

Tuberosklerozda TAND ve Klinik Bulgular TAND and Clinical Manifestations in Tuberous Sclerosis Complex

Deniz Yüksel^{ID}

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
Health Sciences University, Etlik City Hospital, Department of Pediatric Neurology, Ankara, Türkiye

ÖZ

Giriş: Tuberoskleroz kompleksi (TSC), davranışsal, psikiyatrik, entelektüel, akademik, nöropsikolojik ve psikososyal alanlarda geniş bir yelpazede sorunlarla seyreden genetik bir hastalıktır. Ancak bu nöropsikiyatrik belirtiler sıklıkla yeterince tanınmamakta ve klinik uygulamada yetersiz ele alınmaktadır. TSC ile ilişkili nöropsikiyatrik bozuklukları tanımlamak amacıyla geliştirilen “TAND” (Tuberous Sclerosis–Associated Neuropsychiatric Disorders) kavramı, bu belirtilerin tanınması, tanınması ve yönetilmesinde ortak bir terminoloji ve sistematik bir yaklaşım sunmaktadır. Bu derlemenin amacı, TAND kavramına ilişkin güncel bilgileri sunmak ve klinik uygulamada değerlendirme, tanı ve tedavi süreçlerine rehberlik etmektir.

Sonuç: TAND belirtileri yaşamın her döneminde ortaya çıkabilmekte ve hastalığın şiddetinden bağımsız olarak tüm TSC’li bireylerde görülebilmektedir. Bu nedenle TAND, TSC’nin temel bir bileşeni olarak ele alınmalı ve tüm bireylerde yaşam boyu sistematik olarak değerlendirilmelidir. Yapılandırılmış tarama araçlarının düzenli kullanımı, belirtilerin erken tanınmasını ve uygun müdahalelerin zamanında başlatılmasını sağlamaktadır. Klinik yaklaşımda “bekle ve gör” tutumundan kaçınılmalı; biyopsikososyal bir perspektifle tıbbi, psikolojik, eğitsel ve sosyal müdahaleler bütüncül şekilde planlanmalıdır. Bu yaklaşım, bireyin işlevselliğini artırmayı ve yaşam kalitesini iyileştirmeyi hedeflemektedir.

Anahtar Sözcükler: Tuberoskleroz kompleksi, TAND, nöropsikiyatrik bozukluklar, yaşam boyu izlem, multidisipliner yaklaşım

ABSTRACT

Introduction: Tuberous sclerosis complex (TSC) is a genetic disorder characterized by a wide range of behavioral, psychiatric, intellectual, academic, neuropsychological, and psychosocial difficulties. However, these neuropsychiatric manifestations are often underrecognized and inadequately addressed in clinical practice. The concept of Tuberous Sclerosis–Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND) was developed to provide a common terminology and a systematic framework for the screening, identification, and management of these difficulties. This review aims to present up-to-date information on TAND and to guide clinical practice in assessment, diagnosis, and treatment processes.

Conclusion: TAND manifestations may occur at any age and can be observed in all individuals with TSC regardless of disease severity. Therefore, TAND should be considered a core component of TSC and systematically evaluated throughout the lifespan. Regular use of structured screening tools facilitates early detection and timely initiation of appropriate interventions. A “wait and see” approach is not recommended; instead, a holistic biopsychosocial perspective should be adopted, integrating medical, psychological, educational, and social interventions. This comprehensive approach aims not only to control symptoms but also to improve functional outcomes and quality of life.

Keywords: Tuberous Sclerosis Complex, TAND, neuropsychiatric disorders, lifelong follow-up, multidisciplinary approach

Cite this article as: Yüksel D. Tuberosklerozda TAND ve Klinik Bulgular. YIU Sağlık Bil Derg 2025;(6) Ek 2:5-7. <https://doi.org/10.51261/yiu.2026.1865454>

Giriş

Tuberoskleroz kompleksi (TSC), davranışsal, psikiyatrik, entelektüel, akademik, nöropsikolojik ve psikososyal alanlarda geniş bir yelpazede sorunlarla seyreden, ancak bu yönleri sıklıkla yeterince tanınmayan ve klinik uygulamada yetersiz ele alınan genetik bir hastalıktır (1–4). Bu derlemede, TSC ile

ilişkili nöropsikiyatrik bozuklukları tanımlamak için kullanılan ve “TAND” kısaltmasıyla ifade edilen kavram ele alınmakta; tarama, tanı ve tedavi süreçlerinde klinik uygulamaya rehberlik edecek güncel bilgiler sunulmaktadır. Ayrıca, TSC’li bireylerin bakımında yer alan farklı disiplinlerin ortak bir terminoloji kullanmasını destekleyecek bir çerçeve oluşturulması amaçlanmaktadır.

2012 yılında, 14 ülkeden 79 uzmanın katılımıyla gerçekleştirilen Uluslararası Tuberoskleroz Kompleksi Uzlaşı Konferansı'nda, nöropsikiyatri paneli de dâhil olmak üzere çeşitli uzman grupları TSC'de etkilenen organ sistemlerine yönelik tanı, izlem ve tedavi önerilerini ortaya koymuştur (4). Bu toplantıda, TSC ile ilişkili biyopsikososyal sorunları kapsayan bir "şemsiye" kavram olarak TAND terimi ilk kez önerilmiş ve TAND, davranışsal, psikiyatrik, entelektüel, akademik, nöropsikolojik ve psikososyal olmak üzere altı düzeyde yapılandırılmıştır. Panel ayrıca, temel gelişimsel dönemlerde ayrıntılı değerlendirmelerin yapılmasını ve bunun yanı sıra TSC tanısı olan tüm bireylerde yıllık düzenli taramanın gerekliliğini vurgulamıştır. Bu yaklaşım doğrultusunda geliştirilen uzlaşı rehberi 2021 yılında güncellenmiştir (4,5).

TAND Seviyeleri

TAND, davranışsal, psikiyatrik, entelektüel, akademik, nöropsikolojik ve psikososyal seviye olarak altı temel düzeyde sınıflandırılmaktadır (1,3,8).

Davranışsal düzey, bireyde gözlemlenebilen tüm davranış örüntülerini kapsar ve değerlendirme çoğunlukla doğrudan gözlem veya standart derecelendirme ölçekleri aracılığıyla yapılır. Agresyon, huzursuzluk, anksiyete belirtileri, depresif duygu durum, aşırı hareketlilik, dürtüsellik, kendine zarar verme davranışları, dikkat sorunları, zayıf göz teması, dil gelişiminde gecikme, tekrarlayıcı veya ritüelistik davranışlar ile uyku problemleri bu düzeyde ele alınır (1-3).

Psikiyatrik düzey, DSM-V veya ICD-10 gibi sınıflandırma sistemlerine göre tanımlanan ruhsal bozuklukları içerir. Davranışsal düzeyde saptanan bulguların belirli bir psikiyatrik tanının ölçütlerini karşılayıp karşılamadığı klinisyen tarafından değerlendirilir. Otizm spektrum bozukluğu (OSB), dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), anksiyete bozuklukları ve depresif bozukluklar bu grupta yer alır (1-3,8).

Entelektüel düzey, standartlaştırılmış zekâ testleri ile ölçülen bilişsel işlevleri kapsar ve hafif, orta, ağır veya derin düzeyde entelektüel yetersizlik bu başlık altında değerlendirilir (2,3).

Akademik düzey, okuma, yazma, heceleme ve matematik gibi alanlarda görülen özgül öğrenme güçlüklerini içerir (1,6).

Nöropsikolojik düzeyde, dikkat, bellek, yürütücü işlevler ve görsel-uzaysal beceriler gibi belirli bilişsel sistemler standart nöropsikolojik testlerle değerlendirilir. Seçici ve sürdürülen dikkat eksiklikleri, çift görev performansında bozulma, tek taraflı ihmal, kısa süreli bellek sorunları, uzamsal çalışma belleği bozuklukları ve yürütücü işlev yetersizlikleri bu kapsamda yer alır (3,6,7).

Psikososyal düzey, TSC'nin birey, aile ve toplum üzerindeki psikolojik ve sosyal etkilerini kapsar. Düşük benlik saygısı,

yetersiz öz yeterlilik algısı, artmış aile stresi, ebeveyn-çocuk ilişkilerinde güçlükler, toplumsal damgalanma ve sosyal izolasyon bu düzeyde ele alınır (1,7,8).

TAND Kümeleri ve Öğeleri

TSC ile ilişkili nöropsikiyatrik belirtilerin heterojen yapıda olduğu bilinmekle birlikte, TOSCA-TAND çalışmaları bu belirtilerin rastlantısal değil, belirli örüntüler halinde kümelendiğini göstermiştir (2,6). Bu kümeler, klinik değerlendirme ve müdahale planlamasında yol gösterici olup, bireysel belirtilerin ötesinde daha bütüncül bir yaklaşım sunmaktadır. Kümelerin tanımlanması, TAND belirtilerinin birlikte görülme eğilimini vurgulamakta ve bir alanda saptanan güçlüğün diğer alanların da sistematik olarak değerlendirilmesini gerektirdiğini ortaya koymaktadır.

Skolastik küme, akademik işlevlerle ilişkili güçlükleri kapsar ve okuma, yazma, heceleme ve matematik alanlarında yaşanan sorunlarla karakterizedir. Bu küme, özgül öğrenme bozuklukları ile yakından ilişkilidir ve akademik performansın yanı sıra okul uyumu ve öz yeterlilik algısını da olumsuz yönde etkileyebilir. Skolastik güçlüklerin erken dönemde tanınması, uygun eğitimsel desteklerin planlanması açısından kritik öneme sahiptir.

Nöropsikolojik küme, temel bilişsel süreçlerdeki bozulmaları içerir. Bellek, dikkat ve yürütücü işlevlerdeki yetersizlikler bu kümenin merkezinde yer alır. Seçici ve sürdürülen dikkat sorunları, çift görev performansında bozulma, görsel-uzaysal işleme güçlükleri ve çalışma belleği eksiklikleri sıklıkla birlikte görülür. Bu tür bilişsel sorunlar hem akademik başarıyı hem de günlük yaşam becerilerini önemli ölçüde etkileyebilir.

Düzensiz davranışlar kümesi, davranışsal kontrol güçlükleri ile karakterizedir. Agresif patlamalar, öfke nöbetleri ve kendine zarar verme davranışları bu kümede yer alır. Bu belirtiler çoğu zaman çevresel stresörler, iletişim güçlükleri veya eşlik eden psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olabilir ve aile işlevselliği üzerinde belirgin bir yük oluşturur.

Aşırı aktif/ dürtüsel küme, artmış motor aktivite, dürtüsellik ve huzursuzluk ile tanımlanır. Bu özellikler sıklıkla DEHB belirtileriyle örtüşmekte olup, akademik işlevsellik, sosyal ilişkiler ve günlük yaşam organizasyonu üzerinde olumsuz etkilere yol açabilir.

Yeme/ uyku kümesi, beslenme davranışları ve uyku düzenine ilişkin sorunları içerir. Uyku bozuklukları hem bilişsel performansı hem de davranışsal düzenlemeyi olumsuz etkileyebilirken; yeme sorunları büyüme, gelişme ve genel sağlık üzerinde ek riskler oluşturabilir. Bu kümenin değerlendirilmesi, tıbbi ve çevresel faktörlerin de göz önünde bulundurulmasını gerektirir.

Ruh hali/ anksiyete kümesi, anksiyete belirtileri, depresif duygu durum, aşırı çekingenlik ve duygu durum dalgalanmaları ile

karakterizedir. Bu kümedeki belirtiler, bireyin sosyal katılımını, öz saygısını ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir. Ergenlik ve yetişkinlik dönemlerinde bu kümenin klinik önemi daha da artmaktadır.

Otizm benzeri özellikler kümesi, sosyal iletişim ve etkileşimde güçlükler ile sınırlı ve tekrarlayıcı davranış örüntülerini içerir. Esneklik güçlüğü, alışılmadık dil kullanımını, konuşma gecikmesi, tekrarlayıcı davranışlar ve zayıf göz teması bu kümenin tipik özellikleridir. Bu belirtiler, OSB tanı ölçütleriyle örtüşebileceği gibi, tam tanı kriterlerini karşılamayan alt eşik belirtiler şeklinde de ortaya çıkabilir (2,6).

Sonuç

Uzlaş önerilerine göre, TSC tanısı olan tüm bireyler yaşamlarının herhangi bir döneminde TAND belirtileri geliştirme riski taşımaktadır (1,8). TAND gelişimi açısından bilişsel yetersizlik, epileptik nöbet öyküsü ve TSC2 mutasyonu risk artırıcı faktörler olarak tanımlanmış olsa da bu etkenler bulunmaksızın da TAND belirtilerinin ortaya çıkabileceği bildirilmektedir (2,3). Bu bulgu, TAND'ın hastalığın şiddetinden bağımsız olarak TSC'nin temel bir bileşeni olduğunu ve tüm bireylerde sistematik olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

TAND belirtilerinin her yaşta ortaya çıkabilmesi nedeniyle değerlendirme ve izlem sürecinin yaşam boyu sürdürülmesi gerekmektedir. Özellikle erken çocukluk, okul çağı, ergenlik ve erişkinliğe geçiş gibi temel gelişimsel dönemlerde kapsamlı değerlendirmelerin yapılması önerilmektedir (4,5,8). Buna ek olarak, TAND-L ve TAND-SQ gibi yapılandırılmış tarama araçlarıyla yıllık değerlendirme yapılması, belirtilerin erken saptanması ve uygun müdahalelerin zamanında başlatılması açısından önem taşımaktadır (1,8,10).

Uzlaş rehberlerinde “bekle ve gör” yaklaşımının uygun olmadığı vurgulanmış; saptanan her güçlüğün, şiddetinden bağımsız olarak ele alınması gerektiği belirtilmiştir. TAND kümelerinin sıklıkla birlikte görülmesi nedeniyle, bir alanda saptanan sorunun diğer alanların da ayrıntılı biçimde değerlendirilmesini gerektirdiği ifade edilmektedir (2,6,7). Bu bütüncül yaklaşım, eşlik eden belirtilerin gözden kaçırılmasını önlemekte ve bireyselleştirilmiş müdahale planlarının oluşturulmasına katkı sağlamaktadır.

Fiziksel sağlık sorunları, epilepsi aktivitesi ve kullanılan ilaçların TAND belirtilerini etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalı; özellikle ani klinik değişikliklerde bu faktörler öncelikle değerlendirilmelidir (4,5). Müdahalelerin biyopsikososyal bir bakış açısıyla planlanması önerilmekte; tıbbi, psikolojik, eğitsel ve sosyal yaklaşımların birlikte ele alınması gerektiği vurgulanmaktadır. Temel hedef yalnızca semptom kontrolü değil, aynı zamanda bireyin işlevselliğinin artırılması ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir (3,8,9).

Kaynaklar

1. de Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L, Byars AW, Dunn D, Ess KC, Hook D, King BH, Sahin M, Jansen A. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatr Neurol.* 2015 Jan;52(1):25-35. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.004>. Epub 2014 Oct 16.
2. de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, Dahlin M, D'Amato L, d'Augères GB, Ferreira JC, Feucht M, Fladrowski C, Hertzberg C, Jozwiak S, Kingswood JC, Lawson JA, Macaya A, Marques R, Nabbout R, O'Callaghan F, Qin J, Sander V, Sauter M, Shah S, Takahashi Y, Touraine R, Youroukos S, Zonnenberg B, Jansen AC; TOSCA Consortium and TOSCA Investigators. TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND): findings from the TOSCA natural history study. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Sep 10;13(1):157. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0901-8>.
3. de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, Dahlin M, D'Amato L, d'Augères GB, Ferreira JC, Feucht M, Fladrowski C, Hertzberg C, Jozwiak S, Kingswood JC, Lawson JA, Macaya A, Marques R, Nabbout R, O'Callaghan F, Qin J, Sander V, Sauter M, Shah S, Takahashi Y, Touraine R, Youroukos S, Zonnenberg B, Jansen AC; TOSCA Consortium and TOSCA Investigators. TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND): findings from the TOSCA natural history study. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Sep 10;13(1):157. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0901-8>.
4. Krueger DA, Northrup H, on behalf of the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013;49(4):255-265. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.002
5. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ, Frost MD, Fuchs Z, Gosnell ES, Gupta N, Jansen AC, Jóźwiak S, Kingswood JC, Knilans TK, McCormack FX, Pounders A, Roberds SL, Rodriguez-Buritica DF, Roth J, Sampson JR, Sparagana S, Thiele EA, Weiner HL, Wheless JW, Towbin AJ, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol.* 2021 Oct;123:50-66. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011>. Epub 2021 Jul 24.
6. de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, D'Amato L, Beure d'Augères G, Ferreira JC, Feucht M, Fladrowski C, Hertzberg C, Jozwiak S, Lawson JA, Macaya A, Marques R, Nabbout R, O'Callaghan F, Qin J, Sander V, Sauter M, Shah S, Takahashi Y, Touraine R, Youroukos S, Zonnenberg B, Kingswood JC, Jansen AC; TOSCA Consortium and TOSCA Investigators. Natural clusters of tuberous sclerosis complex (TSC)-associated neuropsychiatric disorders (TAND): new findings from the TOSCA TAND research project. *J Neurodev Disord.* 2020 Sep 1;12(1):24. <https://doi.org/10.1186/s11689-020-09327-0>.
7. Vanclooster S, Bissell S, van Eeghen AM, Chambers N, De Waele L, Byars AW, Capal JK, Cukier S, Davis P, Flinn J, Gardner-Lubbe S, Gipson T, Heunis TM, Hook D, Kingswood JC, Krueger DA, Kumm AJ, Sahin M, Schoeters E, Smith C, Srivastava S, Takei M, Waltereit R, Jansen AC, de Vries PJ. The research landscape of tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND)-a comprehensive scoping review. *J Neurodev Disord.* 2022 Feb 13;14(1):13. <https://doi.org/10.1186/s11689-022-09423-3>.
8. de Vries PJ, Heunis TM, Vanclooster S, Chambers N, Bissell S, Byars AW, Flinn J, Gipson TT, van Eeghen AM, Waltereit R, Capal JK, Cukier S, Davis PE, Smith C, Kingswood JC, Schoeters E, Srivastava S, Takei M, Gardner-Lubbe S, Kumm AJ, Krueger DA, Sahin M, De Waele L, Jansen AC. International consensus recommendations for the identification and treatment of tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND). *J Neurodev Disord.* 2023 Sep 14;15(1):32. <https://doi.org/10.1186/s11689-023-09500-1>.
9. Toscano-Prat C, García-Sánchez C, Ros-Castelló V, Barguilla-Arribas A, Saladiç IG, Rodríguez-Clifford K, Torra-Balcells R, Boronat S, Sierra-Marcos A. Cognitive and neuro-psychiatric profile in adult patients with epilepsy secondary to Tuberous Sclerosis Complex. *Epilepsy Behav.* 2025 May;166:110380. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2025.110380>. Epub 2025 Mar 17.
10. Chambers N, Heunis TM, Gardner-Lubbe S, Capal JK, Bissell S, Byars AW, Cukier S, Davis PE, Flinn J, Gipson TT, Kingswood JC, Kumm AJ, Schoeters E, Smith C, Srivastava S, Takei M, Vanclooster S, van Eeghen AM, Waltereit R, Krueger DA, Sahin M, De Waele L, Jansen AC, de Vries PJ. Validation of the self-report quantified Tuberous Sclerosis Complex-Associated Neuropsychiatric Disorders Checklist (TAND-SQ). *Orphanet J Rare Dis.* 2025 Jun 13;20(1):304. <https://doi.org/10.1186/s13023-025-03642-2>.