ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ

ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ **«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»**

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

 КАФЕДРА ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.И. ПРОХОРЕНКО С КУРСОМ КОСМЕТОЛОГИИ И ПО

**Реферат**

**«Болезнь Прингля-Бурневилля»**

**Ординатура** по специальности дерматовенерология

**Сроки обучения:** 1 сентября 2022 года – 31 августа 2024 года

**Автор**: Панова Наталья Викторовна

**Рецензент**: заведующий кафедрой дерматовенерологии профессора В.И. Прохоренко с курсом косметологии и ПО Карачева Ю.В.

**Болезнь Прингла — Бурневилля** — наследственное заболевание из группы факоматозов, фенотипическими проявлениями которого являются экто- и мезодермальные опухолевидные гиперплазии. Синонимы: туберозный склероз.
Частота патологии у новорожденных варьирует
от 1:6000 до 1:10000, среди взрослого населения
составляет 1:20000 – 1:100000. Заболеванию подвержены все расы; мужчины и женщины болеют одинаково часто. Тип наследования — аутосомно-доминантный; при этом более 75 % случаев заболевания обусловлены новыми мутациями; экспрессивность вариабельная, пенетрантность гена неполная. На генетическом уровне заболевание обусловлено инактивирующими мутациями в одном из генов.

Болезнь Прингла — Бурневилля характеризуется полисистемностью поражения с вовлечением в патологический процесс кожи, ЦНС, органа зрения, почек, сердца, легких, опорно-двигательной и эндокринной систем.

**По клиническому течению** выделяют 4 формы заболевания:

классическую

психоневро-логическую

кожную

ликворную

Классическая форма заболевания проявляется аденомами сальных желез, эпилепсией, умственной отсталостью (триада Фохта). При преобладании общей и очаговой неврологической симптоматики, обусловленной разрастаниями нейроглии различных отделов
головного мозга, выделяют психоневрологическую
форму заболевания. При преимущественном поражении кожи — дерматологическую форму. В случае, когда на первый план выступают симптомы ликворной гипертензии, — ликворную.

**Дерматологические проявления при болезни Прингла — Бурневилля** присутствуют более чем в 90 % случаев и являются важными диагностическими признаками в ранней диагностике заболевания, так как впервые появляются еще в период новорожденности. К типичным изменениям относят: ангиофибромы сальных желез, гипопигментные пятна, соединительнотканные невусы, около и подногтевые фибромы, трофические изменения ногтевых пластинок, фиброматозную гиперплазию десен. Правильной постановке диагноза также помогает наличие врожденной мелкопятнистой лейкодермы, пятен цвета «кофе с молоком», атрофичных пятен, фиброэпителиальных опухолей кожи и слизистых оболочек различной локализации, подкожных узлов, «винных» гемангиом, частичного альбинизма и участков депигментированных волос (полиозис). Одним из наиболее частых проявлений патологии со стороны кожи являются ангиофибромы сальных желез. Элементы локализуются преимущественно на лице (щеки, спинка носа, подбородок, лоб), реже — в паховых областях; встречаются у 70 – 80 % больных и появляются чаще в возрасте 2 – 3 лет, значительно ранее пубертатного периода. Клинически ангиофибромы определяются как узелки краснокоричневого оттенка (тип Прингла), цвета нормальной кожи (тип Бальцера) или фиброзной плотности (тип Аллопо — Лередда — Дарье), округлых или куполообразных очертаний с гладкой поверхностью, мягкой или плотно-эластической консистенции. Элементы чаще множественные, но могут быть и единичными, размерами от 1 до 10 мм.
К характерным для болезни Прингла — Бурневилля дерматологическим изменениям относят также гипопигментные пятна, которые чаще локализуются на коже туловища и конечностей, реже —на шее и голове и появляются на первом году жизни у 80 – 90 % больных, на втором — у 100 % больных. По форме различают пятна-листья (ланцетовидные или овальные, от 1 до 12 см в длину, по очертаниям напоминающие лист ясеня), пятна-отпечатки (многоугольные, напоминающие отпечатки большого пальца, 0,5 – 2 см в диаметре), пятна-конфетти (множественные, округлых очертаний, 1 – 2 мм в диаметре), являющиеся патогномоничным при-
знаком заболевания. Соединительнотканные невусы («шагреневые» бляшки) диагностируются у 25 – 40 % больных и располагаются преимущественно на спине, ягодичной области. Имеют вид бляшек немного пигментированных или цвета нормальной кожи, слегка возвышающихся над уровнем кожи, со складчатой, тисненой поверхностью («кожура апельсина»). При пальпации элементы мягкой консистенции, могут быть единичными или множественными, размером от 1 до 10 см и более. Несколько позднее, чаще в юношеском возрасте, появляются около- и подногтевые фибромы (опухоли Кенена), встречающиеся у больных в 30 – 60 % случаев. Представляют собой фиброзные разрастания длиной 5 – 10 мм цвета нормальной кожи на ногтевом валике, растущие в сторону ногтевой пластинки. При локализации на пальцах стоп фибромы могут травмироваться и кровоточить, вызывая болезненность при ходьбе. Кожные проявления болезни Прингла-Бурневилля часто сочетаются с поражением внутренних органов. У ряда больных вследствие образования узелков и бугорков в коре головного мозга, кальцинатов, гигантоклеточной астроцитомы диагностируются умственная отсталость, эпилептические пароксизмы (синдром Уэста), спастические параличи, психопатические сдвиги, нарушение цикла «сон — бодрствование». У 50 – 87 % больных встречается патология органов зрения в виде гамартом сетчатки или астроцитом, чаще односторонних и вблизи зрачка, развивающихся одиночно или множественно в форме выпуклости, напоминающей «шелковичную ягоду»; возможны застойные диски и атрофия зрительных нервов. При болезни Прингла — Бурневилля нередко развиваются ади-
позогенитальная дистрофия, поражение почек с образованием двусторонних ангиомиолипом, ренальной карциномы, поликистозных изменений. Опухолевидные очаги формируются в сердце
(рабдомиомы), легких (лимфангиолейомиоматоз, у 30 % больных женщин). В ряде случаев наблюдаются костные поражения в виде гиперостозов костей черепа, длинных трубчатых костей, кистозных
изменений фаланг. У 90 % больных определяются изменения зубной эмали в виде точкообразных вдавлений («рябая эмаль»).

**Диагностика болезни Прингла — Бурневилля** основывается на данных клинического осмотра, лабораторно-инструментальных и молекулярно-генетических методов исследования, интерпретируемых врачами смежных специальностей.
Выделяют основные (большие) и дополнительные (малые) диагностические критерии.

Неоспоримый диагноз устанавливается при выявлении двух основных или одного основного и двух дополнительных критериев. В случае наличия одного основного и одного дополнительного критериев диагноз заболевания является вероятным. Сомнительным представляется диагноз при обнаружении только одного основного диагностического критерия.

**Основные критерии**

Ангиофиброматоз лица (щеки, спинка носа) или области
лба в виде пятен (бляшек)

Около- или подногтевые фибромы нетравматического характера
Три и более пятен гипопигментации

Соединительно-тканные невусы в виде «шагреневых бляшек»
Множественные гамартомные узелки на сетчатке
Бугорки в коре больших полушарий

Субэпендимальные узелки в ЦНС

Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома ЦНС

Рабдомиома сердца (единичная или множественная)

Почечные ангиомиолипомы или легочный лимфангиомиоматоз

**Дополнительные критерии**

Неокрашенные (ахроматические) пятна на сетчатке

Кожные проявления в виде конфетти (мелкие круглые
пятна)

Множественные рассредоточенные углубления (ямки) на эмали зубов

Фиброматоз десен

Гамартомные полипы прямой кишки

Костные кисты

Непочечные гамартомы

Множественные кисты почек

Миграция белого вещества мозга в виде линий луча

**Дифференциальная диагностика** дерматологических проявлений болезни Прингла — Бурневилля проводится с рядом заболеваний в соответствии с преобладающим характером кожных манифестаций. Так, ангиофибромы лица дифференцируют чаще с вульгарными и розовыми угрями, внутридермальным невоклеточным невусом, реже — с сирингомой, трихолеммомой, милиарным диссеминированным туберкулезом лица. Гипопигментные пятна при туберозном склерозе следует отличать от депигментного невуса, поствоспалительной ги-
попигментации, аналогичных элементов витилиго, отрубевидного лишая. Соединительнотканные невусы — с проявлениями синдрома Габера, болезни Реклингхаузена, а опухоли Кенена — с вульгарны-
ми бородавками

Болезнь Прингла — Бурневилля имеет склонность к прогрессированию. Прогноз в большинстве случаев неблагоприятный и зависит от тяжести поражения внутренних органов. Практически 30 % пациентов не доживают до 5 лет, а больные в возрасте 6 лет и старше в 75 % случаев — до 20 лет

**Лечение заболевания** симптоматическое. Объем и вид проводимой терапии определяется топикой и тяжестью поражения различных органов и систем. Дерматологическая коррекция предусматривает удаление ангиофибром и опухолей Кенена с помощью кюретажа, химических пилингов, дермабразии, криодеструкции, диатермокоагуляции, фотодинамической терапии и лазерных техноло-
гий. К последним, по данным литературы, относятся «горячий» сосудистый лазер (KTP — 532 нм), импульсный лазер на красителе (PDL — 585 нм), а также углекислотный (СО2 – 10 600 нм) и эрбиевый лазеры (Er — 1550 нм).

Для определения риска наследования заболевания больные направляются на медико-генетическое консультирование.

**Ниже привожу клиническое наблюдение.**
Больной С., 22 лет, в 2010 году поступил в УрНИИДВиИ с жалобами на безболезненные и незудящие высыпания на коже лица, туловища,
пальцев кистей и стоп. Также беспокоили голодные ноющие боли в эпигастрии, иногда сопровождающиеся изжогой; нечастые умеренные давящие головные боли в височной области при эмоциональном
перенапряжении.
Со слов матери, первые проявления на коже (гипопигментные пятна) на волосистой части головы и нижних конечностях отмечались с период новорожденности. В дальнейшем при травматизации на коже туловища стали появляться опухолевидные разрастания («шагреневые» бляшки). Высыпания на лице (ангиофибромы) беспокоят с 3 лет и при обращении к дерматологу по месту жительства были расценены как юношеские бородавки. Несколько позднее, в возрасте 5 – 6 лет, на пальцах кистей и стоп появились околоногтевые разрастания (опухоли Кенена), сопровождавшиеся деформацией ногтевых пластинок. Постепенно количество вышеперечисленных высыпаний увеличивалось. По данным амбулаторной карты, в раннем детском возрасте пациент наблюдался у педиатра и психиатра по поводу задержки речевого развития. В 1,5 года при плановой диспансеризации были впервые зафиксированы изменения глазного дна. Находился на учете у офтальмолога с диагнозом: «Остаточные
явления врожденного увеита (эпипапиллярная мембрана), врожденная катаракта, хореоретинит правого глаза». В 12 лет проведена лазерокоагуляция сетчатки обоих глаз в связи с ее отслойкой.
В это же время начали беспокоить головные боли при эмоциональном напряжении. При обследовании на ЭЭГ признаки внутричерепной гипертензии не выражены; выявлены систолические шумы в сердце, на ЭКГ — синусовая аритмия, синдром ранней реполяризации желудочков. Наблюдался по месту жительства с диагнозом: «вегетососудистая дистония». В 2009 году, в возрасте 21 года, офтальмологом впервые была заподозрена болезнь Прингла — Бурневилля (туберозный склероз), и для уточнения диагноза больной был направлен в УрНИИДВиИ.
Пациент по линии матери имеет сводную сестру. С 7 лет обучался в общеобразовательной школе (9 классов), затем в техникуме по специальности «автомеханик», показывал удовлетворительную успеваемость. В настоящее время работает в пункте приема металлолома. С 2008 года управляет автомобилем. Наследственность по кожной патологии отягощена псориазом (болеют 6 членов семьи в 4 поколениях по материнской линии); каких-либо других дерматологических заболеваний (у 43 членов семьи в 4 поколениях по обеим линиям) выявить не удалось. У деда по материнской линии — онкологическое заболевание ЖКТ. Аллергоанамнез не отягощен

При клиническом осмотре выявлены аритмия, непостоянный слабый систолический шум на верхушке сердца, положительная ортоклиностатическая проба. Функциональное состояние других органов и систем сохранно. Дерматологический статус. Кожный процесс представлен следующими проявлениями заболевания:
• Ангиофибромы типа Прингла, расположенные в области носогубных складок, щек, носа, подбородка и представляющие собой множествен-
ные, местами сливные округлые папулы размером от 1 до 7 мм в диаметре, ярко-красног цвета, полушаровидной формы, плотноватой консистенции, с четкими границами, гладкой поверхностью и телеангиоэктазиями. На лбу они имеют вид единичных ярко-красных бляшек неправильной формы, размером от 5 × 7 мм до 1,0 × 1,5 см, с бугристой поверхностью, на 1 – 2 мм возвышающиеся над поверхностью кожи. В области спинки и крыльев носа цвет папул не отличается от цвета нормальной кожи (тип Бальцера)

• Соединительнотканные невусы, «шагреневые» бляшки, локализующиеся преимущественно на спине, — слегка приподнятые над уровнем здоровой кожи мягкие бляшкоподобные фиброзные разрастания с морщинистой поверхностью, слегка пигментированной окраски, размером до 2,5 × 5,5 см.
• Гипопигментные пятна, располагающиеся в основном на туловище, конечностях, — ланцетовидные, по типу «листа ясеня», размером 0,3 – 0,7× 1,0 – 2,0 см, и многоугольные пятна-отпечатки до 1,5 × 2 см. Цвет — белый с желтоватым или сероватым оттенком.
• Около- и подногтевые фибромы (опухоли Кенена) на верхних и нижних конечностях в виде плотных папул размером до 3 × 7 мм, надвигающихся на ногтевую пластину с ногтевых валиков,
розовато-коричневого цвета. За счет их роста некоторые ногтевые пластинки стоп деформированы.
• Кроме вышеперечисленного, также выявлены:
в затылочной области среди неизмененных волос — полиозис (пряди депигментированных волос); в ротовой полости — гиперплазия
десен.
Данные лабораторных и инструментальных методов обследования. В периферической гемограмме отмечено увеличение уровня гемоглобина до 169 г / л, гематокрита — 49,4 %; лейкоцитарная формула не изменена. В общем анализе мочи: удельный вес —
1030, кетоновые тела — 1,5 ммоль / л, непостоянные следы белка и нитритов; в пробе по Нечипоренко — без патологических изменений. В биохимическом анализе крови, иммунограмме I уровня (содержа-
ние иммуноглобулинов, ревмопробы) отклонений не выявлено. На ЭКГ — синусовая аритмия 44 – 66 ударов в минуту, синдром ранней реполяризации миокарда желудочков, частичная блокада правой
ножки пучка Гиса. По данным УЗИ органов брюшной полости и почек — признаки дисплазии желчного пузыря с повышением плотности его стенок и застоем желчи, неоднородная структура и повышенная эхогенность печени и поджелудочной железы. Контуры обеих почек нечеткие, неровные, паренхима неоднородная за счет множественных
ангиомиолипом и кист, имеются признаки дилатации чашечно-лоханочной системы. В верхнем полюсе правой почки объемное образование размером 71 × 61 мм. На серии снимков магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга в белом веществе полушарий симметрично кортикально и субкортикально определяются зоны гиперинтенсивного сигнала, характеризующего наличие гамартом и глиозных бугорков. Желудочковая сис-
тема без признаков гидроцефалии, но с элементами кальцинации сосудистого сплетения. В базальных отделах правого полушария мозжечка кальцинат диаметром 9 мм. В нижних отделах правой гайморовой пазухи киста 20 мм в диаметре. Офтальмологический статус. VOD = 1,0; VOS = 0,8. Внутриглазное давление справа = 13 мм рт. ст., слева = 12 мм рт. ст. Оптические среды прозрачны.
При осмотре глазного дна OD обнаружено объемное образование беловато-желтого цвета, 0,8 диаметра диска зрительного нерва (ПД), фиксированное к полупрозрачной фиброзной мембране, располагаю-
щейся вокруг диска. Парамакулярно имеются очаги дистрофии сетчатки диаметром 4 – 5 ПД. По ходу нижневисочной вены участок формирования муфты и очаг овальной формы без пигмента размером
0,5 × 1,0 ПД. По периферии сетчатка диспигментирована. Артерии обоих глаз сужены, вены извиты, расширены. OS: между диском зрительного нерва и макулой — очаг белого цвета, с оформившимися
контурами, диаметром 1 / 8 ПД. Гистологическое исследование материала ангиофибромы с кожи лба: в эпидермисе определяются тонкостенные роговые кисты; в дерме — телеангиоэктазии (расширенные капилляры, заполненные эритроцитами и выстланные зрелым эндотелием), а также очаговая, преимущественно периваскулярная, лимфогистиоцитарная инфильтрация. На другом срезе — гипертрофия долек сальных желез, разделенных соединительнотканными перегородками. На основании клинической картины, результатов лабораторно-инструментальных методов исследования, консультаций смежных специалистов (терапевта, невролога, нефролога и офтальмолога) был выставлен диагноз: «Болезнь Прингла — Бурневилля, кожно-висцеральная форма с поражением головного мозга, глаз, почек; объемное образование в области верхнего полюса правой поч-
ки, ХПН 0; хронический гастрит; гипокинезия диспластичного желчного пузыря; хронический алиментарный панкреатит без нарушения экзокринной функции, латентное течение; НЦД с синдромами тахисистолии и головной боли напряжения; ЭКГ- феномен ранней реполяризации миокарда желудочков, частичная блокада правой ножки пучка Гиса».

Заключение
Болезнь Прингла — Бурневилля является редким наследственным аутосомно-доминантным заболеванием, характеризуется полисистемным поражением внутренних органов, типичными дерматологическими проявлениями и отличается неблагоприятным прогнозом. В представленном наблюдении у больного в соответствии с диагностическими критериями Roach и соавт. нами были зафиксированы 7 из 10 основных признаков заболевания и 2 из 9 дополнительных, диагноз болезни Прингла — Бурневилля у данного пациента является высокодостоверным. Особенностью представленного случая является отсутствие семейного анамнеза заболевания, что позволяет предположить ведущую роль спонтанной мутации генов TSC1 или TSC2 в развитии туберозного склероза. Кроме этого, обращает на себя внимание относительно поздняя диагностика заболевания (в возрасте 22 лет) при разнообразии клинических проявлений и длительном наблюдении у различных специалистов, что свидетельствует о недостаточном уровне знаний данной патологии и отсутствии междисциплинарного взаимодействия врачей. Учитывая высокую вероятность появления кож-
ных симптомов болезни Прингла — Бурневилля в раннем детском возрасте, знание клинических проявлений заболевания врачами-дерматовенеро-логами крайне важно в целях обеспечения свое-
временной диагностики и дальнейшего ведения пациентов с привлечением высококвалифицированных специалистов различного профиля для проведения адекватных лечебно-профилактических
мероприятий.

Литература
1. Суколин Г. И. Иллюстрированная клиническая дермато-
логия. — М.: Люкс принт, 2009. — С. 130 – 131.
2. Gary M. White, Neil H. Cox. Diseases of the skin. — New York:
Mosby Elsevier, 2006. — P. 402.
3. Kay Shou-Mei Kane, Peter A. Lio, Alexander J. Stratigos. Color
atlas & synopsis of pediatric dermatology. — New York:
Medical, 2002. — P. 227 – 231.
4. John R. W. Tuberous sclerosis // Europ. J. Human Genetics. —
2006. — Vol. 14, No 10. — P. 1065 – 1073.
5. Sue Ann Wee, Bill Fangman. Tuberous sclerosis //
Dermatology Online J. — 2007. — Vol. 13, No 1. — P. 22.
6. Hyman M. H., Whittemore V. H. National Institutes of Health
Consensus Conference: tuberous sclerosis complex // Arch.
Neurol. — 2000. — Vol. 57. — P. 662 – 665.
7. Львов А. Н., Теплюк Н. П., Паничкина Г. С. и др. Болезнь
Бурневилля — Прингла // Рос. журн. кожных и венер.
болезней. — 2001. — No 6. — С. 12 – 16.
8. Mazaira M., Fernandez-Torres R. Shave and phenolisation of
periungual fibromas, koenen , s tumors, in a patient with tu-
berous sclerosis // Dermatol. Surg. — 2008. — Vol. 34. — P.
111 – 113.
9. Франк В. Тишендорф. Диагноз по внешним признакам. —
М.: Мед. лит-ра, 2008. — С. 190 – 191.
10. Curatolo P. Tuberous sclerosis complex: a review of neuro-
logical aspects // Eur. J. Pediatr. Neurol. — 2002. — Vol. 6. —
P. 15.
11. Christopher T. Cassetty. Tuberous sclerosis complex
(Bourneville disease) // Dermatology Online J. — 2004. —
Vol. 10, No 3. — P. 17.
12. Sun Xin-fen, Yan Chun-lin, Fang Li et al. Cutaneous
lesions and visceral involvement of tuberous sclerosis //
Chinese Med. J. — 2005. — Vol. 118 , No 3. — P. 215 – 219.
13. Devlin L., Shepherd C., Crawford H. et al. Tuberous sclerosis
complex: clinical features, diagnosis, and prevalence within
Northern Ireland // Developmental Med. & Child
Neurol . — 2006. — Vol. 48. — P. 495 – 499.
14. Whitney D. «Hot» KTP-laser treatment of facial angiofi-
bromata // Lasers in Surgery and Med. — 2001. — Vol. 29,
No 1. — P. 78 – 81.
15. Berlin A., Billic R. Use of СО2 laser in the treatment of periun-
gual fibromas associated with tuberous sclerosis // Dermatol.
Surg. — 2002. — Vol. 28, No 5. — P. 434 – 436.
16. Capurro S., Fiallo P. Timed surgery for treatment of angiofi-
bromas in tuberous sclerosis // Dermatol. Surg. — 2001. —
Vol. 27, No 5. — P. 486 – 488.
17. Papadavid E., Markey A., Bellaney G. et al. Carbon dioxide
and pulsed dye laser treatment of angiofibromas in 29 pa-
tients with tuberous sclerosis // Br. J. Dermatol. — 2002. —
Vol. 147, No 2. — P. 337 – 342.
18. Weinberger C., Endrizzi B., Hook K. et al. Treatment of an-
giofibromas of tuberous sclerosis with 5-aminolevulinic ac-
id blue light photodynamic therapy followed by immedi-
ate pulsed dye laser // Dermatol. Surg. — 2009. — Vol. 35,
No 11. — P. 1849 – 1851.