedł w wieku typowym, powtarzał pierwszą klasę szkoły podstawowej. W podskali neurologicznej (sekcja 7) osiągnął 2 na 6 pkt – problemy z pamięcią oraz wykonywaniem dwóch czynności jednocześnie. Swoje problemy chory ocenił globalnie jako 4/10 (sekcja 9), z zastrzeżeniem, że najbardziej dokuczliwe były dla niego „przede wszystkim pamięć i koncentracja” (sekcja 10). Wnioski: stwierdzono szereg neuropsychologicznych problemów związanych ze stwardnieniem guzowatym, z których na pierwszy plan wysuwają się problemy z funkcjami pamięci i uwagi oraz problemy natury behawioralnej, mogące odpowiadać zaburzeniu osobowości. Wskazana dalsza opieka psychiatryczno-psychologiczna.

Wywiad somatyczny

Prezentowany chory ze względu na zasadnicze rozpoznanie SG obciążony jest padaczką, nadciśnieniem tętniczym, niedoczynnością tarczycy (wszystkie powyższe jednostki chorobowe pod dobrą kontrolą ambulatoryjną). Chory jest pod stałą opieką neurologiczną. Pierwszy napad padaczkowy miał w 3. roku życia, wtedy też zdiagnozowano stwardnienie guzowate i stwierdzono, że ta choroba wywołuje padaczkę. Aktualnie przyjmuje Tegretol CR 2 × 400 mg oraz wykonuje badania głowy metodą rezonansu magnetycznego co dwa lata [kontrola zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) opisywanych na ryc. 1]. Chory stosuje także suplementację hormonów tarczycy (Euthyrox w dawce 75 µg/dobę), jest też pod stałą opieką endokrynologa. Pacjent ma liczne torbiele w obu nerkach, upośledzające ich funkcjonowanie. Z tych powodów jest pod kontrolą nefrologa. Ze względu na nadciśnienie tętnicze nerkopochodne przyjmuje Enarenal w dawce 5 mg/dobę. Chory w dzieciństwie przeżył również operację usunięcia gwiaździstą siatkówki. Obecnie nie

ma zaburzeń pola widzenia, jest pod stałą opieką okulisty.

Chory zostały wypisany po 12 dniach leczenia. Końcowe rozpoznanie z karty informacyjnej leczenia szpitalnego brzmiało: organiczne zaburzenia zachowania i osobowości w przebiegu stwardnienia guzowatego (F07.0). Powyższe rozpoznanie ustalono na podstawie stwierdzonego zaburzenia osobowości typu osobowości zależnej, które najlepiej tłumaczy zmiany w mózgowiu. Dodatkowo rozpoznane upośledzenie funkcji poznawczych również mieści się ww. diagnozie. Stan psychiczny w dniu wypisu: świadomość jasna, chory zorientowany wszechstronnie, napęd w zakresie normy, afekt dostosowany, nastrój wyrównany, życie popędowe niezaburzone. Pacjent negował myśli oraz zamiary samobójcze, nie wypowiadał urojeń, zaprzeczał innym objawom wytwórczym. Chory powrócił do pracy zawodowej i życia rodzinnego, kontynuował farmakoterapię risperidonem. Zalecono dalszą kontrolę w poradni zdrowia psychicznego.

Dyskusja

Niezwykle istotna jest rzetelna ocena pacjentów i właściwe postępowanie diagnostyczno-licznicze w tak złożonym klinicznie stwardnieniu guzowatym. Każdy chory na SG stanowi indywidualny i wyjątkowy przypadek, a w przebiegu choroby występują układy objawów fizycznych i neuropsychologicznych, dlatego pacjent powinien mieć możliwość należytej interdyscyplinarnej opieki medycznej. Neuropsychiatryczne manifestacje stwardnienia guzowatego stanowią niedostatecznie zbadany obszar nauki. W niniejszym doniesieniu autorzy przedstawili opis organicznych zaburzeń zachowania i osobowości w przebiegu stwardnienia guzowatego.

W leczeniu chorych na SG, pomimo postępu w opiece i profilaktyce, przez długi czas nie wypracowano standardów dotyczących diagnostyki i monitorowania neuropsychiatrycznych objawów choroby. Międzynarodowa Grupa ds. Stwardnienia Guzowatego (*International Tuberos Sclerosis Complex Consensus Group*) rekomenduje doroczną ocenę funkcji neuropsychicznych za pomocą kwestionariusza *TAND Checklist* (Curatolo i wsp. 2015). Ocena ta powinna być dokonywana zwłaszcza w kluczowych momentach rozwoju osobniczego, tj. w okresie wczesnodziecięcym (0–3 lat), przedszkolnym (3–6 lat), szkolnym (6–9 lat), adolescencji (12–16 lat), wczesnej dorosłości (18–25 lat) oraz zawsze wtedy, kiedy ma to kliniczne uzasadnienie (Curatolo i wsp. 2015). W przeprowadzonym w 2015 r.

badaniu pilotażowym kwestionariuszem *TAND Checklist* (obejmującym 28 krajów) stwierdzono wysoką zgodność uzyskanych wyników i tym samym potwierdzono użyteczność kliniczną tego narzędzia (Leclezio i wsp. 2015). Opisany chory został oceniony po raz pierwszy w życiu za pomocą *TAND Checklist*. Niestety pewnym ograniczeniem szerszego użycia tego narzędzia w Polsce jest brak polskiej wersji językowej. Przeprowadzono ocenę za pomocą oryginalnej anglojęzycznej wersji kwestionariusza, co może stanowić potencjalne zafałszowanie wyniku oceny. Na dalszym etapie badań wskazane byłoby przygotowanie i zwalidowanie polskojęzycznego kwestionariusza TAND.

Zaburzenia neuropsychiatryczne należą do najczęstszych manifestacji SG. W ponad 300-osobowej kohorcie chorych na SG analizowanych retrospektywnie w Wielkiej Brytanii stwierdzono obecność TAND u 55% populacji pediatrycznej oraz u 68% populacji dorosłych (Kingswood i wsp. 2016). W innym badaniu hiszpańscy autorzy stwierdzili, że w opisywanej przez nich grupie objawy psychiatryczne były najczęstsze, poza skórnymi i neurologicznymi (Fernández-Guarino i wsp. 2009). Niestety dotychczasowe dane potwierdzają nikłe zaspokojenie potrzeb zdrowotnych w zakresie TAND – mniej niż 20% chorych poprawnie zdiagnozowano i leczono (de Vries i wsp. 2015). Brakuje danych epidemiologicznych dotyczących populacji polskich pacjentów z SG.

Ze względu na ograniczone doświadczenie w leczeniu TAND nie wypracowano standardów farmakoterapii. Pośród dostępnych danych z większych grup pacjentów opisywano korzystne doświadczenia ze stosowaniem citalopramu w zaburzeniach depresyjnych i lękowych oraz risperidonu w zaburzeniach zachowania i osobowości (Muzykewicz i wsp. 2007). Leczenie risperidonem zostało zastosowane z dobrym efektem również u opisanego w tym artykule pacjenta.

Bardzo dużo miejsca w bibliografii medycznej poświęcono dotąd powikłaniom neurologicznym, nerkowym, ocznym oraz skórnym chorych na SG. Również w języku polskim dostępnych jest wiele prac na ten temat (ze słowem kluczowym „tuberous AND sclerosis” wg bazy Scopus = 87). Niewiele jednak miejsca poświęcono manifestacjom psychiatrycznym. W polskim piśmiennictwie autorzy odszukali jeden psychiatryczny opis przypadku pacjentki leczonej w szpitalu im. J. Babińskiego w Łodzi, u której również postawiono diagnozę organicznych zaburzeń osobowości (o cechach histrionicznych) i nastroju oraz obniżenia sprawności intelektualnej (Miłoińska

i Murak-Kozanecka 2008). Jak podają autorki tej pracy, chora była z powodzeniem leczona przy użyciu kwasu walproinowego 1000 mg/dobę, nicergoliny 30 mg/dobę oraz hydroksyzyny 25 mg/dobę.

W ostatnich latach podjęto badania nad celowanym leczeniem stwardnienia guzowatego za pomocą inhibitorów mTOR. Nadal trwają badania drugiej fazy nad lekami dla pacjentów z neurologicznymi manifestacjami SG (Curatolo i wsp. 2015). Pojawiły się również doniesienia wskazujące, że taka terapia może skutecznie ograniczać objawy neuropsychiatryczne (Hwang i wsp. 2016). W opisanym przypadku koreańskiego pacjenta z SG, którego objawy obejmowały m.in. autyzm oraz guz SEGA, po leczeniu ewerolimusem zaobserwowano nie tylko redukcję masy guza, lecz także znaczącą poprawę funkcjonowania behawioralnego (Hwang i wsp. 2016). W innym badaniu wykazano poprawę funkcji poznawczych u pięciorga spośród ośmiorga chorych na SG poddanych leczeniu inhibitorem mTOR (Davies i wsp. 2011).

Do chwili oddawania niniejszego manuskryptu trwa randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą (kryptonim TORN – *A Study of Everolimus in the Treatment of Neurocognitive Problems in Tuberous Sclerosis*), oceniające skuteczność ewerolimusu w leczeniu neuropsychiatrycznych objawów SG (ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01954693). Grupa 48 pacjentów w wieku 16–60 lat została losowo przydzielona do leczenia ewerolimusem ($2 \times 2,5$ mg/dobę) lub placebo. Planowane zakończenie badania ma nastąpić na początku 2018 r. (Randell i wsp. 2016). Inne trwające badania z inhibitorami mTOR oceniają również funkcje poznawcze oraz behawioralne pacjentów z SG (Curatolo i wsp. 2015). Być może, jeśli wyniki okażą się zachęcające, możliwe będzie celowane leczenie problemów neuropsychiatrycznych i somatycznych powiązanych ze stwardnieniem guzowatym.

Podziękowania

Autorzy pracy chcieliby szczególnie podziękować następującym osobom: Jackowi Żebrowskiemu, Aldonie Szymbor, Bogdanowi Weltrowskiemu oraz Ewelinie Grumule-Szybińskiej.

Piśmiennictwo

1. Curatolo P, Napolioni V, Moavero R. Autism spectrum disorders in tuberous sclerosis: pathogenetic pathways and implications for treatment. *J Child Neurol* 2010; 25: 873-880.

2. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol* 2015; 14: 733-745.
3. D'Agati E, Moavero R, Cerminara C, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2009; 24: 1282-1287.
4. Davies DM, de Vries PJ, Johnson SR, et al. Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangiomyomatosis: A phase 2 trial. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 4071-4081.
5. de Vries PJ, Gardiner J, Bolton PF. Neuropsychological attention deficits in tuberous sclerosis complex (TSC). *Am J Med Genet A* 2009; 149A: 387-395.
6. de Vries PJ, Whittmore VH, Leclezio L, et al. Tuberous Sclerosis Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND) and the TAND checklist. *Pediatr Neurol* 2015; 52: 25-35.
7. DiMario FJ, Sahin M, Ebrahimi-Fakhari D. Tuberous sclerosis complex. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62: 633-648.
8. Eden KE, de Vries PJ, Moss J, et al. Self-injury and aggression in tuberous sclerosis complex: cross syndrome comparison and associated risk markers. *J Neurodev Disord* 2014; 6: 10.
9. Fernández-Guarino M, Boixeda P, Anaya MJ, et al. Esclerosis tuberosa. Hallazgos clínicos en 67 pacientes. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100: 596-601.
10. Hwang S-K, Lee J-H, Yang J, et al. Everolimus improves neuropsychiatric symptoms in a patient with tuberous sclerosis carrying a novel TSC2 mutation. *Molecular Brain* 2016; 9: 1-12.
11. Joinson C, O'Callaghan FJ, Osborne JP, et al. Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex. *Psychol Med* 2003; 33: 335-344.
12. Kingswood C, Bolton P, Crawford P, et al. The clinical profile of tuberous sclerosis complex (TSC) in the United Kingdom: A retrospective cohort study in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Eur J Paediatr Neurol* 2016; 20: 296-308.
13. Leclezio L, de Vries PJ. Advances in the treatment of tuberous sclerosis complex. *Curr Opin Psychiatry* 2015; 28: 113-120.
14. Leclezio L, Jansen A, Whittmore VH, et al. Pilot validation of the tuberous sclerosis-associated neuropsychiatric disorders (TAND) checklist. *Pediatr Neurol* 2015; 52: 16-24.
15. Miłośńska S, Murak-Kozanecka E. Stwardnienie guzowate – opis przypadku. *Post Psychiatr Neurol* 2008; 17: 161-164.
16. Muzykewicz DA, Newberry P, Danforth N, et al. Psychiatric comorbid conditions in a clinic population of 241 patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2007; 11: 506-513.
17. Randell E, McNamara R, Davies DM, et al. The use of everolimus in the treatment of neurocognitive problems in tuberous sclerosis (TRON): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2016; 17: 1-10.