

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-4-49-54>

Синдром туберозного склероза: типичный случай редкого заболевания

Охлопков В. А., Зыкова Е. А.*, Правдина О. В.

Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации
644099, Российская Федерация, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

Статья посвящена редкому наследственному заболеванию из группы факоматозов с аутосомно-доминантным типом наследования — туберозному склерозу. Рассмотрены вопросы распространенности заболевания, вариабельности клинической картины, своевременности постановки клинического диагноза. Особое внимание уделяется кожным проявлениям и их дифференциальной диагностике. Описан клинический случай данного заболевания.

Ключевые слова: **болезнь Прингла — Бурневилля, туберозный склероз, лечение**

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Охлопков В. А., Зыкова Е. А., Правдина О. В. Синдром туберозного склероза: типичный случай редкого заболевания. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(4):49–54. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-4-49-54>



Tuberous sclerosis syndrome: a typical case of a rare disease

Vitaly A. Okhlopkov, Elena A. Zykova*, Olga V. Pravdina

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
Lenina str., 12, Omsk, 644099, Russian Federation

The article is devoted to a rare hereditary disease from the group of phakomatoses with an autosomal dominant type of inheritance — Pringle — Burnevill disease. The questions of the prevalence of the disease, the variability of the clinical picture, the timeliness of the clinical diagnosis are considered. Particular attention is paid to skin manifestations and their differential diagnosis. A clinical case of this disease is described.

Keywords: Pringle — Burneville disease, tuberous sclerosis, treatment

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Okhlopkov V. A. , Zykova E. A., Pravdina O. V. Tuberous sclerosis syndrome: a typical case of a rare disease. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(4):49–54. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-4-49-54>

■ Туберозный склероз (болезнь Прингла — Бурневилля) — наследственное нейрокутанное заболевание, проявляющееся появлением образований типа гамартом во многих органах, в частности в коже, головном мозге, глазах, почках, сердце [1]. Частота встречаемости от 1:20 000 до 1:100 000 [2]. Французский невролог Desire-Magloire Bourneville предложил термин «туберозный склероз», когда описал мозговые повреждения, найденные на патологоанатомическом вскрытии трупа 15-летнего пациента, в анамнезе которого отмечались эпилептические приступы с младенчества, умственная отсталость и центральный гемипарез. Приблизительно две трети случаев туберозного склероза имеют спорадический характер, то есть не имеют отягощенного семейного анамнеза. Наблюдаемые семейные случаи имеют аутосомно-доминантный тип наследования. Учеными-генетиками проведено множество работ по исследованию и изучению двух причинных генов: гена TSC1, расположенного на хромосоме 9q34, и гена TSC2, расположенного на 16p13, что, в свою очередь, значительно ускорило понимание молекулярного патогенеза заболевания [3]. Белки, кодируемые генами TSC1 и TSC2, называются гамартин и туберин соответственно. При анализе многочисленных молекулярных исследований было выявлено, что при наследственных случаях заболевания частота мутаций генов TSC1 и TSC2 составила 50 % для каждого гена [4]. В спорадических случаях заболевания для гена TSC1 мутации найдены у 10–15 % пациентов, а для гена TSC2 мутации найдены в 70 % случаях [5]. При объединении спорадических и семейных случаев заболевания мутации генов были найдены у 75–90 % пациентов [6]. Отсутствие мутаций показано у 10–25 % пациентов, что объясняется больше ограничением чувствительности доступных методов ДНК-типирования к обнаружению мутаций, чем существованием других патологических генов [7]. Проведенные клинические исследования показали, что мутации в гене TSC1 клинически проявляются более мягким течением заболевания, а при мутации в гене TSC2 клинические проявления более тяжелые и сложнее поддаются терапии [8]. Заболеванию подвержены все расы. Приблизительно две трети случаев туберозного склероза имеют спорадический характер, то есть не имеют отягощенного семейного анамнеза. Наблюдаемые семейные случаи имеют аутосомно-доминантный тип наследования [9]. Обнаружена повышенная чувствительность клеток больных туберозным склерозом к ионизирующей радиации, что может свидетельствовать о возможном дефекте в системе репарации ДНК [10]. Выделяют 4 клинических формы заболевания: классическую, психоневрологическую, кожную и ликворную [11]. Классическая форма характеризуется триадой Фохта (эпилепсия, умственная отсталость, аденома сальных желез симметричная Прингла). Психоневрологическая форма, обусловленная разрастанием нейроглии, проявляется умственной отсталостью, эпилепсией, спастическими параличами, психопатией [12]. При ликворной форме превалирует ликворная гипертензия. Дерматологическая форма отличается преобладанием кожной симптоматики, хотя поражение кожи очень характерно для туберозного склероза и отмечается в 96 % случаев [13]. Наиболее часто выделяют поражение кожи типа симметричной аденомы сальных желез Прингла, околоногтевых фибром (опухолей

Кознена), шагреновых бляшек, гипопигментированных пятен. Аденома сальных желез типа Прингла наиболее типична для этого заболевания и чаще появляется у детей от 3 до 10 лет (редко с рождения), но становится особенно заметной в пубертатном периоде [14]. Она представляет собой множественные мелкие, округлые, плотноватые или мягкие красно-коричневые узелки с гладкой поверхностью, размером до 10 мм, локализующиеся в области нососщечных складок, щек, подбородка [15]. Околоногтевые фибромы (опухолы Кознена) чаще развиваются в постпубертатном периоде и представляют собой лентикулярную папулу или узел цвета кожи, надвигающиеся на ногтевую пластинку с ногтевых валиков. Изменения кожи в крестцово-копчиковой области, получившие название шагреновых бляшек, представляют собой соединительнотканые (фиброзные) невусы в виде плоских, мягких, цвета кожи бляшкоподобных образований с поверхностью типа апельсиновой корки или бульжной мостовой размером до 10 см, слегка пигментированные или цвета кожи, расположенные на спине, ягодицах [16]. Гипопигментированные оvoidные пятна типа белых листьев длиной до 3–4 см, белые пятна-конфетти, пятна-отпечатки (многоугольные, похожие на большой палец) относятся к наиболее ранним проявлениям туберозного склероза, они могут быть выявлены даже у новорожденного с помощью лампы Вуда. Гипопигментированные пятна расположены чаще на лице, туловище. Изменения костей проявляются утолщением коркового слоя и уменьшением костномозгового канала длинных и коротких трубчатых костей с гиперостозами и гипоплазией костей стоп и кистей, кистами фаланг. Изменения нервной системы (умственная отсталость, эпилепсия) появляются в раннем детском возрасте. В 50 % случаев выявляют опухолевые поражения сердца, почек и др., которые могут быть диагностированы даже в пренатальном периоде с помощью эхокардиографии и других методов [17]. Характерна церебральная кальцификация и туберозные узелки в коре головного мозга и субэпендимальных зонах, факоматоз сетчатки глаз, кисты почек.

■ Диагноз основывается на результатах клинико-лабораторных методов исследования, заключения психиатра, гистологического исследования кожи.

Туберозный склероз — тяжелое наследственное заболевание, имеющее склонность к прогрессированию. Прогноз неблагоприятный в большинстве случаев и зависит от тяжести поражения внутренних органов. Многие пациенты требуют постоянного ухода в связи с умственной отсталостью, а эпилепсия с трудом поддается лечению. При тяжелой форме заболевания 30 % больных не доживают до 5 лет; 50–75 % умирают в детском и подростковом возрасте [18]. Лечение данного заболевания симптоматическое. Объем и вид проводимой терапии определяется топикой и тяжестью поражения различных органов и систем. Дерматологическая коррекция предусматривает удаление аденомы сальных желез и опухолей Кознена с помощью кюретажа, химических пилингов, дермабразии, криодеструкции, диатермокоагуляции, фотодинамической терапии и лазерных технологий [19]. К последним, по данным литературы, относятся сосудистый лазер (КТП — 532 нм), импульсный лазер на красителе (PDL — 585 нм), а также углекислотный (10600 нм) и эрбиевый лазеры (1550 нм) [20]. Для определения

Таблица 1. Диагностические критерии туберозного склероза, разработанные Northrup H., Krueger D.A. на международной конференции в 2012 году
Table 1. Diagnostic criteria for tuberous sclerosis, developed by Northrup H., Krueger D.A. and presented at an international conference in 2012

A. Генетические диагностические критерии. Установлены генетические мутации белков TSC1 и TSC2, что важно учитывать в постановке диагноза заболевания.

B. Клинические диагностические критерии.

A. Genetic diagnostic criteria. TSC1 and TSC2 protein genetic mutations have been established, which is important to take into account in the diagnosis of the disease.

B. Clinical diagnostic criteria.

Основные критерии	Дополнительные критерии
1. Гипопигментированные пятна (≥3, диаметр не менее 5 мм)	1. Симптом «конфетти»
2. Фиброзные бляшки (более 3)	2. Множественный кариес зубов
3. Нижнечелюстная фиброма	3. Фиброма языка
4. Шагреновая кожа	4. Бесцветное пятно на сетчатке глаз
5. Множественные гамартомы сетчатки	5. Множественные кисты почек
6. Корковая дисплазия	6. Внематочная гамартома
7. Субэпидимальные узлы	
8. Субэпидимальные гигантские клеточные астроцитомы	
9. Рабдомиома сердца	
10. Лимфангиомиоматоз	
11. Ангиолипомиома почек (более 2)	

Заключительный диагноз устанавливается при наличии двух основных критериев или 1–2 дополнительных критериев.

Вероятный диагноз устанавливается при наличии одного основного критерия или 2 и более дополнительных критериев.

The final diagnosis is established when two main criteria or 1–2 additional criteria are present.

A probable diagnosis is established when one main criterion or 2 or more additional criteria are present.

риска наследования больные направляются на медико-генетическое консультирование.

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Больная Л. 1978 года рождения поступила на стационарное лечение в дерматологическое отделение БУЗ ОО «ККВД» 25.03.2017 г. с жалобами на высыпания на коже лица, сопровождающиеся интенсивным зудом. Пациентка считает себя больной с 14-летнего возраста, когда на фоне отморожения кожи лица появились высыпания в области лба, сопровождающиеся выраженным зудом. Самостоятельно не лечилась. Постепенно патологический процесс распространился на кожу щек, крыльев носа, подбородка, губ. Впервые при обращении за медицинской помощью в 2015 году пациентка была направлена на стационарное лечение в дерматологическое отделение БУЗ ОО «ККВД» с диагнозом: фотодерматоз. Больная получила курс стационарного лечения с кратковременным клиническим эффектом. В 2016 году при госпитализации в дерматологическое отделение БУЗ ОО «ККВД» было проведено гистологическое исследование кожи и выставлен диагноз: синдром туберозного склероза.

Из анамнеза жизни: пациентка отмечает эпилептические припадки с 13-летнего возраста. При обращении в Омский диагностический центр пациентке

была проведена электроэнцефалография: выявлены диффузные изменения биоэлектрической активности нейронов головного мозга, умеренное снижение их функциональной активности. Фокальные изменения. Очаговое преобладание в диапазоне тета-ритма в височной доле слева.

Аллергологический и наследственный анамнез без особенностей. Образование неполное среднее, учится в специальной коррекционной школе-интернате. Вредные привычки отрицает.

Объективный осмотр: состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Телосложение правильное. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, ритм правильный. Пульс 76 уд. в мин. АД 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Периферических отеков и следов от внутривенных инъекций нет.

Локальный статус: патологический процесс локализован на лице, преимущественно в области щек, крыльев носа, носогубных складок, подбородка и губ, где расположены множественные, местами сливные, полушаровидные папулы размером от 1 до 8 мм в диаметре, красно-коричневого цвета, при пальпации — безболезненные, плотной консистенции, с четкими границами, с гладкой блестящей поверхностью. На коже лба они имеют вид единичных розово-красных папул, неправильной формы, размером от 5 × 7 мм до 1,0 × 1,5 см, с бугристой поверхностью, на 1–2 мм возвышающиеся над поверхностью кожи. На поверхности некоторых элементов имеются микроэрозии в стадии эпителизации, геморрагические корочки, единичные телеангиэктазии, линейные трещины, явления гиперкератоза (рис. 1–2).

Результаты лабораторных исследований

В клиническом анализе крови: железодефицитная анемия легкой степени.

В биохимическом анализе крови без патологии. Общий анализ мочи без патологических отклонений. После консультации терапевта установлен диагноз: железодефицитная анемия легкой степени тяжести. Хронический бронхит, вне обострения.

По результатам компьютерной томографии головного мозга были выявлены субэпидимарные кальцификаты и корковые туберсы в стенках боковых желудочков.

Пациентка была **осмотрена психиатром**, выставлен диагноз: криптогенная эпилепсия, локализованная форма, вторичные генерализованные тоникоклонические припадки, сложные парциальные припадки с псевдоабсансами.

Гистологическое исследование кожи от 26.03.2017: в эпидермисе определяются тонкостенные роговые кисты; в прилежащих верхних отделах дермы обилие тонкостенных капилляров, телеангиэктазии (расширенные капилляры, заполненные эритроцитами и выстланные зрелым эндотелием), диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация. Встретилась одна железа, заполненная базофильной жидкостью, и несколько волосных фолликулов. Описанный фрагмент дермы покрыт резко акантотичным многослойным плоским эпителием с глубокими акантотическими вросканиями, гиперкератозом и сохраненным вертикальным



Рис. 1–2. Фото пациентки Л., страдающей туберозным склерозом (до и после лечения)
Fig. 1–2. Photos of patient L., suffering from tuberous sclerosis (before and after treatment)

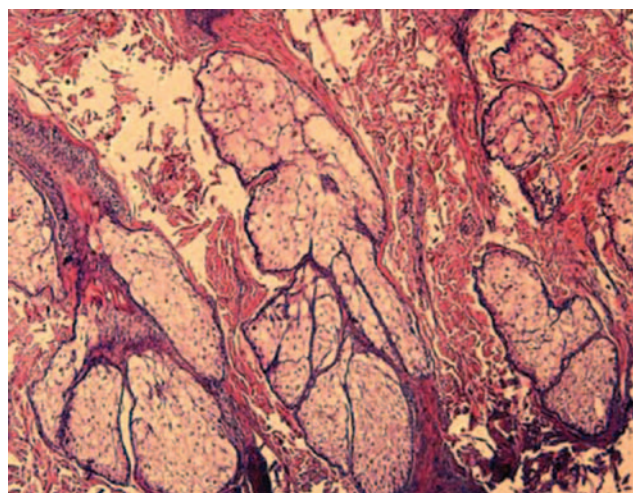
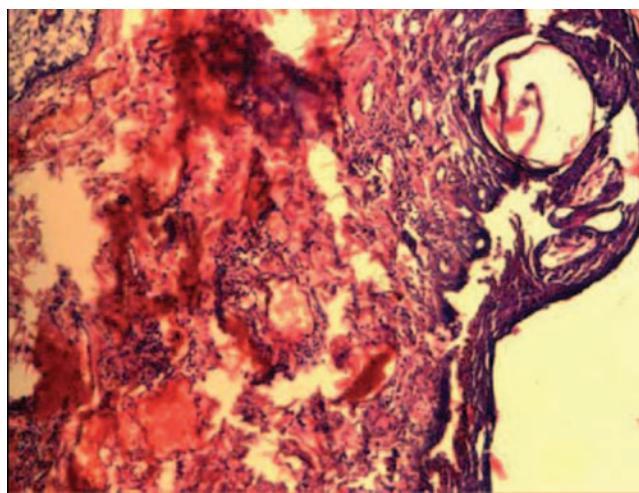


Рис. 3–4. Гистологическое исследование кожи пациентки Л., страдающей туберозным склерозом (до и после лечения)
Fig. 3–4. Skin histological examination of the patient L., suffering from tuberous sclerosis (before and after treatment)

анизоморфизмом. Имеется гипертрофия долек салъных желез, разделенных соединительнотканными перегородками (рис. 3–4).

На основании жалоб пациентки, анамнеза заболевания и жизни, объективного осмотра, заключения психиатра, результатов гистологического исследования кожи был выставлен клинический диагноз: туберозный склероз.

В клинике проведено следующее лечение: аевит 0,2 по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 12 дней, цетрин 0,01 по 1 таблетке вечером в течение 10 дней, тавегил 2,0 в/м в течение 10 дней, тиосульфат натрия 30 % — 10,0 в/в в течение 10 дней, цефтриаксон 1,0 2 раза в сутки в течение 7 дней. Наружное лечение: крем «Акридерм Гента» 2 раза в день в течение 12 дней, криомассаж 1 раз в день в течение 12 дней.

С 4 дня лечения пациентка отмечала уменьшение интенсивности кожного зуда. На 10 день лечения ми-

кроэрозии и трещины заэпителизовались, папулы побледнели и приблизились к уровню здоровой кожи (рис. 2). Пациентка была выписана с клиническим улучшением. Однако полного регресса высыпаний достичь не удалось.

Заключение

Трудности диагностики туберозного склероза связаны с выраженным клиническим полиморфизмом и возраст-зависимым дебютом симптомов. Пациенты с туберозным склерозом в течение жизни наблюдаются врачами практически всех специальностей, поэтому только информированность специалистов о характере и особенностях течения данного заболевания, а также согласованность их диагностических и лечебных мероприятий могут обеспечить выбор правильной тактики ведения больных. ■

Литература/References

1. Балязин В. А., Кравченко М. И., Фомина-Чертоусова Н. А. Нейрокожные синдромы: клиника, диагностика. М., Элиста: АПП «Джангар», 2011. [Balyazin V. A., Kravchenko M. I., Fomina-Chertousova N. A. Neuro-skin syndromes: a clinic, diagnostics. Moscow, Elista: APP "Dzhangar", 2011. (In Russ.)]
2. Бонифаци Э. А. Дифференциальная диагностика в детской дерматологии. М.: Бином, 2014. [Bonifaci E. A. Differential diagnosis in pediatric dermatology. Moscow: Binom, 2014. (In Russ.)]
3. Борк К. А. Болезни кожи. Диагностика и лечение. Атлас и руководство. М.: Медицинская литература, 2015. [Bork K. A. Skin Diseases. Diagnosis and treatment. Atlas and leadership. Moscow: Medical Literature, 2015. (In Russ.)]
4. Вольф К., Голдсмит Л. А. Дерматология Фицпатрика в клинической практике: Т. 2. М.: Бином, 2016:1448–1455. [Wolff K., Goldsmith L. A. Dermatology of Fitzpatrick in clinical practice: V. 2. Moscow: Binom, 2016:1448–1455. (In Russ.)]
5. Джонсон Р. А., Кэйн К. Ш. Детская дерматология. М.: Бином, 2012:225–229. [Johnson R. A., Caine K. Sh. Pediatric dermatology. Moscow: Binom, 2012:225–229. (In Russ.)]
6. Дорощева М. Ю. Туберозный склероз. М.: Практическая медицина, 2012. [Dorofeeva M. Yu. Tuberoses sclerosis. Moscow: Practical Medicine, 2012. (In Russ.)]
7. Евтушенко С. К., Голубева И. Н. Инфантильные спазмы и туберозный склероз. Здоровье ребенка. 2013;(3):27–33. [Yevtushenko S. K., Golubeva I. N. Infantile spasms and tuberous sclerosis. Child Health. 2013;(3):27–33. (In Russ.)]
8. Евтушенко С. К. Неврологические проявления нейрофакоматозов у детей. Неординарные (раритетные) синдромы и заболевания нервной системы у детей и взрослых. Донецк, 2012. [Evtushenko S. K. Neurological manifestations of neuro-phacomatosis in children. Unusual (rare) syndromes and diseases of the nervous system in children and adults. Donetsk, 2012. (In Russ.)]
9. Иллариошкин С. Н., Иванова-Смоленская И. А., Маркова Е. Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: МИА, 2011. [Illarioshkin S. N., Ivanova-Smolenskaya I. A., Markova E. D. DNA-diagnostics and genetic counseling in neurology. Moscow: MIA, 2011. (In Russ.)]
10. Кубанова А. А. Дифференциальная диагностика и лечение кожных болезней. М.: Медицинское информационное агентство, 2009. [Kubanova A. A. Differential diagnosis and treatment of skin diseases. Moscow: Medical information agency, 2009. (In Russ.)]
11. Романенко И. М., Кулага В. В., Афонин С. Л. Лечение кожных и венерических болезней: Руководство для врачей в двух томах. М.: Медицинское информационное агентство, 2015. [Romanenko I. M., Kulaga V. V., Afonin S. L. Treatment of skin and venereal diseases: a Guide for doctors in two volumes. Moscow: Medical information agency, 2015. (In Russ.)]
12. Скрипкин Ю. К., Бутов Ю. С., Иванов О. Л. Дерматовенерология. Национальное руководство. М.: Гэотар-Медиа, 2013. [Skripkin Yu. K., Butov Yu. S., Ivanov O. L. Dermatovenereology. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. (In Russ.)]
13. Хэбиф Т. П. Дерматология. Справочник по дифференциальной диагностике. М.: Медпресс-информ, 2014. [Habif T. P. Dermatology. Handbook of differential diagnostics. Moscow: Medpress-inform, 2014. (In Russ.)]
14. Cardis M. A., DeKlotz C. Cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex and the paediatrician's role. Arch Dis Child. 2017 Sep;102(9):858–863.
15. Curatolo P. Tuberous Sclerosis Complex: from basic science to clinical phenotypes. London: Mac Keith Press, 2010.
16. Inoki K., Corradetti M. N., Guan K. L. Dysregulation of the TSCmTOR pathway in human disease. Nat Genet. 2005;37:19–24.
17. Northrup H., Krueger D. A. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol. 2013;49:243–254.
18. Joinson C., O'Callaghan F. J., Osborne J. P., Martyn C., Harris T., Bolton P. F. Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex. Psychol Med. 2003;33:335–344.
19. O'Callaghan F. J., Harris T., Joinson C. et al. The relation of infantile spasms, tubers, and intelligence in tuberous sclerosis complex. Arch Dis Child. 2004;89:530–533.
20. Nelson C. P., Sanda M. G. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. J Urol. 2002;168:1315–1325.

Информация об авторах

Виталий Александрович Охлопков — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Омского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации

Елена Александровна Зыкова* — к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии Омского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: zyk.alena@mail.ru

Ольга Валерьевна Правдина — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Омского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about the authors

Vitaly A. Okhlopov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Elena A. Zyкова* — Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: zyk.alena@mail.ru

Olga V. Pravdina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation