

POREMEĆAJI GOVORA I KOGNICIJE KOD DECE SA TUBEROZnom SKLEROZOM

Ana Kovač¹
Dragan M. Pavlović²

UDK: 613.71:619.3

Drugi autor je delom finansiran sredstvima iz projekta broj 175033 Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije.

- 1 JZU Dom zdravlja, Nikšić, Crna Gora
- 2 Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Tuberozna skleroza (TSC) je neurokutana bolest koja može zahvatiti multiple organe: mozak, kožu, oči, bubrege, pluća i srce. To je autozomno dominantna bolest koja nastaje kao rezultat mutacija u TSC1 ili TSC2 genu. Neurološke komplikacije su najčešći, a često i najvažniji aspekt tuberozne skleroze. Strukturne neurološke abnormalnosti uključuju promene u korteksu u vidu tubera, subependimale čvoriće i gigantocelularne tumore.

Epilepsija pogađa do 93% osoba sa TSC, sa teškim oblicima koji su češći nego kod pacijenata koji nemaju tuberoznu sklerozu. Pored brojnih fizičkih manifestacija osobe koje imaju TSC mogu dobiti pogođene nizom promena ponašanja, psihijatrijskim, intelektualnim, akademskim, neuropsihološkim i psihosocijalnim poremećajima. Procenjuje se da se kod oko 50% ove dece može ispoljiti određeni nivo intelektualne ometenosti, a u visokom procentu (90%) su prisutni poremećaji pažnje. Između 30% i 60% osoba sa TSC ispunjava dijagnostičke kriterijume za autistični spektar poremećaja. Deca sa TSC i autizmom imaju identičan profil oštećenja u socijalnoj komunikaciji kao deca sa tzv. idiopatskim autizmom. Tuberozna skleroza se smatra idealnim modelom za postizanje napretka u razumevanju i tretiranju mehanizama koji su u osnovi autizma. Iako kod velikog broja dece sa tuberoznom sklerozom postoji izmenjen govorno-jezički razvoj veoma je mali broj specifičnih neuropsiholoških ili neuroimidžing studija funkcije jezika u tuberoznoj sklerozi. Prisustvo cerebralnih lezija ili epileptična aktivnost mogu izazvati abnormalnosti ili reorganizaciju u funkcionisanju jezika kod pacijenata sa TSC.

Uopšte, TSC je uglavnom težak nasljedni poremećaj sa višestrukim komorbiditetima kognitivnog i neurološkog tipa i bez uzročne terapije, ali i koristan model za proučavanje neuronskih mehanizama autizma i razvoja jezika.

Ključne reči: tuberozna skleroza, epilepsija, autizam, kognicija, jezik

UVOD

Tuberozna skleroza (TSC) je neurokutana bolest koja može zahvatiti multiple organe mozak, kožu, oči, bubrege, pluća (češće kod žena) i srce [1][2]. To je autozomno dominantna bolest koja nastaje kao rezultat mutacija u TSC1 ili TSC2 genu i povezana je sa formiranjem hamartoma u više sistema organa [3]. Tuberozna skleroza se javlja kod 1 od 6.000 živorođene dece i druga je najčešća neurokutana bolest, posle neurofibromatoze [4]. Pored brojnih fizičkih manifestacija tuberozne skleroze, osobe koje imaju ovaj poremećaj mogu biti pogođene nizom poremećaja ponašanja, psihijatrijskim, intelektualnim, akademskim, neuropsihološkim i psihosocijalnim poremećajima [5].

Genetika

TSC1 ili TSC2 gen kodiraju proteine koji učestvuju u regulaciji funkcije ćelije putem tzv. mTOR signalnog puta i ključni su u regulisanju ćelijskog rasta i proliferacije [6]. Ove mutacije dovode do hiperaktivacije mTOR signalnog puta što vodi ka abnormalnosti u rastu i diferencijaciji ćelija, sinaptogenezi i poremećenoj sintezi proteina [7]. Mutacije na TSC1 genu, na hromozomu 9, dovode do poremećaja hamartina, a mutacije na TSC2 genu dovode do poremećaja tuberina [2]. Bolesnici imaju mutacije ili na TSC1 ili na TSC2 genu, dakle ne na oba gena [1]. Procenjuje se da su u dva od tri slučaja prisutne spontane de novo mutacije [1].

Ipak, sa standardnim genetskim testiranjem 10-15% pacijenata sa TSC nema identifikovane mutacije ni na TSC1, ni na TSC2 genu [8]. Nedavno

istraživanje [8] u kojem je detaljno ispitan genetički uzorak ispitanika koji nisu imali identifikovane mutacije nakon standardnog genetskog testiranja pokazalo je da mutacije na TSC1 ili TSC2 genu ipak postoje kod većine ispitanika, ali se ove mutacije teško otkrivaju jer su u pitanju ili mutacije u intronima (nekodirajućim delovima gena) ili je u pitanju mozaicizam (u tom slučaju mutacije na TSC1/TSC2 genu su prisutne samo u jednom broju ćelija pacijenta, a u nekima ne).

Klinička slika

Simptomi TSC variraju između pojedinaca i postoji velika varijabilnost u fenotipu [1]. Tuberozna skleroza uzrokuje promene u više sistema organa, uključujući benigne tumore na mozgu, bubrezima, srcu, očima, plućima i koži, kao i epilepsiju, intelektualnu ometenost, poremećaj iz spektra autizma i druge neuropsihijatrijske poremećaje [4]. Kod novorođenčadi mogu biti prisutna srčana oboljenja, kod odraslih sa tuberoznom sklerozom bubrežna bolest je najčešći uzrok smrti, dok se plućne bolesti razvijaju pretežno kod žena i nose visok morbiditet i mortalitet [2].

Neurološke komplikacije su najčešći, a često i najvažniji aspekt TSC [9]. Neurološki ishod ove bolesti je visoko varijabilan [10]. Čak i u okviru identičnih genotipa, može postojati velika klinička varijabilnost (fenomen poznat kao plejotropija) gde, na primer, neki članovi porodice razvijaju teške neurološke bolesti (epilepsiju i autizam), dok drugi imaju ispoljavanja ograničena na kožu ili bubrege sa minimalnim neurološkim promenama [11].

Strukturne neurološke promene

Strukturne neurološke abnormalnosti uključuju promene u korteksu u vidu tubera, subependimalne čvoriće i gigantocelularne tumore [9]. Iako su veliki tuberi manje česti od malih i srednjih, veća je verovatnoća da će biti praćeni ozbiljnijim kliničkim simptomima (epilepsija, intelektualna ometenost i autizam), čak i kada su manji tuberi prilično brojni [12]. U nedavnom istraživanju [13] koje se bavilo vezom između promena na mozgu kod osoba sa TSC i inaktivacijom TSC1 ili TSC2 gena, pokazano je da je TSC2 grupa bila povezana sa većim tuberima i većim brojem subependimalnih čvorića (koji su u većem broju slučajeva bili kalcifikovani).

Iako su se prethodne morfološke studije, u kojima je korišćena magnetna rezonanca, uglavnom fokusirale na kortikalne tubere, subependimalne gigantocelularne astrocitome i subependimalne čvoriće, nedavni dokazi ukazuju na to da mogu postojati i druge strukturne abnormalnosti koje su snažno povezane sa kognitivnim fenotipom u TSC [14]. Jedna od strukturnih abnormalnosti koja se dovodi u vezu sa TSC su promene u mikrostrukтури bele mase [14]. U nekim studijama proučavala se učestalost i uticaj promena na malom mozgu kod osoba sa TSC [15][10]. Pokazano je da su cerebelarni tuberi uobičajeni i da 52% pacijenata ima tubere koji su podložni promenama [15], kao i da osobe sa TSC pokazuju smanjenje volumena malog mozga što je izraženije kod mutacija na TSC2 genu [10].

Epilepsija

Epilepsija pogađa do 93% osoba sa TSC (sa teškim oblicima koji su češći nego kod pacijenata koji nemaju TSC (infantilni spazmi, 35-57% u odnosu na 9%, generalizovani tonično-klonični ili Gran mal napadi, 37% naspram 7%, složeni parcijalni napadi, 87% naspram 33%) [16]. Mehanizam kojim TSC uzrokuje epileptične napade i dalje je neizvestan. Tuberi i susjedni („perituber“) korteks već dugo se vezuju za pojavu epilepsije, međutim epileptiformna pražnjenja se mogu javiti i u područjima bez tubera, a neki pacijenti sa TSC i epilepsijom nemaju tubere koji se mogu detektovati magnetnom rezonancom [17].

Epilepsija kod osoba sa TSC obično počinje tokom prve godine života i povezana je sa neurorazvojnim i kognitivnim smetnjama, a često je i otporna na konvencionalnu farmakološku terapiju [18]. Infantilni spazmi su uobičajen tip napada kod veoma male dece sa TSC, pa bi bilo poželjno da svako dete kod koga se pojave trebalo da prođe procenu za TSC [17]. Epileptični napadi počinju u prvoj godini života kod oko jedne trećine pacijenata sa TSC, a ponekad i u prvoj nedelji života [19]. Upravo se početak epilepsije u prvoj godini života sa infantilnim spazmima i/ili fokalnim napadima karakteristično dovodi u vezu sa rezistentnošću na terapiju, kao i sa kognitivnim oštećenjem, ali i mutacijama na TSC2 genu [20]. Deca sa TSC koja su imala prvi napad u ranom uzrastu su pod velikim rizikom od razvoja perzistirajuće epilepsije i/ili epileptične encefalopatije, a u uzrastu od dve godine, 42% ove dece će ispoljiti farmakološki

rezistentnu epilepsiju [19]. Pojava epilepsije na ranom uzrastu je takođe povezana sa većom učestalošću teške/duboke intelektualne ometenosti i autističnog spektra poremećaja [19, 21]. Kako pokazuje studija [22] uzrast na kom se desio prvi epi-napad je jedini faktor koji nezavisno predviđa kognitivno funkcionisanje. Iako lečenje epilepsije može biti izazov kod osoba sa TSC, kako pokazuje istraživanje iz 2013. godine, više od jedne trećine pacijenata je kontrolisalo epilepsiju: putem monoterapije u 56% i politerapije u 32% slučajeva, 12% pacijenata više nije imalo napade i nije imalo potrebe za uzimanjem terapije [19].

Teška epilepsija koja se rano pojavila može uticati na intelektualni razvoj kod dece sa TSC, što naglašava potencijalni značaj ranog, brzog i efikasnog lečenja ili prevencije epilepsije kod ovog poremećaja [23]. Neki istraživači preporučuju profilaktičku primenu antiepileptika kod dece sa TSC i visokim rizikom za epilepsiju pre pojave prvog epileptičkog napada čime bi se značajno poboljšao njihov razvojni ishod i smanjila verovatnoća otpornosti na terapiju [24]. U nedavnoj studiji [25] vršena je procena elektroencefalografije kod 40 dece sa TSC mlađe od sedam meseci, bez epi-napada. Kod dve trećine dece u ovoj grupi kasnije su se razvili napadi, a kod nešto više od polovine njih su se razvili infantilni spazmi. 74% dece koja su doživela epileptične napade razvila je epileptiformne pražnjenja na elektroencefalografiji u proseku 1,9 meseci pre početka napada, što ukazuje na izvodljivost identifikacije osoba sa visokim rizikom od napada pre nego što oni započnu [25].

Faktori koji predviđaju kognitivni razvoj mogu pomoći roditeljima i lekarima u pronalaženju odgovarajuće podrške pacijentima sa TSC i epilepsijom [22]. Šire znanje o karakteristikama epilepsije kod osoba sa TSC i određivanje biomarkera koji mogu uticati na prognozu epilepsije trebalo bi da obezbede više načina podrške pacijentima koji boluju od ovog poremećaja [20].

Kognitivni poremećaji

Deca sa TSC su pod velikim rizikom za nastanak neuropsihijatrijskih poremećaja koji uključuju smetnje u razvoju, intelektualnu ometenost (IO), poremećaje raspoloženja i poremećaje iz spektra autizma, pa kako se procenjuje većina osoba koje žive sa TSC će doživeti neke od ovih poremećaja tokom svog života [5, 26]. Ovi poremećaji su nedavno konceptualizovani kao „neurokognitivni deficiti povezani sa TSC“ (TAND—tuberous sclerosis complex associated neuropsychiatric disorders) [27]. Napravljen je i upitnik o neurokognitivnim deficitima povezanim sa TSC (TAND Checklist) koji služi kao vodič u skriningu ovih poremećaja, a nedavno je pokazana njegova validnost [5] [27].

Kako se navodi u novijoj studiji [5] [27] koja je rađena sa ciljem konceptualizacije i prezentacije ovog upitnika za kliničku upotrebu, deca, adolescenti i odrasli sa TSC mogu ispoljiti različite i varijabilne opsege neuropsihijatrijskih poremećaja na više nivoa:

- Bihevioralni nivo (anksioznost, depresivno raspoloženje, agresivno ponašanje, temper tantrumi, poremećaji pažnje (smetnje kon-

centracije, hiperaktivnost, impulsivnost), poremećaji socijalizacije i komunikacije (odložen razvoj govora i jezika, loš kontakt očima, smetnje u odnosima sa vršnjacima, repetitivne aktivnosti) samopovređivanje i smetnje u ishrani ili spavanju)

- Psihijatrijski nivo (autizam, ADHD, depresija, anksioznost)
- Nivo intelektualnog funkcionisanja
- Nivo akademskih vještina (čitanje, pisanje, matematičke sposobnosti)
- Neuropsihološki nivo (egzekutivne funkcije kao što su planiranje, radna memorija), pažnja (selektivna pažnja, održavanje pažnje, dvostruki nalozi), razvoj jezika (receptivni i ekspresivni jezik, gramatika, pragmatika)
- Pamćenje (prepoznavanje i pri-sećenje)
- Vizuospacijalne sposobnosti (kao što su prostorna orijentacija, crtanje, veštine kontstrukcije)
- Psihosocijalni nivo (kvalitet života (samopouzdanje, funkcionisanje porodice, roditeljski stres i smetnje u socijalnim odnosima).

Kada je u pitanju bihevioralni nivo, osobe sa TSC spadaju u grupu visokog rizika za razvoj samopovređivanja i agresivnog ponašanja, i verovatnije će pokazati ovo ponašanje ukoliko imaju poremećaje raspoloženja, hiperaktivnost, autizam, ili neko stanje koje izaziva bol, mada nisu znatno veće verovatnoće pojave ovih ponašanja u odnosu na pojedince iz drugih grupa genetskog sin-

droma sa sličnim nivoima intelektualne ometenosti [28].

Kognitivni razvoj dece sa TSC je veoma varijabilan [22]. Procenjuje se da se kod oko 50% ove djece može ispoljiti određeni nivo intelektualne ometenosti [4]. Kod dece sa TSC u visokom procentu (90%) su prisutni i poremećaji pažnje, a najslabiji učinak je pokazan na zadacima sa dvostrukim naložima [29].

Autizam

Kako se navodi u studiji [30] nekoliko istraživanja je pokazalo da između 30% i 60% osoba sa TSC ispunjava dijagnostičke kriterijume za autistični spektar poremećaja. Djeca sa TSC i autizmom imaju identičan profil oštećenja u socijalnoj komunikaciji (gestovi, pokazivanje, kontakt očima, odgovarajući društveni osmeh i zajedničke aktivnosti) kao deca sa tzv. idiopatskim autizmom [31]. Navedeni podaci ukazuju na preklapanje neurokognitivnih i sociokognitivnih aspekata u toku ovog poremećaja. Ovi nalazi podržavaju kliničku dijagnozu autizma kod dece sa TSC i pokazuju izuzetno podudaranje simptoma autizma između osoba sa TSC i autizmom i osoba sa tzv. idiopatskim autizmom [32].

U protokolu za sistematsku preglednu studiju [33] koja se planira izvesti u skorijoj budućnosti, navodi se plan za izvođenje istraživanja u svrhu sintetizovanja postojećih dokaza o ulozi različitih faktora rizika koji dovode do razvoja autizma kod dece sa TSC, a za potrebe tog istraživanja grupe faktora rizika će biti razmatrane na sledeći način:

1. Epileptični napadi i povezani elektrofiziološki faktori: (1) tip napada (uključujući infantilne spazme kao poseban podskup), (2) starost na početku napada i (3) jačina napada i/ili ozbiljnost napada. EEG abnormalnosti.
2. Neurostrukturni faktori: (1) broj tubera, (2) veličina tubera, (3) tip tubera i (4) ukupni volumen tubera. Promene u beloj masi i broj i lokalizacija subependimalnih gigantocelularnih astrocitoma.
3. Genotip: Uloga TSC1, TSC2 ili „nepoznate“ TSC mutacije.
4. Karakteristike deteta: perinatalni faktori, pol deteta, porodična anamneza autizma i socio-ekonomski faktori.

Kada su u pitanju rani razvojni markeri za pojavu autizma kod osoba sa TSC i autizmom istraživači [34] navode odložen razvoj vizuelne percepcije i finih motornih sposobnosti u kombinaciji sa smanjenjem neverbalne inteligencije. Usporen razvoj neverbalne inteligencije kao jedan od prediktora autizma kod dece sa TSC se spominje i u istraživanju [31].

Od neurostrukturnih promena kod osoba sa TSC i autizmom u istraživanju iz 2015.godine [35] navodi se da su kortikalni tuberi u temporalnom režnju i insuli, kao i prisustvo cističnih tubera povezani sa pojavom autizma. Još jedna strukturalna promena koja se navodi u vezu sa autizmom su subependimalni gigantocelularni astrocitomi, što može ukazati na to da patološke promene koje vode ka formiranju ovih poremećaja u strukturi takođe mogu da predisponiraju pacijente za autizam [36]. Kod

pacijenata sa TSC i autizmom primećeno je smanjenje celovitosti bele mase [37].

Tuberozna skleroza se smatra idealnim modelom za postizanje napretka u razumevanju i tretiranju mehanizama koji su u osnovi autizma [38] [39]. Neurofiziološki profili autističnog spektra poremećaja u TSC mogu poslužiti kao vredni biomarkeri koji bi pomogli u konačnom razjašnjenju faktora rizika za nastanak autizma, u cilju usmeravanja i praćenja specifične terapijske strategije [38, 39]. Veće razumevanje patogenih mehanizama koji su u osnovi autizma kod dece sa TSC može pomoći u izradi ciljanih i potencijalno efikasnijih strategija tretmana [6].

Govor i jezik

Iako kod velikog broja dece sa TSC postoji izmenjen govorno-jezički razvoj veoma je mali broj specifičnih neuropsiholoških ili neuroimaging studija funkcije jezika u ovoj bolesti [40].

Prather i de Vries [41] navode da 66% od 34 dece sa TSC ima smetnje u razvoju jezika, koje su naročito izražene u ekspresivnom vokabularu, apstraktnom jeziku i semantičko-gramatičkim sposobnostima. Kako se navodi u studiji [40], istraživanje koje je obuhvatilo 510 dece i odraslih sa TSC otkrilo je da je samo 28% ispitanika imalo normalan razvoj jezika.

Prisustvo cerebralnih lezija ili epileptična aktivnost mogu izazvati abnormalnosti ili reorganizaciju u funkcionisanju jezika kod pacijenata sa TSC [40]. U studiji [42] pokazano je da kod pacijenata sa TSC koji imaju bilateralnu prezentaciju jezika postoji tendencija ka prisutvu većeg broja tubera u područjima

vezanim za jezik (Brokina i Vernikeova zona) od onih sa levostranom dominacijom jezika, kao i da su osobe sa TSC koje imaju istoriju epilepsije značajno sklonije ka bilateralnom obrascu prezentacije jezika od osoba sa TSC bez istorije epilepsije. U istom istraživanju se navodi da je magnetoencefalografija dijagnostička metoda koja može biti posebno korisna za potencijalno otkrivanje cerebralne reorganizacije i jezičkih funkcija kod osoba sa TSC[42].

Prva studija koja se bavila uticajem promena u fascikulusu arkuatusu na TSC [43] ukazala je na moguću vezu između neujednačenog integriteta mikrostrukture fascikulusa arkuatusa u prvoj godini života i loše kognitivne funkcije, ranih epileptičnih napada i autizma kod osoba sa TSC, što se potencijalno dovodi u vezu sa visokom prevalencijom jezičkih deficita u ovoj populaciji.

Terapija

Kada se postavi dijagnoza TSC, cela porodica je psihološki pogođena s obzirom da ova bolest ima veliki uticaj na kvalitet porodičnog života, tako da je veoma bitna sposobnost suočavanja porodice sa bolešću i podrška detetu da se oporavi do nivoa do kog je to moguće [44]. U istraživanju [44] navodi se da u ovim porodicama često postoji osećaj gubitka kontrole, usamljenosti i napuštenosti od strane zdravstvenog sistema. Izazovi sa kojima se suočava porodica su: postavljanje konačne dijagnoze, pružanje adekvatne nege, troškovi nege, ispunjavanje roditeljskih očekivanja i pristup zajednici koja bi pružila podršku detetu i porodici [45].

Iako se TSC smatra hroničnim oboljenjem, postoji nada za decu i odrasle osobe pogođene ovom bolešću [46]. Sposobnost tretiranja ovog oboljenja vremenom raste, ali su neophodna dalja istraživanja [47]. S obzirom na razvoj genetičkih i molekularnih znanja, ciljana terapija zasnovana na razumevanju molekularne patofiziologije TSC po prvi put je postala realnost [48].

Molekularna dijagnoza TSC i određivanje korelacija između genotipa i fenotipa može pomoći u uspostavljanju personalizovanog tretmana i poboljšati kvalitet života pacijenata sa ovim poremećajem [49].

ZAKLJUČAK

Tuberozna skleroza je uglavnom težak nasljedni poremećaj sa višestrukim komorbiditetima kognitivnog, socijalnog i neurološkog tipa i nažalost bez uzročne terapije, mada sve veća znanja o molekularnim mehanizmima patogeneze bude nadu u nove vidove lečenja. Iako razumevanje TSC sve više raste neophodno je sprovesti dalja istraživanja u ovoj oblasti kako bi se razrešile sve nedoumice vezane za ovo oboljenje. Tuberozna skleroza je koristan model za proučavanje neuronskih mehanizama autizma i govorno-jezičkog razvoja dece sa ovim oboljenjem. Posebnu pažnju treba posvetiti istraživanju kognitivnih i sociokognitivnih aspekata u TSC. Veća svesnost zajednice o ovom poremećaju, razvoj pružanja specijalističkih zdravstvenih usluga i poboljšanje na planu identifikacije pružiće veću podršku i zaštitu ovoj deci.

DISORDERS OF SPEECH AND COGNITION IN CHILDREN SUFFERING TUBEROUS SCLEROSIS

Ana Kovač¹
Dragan M. Pavlović²

Second author was supported by the
Ministry of Education, Science
and Technological Development of the
Republic of Serbia (175033)

Summary

Tuberous sclerosis (TSC) is a neurocutaneous disease which can affect multiple organs: the brain, skin, eyes, kidneys, lungs and heart. It is an autosomal dominant disorder which occurs as a result of mutations in the TSC1 or TSC2 genes. Neurological complications are the most common, and often the most important aspect of TSC. Structural neurological abnormalities include changes in the cerebral cortex in the form of tubers, subependymal nodules and *giant cell tumors*.

Epilepsy affects up to 93% of people with TSC, with severe forms more common than in patients who do not have TSC. In addition to numerous physical manifestations, people with TSC may be affected by a range of behavioural disorders, psychiatric, intellectual, academic, neuropsychological and psychosocial disorders. It is estimated that about 50% of these children can exhibit a certain level of intellectual disability, and in a high percentage (90%) there are attention disorders. Between 30% and 60% of people with TSC meet diagnostic criteria for the autistic spectrum disorders (ASD). Children with TSC and autism demonstrate a profile of social communication impairment that has complete concordance with nonsyndromic ASD. TSC represents an ideal model for achieving progress in understanding and treating the mechanisms that underlie ASD. Although in a large number of children with TSC there is a change of speech-language development, there are very few specific neuropsychological or neuroimaging studies of the function of language in TSC. The presence of cerebral lesions or epileptic activity can cause abnormalities or reorganization in the functioning of the language in patients with TSC.

In all, TSC is mostly a severe hereditary disorder with multiple comorbidities of cognitive and neurological type and no causal therapy, but also a useful model for studying neural mechanisms of autism and language development.

Key words: tuberous sclerosis, epilepsy, autism, cognition, language

- 1 Primary health care centre, Niksic, Montenegro
- 2 Faculty for special education and rehabilitation, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Literatura

1. Caban C, Khan N, Hasbani DM, Crino PB. Genetics of tuberous sclerosis complex: implications for clinical practice. *Appl of Clin Genet* 2017;10:1–8.
2. Islam MP, Roach ES. Tuberous sclerosis complex. *Hand Clin Neurol* 2015;132:97–109.
3. Orlova KA, Crino PB. The tuberous sclerosis complex. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1184:87–105.
4. Gipson TT, Johnston MV. New Insights into the Pathogenesis and Prevention of Tuberous Sclerosis-Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND). *F1000Research*, 6, F1000 Faculty Rev–859; 2017.
5. De Vries PJ, Whittemore VH, Leclézio L, et al. Tuberous Sclerosis Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatr Neurol* 2015;52(1):25–35.
6. Гарсна-Пecas JJ, Carreras-S66ez I. Autism, epilepsy and tuberous sclerosis complex: a functional model linked to mTOR pathway. *Rev Neurol* 2013;22,56:153–61.
7. Crino PB. Evolving neurobiology of tuberous sclerosis complex. *Acta Neuropathol* 2013;125(3):317–32.
8. Tyburczy ME, Dies KA, Glass J, et al. Mosaic and Intronic Mutations in TSC1/TSC2 Explain the Majority of TSC Patients with No Mutation Identified by Conventional Testing. *PLoS Genet* 2015;11(11): e1005637.
9. Rosset C, Netto CBO, Ashton-Prolla P. TSC1 and TSC2 gene mutations and their implications for treatment in Tuberous Sclerosis Complex: a review. *Genet Mol Biol* 2017;40(1):69–79.
10. Weisenfeld NI, Peters JM, Tsai PT, et al. An MRI Study of Cerebellar Volume in Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatr Neurol* 2013;48(2):105–10.
11. Kohrman MH. Emerging treatments in the management of tuberous sclerosis complex. *Pediatr Neurol* 2012;46(5):267–75.
12. Pascual-Castroviejo I, Hern6ndez-Moneo JL, Pascual-Pascual SI, et al. Significance of tuber size for complications of tuberous sclerosis complex. *Neurologia* 2013;28(9):550–7.
13. Overwater IE, Swenker R, Van der Ende EL, et al. Genotype and brain pathology phenotype in children with tuberous sclerosis complex. *Eur J Hum Genet* 2016;24(12):1688–95.
14. Peters JM, Sahin M, Vogel-Farley VK, et al. Loss of white matter microstructural integrity is associated with adverse neurological outcome in Tuberous Sclerosis Complex. *Acad Radiol* 2012;19(1):17–25.
15. Vaughn J, Hagiwara M, Katz J, Roth J, Devinsky O, Weiner H, Milla S. MRI Characterization and Longitudinal Study of Focal Cerebellar Lesions in a Young Tuberous Sclerosis Cohort. *Am J Neuroradiol* 2013;34(3):655–9.
16. Blieden M, Parker L, Foster T, et al. Disease burden in epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: systematic review. *Value Health* 2013;16(7):618.
17. Sahin M, Henske EP, Manning BD, et al. Advances and Future Directions for Tuberous Sclerosis Complex Research: Recommendations from the 2015 Strategic Planning Conference. *Pediatr Neurol* 2016;60: 1–12.
18. Curatolo P, Jozwiak S, Nabbout R. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16:582–6.
19. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010;51:1236–41.

20. Vignoli A, La Briola F, Turner K, et al. Epilepsy in TSC: Certain etiology does not mean certain prognosis. *Epilepsia* 2013;54(12):2134–42.
21. Talos DM, Sun H, Zhou X, et al. The interaction between early life epilepsy and autistic-like behavioral consequences: a role for the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway. *PLoS One* 2012;7:e35885.
22. Overwater IE, Verhaar BJH, Lingsma HF, et al. Interdependence of clinical factors predicting cognition in children with tuberous sclerosis complex. *Journal Neurol* 2017;264(1):161–7.
23. Bolton PF, Clifford M, Tye C, et al. Tuberous Sclerosis 2000 Study Group, Yates JR. Intellectual abilities in tuberous sclerosis complex: risk factors and correlates from the Tuberous Sclerosis 2000 Study. *Psychol Med* 2015;45(11):2321-31.
24. Jozwiak S, Kotulska K, Domanska-Pakieła D, et al. 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;15:424-31.
25. Wu JY, Peters JM, Goyal M, et al. Clinical electroencephalographic biomarker for impending epilepsy in asymptomatic tuberous sclerosis complex infants. *Pediatr Neurol* 2016; 54:29-34.
26. Curatolo P, Moavero R, De Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol* 2015;14:733–45.
27. Leclézio L, Jansen A, Whittemore VH, De Vries PJ. Pilot validation of the tuberous sclerosis-associated neuropsychiatric disorders (TAND) checklist. *Pediatr Neurol* 2015;52(1):16-24.
28. Eden KE, De Vries PJ, Moss J, Richards C, Oliver C. Self-injury and aggression in tuberous sclerosis complex: cross syndrome comparison and associated risk markers. *J Neurodev Disord* 2014;6(1):10.
29. De Vries PJ, Gardiner J, Bolton PF. Neuropsychological attention deficits in tuberous sclerosis complex (TSC). *Am J Med Genet* 2009;149A(3):387-95.
30. Tye C, Farroni T, Volein B, et al. Autism diagnosis differentiates neurophysiological responses to faces in adults with tuberous sclerosis complex. *J Neurodev Disord* 2015;7:33.
31. Jeste SS, Varcin KJ, Hellemann GS, et al. Symptom profiles of autism spectrum disorder in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2016;87(8):766–72.
32. Bruining H, Eijkemans MJ, Kas MJ, Curran SR, Vorstman JA, Bolton PF. Behavioral signatures related to genetic disorders in autism. *Mol Autism* 2014;5:11.
33. Mitchell R, Barton S, Harvey AS, Williams K. Risk factors for the development of autism spectrum disorder in children with tuberous sclerosis complex: protocol for a systematic review. *Systematic Reviews* 2017;6:49.
34. 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.
35. Cheng-Hsien Huang, Steven Shinn-Fong Peng, Wen-Chin Weng, Yi-Ning Su, Wang-Tso Lee. The relationship of neuroimaging findings and neuropsychiatric comorbidities in children with tuberous sclerosis complex. *J Formos Med Assoc* 2015; 114:849-54.
36. Kothare SV, Singh K, Hochman T, et al. Genotype/Phenotype in tuberous sclerosis complex: Associations with clinical and radiologic manifestations. *Epilepsia* 2014;55(7):1020-4.

37. Peters JM, Sahin M, Vogel-Farley VK, et al. Loss of white matter microstructural integrity is associated with adverse neurological outcome in Tuberous Sclerosis Complex. *Acad Radiol* 2012;19(1):17–25.
38. Tye C, Bolton P. Neural connectivity abnormalities in autism: Insights from the Tuberous Sclerosis model. *BMC Med* 2013;11:55.
39. Davis PE, Peters JM, Krueger DA, Sahin M. Tuberous Sclerosis: A New Frontier in Targeted Treatment of Autism. *Neurotherapeutics* 2015;12(3):572–83.
40. Gallagher A, Tanaka N, Suzuki N, Liu H, Thiele EA, Stufflebeam SM. Diffuse Cerebral Language Representation in Tuberous Sclerosis Complex. *Epilepsy Res* 2013;104(1-2):125–33.
41. Prather PA, De Vries PJ. Behavioral and cognitive aspects of Tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004;19:666–74.
42. Gallagher A, Tanaka N, Suzuki N, Liu H, Thiele EA, Stufflebeam SM. Decreased language laterality in tuberous sclerosis complex: A relationship between language dominance and tuber location as well as history of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2012; 25(1):36–41.
43. Lewis WW, Sahin M, Scherrer B, et al. Impaired Language Pathways in Tuberous Sclerosis Complex Patients with Autism Spectrum Disorders. *Cereb Cortex* 2013;23(7):1526–32.
44. 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.
45. Eseigbe EE, Taju NF, Lateef ST. Challenges in care of the child with special health care needs in a resource limited environment. *JNeurosci Rural Pract* 2013;4(2):204–6.
46. Gipson TT, Gerner G, Wilson MA, Blue ME, Johnston MV. Potential for treatment of severe autism in tuberous sclerosis complex. *World J Clin Pediatr* 2013;2(3):16–25.
47. Roach ES. Applying the Lessons of Tuberous Sclerosis: The 2015 Hower Award Lecture. *Pediatr Neurol* 2016;63:6e22.
48. Julich K, Sahin M. Mechanism-based treatment in tuberous sclerosis complex. *Pediatr Neurol* 2014;50:290-6.
49. Pascual-Castroviejo I, Hernández-Moneo JL, Pascual-Pascual SI, et al. Significance of tuber size for complications of tuberous sclerosis complex. *Neurologia* 2013;28(9):550-7.

Ana Kovač
 JZU Dom zdravlja
 Radoja Dakića bb
 81400 Nikšić, Crna Gora
 Tel: +38269384979
 E-mail: anakovacnk@gmail.com