ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения РФ

Кафедра дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО им. проф. В.И.Прохоренкова

Зав. Кафедрой:

д.м.н., проф. Карачева Юлия Викторовна.

Реферат

Туберозный склероз

Выполнила:

Ординатор 1года обучения

Дюжакова Анна Владиславна

Проверила:

д.м.н., проф., Карачева Юлия Викторовна

Красноярск, 2017

Рецензия

Актуальность заявленной темы реферата в дерматовенерологии очевидна.

Подобную обоснованность выбора темы автор реферата дала в вводной части. Ординатор раскрыла суть изучаемой проблемы, поставила цель, обратив внимание на предпосылки изучаемой темы. Приведены различные точки зрения в этиологии и патогенезе. Подробно рассмотрена проблема изучения данной темы в медицине.

Четко соблюдены требования к оформлению реферата: титульный лист, план-оглавление со страницами, введение, основная часть, заключение, списки литературы, источников, ссылки в соответствии со стандартами.

Содержание изложенного материала логично и грамотно.

Рекомендуемая оценка реферата 5 (отлично).

Проверил: д.м.н. профессор Карачева Ю.В.

Подпись:

Оглавление

Введение 5
Эпидемиология 5
Этиология и патогенез 6
Клиническая картина 6
Диагностика 8
Дифференциальная диагностика 10
Лечение 10
Заключение 11
Список литературы 12

Актуальность заявленной темы реферата в дерматовенерологии очевидна. Подобную обоснованность выбора темы автор реферата дала в вводной части. Ординатор раскрыла суть изучаемой проблемы, поставила цель, обратив внимание на предпосылки изучаемой темы. Приведены различные точки зрения в этиологии и патогенезе. Подробно рассмотрена проблема изучения данной темы в медицине. Четко соблюдены требования к оформлению реферата: титульный лист, план-оглавление со страницами, введение, основная часть, заключение, списки литературы, источников, ссылки в соответствии со стандартами. Содержание изложенного материала логично и грамотно.
Рекомендуемая оценка реферата 5 (отлично). Проверил: д.м.н. профессор Карачева Ю.В.
Подпись:

Введение

Туберозный склероз (аденома сальных желез симметричная, болезнь Бурневилля–Прингла) — системное заболевание, относящееся к группе факоматозов, характеризующееся сочетанным поражением нервной системы, кожи, глаз, костной и эндокринной систем, внутренних органов.

Туберзный склероз характеризуется полисистемностью поражения с вовлечением в патологический процесс кожи, ЦНС, органа зрения, почек, сердца, легких, опорно-двигательной и эндокринной систем. Пациенты с туберозным склерозом в течение жизни наблюдаются врачами практически всех специальностей, поэтому только информированность специалистов о характере и особенностях течения данных заболеваний, а также согласованность их диагностических и лечебных мероприятий могут обеспечить выбор правильной тактики ведения больных.

Впервые заболевание описано в 1863 году Реклингхаузеном. В 1880 году Бурневилль, выделив это заболевание в отдельную нозологическую форму, и представил подробное описание неврологической картины и патологических изменений в мозге у 3 детей с глубокой умственной отсталостью. У 1 новорожденной девочки им были отмечены судорожные пароксизмы с заведением глазных яблок и поражением кожи лица по типу сливной везикулопапул-лезной сыпи на носу, щеках, лбу, которую исследователь назвал «acne rosacea» (угри розовые). Впоследствии, Принглем (1890) был введен другой термин «adenoma sebaceum», или ангиофиброма. Посмертное исследование головного мозга больного мальчика с этим заболеванием (которое автор назвал «туберозный склероз») выявило своеобразные изменения в виде участков гипертрофии головного мозга, склерозирования борозд и узловатого вида извилин из-за множества клубневидных, твердых образований. В последующие годы многие исследователи обращали внимание на полисистемность поражений при туберозном склерозе, а так же на внутри- и межсемейный клинический полиморфизм заболевания.

Эпидемиология

Частота туберозного склероза составляет 1 : 30 000 населения. Распространенность среди новорожденных варьирует от 1 : 6000 до 1:10 000, или 5–7 случаев на 100 тыс. новорожденных. ТС чаще встречается, чем диагностируется, так как индивидуумы, имеющие факультативные,

неспецифические клинические признаки, в большинстве случаев не учитываются, а больные с облигатными признаками и синдромами, не являющимися нозологическими формами, довольно часто курируются врачами разных специальностей.

Этиология и патогенез

Туберозный склероз — аутосомно-доминантное генетически гетерогенное заболевание с неполной пенетрантностью, вариабельной экспрессивностью и высокой частотой возникновения новых (спонтанных) мутаций, которые обнаруживаются в 68 % всех случаев, дебютирующих в раннем возрасте. Развитие заболевания определяется двумя генами, локализованными в участке 34 длинного плеча 9-й хромосомы (туберозный склероз 1-го типа — TSC1, кодирует белок гамартин) и в участке 13 короткого плеча 16-й хромосомы (туберозный склероз 2-го типа — TSC2, кодирует белок туберин).

Гены туберозного склероза TSC1/2 в норме являются естественными генами-супрессорами опухолевого роста; в результате их повреждения происходит активация пути сигнальной передачи PI3K/Akt/mTOR – ключевого регулятора роста и пролиферации клеток. Это и приводит к развитию опухолей в разных органах и тканях.

Клиническая картина

Симптомы заболевания могут проявляться с рождения, однако чаще развиваются в первые годы жизни. Процесс постепенно прогрессирует, особенно в период полового созревания.

Единым гистологическим субстратом всех новообразований при туберозном склерозе являются гамартомы. Гамартома (от греч. hamarta — ошибка) — опухоль из незрелой эмбриональной ткани, задержавшейся в своей дифференцировке по сравнению с окружающими тканями носителя опухоли, развивающейся из избыточно непропорционально развитых тканевых комплексов. Наиболее ярко выраженными и легко определяемыми клинически симптомами являются кожные изменения и поражение центральной нервной системы (ЦНС)

Изменения кожи многообразны; их наблюдают примерно у 80–90% больных туберозным склерозом. Симптомы представлены:

• ангиофибромами и фиброматозными очагами на лице;

• околоногтевыми фибромами;

• шагреневыми бляшками;

• гипомеланотическими пятнами;

• пигментными пятнами цвета кофе с молоком.

Самые частые изменения — мелкие полушаровидные опухолевидные элементы величиной от булавочной головки до горошины (ангиофибромы), располагающиеся, как правило, симметрично, преимущественно в носогубных складках и на подбородке.

В зависимости от выраженности сосудистого компонента, цвет элементов колеблется от нормального до насыщенно-красного или красновато-коричневого. У некоторых больных на коже лба, волосистой части головы и в области щек имеются крупные опухолевидные фиброматозные очаги, одиночные или множественные, мягкой или плотноватой консистенции и вариабельной окраски — от нормальной до светло-коричневой.

Шагреневидные бляшки развиваются в первое десятилетие жизни примерно у 40% больных и представляют соединительнотканные невусы. Они имеют вид плоских, слегка возвышающихся очагов различных размеров с пористой поверхностью типа «лимонной корки», цвета нормальной кожи или слабо пигментированных, располагающихся преимущественно в люмбо-сакральной области.

Часто встречаются под- и околоногтевые фибромы (опухоли Коенена), иногда достигающие значительных размеров, а также гипертрофические изменения десен, точкообразные вдавления на зубной эмали.

Гипомеланотические пятна обычно существуют с рождения; вероятно, это самый ранний кожный признак заболевания. Наиболее характерные из них имеют очертания листа, заостренные с одной стороны и закругленные с другой, бледно-сероватой или молочно-белой окраски. На светлой коже их видно только с помощью лампы Вуда. С течением времени пятна могут медленно репигментироваться. С младенчества могут выявляться белые пряди волос, ресниц и бровей, которые, как и гипопигментные пятна, являются характерным признаком туберозного склероза. Диагностическое значение имеют только множественные элементы, особенно при сочетании их с эпилептиформными припадками.

Частота обнаружения пигментных пятен цвета кофе с молоком не отличается от таковой у здоровых людей, но их сочетание с другими симптомами помогает поставить диагноз.

Кожные проявления туберозного склероза часто сочетаются с поражением

внутренних органов. У ряда больных вследствие образования гамартом 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 адипозогенитальная 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»).

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.

Диагностика

Диагностика туберозного склероза основывается на данных клинического осмотра, лабораторно-инструментальных и молекулярно-генетических методов исследования, интерпретируемых врачами смежных специальностей. Выделяют основные (большие) и дополнительные (малые) диагностические критерии (см. таблицу 1).

Таблица 1. Диагностические критерии туберозного склероза

Основные критерии	Дополнительные 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 гамартомы сетчатки • Туберсы (гамартомы) в коре больших полушарий • Субэпендимальные узелки в ЦНС • Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома ЦНС • Рабдомиома сердца (единичная или множественная) • Почечные ангиомиолипомы или легочный лимфангиомиоматоз*	• Неокрашенные (ахроматические) пятна на сетчатке • Кожные проявления в виде конфетти (мелкие круглые пятна) Миграция белого вещества мозга в виде линий луча • Множественные рассредоточенные углубления (ямки) на эмали зубов • Фиброматоз десен • Гамартомные полипы прямой кишки • Костные кисты • Непочечные гамартомы • Множественные кисты почек

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.

При выявлении у пациента туберозного склероза рекомендуется проводить определенные диагностические процедуры для полного представления о степени выраженности заболевания. В обязательный перечень таких процедур включено МРТ-исследование головного мозга, электроэнцефалография (ЭЭГ), УЗИ органов брюшной полости и почек, ЭКГ- и ЭхоКГ. Так же

рекомендованы консультации смежных специалистов: невролога, офтальмолога, терапевта или педиатра, генетика.

Медико-генетическое консультирование позволяет определить спорадический или наследственный характер заболевания и выявить потенциальные риски для потомства. ДНК-исследование подтверждает диагноз туберозного склероза у пациента и позволяет определить конкретную мутацию, которая привела к развитию болезни, что помогает определить прогноз течения болезни и риск развития возможных осложнений туберозного склероза. При спорадическом туберозном склерозе риск повторного рождения больного ребенка составляет 2 %, при наследственном — 50 %. В случаях повторных беременностей у женщин в семьях, где болен ребенок или один из родителей, рекомендуется проводить пренатальный ДНК-анализ.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика дерматологических проявлений болезни 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 гипопигментации, аналогичных элементов витилиго, отрубевидного лишая. Соединительнотканные невусы — с проявлениями синдрома Габера, болезни Реклингхаузена, а опухоли Кенена — с вульгарными бородавками.

Лечение

Лечение заболевания симптоматическое. Объем и вид проводимой терапии определяется топикой и тяжестью поражения различных органов и систем. Возможно удаление наиболее крупных элементов на коже электрокоагуляцией, криодеструкцией, лазерным излучением.

Вопрос о проведении лечения неврологических и соматических проявлений туберозного склероза, в том числе и хирургического решается смежными специалистами.

В настоящий момент проводятся исследования, направленные на разработку патогенетического лечения туберозного склероза. Ингибиторы пути

сигнальной передачи mTOR показывают свою высокую эффективность в качестве препаратов патогенетической терапии туберозного склероза, и в настоящее время являются единственным медикаментозным методом лечения, направленным на причину заболевания и воздействующим сразу на все его клинические проявления.

Заключение

Рассмотрев медицинскую литературу на данную тему можно сказать, что несмотря на невысокую частоту встречаемости туберозного склероза (болезни Бурневилля — Прингла) в популяции, тяжелая инвалидизация и отсутствие эффективных средств лечения придают данной проблеме исключительную актуальность. 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 (семейными врачами), 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 УЗИ органов брюшной полости, почек.

Список литературы

1. Скрипкин Ю. К., Бутов Ю. С., Иванов О. Л. Дерматовенерология. Национальное руководство //М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2013.
2. Дорофеева М. Ю., Пивоварова, А. М., Перминов, В. С. и др. Туберозный склероз //Российский медицинский журнал. – 2004. – №. 3. – С. 52-52.
3. Куклин И. А., Кеникфест, Ю. В., Волкова, Н. В. и др. Болезнь Прингла—Бурневилля: диагностика на стыке дисциплин //Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2010. – Т. 4. – №. 4. – С. 55-62.
4. Шелковский В. И., Студеникин В. М., Маслова О. И. Туберозный склероз: особенности клинических проявлений, диагностики и терапии у детей //Вопросы современной педиатрии. – 2003. – Т. 2. – №. 6. – С. 46-52.
5. Туберозный склероз / Под ред. М.Ю. Дорофеевой – М.: Практическая медицина, 2012. – 240 с.