

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра педиатрии ИПО

Заведующий кафедрой: д.м.н., профессор Таранушенко Т.Е.

Проверил: к.м.н., ассистент Кустова Т.В.

Реферат

На тему: «Туберозный склероз у детей»

Выполнил: врач-ординатор

Ефимовская А.Г.

г. Красноярск, 2017 год.

Оглавление

Введение	3
Понятие и генетические аспекты туберозного склероза	4
Клиническая картина.....	6
Диагностика	10
Лечение	13
Пренатальная диагностика и профилактика.....	14
Заключение.....	15
Список литературы.....	16

Введение

В клинической картине туберозного склероза доминирует поражение нервной системы: приступы судорог (80 – 92 % больных), умственная отсталость (48 % больных), нарушения поведения, изменения в цикле «сон — бодрствование». Эпилептические пароксизмы характеризуются резистентностью к противосудорожной терапии, могут приводить к нарушениям интеллекта и поведения, являясь одной из главных причин инвалидности.

К факторам, определяющим резистентность к противосудорожной терапии, относят: дебют в возрасте до 1 года, наличие нескольких типов приступов, высокую частоту приступов, изменение характера приступов с течением заболевания. Умственная отсталость при туберозном склерозе варьирует от умеренной до глубокой степени. Одна из основных причин ее развития — судороги, возникшие на первом году жизни. Изменения поведения проявляются аутизмом, гиперактивностью, агрессивностью. Резистентность к проводимой терапии требует назначения комбинированной противосудорожной терапии.¹

¹ Бордюгова, Е. В. Туберозный склероз: обзор литературы и собственное клиническое наблюдение / Е. В. Бордюгова, Н. Н. Конопко, Д. С. Хапченкова // Здоровье ребенка. — 2013. - № 2. — С. 138 – 142.

Понятие и генетические аспекты tuberозного склероза

Туберозный склероз (болезнь Бурневилля-Прингла) - наследственное заболевание из группы факоматозов, характеризующееся системным поражением нервной системы, кожи, внутренних органов, органов зрения, костной и эндокринной системы и связанное с нарушением пролиферации, миграции и дифференциации клеток нейроглии.²

Распространенность tuberозного склероза в популяции составляет 1 : 10 000 (у новорожденных — 1 : 6000). Отмечается два варианта поражения генов. Первый вариант tuberозного склероза развивается при мутации гена, расположенного в хромосоме 9q34 — в участке 34 длинного плеча хромосомы 9 (туберозный склероз 1-го типа — TSC1, кодирует белок гамартин, открыт в 1987 году), второй — в связи с мутацией другого гена на хромосоме 16p13 — в участке 13 короткого плеча хромосомы 16 (туберозный склероз 2-го типа — TSC2, кодирует белок туберин, открыт в 1992 году).

Гены TSC1 и TSC2 в норме являются естественными генами — супрессорами опухолевого роста. Белковые продукты генов TSC1 и TSC2, гамартин и туберин, образуют гетеродимер, способный ингибировать опосредованный комплексом mTORC1 (mammalian Target of Rapamycin Complex 1) сигнальный каскад. Механизм патогенеза ТС состоит в мутациях в генах TSC1 и TSC2 с потерей их функции и связанной с мутациями патологической активацией киназы mTOR. В результате происходит активация пути сигнальной передачи PI3K/Akt/mTOR.

Данный каскад является ключевым регулятором роста и пролиферации клеток. Он активируется в ответ на поступление питательных веществ и факторов роста, регулируя ряд клеточных функций, таких как трансляция, транскрипция и аутофагия. Гиперактивация каскада mTORC1, ведущая к усилению клеточной пролиферации, считается важным звеном злокачественной трансформации. В клетках с мутацией TSC1 и TSC2 данный сигнальный путь постоянно «включен». Этот путь сигнальной трансдукции является ключевым звеном патогенеза tuberозного склероза. Одна из

² Петрухин, А. С. Детская неврология: в 2-х т. / А. С. Петрухин. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 560 с. - 2 т.

мутаций TSC1 и TSC2 содержится во всех клетках организма. В клетке родоначальнице опухолевого клона происходит инактивация второй, не затронутой наследственной мутацией аллели. Известно, что мутация вышеперечисленных генов является основой для развития в мозге гиперпластических процессов в связи со снижением синтеза белков гамартина и туберина, которые в норме подавляют опухолевый рост в организме и недостаточно вырабатываются у больных с туберозным склерозом. Полиорганный туберозный склероз встречается тогда, когда часть клеток организма пациента содержит мутации в генах TSC1 или TSC2.

Пациенты с мозаичным генотипом могут иметь полный спектр симптомов туберозного склероза. Существуют исследования по сравнению спорадических случаев мутации в гене TSC1 и спорадических случаев мутации в гене TSC2. В частности, в последнем случае отмечалась тенденция к более грубому фенотипу с высокой частотой умственной отсталости и судорог, более распространенным поражением почек и более выраженными ангиофибромами на лице. С другой стороны, некоторые миссенс-мутации в гене TSC2 могут передаваться и ассоциироваться с умеренной клинической картиной заболевания.³

³ Евтушенко, С. К. Туберозный склероз как междисциплинарная проблема в нейропедиатрии (научный обзор и личные наблюдения) / С. К. Евтушенко, Д. А. Гагара // Международный неврологический журнал. – 2015. - № 6. – С. 12 – 22.

Клиническая картина

Манифестные симптомы при туберозном склерозе отличаются выраженным полиморфизмом и возраст-зависимым дебютом.

Изменения кожи и ее производных встречаются в 100% случаев:

- Гипопигментированные пятна. Число пятен колеблется от 3-4 до 100 и более. Они располагаются диффузно, асимметрично, появляются с рождения или в более позднем возрасте, большей частью в первые 3 года жизни. Содержат клетки со сниженным содержанием меланина. Для диагностики гипопигментированных пятен показано исследование с применением лампы Вуда - участки кожи со сниженным содержанием меланина при освещении лампой ярко светятся по сравнению с тусклой здоровой кожей. Еще одним ярким клиническим симптомом заболевания являются депигментированные волосы, брови и ресницы.
- Гиперпигментированные пятна цвета «кофе с молоком» встречаются реже. Они имеют овальную или округлую форму, размеры в пределах 1-5 см, число пятен не превышает 5.
- Аденома слезных желез (ангиофиброма лица) чаще появляется в возрасте 3-11 лет, в среднем в 4-7 лет. Внешний вид ангиофибром напоминает пятна или узелки с гладкой блестящей поверхностью. Излюбленные места локализации ангиофибром - центр носогубных складок, крылья носа, щеки и подбородок.
- Фиброзные бляшки - патогномоничный симптом туберозного склероза. Как правило, они располагаются на лбу и волосистой части головы унилатерально, появляются позже ангиофибром. Бляшки имеют разную консистенцию, выступают над поверхностью кожи, шероховатые на ощупь.
- Участки «шагреновой кожи» обычно расположены асимметрично на спине в поясничнокрестцовом отделе. Их размер - от нескольких миллиметров до 10 см и более. Пятна слегка выступают над поверхностью кожи, имеют желтокоричневую или розовую окраску и внешне напоминают свиную кожу или апельсиновую кожуру.
- Околоногтевые фибромы представляют собой тусклые, красные или цвета кожи узелки, расположенные на пальцах или латеральной поверхности ногтевого ложа

под ногтевой пластинкой. Чаще встречаются на пальцах стопы, преимущественно у женщин после пубертата. Размер фибром варьирует от 1 до 10 мм. Эти образования склонны к росту даже после удаления.

Глазные симптомы выявляются у 50% больных. Часто встречаются гамартомы сетчатки (факомы). По внешнему виду эти опухоли разделяются на кальцинированные (симптом «тутовой ягоды») и некальцинированные. Факомы располагаются поверх сосудов сетчатки, по краю диска зрительного нерва и на периферии. Другие изменения включают ангиофибромы век, депигментацию радужной оболочки или сетчатки глаза, атипичную колобому, катаракту, отек диска зрительного нерва, атрофию зрительного нерва, выпадение полей зрения (гомонимная гемианопсия, скотомы), непаралитическое косоглазие, парез VI нерва, кровоизлияния в стекловидное тело. Глазные симптомы манифестируют в первые 2 года жизни.

Кардиальные симптомы. Рабдомиома часто появляется внутриутробно или в первые месяцы жизни. Она располагается интрамурально или пролабирует в полость, становится причиной смерти от сердечной недостаточности. Кардиологические симптомы включают нарушения сердечного ритма (тахикардия, миграция водителя ритма, атриовентрикулярная блокада, развитие синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта, фибрилляция желудочков) и сократительной функции миокарда при интрамуральном расположении опухоли, сердечную недостаточность вследствие обструкции камер сердца опухолью. Рабдомиома является доброкачественной опухолью (фетальной гамартомой), четко отграниченной от окружающих тканей. Случаи малигнизации не описаны. Наиболее эффективными методами диагностики рабдомиом являются двумерная эхокардиография (Эхо-КГ) и быстрые режимы МР-исследования.

Изменения внутренних органов включают в себя ангиомиолипомы и кисты почек, почечно-клеточную карциному, лимфангиомиоматоз легких, ангиомиолипомы надпочечников, печени, ректальные полипы. Характерной особенностью этих изменений является их множественный характер, двустороннее поражение парных органов, длительное бессимптомное течение.

Костно-суставные изменения представляют собой участки склероза и кисты в различных костях, деструкции плоских костей; редко возникают остеолит и остеопороз поясничного отдела позвоночника и головок бедренных костей.

Симптомы поражения нервной системы включают эпилептические приступы, нарушение поведения, задержку психического развития, нарушения сна. Психические нарушения представлены гиперактивностью, аутизмом, агрессивностью. Аутизм характеризуется невозможностью вербальных и невербальных коммуникаций, стереотипными движениями и отсутствием целенаправленной деятельности. Большая часть детей с аутизмом страдает инфантильными спазмами и тяжелой степенью умственной отсталости. Характер и выраженность психических нарушений зависит от расположения и количества кортикальных туберсов. Чем больше кортикальных туберсов, тем тяжелее степень умственной отсталости и более резистентны к противоэпилептической терапии приступы.

Судорожные приступы возникают у 92% пациентов с туберозным склерозом. Дебют приступов приходится чаще на первый год жизни, особенно на первые месяцы. Основным типом припадков являются инфантильные спазмы и фокальные моторные приступы. Возможна вторичная генерализация приступов, сопровождающаяся потерей сознания и генерализованными тонико-клоническими судорогами. Возможно развитие приступов по пути «простой парциальный - сложный парциальный» или «простой парциальный - сложный парциальный - вторично-генерализованный приступ». Инфантильные спазмы при туберозном склерозе входят в структуру симптоматической формы синдрома Веста и сопровождаются всеми характерными для симптоматики эпилепсии признаками: задержка психомоторного развития до дебюта припадков, наличие нескольких типов приступов (инфантильные спазмы, фокальные приступы, вторично-генерализованные приступы), структурные изменения мозга, выявляемые при КТ и/или МРТ головного мозга, резистентность приступов к противоэпилептической терапии и неблагоприятный прогноз. Инфантильные спазмы носят, как правило, асимметричный характер с вовлечением в приступ

одной половины тела. Парциальный компонент асимметричных инфантильных спазмов представлен девиацией глаз, головы, ритмическими подергиваниями глазных яблок, насильственной улыбкой на лице, которые предшествуют спазму или сопровождают его.

Наличие задержки развития в сочетании с кожными изменениями является показанием для проведения нейровизуализации для уточнения характера повреждения головного мозга и постановки диагноза.

ЭЭГ-паттерны туберозного склероза: гипсаритмия, паттерн «вспышка-угнетение», мультифокальная эпилептиформная активность, генерализованная пик-волновая активность с частотой 2-2,5 Гц.

Особенности психической сферы. Умственная отсталость от умеренной до глубокой степени отмечается в 48% случаев, нередко связана с некупируемыми судорогами на первом году жизни. Также выявляются изолированная задержка речевого развития, алалия и мутизм. Аутизм отмечается в 50% случаев. По мнению А. Болтонна и Дж. Гриффитса, аутизм сочетается с туберсами височных долей.⁴

⁴ Петрухин, А. С. Детская неврология: в 2-х т. / А. С. Петрухин. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 560 с. – 2 т.

Диагностика

Точная диагностика туберозного склероза имеет основополагающее значение для осуществления надлежащего медицинского наблюдения и лечения. Диагностические критерии туберозного склероза не обновлялись в течение 15 лет с момента последнего Клинического Консенсуса в 1998 году, и только в 2012 году Согласительной Комиссией, состоявшей из 79 специалистов из 14 стран, были критически проанализированы и пересмотрены. Согласно обновленным диагностическим критериям признаки туберозного склероза можно разделить на:

А. Генетические диагностические критерии:

Идентификация генетического дефекта (мутации) TSC1 или TSC2 участков ДНК помогают установлению очевидного диагноза «Туберозный склероз». Однако от 10 до 25% пациентов с туберозным склерозом не имеют мутации, идентифицированной обычным генетическим тестированием, а нормальный результат не исключает туберозный склероз, или не оказывает влияния на использование клинико-диагностических критериев, представленных ниже.

Б. Клинические диагностические критерии:

Большие признаки:

- Гипопигментные пятна (>3, как минимум 5 мм в диаметре);
- Ангиофибромы лица (>3);
- Нетравматические околоногтевые фибромы (>2);
- Участки «шагреневого кожи»;
- Множественные гамартомы сетчатки;
- Фиброзные бляшки на лбу;
- Кортикальные дисплазии в виде кортикальных туберсов; миграционных трактов;
- Субэпендимальные узлы;
- Гигантоклеточная астроцитома;
- Рабдомиомы сердца, множественные или одиночные;
- Лимфангиматоз легких;
- Ангиомиолипوماتоз (>3);

- Множественные субэпендимальные кальцификаты в стенках латеральных желудочков.

Малые признаки:

- Пятна «конфетти» на коже;
- Многочисленные углубления в эмали зубов (>3);
- Фибромы десен (>2);
- Ахроматический участок сетчатки глаза;
- Поликистоз почек;
- Гамартомы внутренних органов (внепочечные гамартомы).

Диагноз туберозного склероза очевиден: при наличии 2 больших признаков или одного большого и 2 и более малых признаков. Диагноз туберозного склероза возможен: при наличии любого одного большого признака или 2 и более малых признаков.

Полисистемный характер заболевания обуславливает полиморфизм клинических проявлений и необходимость, во избежание диагностических ошибок, настороженности в отношении туберозного склероза врачей разных специальностей.⁵

Гистологического подтверждения не требуется в том случае, если признак клинически очевиден. Нейровизуализация: компьютерная томография (КТ) выявляет кальцификаты, расположенные вдоль стенки боковых и III желудочков, кальцификаты в коре и белом веществе, но не выявляет кортикальные туберсы, если они не кальцифицированы. Магнитно-резонансная томография (МРТ) визуализирует кортикальные туберсы, лейкопатию, участки гетеротопий и гамартомы. Кортикальные туберсы обнаруживаются у 95-100% пациентов с туберозным склерозом. Они представлены на МРТ в виде утолщенного участка коры, гиперинтенсивного на T2-взвешенных изображениях. Субэпендимальные узлы гипоинтенсивны на T2-взвешенных томограммах, степень их кальцификации увеличивается с возрастом. Поэтому для полноценного обследования ребенка с туберозным склерозом необходимы и КТ, и МРТ. Роль

⁵ Болезнь Бурневилля - Прингла: клинический случай из практики детского невролога / Р. Г. Гамирова, О. В. Князева, А. Р. Гадиева [и др.] // Практическая медицина. – 2017. - № 1. – С. 157 – 161.

методов нейровизуализации состоит в подтверждении клинически заподозренного туберозного склероза, оценке степени поражения, выявлении аномалий и наблюдении за динамикой болезни.

Лечение

Специфического лечения не существует.

Антиэпилептические препараты: *базовые препараты* вигабатрин (сабрил) 50-100 мг/кг/сут, вальпроаты (депакин) 50-100 мг/кг/сут, топирамат (топамакс) 5-10 мг/кг/сут. *Комбинированная терапия* включает комбинацию базовых препаратов с бензодиазепинами (клоназепамом) 0,25-2 мг/сут, фенобарбиталом 5-15 мг/кг/сут, ламикталом 0,2- 5 мг/кг/сут, суксилепом 15-30 мг/кг/сут, карбамазепином (финлепсин) при асимметрии приступов 10-15 мг/кг/сут.

Гормональная терапия: кортикостероидные гормоны (АКТГ, синактендепо в/м; преднизолон, дексаметазон перорально) 1-2,5 мг/кг/сут.

Хирургическое лечение. У некоторых больных резекция единичного кортикального эпилептогенного туберса стереотаксическими методами или открытой краниотомией способствует значительному урежению приступов. Резекция интравентрикулярных опухолей показана при окклюзионной гидроцефалии.

Пренатальная диагностика и профилактика

Ультразвуковое исследование (УЗИ), МРТ для выявления рабдомиомы сердца и туберсов имеет диагностическую ценность со II триместра беременности. Генетический диагноз туберозного склероза нецелесообразен, поскольку $\frac{2}{3}$ случаев возникают спорадически или вызваны мозаицизмом и не определяются скринингом лейкоцитов. Если оба родителя клинически здоровы, риск повторения туберозного склероза у второго ребенка равен 1:22 после одного больного и 1:3 после двух больных детей.⁶

⁶ Петрухин, А. С. Детская неврология: в 2-х т. / А. С. Петрухин. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 560 с. - 2 т.

Заключение

Несмотря на невысокую частоту встречаемости туберозного склерозного комплекса (болезни Бурневилля — Прингла) в популяции, тяжелая инвалидизация и отсутствие эффективных средств лечения придают данной проблеме исключительную актуальность. Неуклонный рост данной патологии в структуре общей заболеваемости можно объяснить поздней диагностикой, несвоевременной профилактикой и ухудшением экологической обстановки. Своевременно поставленный диагноз позволяет определить дальнейшую тактику ведения больного, а также обеспечить медико-генетическое консультирование членам семьи, что должно способствовать снижению частоты рождения больных с тяжелыми формами заболевания. Первичная диагностика туберозного склероза должна осуществляться педиатрами, подростковыми врачами, участковыми врачами и врачами общей практики, а также узкими специалистами неврологами, дерматологами, офтальмологами, хирургами, стоматологами в процессе динамического диспансерного обслуживания населения. Важно помнить, что процесс развития клинической симптоматики туберозного склероза является динамическим, поэтому важна преемственность между специалистами различного профиля и своевременное проведение комплекса дополнительных методов диагностики, включая современные методы визуализации — КТ/МРТ головного мозга и органов брюшной полости.⁷

⁷ Мергенбаева, М. Т. Клинический случай туберозно-склерозного комплекса (болезнь Бурневилля — Прингла) / М. Т. Мергенбаева, А. Ж. Исмаилова // Вестник КазНМУ. - 2016. - № 1. - С. 343 – 346.

Список литературы

1. Бордюгова, Е. В. Туберозный склероз: обзор литературы и собственное клиническое наблюдение / Е. В. Бордюгова, Н. Н. Конопко, Д. С. Хапченкова // Здоровье ребенка. – 2013. - № 2. – С. 138 – 142.
2. Петрухин, А. С. Детская неврология: в 2-х т. / А. С. Петрухин. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 560 с. – 2 т.
3. Евтушенко, С. К. Туберозный склероз как междисциплинарная проблема в нейропедиатрии (научный обзор и личные наблюдения) / С. К. Евтушенко, Д. А. Гагара // Международный неврологический журнал. – 2015. - № 6. – С. 12 – 22.
4. Болезнь Бурневилля - Прингла: клинический случай из практики детского невролога / Р. Г. Гамирова, О. В. Князева, А. Р. Гадиева [и др.] // Практическая медицина. – 2017. - № 1. – С. 157 – 161.
5. Мергенбаева, М. Т. Клинический случай туберозно-склерозного комплекса (болезнь Бурневилля – Прингла) / М. Т. Мергенбаева, А. Ж. Исмаилова // Вестник КазНМУ. - 2016. - № 1. – С. 343 – 346.