

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н.
Ульянова»

Медицинский факультет

Кафедра медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии

Туберозный склероз (болезнь Бурневилля – Прингла)

Выполнила: Д.С. Васильева

Группа М-09(2)-16

Содержание:

1. Название темы.....	1
2. Содержание.....	2
3. Классификация. Тип наследования. Частота проявления в популяции. Локализация поврежденного гена. Проявление мутации.....	3-5
4. Фенотип больного.....	6-10
5. Клиническое течение болезни.....	11
6. Диагностика.....	13-14
7. Профилактика и лечение.....	15-16
8. Литература.....	17

Туберозный склероз. Классификация по OMIM и МКБ.

Туберозный склероз - это генетически детерминированное заболевание из группы факоматозов, с широким спектром клинических проявлений, сопровождающееся развитием множественных доброкачественных опухолей (гамартом) в различных органах, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки, печень, легкие, желудочно-кишечный тракт, эндокринную и костную системы.

Туберозный склероз (tuberous sclerosis, Bourneville syndrome, Pringle-Bourneville disease) классифицирован в OMIM под номерами 191100 и 613254; в МКБ X – под шифром Q85.1

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** (OMIM 605284) (**туберозный склероз 1 типа**, OMIM #191100), локализованного на 9 хромосоме в районе 9q34.1-34.2, который кодирует белок гамартин. Остальные случаи болезни обусловлены мутациями в гене **TSC2** (OMIM 191092) (**туберозный склероз 2 типа** – OMIM #613254), локализованного на 16 хромосоме в районе 16p13.3, кодирующего белок туберин.

Частота ТС составляет 1 случай на 30 000 населения. Распространенность среди новорожденных варьирует от 1:6000 до 1:10 000.

Туберозный склероз. Проявление мутации в гене.

Гены TSC1 и TSC2 являются супрессорами опухолевого роста. Мутации TSC1/TSC2 приводят к потере функции белков гамартина и туберина, что сопровождается повышением активности mTORC1 (mammalian Target of Rapamycin Complex 1) и трансляции белка, ускорением роста клеток, усилением синтеза нуклеотидов и снижением аутофагии. При туберозном склерозе все клетки содержат мутацию генов TSC1 или TSC2, а при инактивации второго неповрежденного аллеля в соматических клетках происходит образование гамартомы.

Туберозный склероз. Фенотип больного.



http://www.medvestnik.by/images/storage/news/000023_184998_big.jpg

Больной Б. Туберозный склероз. Множественные ангиофибромы на
коже лица

Туберозный склероз. Фенотип больного.



http://dermline.ru/foto/t/11/8_pringl_9-foto.jpg

Больной Б. Туберозный склероз. Гипопигментированное пятно, схожее с очертаниями листа

Туберозный склероз. Фенотип больного.



http://dermline.ru/foto/t/11/8_pringl_76-foto.jpg

Больной Б. Туберозный склероз. Околоногтевые фибромы стоп



http://dermline.ru/foto/t/11/8_pringl_77-foto.jpg

Туберозный склероз. Фенотип больного.

Кожные проявления у больных ТС весьма разнообразны. Основные из них представлены ангиофибромами и фиброматозными очагами на лице, иногда туловище, характерными подногтевыми или околоногтевыми фибромами, участками «шагреновой» кожи, гипомеланотическими пятнами.

- Ангиофибромы лица встречаются в 47-90% случаев у детей старше 5 лет. Ангиофибромы лица развиваются, как правило, после 2-5 лет. Внешне они представляют собой папулы 1-4 мм в диаметре с гладкой поверхностью розового или красного цвета. Ангиофибромы располагаются симметрично с двух сторон лица на щеках и носу на подбородке по типу “крыльев бабочки”. Иногда ангиофибромы образуют сливные участки.

Туберозный склероз. Фенотип больного.

- Участок “шагреновой кожи” представляет собой соединительнотканый невус, является облигатным признаком ТС и встречается у 50% больных. В большинстве случаев участки “шагреновой кожи” появляются на втором десятилетии жизни. Участки “шагреновой кожи” преимущественно располагаются в пояснично-крестцовой области, имеют плотную консистенцию, желтовато-коричневый или розовый цвет, умеренно выступают над поверхностью окружающей кожи. Количество участков “шагреновой кожи” варьируемо, но чаще они бывают единичными. Размер их колеблется от 1 до 10 см и более.
- Околоногтевые фибромы или опухоли Коэнена являются облигатным признаком ТС и встречаются у 17-52% больных. Они представляют собой тусклые, красные или мясного цвета папулы или узлы, растущие от ногтевого ложа или вокруг ногтевой пластинки. В большинстве случаев околоногтевые фибромы появляются на втором десятилетии жизни. Чаще они встречаются на ногах, чем на руках. Наличие околоногтевых фибром более характерно для женщин. Размер их варьирует от 1 мм до 1 см в диаметре. Околоногтевые фибромы склонны к прогрессивному росту даже после их удаления.

Туберозный склероз. Клиническое течение.

Из системных поражений наиболее часто наблюдается симптоматика со стороны ЦНС, что проявляется судорожными пароксизмами уже в период новорожденности, а в последующем приступами эпилепсии, развивается умственная отсталость, нарушение поведения в цикле «сон-бодрствование». Судорожный симптом наблюдается у 80-92% больных ТС. Клинические симптомы поражения ГМ обусловлены внутрицеребральными обызвествлениями (туберами), иногда развитием гигантоклеточных астроцитов, а также гидроцефалией, различными аномалиями белого вещества ГМ. Обычно отмечается резистентность больных ТС к противосудорожной терапии.

Нередко возникают характерные признаки поражения глаз: факомы, или гамартомы сетчатки с признаками обызвествления, депигментированные участки на сетчатке глаз и радужке, ангиоидные полосы. Вследствие этого развивается нистагм, прогрессирующее снижение зрения.

Патология ССС часто проявляется развитием рабдомиом сердца. УЗИ позволяет выявить опухоль сердечной мышцы еще во время внутриутробного развития плода, начиная с 21- недели беременности. Большинство рабдомиом спонтанно разрешаются. Могут поражаться почки и печень (кисты, ангиолипомы, фиброаденомы). При поражении легких выявляют кисты и лимфангиомы. Клинические симптомы: одышка, кровохарканье, пневмоторакс.

Туберозный склероз. Клиническое течение.

Возраст	Признак/Симптом
С 20 недели беременности до рождения	Рабдомиома сердца
Перинатальный период	Субэпендимальные узлы/опухоли мозга Множественные кисты почек Синдром WPW Фиброзные бляшки на лбу Эпилептические приступы in utero
Период новорожденности	Фокальные эпилептические приступы с/без вторичной генерализации
До 1 года	Инфантильные спазмы/синдром Веста Гипопигментные пятна на коже Задержка психомоторного развития Гамартомы сетчатой оболочки глаз
До 5 лет	Синдром Леннокса-Гасто Аутизм, нарушения обучения Ангиофибромы лица
6-12 лет	Умственная отсталость, тяжелое течение эпилепсии Субэпендимальные узлы, гигантоклеточная астроцитома
Взрослые	Нормальное умственное развитие, если не было эпилепсии Ангиомиолипомы почек (осложнения – гематурия и кровотечения) Лимфангиолейомиоматоз легких, пневмоторакс, дыхательная недостаточность Околоногтевые фибромы

Туберозный склероз. Диагностика.

Диагностика основывается на сочетании клинических симптомов и симптомов, выявляемых при дополнительном лабораторном обследовании. Фенотип пациента с ТС зависит от числа, локализации и размера гамартом. Возраст пациента также играет важную роль, т.к. разные симптомы болезни проявляются в различные возрастные периоды. Большое количество клинических признаков ТС, вариабельность фенотипа, тот факт, что манифестация признаков зависит от возраста пациента, затрудняют диагностику заболевания.

Несомненный диагноз туберозного склероза устанавливается на основании наличия 2 первичных признаков или 1 первичного и 2 вторичных признаков; **возможный диагноз** – на основании наличия 1 первичного признака или 2 (и более) вторичных признаков.

Подтвержденная патогенная мутация TSC1 или TSC2 является главным критерием, достаточным для постановки диагноза «туберозный склероз».

Туберозный склероз. Диагностика.

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 туберы 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.

Туберозный склероз. Профилактика и лечение.

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. В Российской Федерации этот метод профилактики не получил еще должного распространения.

Туберозный склероз. Профилактика и лечение.

Этиологическое лечение при ТС отсутствует. До 2012 года лечение носило симптоматический характер. Крупные очаги на коже могут удалять современными методами электрокоагуляции, лазерным излучением, сургитроном. Больные требуют постоянного ухода в связи с умственной отсталостью и приступами эпилепсии.

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. Препарат эверолимус в форме таблеток включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛС) (*Распоряжение Правительства РФ №2199-р от 7 декабря 2011*).

Литература.

1. Э.Ф. Андреева, Н.Д. Савенкова Кистозы почек при туберозном склерозе у детей грудного возраста / Э.Ф. Андреева, Н.Д. Савенкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии . – 2018. - №63(1);
2. Важбин Л.Б. , Белова Н.И., Лезвинская Е.М., Стрибук П.В. Туберозный склероз/ Важбин Л.Б. , Белова Н.И., Лезвинская Е.М., Стрибук П.В. // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2013.
3. Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоваров А.М. – Федеральные клинические рекомендации(протоколы) по диагностике и лечению туберозного склероза у детей. – разработаны 15.02.2013. Утверждены на профильной комиссии в рамках IV Балтийского конгресса по детской неврологии. СПб, 04.06.2013
4. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) <http://mkb-10.com/index.php?pid=16627>
5. Туберозный склероз. Диагностика и лечение. Под ред. М.Ю. Дорофеевой. АДАРЕ 2017; 292 с.
6. Янус Г.А., Суспицын Е.Н., Дорофеева М.Ю., Имхмитов Е.Н. Молекулярная диагностика туберозного склероза/ Янус Г.А., Суспицын Е.Н., Дорофеева М.Ю., Имхмитов Е.Н. // ПедиатрЪ. - 2013. - №4. С. 3-8.