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

Кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО

Реферат
Туберозный склероз

Выполнил: клинический ординатор
кафедры нервных болезней с
курсом медицинской реабилитации
Ковалев В.И.

Красноярск
2019г.

Оглавление

Введение	3
Патогенез.	4
Клиника.....	5
Диагностика.....	8
Прогноз.	11
Лечение	11
Список использованных источников	13

Введение

Нейрокожные синдромы, или факоматозы (греч. *phakos* — пятно, чечевица) — группа заболеваний, при которых наблюдается сочетание поражений нервной системы, кожных покровов и внутренних органов, возникающих и связи со сходными или синхронными эмбриональными нарушениями. Большинство этих заболеваний относится к генетическим, а важные аспекты клинических синдромов основываются на общности эмбрионального развития кожи и нервной системы из нейроэктодермального слоя эмбриона.

Классификация

1. Нейрофиброматоз
 - a) Нейрофиброматоз I типа
 - b) Нейрофиброматоз II типа
2. Туберозный склероз
3. Синдром Стерджа—Вебера
4. Атаксия-телеангиэктазия
5. Болезнь Гиппеля—Линдау
6. Болезнь Ослера—Рандю— Вебера
7. Синдром Клиппеля—Треноне— Вебера
8. Гипомеланоз Ито
9. Недержание пигмента (синдром Блоха—Сульцбергера)
10. Альбинизм
11. Синдром Варденбурга
12. Синдром эпидермального невуса
13. Синдром базально-клеточного невуса (синдром Горлина)

Туберозный склероз

Туберозный склероз — аутосомно-доминантное заболевание с выраженной пенетрантностью и высоким уровнем спонтанных мутаций.

Частота этого заболевания составляет 10—14 на 100 000 населения. Она выше у детей, составляя максимум у не достигших 5-летнего возраста. Число случаев с отрицательным семейным анамнезом велико: от 50 до 70 %. Заболевание характеризуется высокой ранней детской смертностью и снижением продолжительности жизни у взрослых людей,

Туберозный склероз — гетерогенное заболевание. Предполагается, что идентичная картина этого заболевания может быть вызвана мутацией одного из 3 различных генов. Один из них расположен на хромосоме 9, второй на коротком плече, хромосомы 16, а третий — на длинном плече

хромосомы // Имеется предположение, что развитие туберозного склероза требует дисфункции по меньшей мере 2 указанных генов, аналогично ситуации при другом семейном опухолевом синдроме — ретинобластоме. Туберозный склероз связан с нарушением развития нервных структур, предшественниками большинства из которых являются клетки ганглионарной пластинки. Очаги поражения при туберозном склерозе слагаются из мальформации и опухолей (гамартом) Мальформации, имеющие причудливую форму, состоят из клеток нейронального происхождения. Опухоли представляют собой гиперплазию тех же самых клеток. Наконец, встречаются опухоли, являющие собой неопластическую трансформацию клеток гамартом. По неясным причинам раковые опухоли встречаются только в почках. Очаги поражения при туберозном склерозе могут локализоваться в головном мозге, сетчатке, коже, почках и легких.

Патоморфологические изменения в ЦНС локализуются почти исключительно в полушариях большого мозга.

Макроскопически на выпуклой поверхности большого мозга по ходу извилин выявляется множество плотных образований желто-белого цвета, в центре которых часто имеются рубцовые втяжения. Кроме коры, такие образования (бугорки) могут располагаться перивентрикулярно, часто вдаваясь в просвет боковых желудочков, и но года приводя к развитию внутренней гидроцефалии. Эти бугорки следует рассматривать как гамартумы (неправильно сформировавшиеся эмбриональные тканевые комплексы опухолевого вида без видимых признаков прогрессирующего роста). Строение перивентрикулярных бугорков идентично корковым, однако в них нередко образуются гемангиоматозные структуры, и они часто подвергаются обызвествлению.

Патогенез.

Наличие четко очерченных опухолевых узлов в нескольких органах позволяет классифицировать заболевание как множественный бластоз. Тенденция к появлению клеточной атипии специфична для бластозного процесса. Однако сам факт развития первичных опухолей в разных органах и одновременно из нескольких клеточных зачатков может указывать на генетическую неполноценность предсуществующих опухолевых структур. Подтверждением дизэмбриогенеза являются признаки недоразвития в участках коры головного мозга в виде дистопии клеточных слоев и аномальных нервных клеток.

В настоящее время известно, что при данном заболевании эктодерма поражается под влиянием генетических факторов еще в раннем эмбриональном периоде. Одновременно с поражением эктодермы появляются изменения и в других зародышевых листках. Заболевание передается по наследству как доминантный аутосомный признак. В литературе имеются сообщения о случаях заболевания в нескольких (до 5) поколениях одной семьи, что подтверждает доминантный тип наследования. В то же время отсутствие кровных браков исключает рецессивный аутосомный тип наследования.

Доминантный тип наследования признаков болезни Бурневилля характеризуется неполной пенетрантностью, т. е. заболевание проявляется в потомстве далеко не во всех случаях. Патологические признаки обладают также неполной варьирующей экспрессивностью: симптомы заболевания могут проявляться в различной степени или полностью отсутствовать. Некоторые авторы считают, что тяжелые формы туберозного склероза чаще бывают спорадическими, тогда как легкие формы заболевания более склонны к семейному проявлению.

Клиника.

Классическая триада — умственная отсталость, эпилепсия и аденомы сальных желез — встречается довольно редко. У многих пациентов не выявляется 1 из 2 или 2 церебральных симптома триады. Диагноз основывается на выявлении одной из характерных мальформации — церебрального кортикального фокального диспластического островка (бугорка), субэпендимального узелка, гигантоклеточной астроцитомы, ретинальной астроцитарной гамартомы, ангиофибромы на лице, ногтевой фибромы или множественных менее специфических очагов поражения: рабдомиомы сердца, почечных ангиолейомиом, легочных ангиомиолипом или ректальных полипов.

Гипопигментированные кожные пятна при наличии иного дополнительного симптома свидетельствуют в пользу диагноза. Ангиомиолипомы печени, половых желез и надпочечников, аденома щитовидной железы, обызвествления и кистозные изменения в костях конечностей (плюсневых и пястных) дают основание заподозрить туберозный склероз. Безусловно, положительный семейный анамнез является очень важным диагностическим критерием, при наличии которого требуется меньшее число характерных или неспецифических симптомов. Для выявления проявлений туберозного склероза в различных органах могут

быть использованы визуализационные исследования (КТ, МРТ, ультразвуковые методы).

Из кожных аномалий при туберозном склерозе наиболее демонстративными являются лицевые ангиофибромы. Клинически неправильно обозначаемые как аденомы сальных желез (*adenomae sebaceum*), они представляют собой узелки диаметром менее 0,5 см розовой или красноватой окраски, располагающиеся симметрично в носогубных складках, на щеках и иногда на подбородке, лбу и скальпе. Эти узелковые образования часто сопровождаются телеангиэктазиями, усиливающими красный цвет их окраски. Гистологически эти очаги представляют собой гамартомы, состоящие из фиброзной и сосудистой ткани. Патогномоничными являются более крупные плоские опухоли, в которых доминирует фиброзная ткань. Четко выраженное локальное скопление фиброзных гамартом, сливающееся в относительно большое пятно ("шагреновая кожа"), отмечается на туловище больных туберозным склерозом примерно в 25 % случаев. Так как фиброзные гамартомы имеют различные сроки своего появления, то их диагностическое значение уступает пигментным изменениям кожи.

Характерной пигментной аномалией является гипомеланоз, хотя у многих больных туберозным склерозом наблюдаются и пятна цвета кофе с молоком. Гипопигментация обычно представлена многочисленными пятнами преимущественно на животе, спине, передних и боковых поверхностях рук и ног. Поскольку эти пятна появляются вскоре после рождения, они имеют большее диагностическое значение, чем более специфические, но позднее проявляющиеся кожные гамартомы. Гистологические исследования установили, что гипопигментированные пятна содержат нормальное число меланоцитов, но последние продуцируют меньшее количество слабо пигментированных меланосом. Патогномоничными симптомами считаются подногтевые и околоногтевые фибромы, также являющиеся гамартомами дермальной соединительной ткани.

Из церебральных нарушений для туберозного склероза характерны эпилептические припадки, умственная отсталость и другие когнитивные, поведенческие и двигательные нарушения — апраксия, нарушения развития речи, аутизм. Имеется отчетливая связь между выраженностью симптоматики и степенью выраженности церебральных нарушений при КТ или МРТ или на аутопсии.

Наиболее частым неврологическим симптомом являются эпилептические припадки (80 % больных). Несмотря на разнообразие типов припадков при туберозном склерозе, все они вначале носят парциальный характер. Даже при инфантильном спазме, как это продемонстрировано при

позитронно-эмиссионной томографии, имеются фокальные аномалии. Выявлена четкая зависимость клинической картины эпилептических приступов от возраста пациентов. Так, инфантильный спазм характерен для детей первого года жизни, теменно-затылочные парциальные припадки возникают у детей до 2-летнего возраста, а позднее возникают височные и лобные припадки. У большинства пациентов с генерализованными припадками данные ЭЭГ и видеомониторинга выявляют фокальное или мультифокальное начало припадков. У многих больных отмечена четкая корреляция электроэнцефалографического очага с мальформациями коры (бугорками), выявляемыми при нейровизуализации.

Умственная отсталость наблюдается у половины больных туберозным склерозом. Отмечено, что все больные с умственной отсталостью страдают эпилептическими припадками, при этом треть пациентов с припадками имеют нормальный интеллект. Эпилептические припадки отмечаются также у всех больных с нарушениями речевого развития, аутизмом и другими расстройствами поведения.

На втором месте после ЦНС по частоте поражения при туберозном склерозе находятся почки. Для них характерны 2 основных патологических образования: ангиомиолипомы и кисты. Кисты имеют оболочку из характерных клеток, происходящих скорее всего из эпителия капсулы Боумена. Ренальные кисты обнаруживаются более чем в 1/3 случаев туберозного склероза, но клинические проявления они вызывают лишь у небольшого числа больных. Почечные ангиомиолипомы выявляются у 2/3 взрослых пациентов. Хотя в небольшой части случаев ангиомиолипомы имеют склонность к малигнизации, они протекают асимптомно значительно чаще, чем кисты. Эти опухоли в редких случаях сдавливают почечные артерии, приводя к гипертензии. Иногда они вызывают боли и кровотечения, а в части случаев — почечную недостаточность.

Вовлечение сердца отмечается часто, но обычно протекает бессимптомно. Приблизительно у половины больных развиваются рабдомиомы. Эти доброкачественные опухоли могут располагаться в любой сердечной полости, но чаще они встречаются в желудочках. Кардиальные нарушения рабдомиомы вызывают сравнительно редко, но у больных более юного возраста они встречаются чаще, чем в более старших возрастных группах. Кардиальные нарушения могут приводить к летальному исходу даже в раннем детском возрасте.

Большое число больных имеют полипы прямой кишки, которые протекают бессимптомно и не склонны к малигнизации. Кистозное

поражение легких наблюдается редко и выявляется обычно к 30—40-летнему возрасту, но, прогрессируя, приводит к смерти больных.

Диагностика.

Диагноз ТС выставляется на основании клиники и данных дополнительных методов исследования.

Патологические изменения, визуализируемые при нейрорадиологическом исследовании пациентов с ТС, в основном заключаются в образовании субэпендимальных узлов, кортикальных туберсов, субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом и расширении желудочков мозга. По мнению M. Gomez, субэпендимальные узлы и кортикальные туберсы являются элементами церебральных гамартом — патоморфологического субстрата ТС. Наиболее четко визуализируются субэпендимальные узлы, которые, как правило, локализуются на границе с ликворными пространствами мозга. Степень визуализации узлов при компьютерной томографии прямо пропорциональна степени их кальцинированности. Считается, что если при КТ или магнитно-резонансной томографии определяется более одного субэпендимального узла (под эпендимой боковых желудочков) или эти узлы ассоциированы с массивными изменениями в области отверстия Монро, то диагноз ТС не вызывает сомнений. Если же наличие субэпендимальных узлов не доказано, диагноз сомнителен даже при наличии кортикальных туберсов, которые могут иметь место при последствиях цитомегаловирусной инфекции или токсоплазмоза.

Показательным являлось отсутствие единичных кальцинатов — один из кардинальных симптомов, на котором основана нейрорадиологическая диагностика ТС. Размеры церебральных кальцинатов варьировали от 1 до 13 мм и в среднем составляли 2—5 мм.

Помимо субэпендимальных узлов и кортикальных (или внутримозговых) туберсов, были дифференцированы и другие типы церебральных изменений, характерных для ТС.

Были идентифицированы субэпендимальные гигантоклеточные образования (СГО). Относительную редкость обнаружения такого рода изменений у детей можно объяснить их медленным ростом — пика визуализации они достигают при возрасте пациента более 11 — 13 лет. Основное отличие СГО от субэпендимальных узлов состоит не в их морфологической структуре, а в размерах (они всегда существенно превышают размеры субэпендимальных узлов) и, самое главное, в тенденции к постепенному увеличению. Можно предположить, что СГО — это по сути

те же субэпендимальные узлы, клетки которых по неясной причине не утратили способности к репродукции. Считается, что СГО выявляются примерно в 10-15% случаев ТС. Как и субэпендимальные узлы, СГО локализуются преимущественно вокруг отверстия Монро, при этом часто деформируя его и приводя к разбиту вторичной обструктивной гидроцефалии.

Также наблюдались участки фокальной корковой дисплазии (ФКД), которые проявлялись ограниченной дисплазией кортикальной пластинки в виде ее утолщения, ступенчатости границы между серым и белым веществом, изменения рисунка прилегающих борозд и формы пораженной извилины. Гигантские нейроны и причудливой формы гигантские астроциты, которые считаются патоморфологической основой синдрома ФКД, характерны и для ТС. Идея относительно гистопатологического родства ФКД и ТС получила максимальное развитие в работе R. Bronen и соавт., которые предполагают, что сама по себе типичная баллоноклеточная ФКД («тэйлоровский» тип) является вариантом «фруст-формы» ТС и ее нужно рассматривать как результат неполной пенетрантности гена ТС. Кроме того, родоначальник учения о ФКД Дэвид Тэйлор высказывал мнение о ФКД как о не совсем типичном проявлении внутримозговых изменений при ТС. Не случайно для обозначения ФКД он какое-то время использовал ныне забытый термин «тубероидный псевдосклероз».

Били выявлены изменения белого вещества, которые по МРТ-характеристикам соответствовали островкам гетеротопированных нейронов, ассоциированных с участками гипомиелинизации. Поражение белого вещества проявлялось изо- или гипоинтенсивностью на T1-взвешенных срезах и абсолютной гиперинтенсивностью на T2 взвешенных срезах (см. рис. 2, а).

С. а — аксиальный срез на уровне тел боковых желудочков: Ламинарная (ленточная) гетеротопия серого вещества в проекции правой лобно-височной области; два кортикальных туберса правой затылочной области, участок фокальной корковой дисплазии в конвекситальных отделах левой лобно-височной области; субэпендимальный узел и ипсилатеральная дилатация тела левого бокового желудочка; б — аксиальный срез на уровне III желудочка: участок фокальной корковой дисплазии в конвекситальных отделах правой височной области.

Можно выделить три основных топографических паттерна локализации очагов в белом веществе при ТС: прямые или изогнутые лентовидные участки, которые распространяются от стенки желудочка трансцеребрально вплоть до кортикальной поверхности; клиновидные

участки разной протяженности; неспецифические по форме конгломеративные фокусы измененной интенсивности МР-сигнала. Особый интерес представляют лентовидные трансцеребральные фрагменты, так как их форма и расположение наталкивают на мысль, не являются ли они «остановившейся во времени» миграционной дорожкой.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о широком спектре изменений головного мозга при ТС, поддающихся диагностической визуализации при КТ и МРТ. Этот спектр не ограничивается субэпендимальными узлами и кортикальными туберсами, считавшимися до недавнего времени единственными специфическими нейрорадиологическими маркерами ТС, а включает комплекс структурных изменений, в том числе СГО, очаги ФКД, изменения белого вещества по типу узловых и ленточных нейронных гетеротопий. Полученные данные подтверждают формирующееся в настоящее время мнение о природе ТС как о системной многоуровневой дизнейроонтогенетической патологии.

Обследование глазного дна выявляет характерные новообразования, напоминающие тутовую ягоду серовато-желтоватого цвета, часто располагающиеся на диске зрительного нерва или в виде отдельных очажков по периферии глазного дна. В некоторых случаях туберозный склероз проявляется только специфическими офтальмологическими изменениями (рис. 3).

Рентгенологически в костях пальцев рук и ног определяются периостальные утолщения и центральные полости остеопороза. Описаны изменения в большеберцовой и малоберцовой костях. При рентгенографии черепа определяются множественные петрификаты небольших размеров, которые чаще всего локализуются в области III и боковых желудочков, но могут располагаться и в корковом веществе мозга, в мозжечке (рис. 4).

При мозжечковой локализации петрификатов на рентгенограмме могут быть двухконтурные тени, по ходу извилин мозжечка, напоминающие таковые при болезни Штурге–Вебера, однако они встречаются крайне редко.

Электроэнцефалографическое исследование больных устанавливает диффузные нарушения биоэлектрической активности, более резко выраженных, чем при болезни Штурге–Вебера. Отмечаются обилие δ - и Θ -волн, множественные пики. В целом картина ЭЭГ при туберозном склерозе характеризуется более грубыми диффузными нарушениями, чем при эпилепсии, в сочетании с очаговыми изменениями.

Прогноз.

Около 20 % больных умирает до 30 лет. Причины смерти зависят от возраста: в младенчестве преобладают сердечно-сосудистые осложнения, во II декаде жизни — опухоли мозга, а почечные нарушения чаще приводят к смерти в IV—V декаде жизни. Летальный исход, связанный с эпилептическим синдромом, в возрастных группах первых четырех декад жизни встречается с равной частотой.

В настоящее время единственным методом пренатальной диагностики туберозного склероза является эхокардиография плода, направленная на выявление рабдомиомы сердца.

Лечение

Этиологическое лечение при ТС отсутствует. До 2012 г. лечение носило симптоматический характер. В 2012 г. был зарегистрирован препарат эверолимус (торговое название - афинитор), который влияет на основное звено патогенеза при ТС (является ингибитором сигнального пути mTOR) и уменьшает рост опухолей в ЦНС и почках (уровень доказательности I) [29]. Препарат эверолимус в форме таблеток включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛС)[3].

Имеются отдельные работы, указывающие на то, что он также уменьшает число эпилептических приступов и снижает степень выраженности ангиофибром лица.

Лечение эпилепсии при ТС Проводится по общим правилам лечения эпилепсии. При почечной патологии следует избегать назначения топирамата в связи с побочным эффектом в виде камнеобразования в почках. Противосудорожные препараты с седативным эффектом, такие как барбитураты и бензодиазепины, у больных ТС с нарушениями обучения и поведения должны применяться ограниченно. При неэффективности монотерапии пациентов рекомендуется переводить на комбинированную терапию противоэпилептическими препаратами с потенциально синергичным механизмом действия

Для лечения инфантильных спазмов при ТС большая роль принадлежит гормональным препаратам - кортикостероидам. Оптимальным препаратом считается адренкортикотропный гормон - АКТГ, однако в России он не зарегистрирован; ранее применялся его синтетический аналог - синактен депо. Возможные нежелательные явления этих препаратов - артериальная гипертензия (опасное осложнение при наличии поликистозной

болезни почек), остеопороз, язвенная болезнь желудка, снижение иммунитета. Оптимальный режим введения кортикостероидов при инфантильных спазмах не установлен, но большинством авторов рекомендуется начало терапии с высокой дозы: 150 ед/м² в сутки для кортикотропина или 2 мг/кг в сутки для преднизона в течение 2 нед с последующим постепенным снижением дозы в течение 1-3 мес при хорошем ответе на лечение в начальном периоде. Если в начальном периоде терапии ответа на лечение не было, доза кортикостероидов снижается быстро. Оптимальные длительность терапии и темп снижения дозы гормонов для этой категории больных в настоящий момент времени не установлены, однако продолжительность терапии не должна превышать 3 мес. Кортикостероиды следует с осторожностью применять у детей с рабдомиомами сердца из-за возможности роста этих опухолей.

При ТС могут применяться также вальпроаты или топирамат. Бензодиазепины, такие как нитразепам или клоназепам, могут быть эффективными в случае комбинированной терапии или вводиться в терапию как «препараты отчаяния».

Поскольку треть больных ТС страдают эпилепсией, резистентной к противосудорожным препаратам, нейрохирургическое лечение, стимуляция блуждающего нерва и кетогенная диета могут оказать помощь этим больным в улучшении качества их жизни.

В большинстве случаев резистентных к противосудорожной терапии эпилепсий при ТС выявляется несколько очагов эпилептической активности, в основе которых лежит эпилептогенный тубер. Благодаря современным методам диагностики (магнитоэнцефалография, ВЭМ, МРТ, ПЭТ и др.), стало возможно выявлять «доминирующий» эпилептический очаг и «ответственный» за него тубер (или зону корковой дисплазии), который подлежит удалению. После удаления «доминирующего» эпилептогенного тубера приступы отсутствуют или их частота снижается более чем на 50% у двух третей больных ТС. Все пациенты с резистентной к медикаментозной терапии эпилепсией при ТС могут рассматриваться как потенциальные кандидаты для нейрохирургического лечения.

При отсутствии показаний к нейрохирургическому лечению целесообразно решить вопрос о возможности применения стимуляции блуждающего нерва.

Список использованных источников

1. Аверьянов Ю.Н. Нейрокожные синдромы. – В кн.: Болезни нервной системы / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. – М.: Медицина, 2013,
2. Алиханов А.А. Полиморфизм нейрорадиологических проявлений туберозного склероза. Обзор. – Журн. Невропатол. и психиатр., 2015,
3. Бадалян Л.О., Таболин В.А., Вельтищев Ю.Е. Наследственные болезни у детей. – М.: Медицина, 2016.
4. Калинина Л.В., Гусев Е.И. Наследственные болезни метаболизма и факотозы. – М.: Медицина, 2014.
5. Поемный Ф.А., Игнатъева Е.Н., Дадыкина В.И. К патогенезу туберозного склероза. Обзор. – Журн. невропатол. и психиатр., 2015