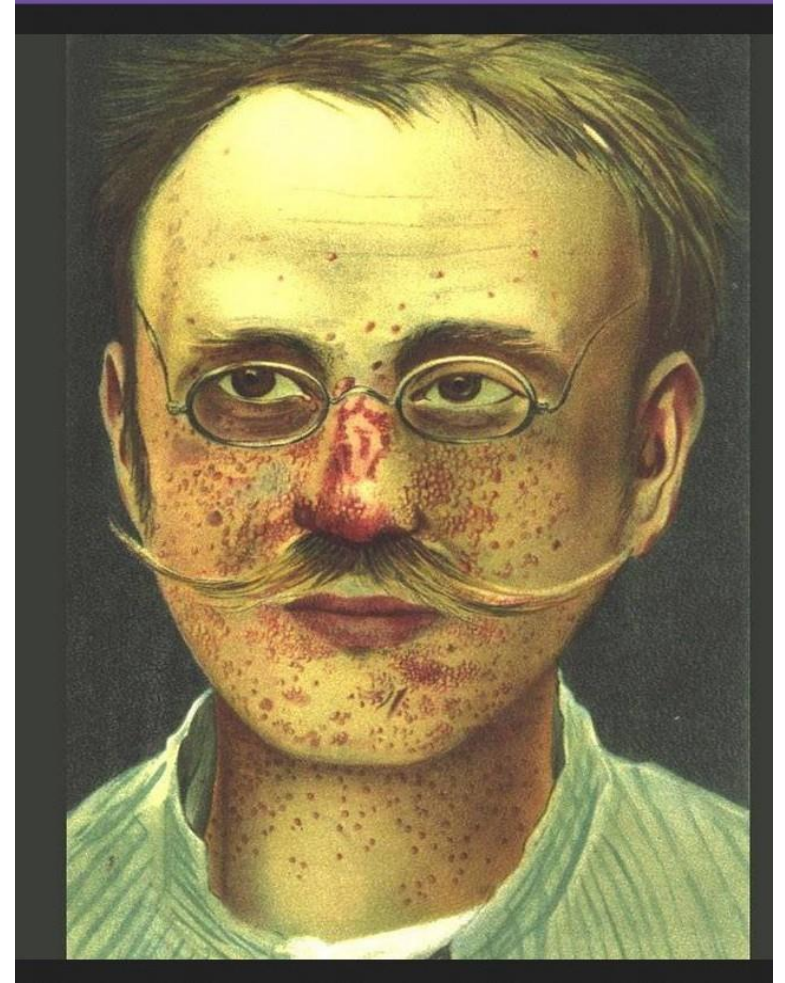


Туберозный склероз (болезнь Бурневилля – Прингла)



Туберозный склероз. Тип наследования. Локализация поврежденного гена. Частота проявления в популяции.

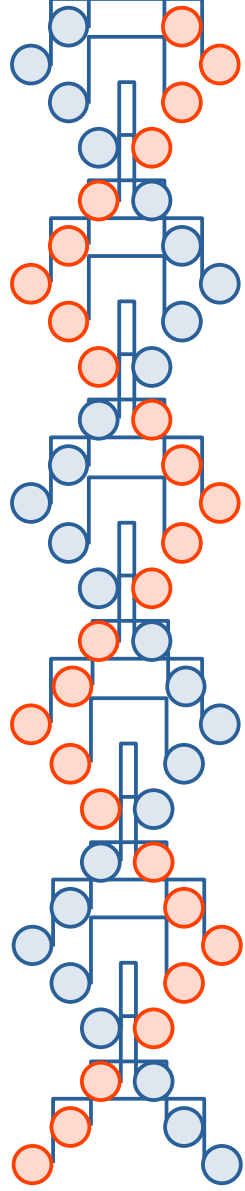
Аутосомно-доминантный тип наследования.

Приблизительно от 10 до 30% случаев туберозного склероза обусловлено мутациями в гене TSC1

Остальные случаи болезни обусловлены мутациями в гене TSC2 (OMIM 191092) (туберозный склероз)

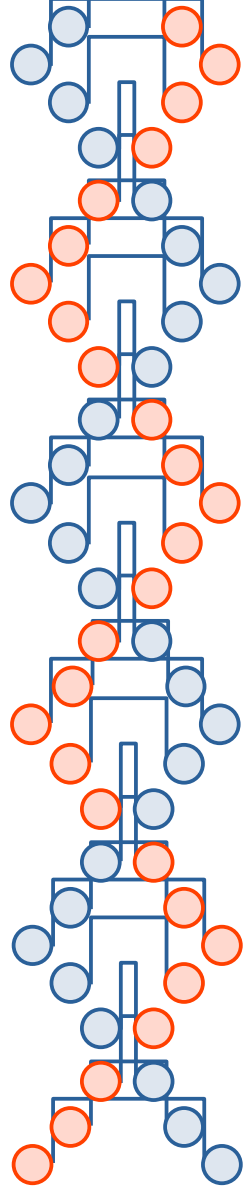
Частота ТС составляет 1 случай на 30 000 населения.

Распространенность среди новорожденных варьирует от 1:6000 до 1:10 000



Манифестные формы ТС отличаются выраженный полиморфизм и возраст-зависимый дебют. Единым гистологическим субстратом всех новообразований при ТС являются гамартомы (от греч. «*hamarta*» – ошибка) - опухоли из незрелой эмбриональной ткани, задержавшиеся в своей дифференцировке по сравнению с окружающими тканями.

Наиболее ярко выраженными симптомами ТС являются кожные изменения, которые встречаются в 100% случаев, а также поражение центральной нервной системы.



Кожные проявления ТС представлены гипопигментными пятнами (90% случаев) (Рис.1), пигментными пятнами «кофе с молоком» (15,4%) (Рис. 2), ангиофибромами лица (47-90%) (Рис. 3), участками «шагреновой кожи» (21-68%) (Рис. 4), фиброзными бляшками (25%) (Рис. 5), белыми прядями волос.

Рис.1



Рис.2



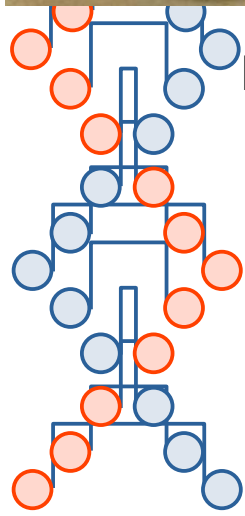


Рис.3



Рис.5



Рис.4



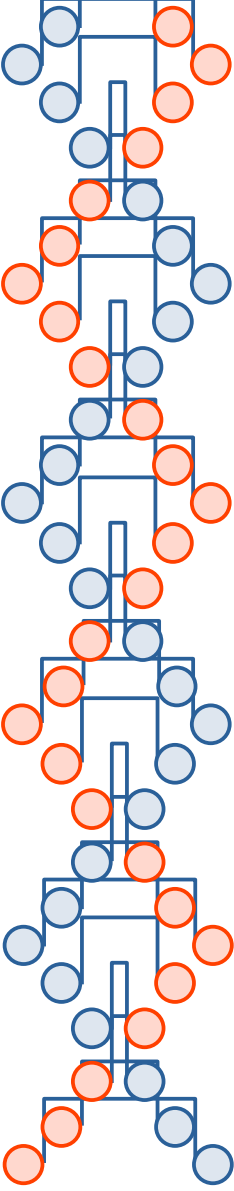
Рис.6

Первичные (большие) признаки

- .ангиофибромы лица (не менее трех) или фиброзные бляшки на лбу;
- .гипопигментные пятна (не менее трех и не менее 5 мм в диаметре);
- .нетравматические околоногтевые фибромы (не менее двух);
- .участок «шагреновой кожи»;
- .множественные гамартомы сетчатки;
- .корковые дисплазии (не менее трех): корковые туберсы и миграционные
- .тракты в белом веществе головного мозга;
- .субэпендимальные узлы (не менее двух);
- .субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома;
- .рабдомиомы сердца множественные или одиночные;
- .лимфангиолейомиоматоз легких;
- .множественные ангиомиолипомы почек (не менее двух)

Вторичные (малые) признаки

- .многочисленные углубления в эмали зубов (не менее трех);
- .фибромы в полости рта (не менее двух);
- .гамартомы внутренних органов;
- .ахроматический участок сетчатой оболочки глаза;
- .пятна «конфетти» на коже;
- .множественные кисты почек.

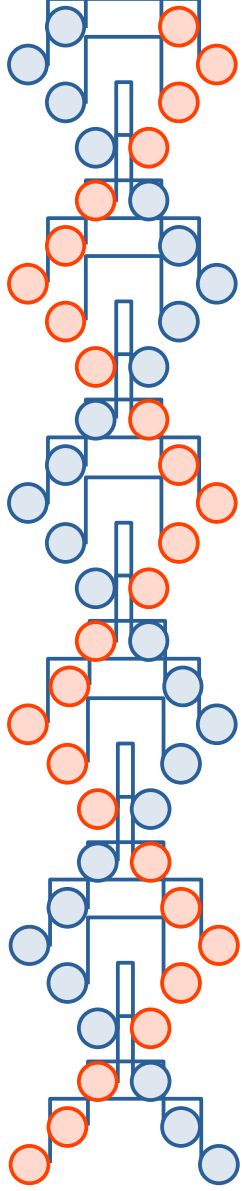


Клинический случай

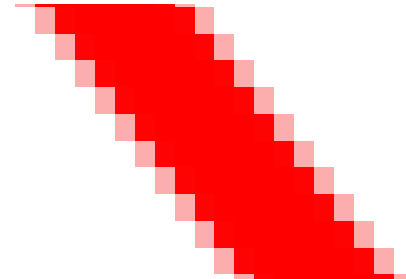
Ребенок мужского пола, от первой беременности, первых срочных родов в 39/1 недель через естественные родовые пути. Беременность протекала на фоне: ХФПН без н/к, анемии легкой степени тяжести с 36 недель гестации, гестационного сахарного диабета с 29 недели, ВСД по гипотоническому типу.

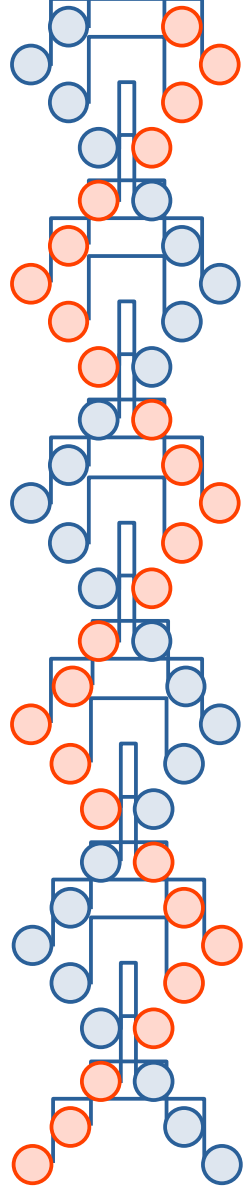
При проведении антенатальной диагностики в 31/3 недели были выявлены пороки развития плода: множественные объемные образования головного мозга плода, множественные образования камер сердца плода без нарушения гемодинамики (вероятно рабдомиомы).

Течение интранатального периода без особенностей, околоплодные воды светлые. Антропометрические параметры при рождении (масса 3130 гр, рост 53 см, ОГол 35 см, ОГр 35 см) соответствуют сроку гестации. Оценка по шкале Апгар 6-8 баллов.



Ребенок находился на совместном пребывании с мамой. На грудном вскармливании. Иктеричность кожи появилась на 3 сутки жизни с максимальным уровнем билирубина 257,9мкмоль/л. В левой локтевой области и подмышечной впадине имелись участки бежевого цвета, шероховатые на ощупь, несколько выступающие над окружающей кожей диаметром до 5мм.

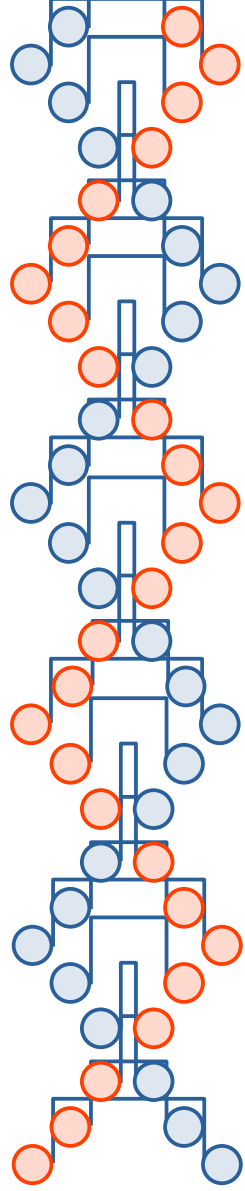




ЭхоКГ

Множественные объемные образования в полости ЛЖ по боковой стенке и в области верхушки размерами 15*9мм, 17*10мм, 13,5*8,7мм, 9,*7мм в толще МЖП множественные объемные образования максимальный размер 7*5мм, в миокарде ПЖ 4,8*4,5мм.



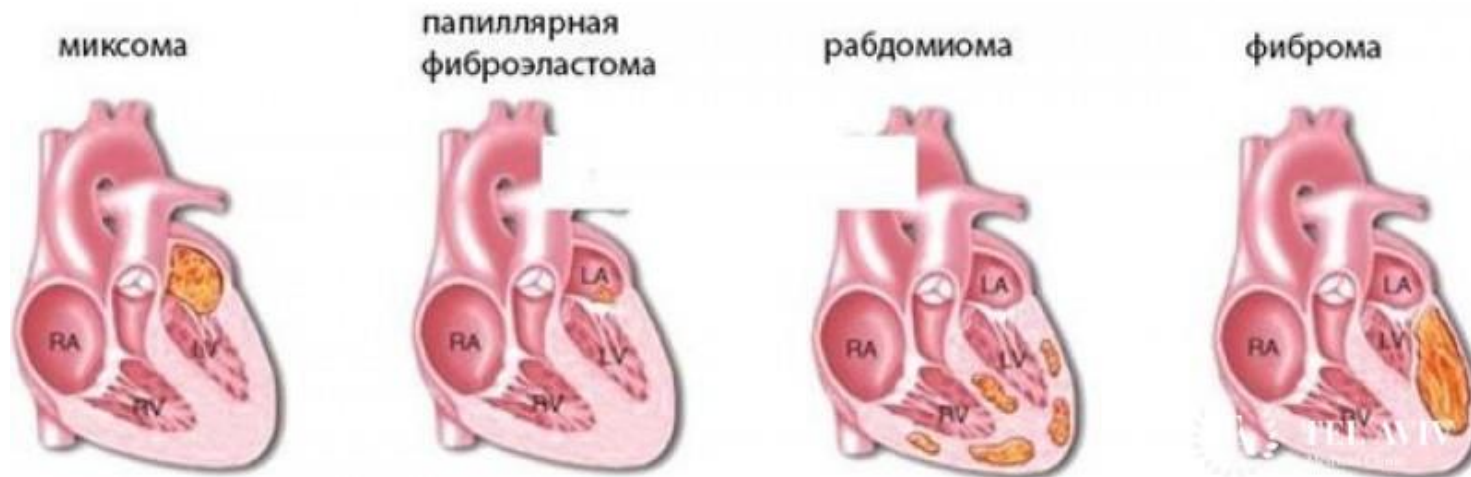


Рабдомиомы относятся к гамартомам, опухолевидным узловым образованиям, представляющим собой тканевую аномалию развития.

Рабдомиомы могут быть округлой или неправильной формы, похожей на «цветную капусту». Характеризуются, как правило, смешанным интраэкстрамуральным (глубоко проникая в миокард желудочков) или экстрамуральным ростом. Опухоль не имеет капсулы, что в случае необходимости затрудняет их резекцию. Эти неоплазмы никогда не малигнизируются и не метастазируют.

Как правило, они располагаются в желудочках, чаще в левом желудочке (68-100%), чем в правом (66-81%), межжелудочковой перегородке (38%), могут обнаруживаться в папиллярных мышцах. При рождении, не имеют клинических проявлений со стороны сердца.

Клинические симптомы рабдомиом у детей различны в зависимости от возраста, относительных размеров и локализации опухоли. Основные симптомы — сердечная недостаточность (в 5.4% случаев), предсердные и желудочковые аритмии (23%) и блокады сердца, шумы (14.9%), жидкость в перикарде, кардиомегалия.

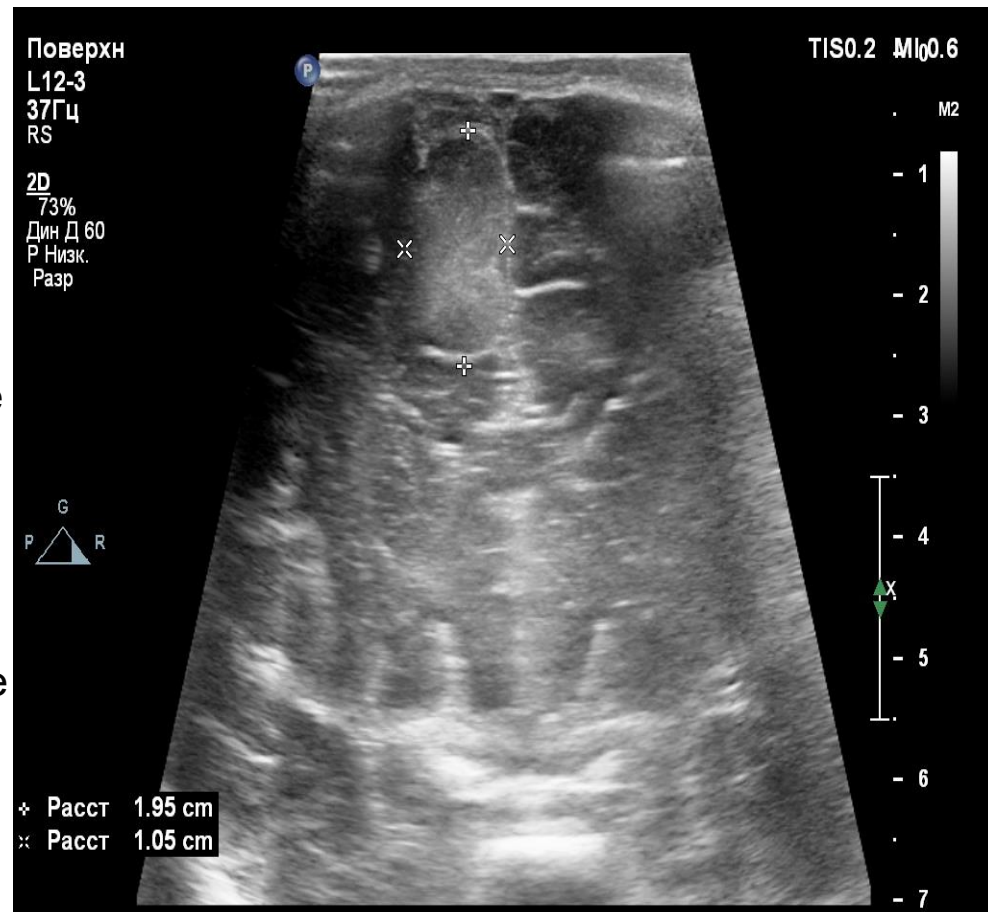


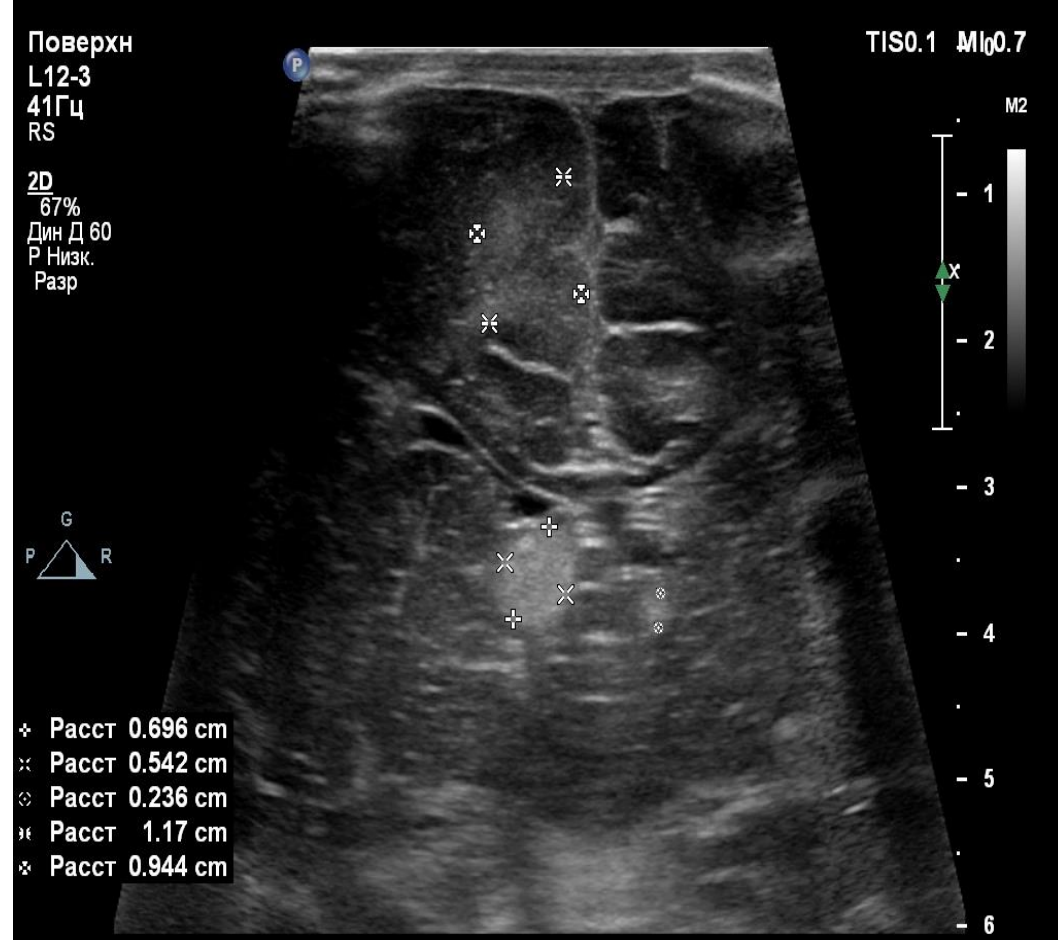
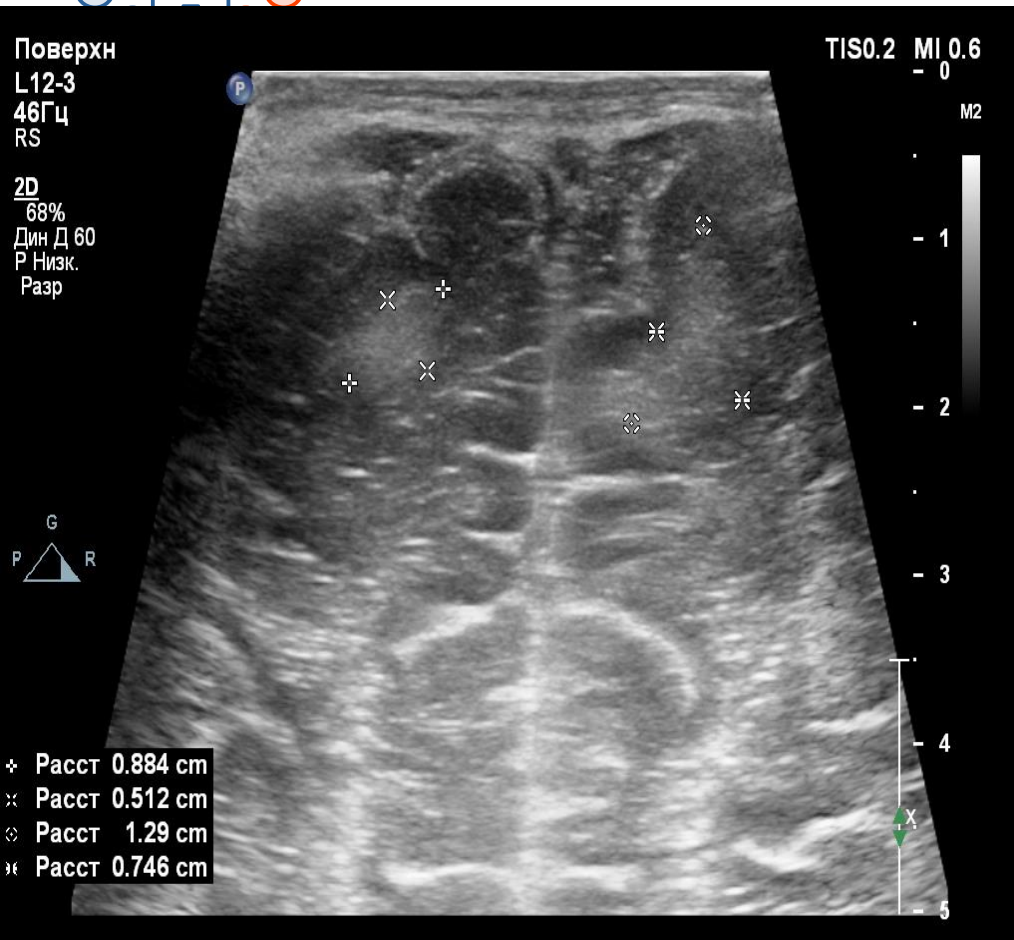
НСС

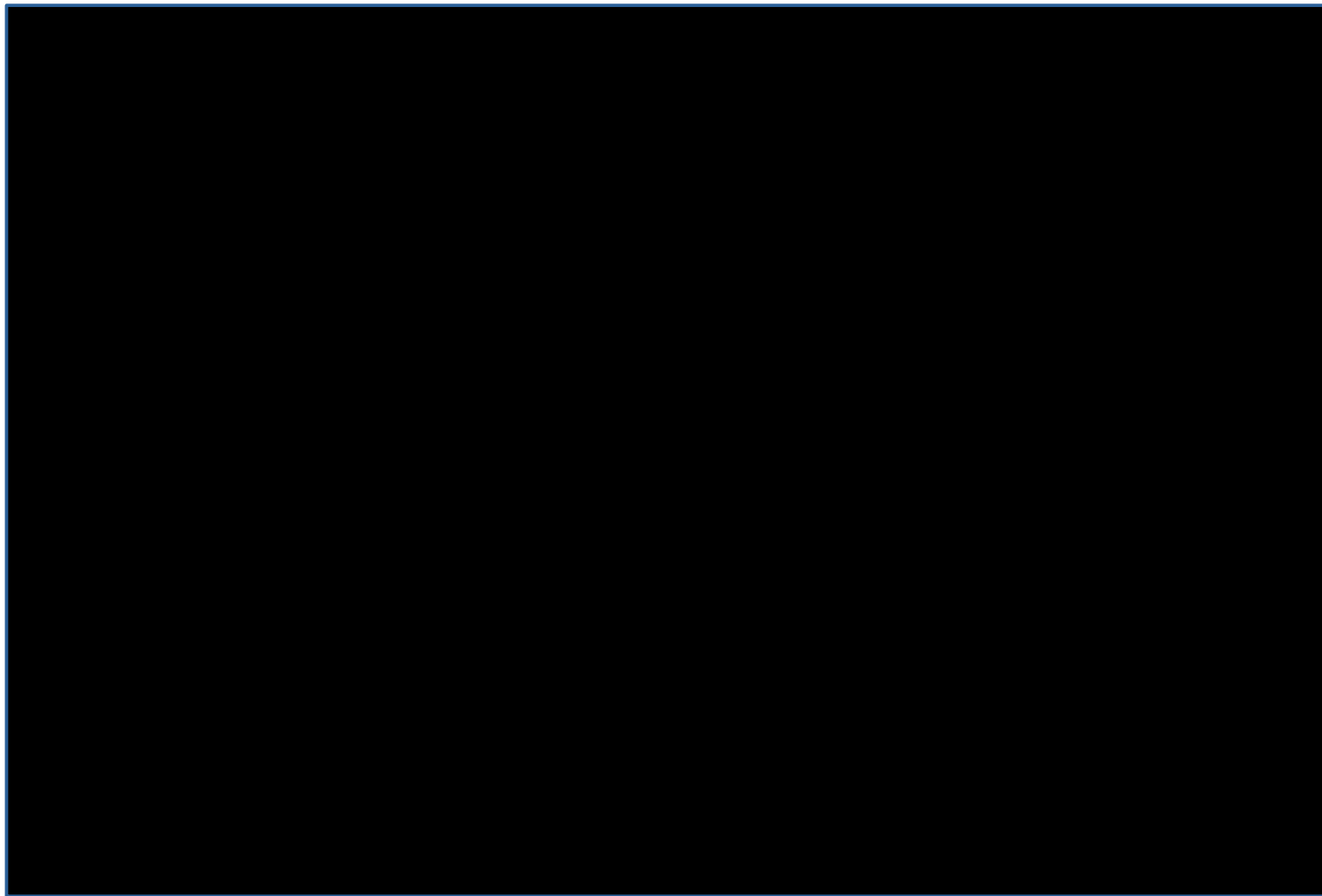
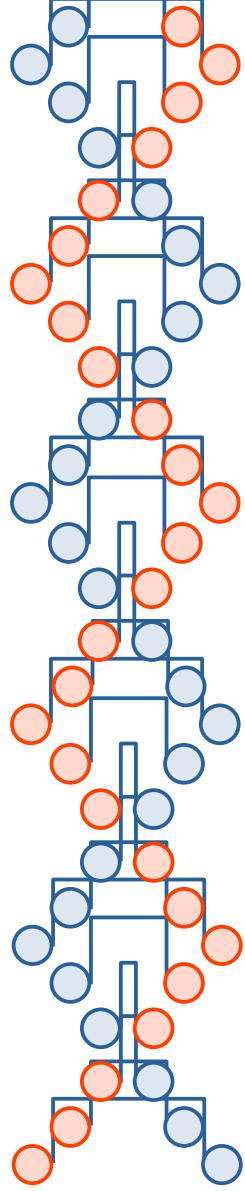
В проекции бокового желудочка слева эхопозитивное овальной формы образование $13,2 \times 4,7$ мм, справа $12,2 \times 4,8$ мм, при ЦДК без достоверного кровотока.

В проекции КТВ слева образование $17 \times 9,8$ мм, справа $5 \times 4,2$ мм, без достоверного кровотока.

Проекция левой гемисферы в паренхиме $11,2 \times 12,6$ мм. Справа в проекции височного рога анэхогенное округлое образование 6×6 мм, при ЦДК без кровотока.



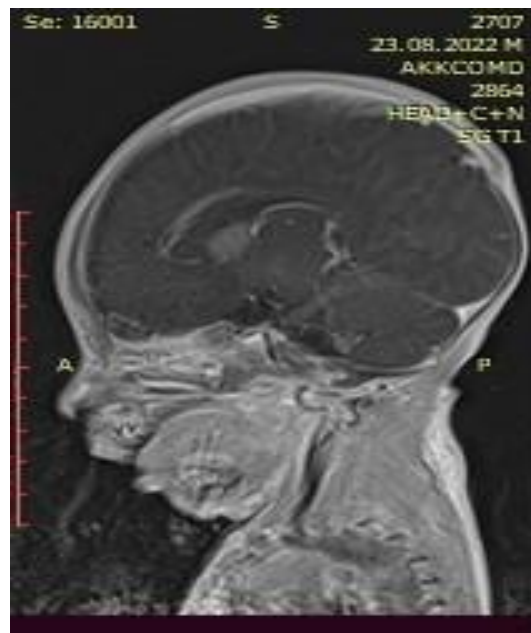


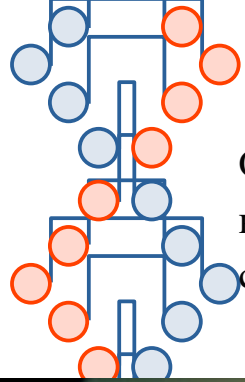


МРТ ГОЛОВНОГО МОЗГА

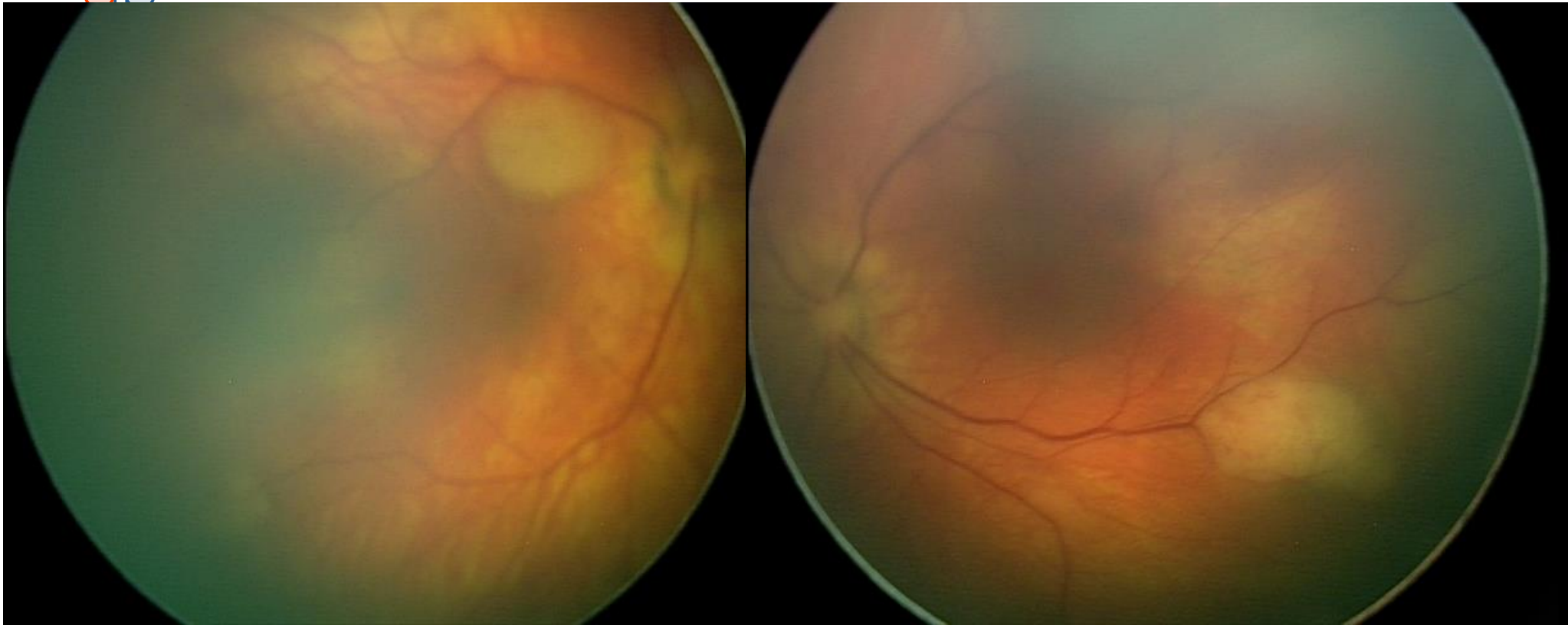
В веществе лобных, теменных, височных и затылочных долей интра /субкортикально и паравентрикулярно с обеих сторон с вовлечением базальных ядер, ствола определяются множественные очаговые зоны с четкими неровными контурами, умеренно выраженный масс-эффект в виде расширения части извилин, с кистозным компонентом. В проекции боковых желудочков определяются субэпендимальные узловатые образования, вдающиеся в полость боковых желудочков с признаками грубой демиелинизации, самые крупные в проекции отверстия Мора.

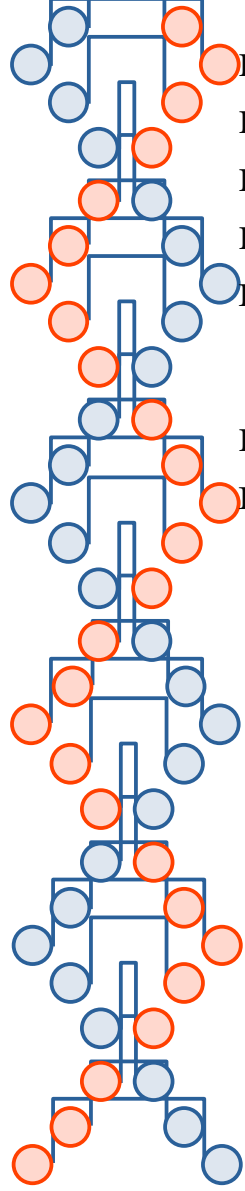
СЭГА максимальными размерами справа 0,4*0,6*1,3см и слева 0,8*1,1*1,1см, в проекции височного рога левого БЖМ 0,4*0,5*0,7см, правого 0,8*0,4*0,8см, более мелкие в области тел боковых желудочков.





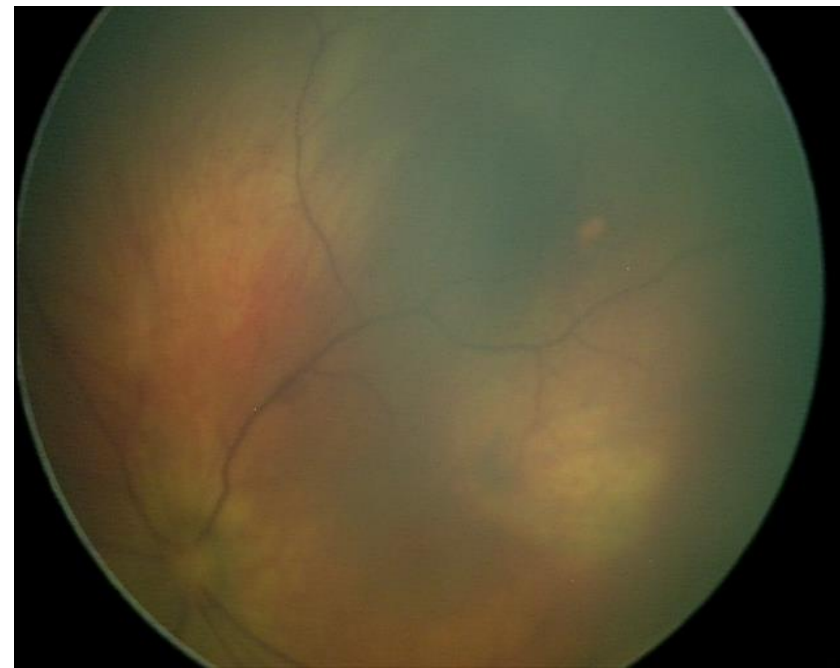
Офтальмологические нарушения выявляют приблизительно у 70% больных с туберозным склерозом. Они включают гамартомы сетчатки, атрофию зрительного нерва, колобомы диска зрительного нерва, нарушения пигментации радужки и глазного дна, изменения сосудов сетчатки, катаракту, субконъюнктивальные узелки и ангиофибромы век.

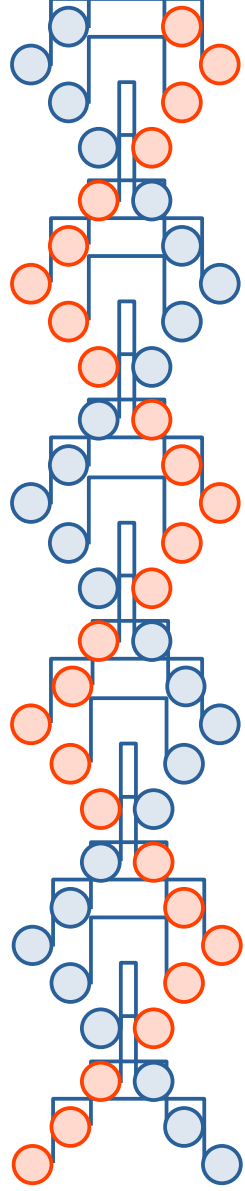




Гамартомы характеризуются эндофитным ростом. В ходе гистологических исследований установлено, что гамартомы сетчатки представляют собой сеть вытянутых глиальных астроцитов и кровеносных сосудов, локализующихся преимущественно во внутренних слоях сетчатки. В некоторых случаях с течением времени гамартомы подвергаются кистозной дегенерации, в них формируются глиалиновые и кальциевые включения.

У большинства больных гамартомы существуют бессимптомно и не претерпевают изменений в течение жизни или постепенно регрессируют. У пациентов с крупными гамартомами могут определяться дефекты в поле зрения





По лабораторным данным:

.Клинический анализ: Hb 179г/л эритроциты $4,89 \cdot 10^{12}/л$, лейкоциты $10,8 \cdot 10^9/л$ Ht 51,8 Э1 С26 Л66 М7

.Биохимический анализ крови: билирубин 257,9мкмоль/л, АЛТ 19,4Ед/л, АСТ 50,4Ед/л, ЩФ 210,7Е/л, уровни электролитов в пределах нормы. СРБ 0,59мг/л

.Общий анализ мочи - в пределах возрастной нормы.

.ИФА + ПЦР на ВУИ отрицательно.

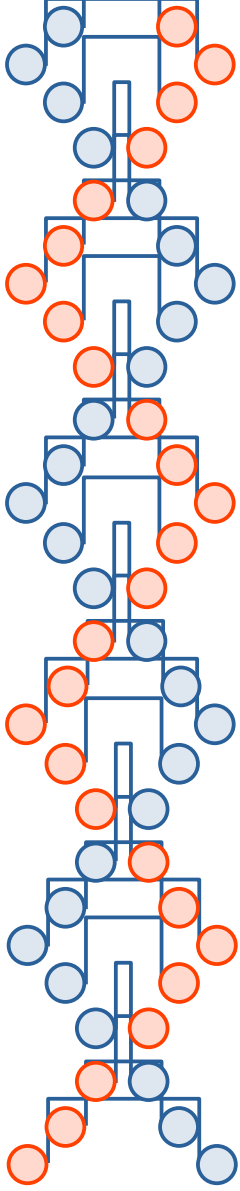
Инструментальные методы исследования:

.Видеомониторирование ЭЭГ: типичная эпилептиформная активность не зарегистрирована. Общее замедление корковой ритмики. Эпилептических состояний во время исследования не отмечалось.

.ЭКГ 25.08.2022 Вариабельный синусовый ритм с тахикардией на фоне беспокойства ЧСС 130-176/мин.

.УЗИ в/о - Умеренные диффузные изменения паренхимы обеих почек.

.Rg гр.клетки - Гиперволемиа в малом круге кровообращения умеренно выраженная.



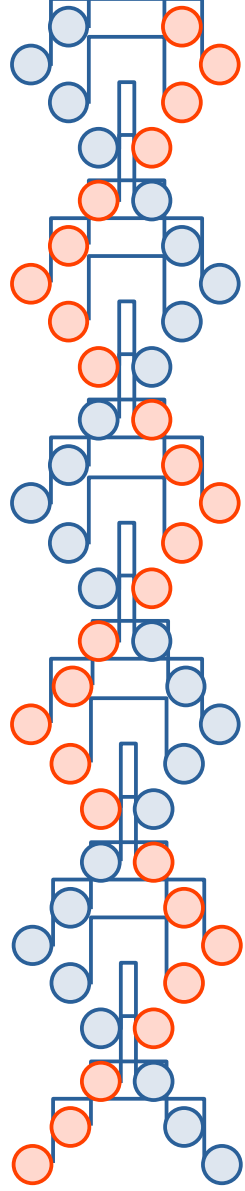
Клинический диагноз

В ходе обследования были выявлены следующие первичные признаки:

- .Фиброзные бляшки
- .Гамартомы сетчатки
- .Множественные рабдомиомы сердца
- .Туберсы головного мозга в т.ч. СЭГА

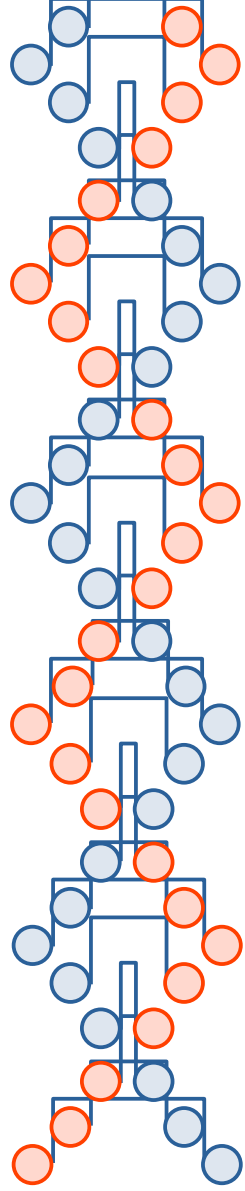
На основании этих данных был выставлен диагноз туберозный склероз (МКБ 10 Q85.1)

Подтвержденная патогенная мутация TSC1 и TSC2 является главнейшем критерием. Генетическое консультирование семьи, анализ на поиск мутаций генов TSC1 и TSC2.



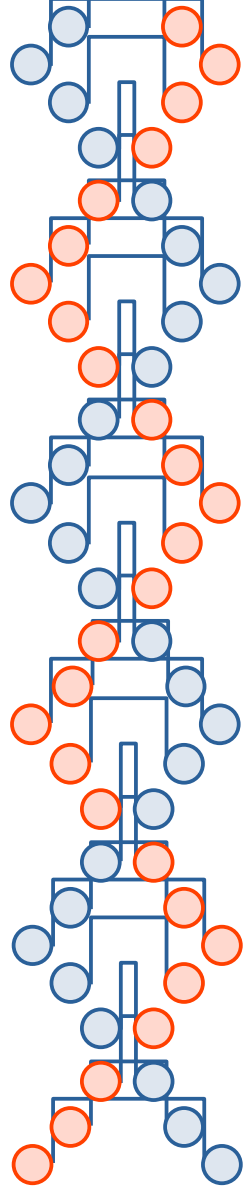
Рекомендации

- .Наблюдение мультидисциплинарной команды специалистов (медицинский генетик, невролог, кардиолог, офтальмолог, нейрохирург)
- .МРТ головного мозга 1 раз в год
- .Проведение ЭЭГ (1 раз в 1—2 мес) для возможного профилактического назначения антиэпилептической терапии
- . ЭхоКГ и ЭКГ 1 раз в 3 месяца
- .Холтеровское мониторирование - 1 раз в год
- .У детей с проявлениями ТС в раннем детстве — оценка познавательных функций и поведения (в возрасте 1 года, 2 лет, в дошкольном возрасте, в 9—12 лет, 13— 16 лет и во взрослом возрасте).



Лечение

- Этиологическое лечение при ТС отсутствует. До 2012 года лечение носило симптоматический характер.
- В 2012 году был зарегистрирован препарат эверолимус (торговое название Афинитор), который влияет на основное звено патогенеза при ТС (является ингибитором сигнального пути m-TOR) и уменьшает рост опухолей в центральной нервной системе и в почках.
- При наличии СЭГА с клиническими проявлениями показано оперативное лечение.
- Лечение ангиофибром лица рекомендуется начинать в подростковом возрасте методом лазеротерапии.



Профилактика.

В мировой практике профилактика заболевания сводится к пренатальной диагностике ТС. При спорадическом ТС риск повторного рождения больного ребенка составляет 2%, при наследственном – 50%. Поэтому при подозрении на наследственный характер ТС (при наличии подозрения или подтвержденного диагноза ТС у будущей матери, отца или родственников) генетическую диагностику ТС необходимо проводить еще при планировании беременности.

Подтвержденный наследственный тип ТС является основанием для проведения инвазивной пренатальной диагностики.

Также при подозрении на ТС у плода рекомендуется проведение ЭхоКГ на сроках 20-24 недель беременности для исключения рабдомиомы сердца.

Спасибо за внимание

