

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

УДК: 616.831-004.4-053.2

Н.М. Казицька¹, Н.В. Дупленко²

МАНІФЕСТАЦІЯ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗУ (ХВОРОБИ БУРНЕВІЛЛЯ-ПРІНГЛА) У НОВОНАРОДЖЕНОЇ ДИТИНИ

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»¹,
Комунальний заклад «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері та дитини ім. проф. М.Ф. Руднева ДОР»²
(м. Дніпро, Україна)

Резюме. Туберозний склероз - рідке захворювання з маніфестацією повних клінічних ознак частіше на другому десятиріччі життя, а більш ранні прояви хвороби визначають її більш тяжкий перебіг захворювання та поганий прогноз. У статті наведено випадок власного клінічного спостереження діагностики хвороби Бурневілья-Прінгла базуючись на родинному анамнезі, антенатальних змінах та клінічних проявах у новонародженої дитини.

Ключові слова: туберозний склероз, новонароджений, дитина, діагностика.

Туберозний склероз (ТС) відноситься до факоматозів, в основі більшості яких лежить генетично обумовлений дефект ембріонального розвитку (мутація в одному з генів людини). Загальним для всіх факоматозів є пухлинні розростання у вигляді фібром, ангиом, телеангіоектазій, а також порушення пігментації шкіри. У той же час для кожного різновиду характерні свої специфічні симптоми.

ТС у середньому зустрічається з частотою у новонароджених від 1:6000 до 1:10000. Успадковується за аутосомно-домінантним типом. Більшість випадків захворювання (80%) є наслідком мутації *de novo*. Хвороба відрізняється експресивністю, що варіює з майже 100% пенетрантністю.

*Захворювання проявляє себе такими ознаками:
Зміни шкіри та її придатків:*

Гіпопігментовані (світлі) плями чисельністю від 3-4 до 100, які зустрічаються у 90% випадків і нерідко виявляються з народження або з'являються в перші три роки життя та є одним з маніфестних ознак захворювання. З віком спостерігається тенденція до збільшення їх числа. Гіпопігментні плями при ТС локалізуються переважно на тулубі і сідницях, а характерною їх особливістю є асиметричність розташування.

Знебарвлення пасм волосся, брів, вій.

Аденоми сальних залоз на обличчі (ангіофіброми) спостерігаються у 47 – 90% випадках. Це дрібні вузлики рожево-червонуватого кольору, розташовані в носогубних складках, на щоках у вигляді «крил метелика», є облігатними ознаками захворювання, з'являються після 4-х років життя.

Фіброзні ущільнення (гамартоми) невеликого розміру, що створюють ефект шорсткості при пальпації. Скупчення таких ділянок, які злегка виступають над поверхнею шкіри та нагадують свинячу шкуру («шагренева шкіра») або «помаранчеву кірку», з'являються частіше на другому десятиріччі життя, розмірами від 1 до 10 см.

Фіброзні бляшки є облігатною ознакою, зустрічаються у 25% випадків та з'являються на

першому році життя (один з перших симптомів захворювання), мають бежевий колір, шорсткі на дотик та дещо виступають над поверхнею шкіри;

М'які фіброзні утворення на ніжках, у формі мішечків, поодинокі або множинні зустрічаються у 30% хворих на ТС. Частіше локалізуються на шії, тулубі та кінцівках, а при їхньому скупченні мають вигляд «гусячої шкіри»;

Навколонігтьові фіброми (пухлини Коенена): тьмяні чисельні вузлики на пальцях, під нігтями (частіше на ногах) розмірами від маленьких та до 10 мм, з'являються після пубертатного періоду й частіше у жінок;

Ураження нервової системи клінічно проявляються епілептичними припадками, розумовою відсталістю різного ступеня виразності, порушенням поведінки, зміни в циклі «сон – неспанья».

Судорожні пароксизми — один з найбільш значущих симптомів — спостерігаються у 80–92% хворих та часто стають маніфестним проявом захворювання. Судоми одночасно можуть перебігати як синдром Веста (інфантильні спазми), синдром Леннокса-Гасто (одна з форм міоклонічно-астетичної форми епілепсії), але частіше це недорозвинуті спазми, соматорні напади, клінічні напади вторинного характеру. Епілептичні пароксизми при ТЗ нерідко резистентні до протисудомної терапії, можуть приводити до розвитку порушень інтелекту та поведінки. Р. Curatolo, 1994 було визначено, що серед факторів, детермінуючих резистентність до протисудомної терапії, найбільше значення мають: дебют у віці до 1 року, наявність декількох типів нападів, висока частота нападів, зміна характеру нападів з перебігом захворювання.

Розумова відсталість при ТЗ спостерігається в 48% випадків і варіює від помірного до глибокого ступеня.

Найбільш типовими ураженнями головного мозку при ТЗ є коркові тубери, субependімальні вузли і аномалії білої речовини мозку. Коркові тубери розрізняються за своїми розмірами (від декількох міліметрів до декількох сантиметрів), локалізацією, консистенцією та формою. Каль-

цифікація туберів відбувається в 54% випадків і збільшується з віком хворих. Субependимальні вузли зустрічаються в 95% випадків і виявляються як при комп'ютерному томографічних (КТ), так і при МРТ-дослідженнях мозку. Субependимальні вузли в більшості випадків множинні, прилеглі один до одного, локалізуються, як правило, в бічних стінках шлуночків, рідше — в стінках III і IV шлуночків мозку. По мірі росту дитини в субependимальних вузлах відбувається поступове відкладення кальцію. Субependимальні вузли нерідко трансформуються в гігантоклітинну астроцитому (у 10-15% хворих). Ці утворення маніфестують зазвичай між 5 і 10 роками життя, як правило, мають тенденцію до росту і завжди локалізуються у міжшлуночковому отворі. Ураження білої речовини головного мозку при ТЗ характеризується появою своєрідних острівців, що складаються з груп гетеротопічних кластерних клітин і розташовуються уздовж ліній, що з'єднують епендиму стінок шлуночків і тубери. У 10% хворих при ТЗ описані ураження мозочка.

Патологія внутрішніх органів: доброякісні пухлини серця і легенів, ангиоміоліптоми і кісти нирок, поліпи кишечника;

Рабдоміоми серця нерідко служать першою клінічною ознакою ТС поряд з гіпопігментними плямами. Рабдоміоми зустрічаються в 30-60 % випадків та виявляються частіше в осіб чоловічої статі (співвідношення 2:1). Найбільш висока частота рабдоміом серця при ТЗ спостерігається у новонароджених (у 21 з 23 дітей) і дітей грудного віку (у 11 з 33 дітей). Пухлини можуть бути у вигляді одного вузла або множинними. Ультразвукове дослідження дозволяє виявити пухлину серця ще пренатально, починаючи з 21 тижнів гестації. У всіх випадках внутрішньоутробної діагностики пухлини у новонародженого повинен бути виключений ТС, навіть при відсутності сімейного анамнезу. Зазвичай ці пухлини не порушують гемодинаміку та не мають вираженого інтрамурального зростання. Відомі випадки діагностики рабдоміоми при обстеженні новонароджених з приводу пароксизмальної тахікардії. При великих пухлинах може спостерігатися внутрішньоутробна смерть плода або діти народжуються передчасно з низькою оцінкою за шкалою Апгар, мають поширені набряки і виражений ціаноз. Помічено, що рабдоміоми серця, як правило, швидко збільшуються під час другої половини вагітності, в основному досягають максимальних величин до моменту народження, а потім поступово зменшуються в розмірах, а більшість з них зникають безслідно. Спонтанна регресія рабдоміом, як у розмірі, так і в числі, спостерігалася у дітей молодше 6 років. Після 6 років пухлини зазвичай не зникають, проте можуть зменшуватися в розмірі. При вивченні кардіологічних порушень при ТЗ дуже часто виявляються різні порушення ритму і провідності серця, які можуть призводити до раптової смерті. У періоді новонародженості рабдоміоми супроводжуються порушеннями ритму серця у 13 з 33 дітей (синдромом Вольфа-Паркінсона-Уайта і пароксизмальної тахікардією). У дітей старшого віку з ТС рідко можуть спостерігатися скороминуща блокада лівої ніжки пучка Гіса, псевдоше-

мічні зміни на електрокардіограмі.

Ураження органів дихання зустрічається у 1% хворих на ТС (частіше жінки). Легені втягуються в патологічний процес після 30 років. Найбільш типовим ураженням легень є кісти. Перші клінічні симптоми — це дихальна недостатність та рецидивуючий пневмоторакс.

Найбільш типовою патологією нирок при ТС є ангиоміоліптоми і кісти, які найчастіше бувають множинними і двосторонніми; однак зустрічаються і поодинокі кісти і ангиоміоліптоми з локалізацією тільки в одній нирці. Описані також судинні дисплазії і вади ниркової тканини, тубулоінтерстиціальний нефрит, мембранопроліферативний гломерулонефрит і нефрокальциноз. Як правило, ураження нирок маніфестує у 2-3-й декадах життя, однак клінічні симптоми можуть проявлятися і в більш ранні терміни. Вік виявлення кіст різний: частіше вони діагностуються пізніше 10 років, проте в ряді випадків полікістоз виявляється у дітей раннього віку, і навіть при УЗ-дослідженні плода. Першими клінічними симптомами кістозу нирок можуть бути біль у попереку або гематурія. Винятком є рано виявлена полікістозна хвороба, яка може дебютувати артеріальною гіпертензією, зумовленою активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Зміни в органах шлунково-кишкового тракту при ТС відрізняються різноманітністю, зустрічаються відносно часто і проявляються патологією ротової порожнини, печінки і прямої кишки. Найбільш типові порушення, що виявляються при дослідженні ротової порожнини: вузлові пухлини, фіброми або папіломи. Вони локалізуються, головним чином, по передньому краю ясен, переважно на верхній щелепі, але також зустрічаються на губах, слизовій оболонці щік, спинці язика та піднебінні. Дефекти емалі зубів спостерігаються практично у всіх хворих з ТС. Одним з найбільш типових порушень є дефект емалі зубів у вигляді заглиблень, число яких варіює від 1 до 11 на кожному зубі. При ТС в печінці з'являються поодинокі і множинні гамартоми і ангиоміоліптоми, які спостерігаються у 10% хворих. Зміни в кишечнику при ТС проявляються головним чином ректальними поліпами, які зустрічаються у 50-78% випадків. Ректальні поліпи, як правило, виявляються у хворих старше 20 років. Клінічно вони безсимптомні і лише в окремих випадках можливі болі при дефекації.

Ураження очей проявляється появою гамартом сітківки та зорового нерва, які виявляються приблизно у 50% хворих. У половини хворих вони множинні. Клінічні прояви гамартом спостерігаються вкрай рідко. Основним симптомом є прогресуюче зниження зору.

Roach E. S., DiMario F. J. et al., 1999 були розроблені діагностичні критерії захворювання (табл.1):

Безсумнівний діагноз туберозного склерозу: одна або дві первинних ознаки + дві вторинних ознаки.

Можливий діагноз: одна первинна ознака + одна вторинна ознака.

Передбачуваний діагноз: або одна первинна ознака, або дві (та більше) вторинних ознаки.

Діагностичні критерії туберозного склерозу

Первинні ознаки	Вторинні ознаки
Ангіофіброми обличчя або фіброзні бляшки на лобі	Численні поглиблення в емалі зубів
Нетравматичні навколонігтьові фіброми	Гамартоматозні ректальні поліпи**
Гіпопігментовані плями (більше трьох)	Кісткові кісти***
Ділянка "шагреневої шкіри"	Міграційні тракти в білій речовині головного мозку
Множинні гамартоми* сітківки	Фіброми ясен
Коркові тубери	Гамартоми внутрішніх органів
Субепендимальні вузли	Ахроматична ділянка сітчастої оболонки ока
Гігантоклітинна астроцитома	Гіпопігментні плями "конфетти" на шкірі
Рабдоміоми серця множинні або поодинокі	Множинні кісти нирок*
Лімфангіоматоз легенів	
Множинні ангиоміоліптоми нирок	

* Гамартома - пухлина, що складається з ембріональних незрілих тканин.

**Потребує гістологічного підтвердження.

***Достатньо рентгенологічного підтвердження.

При ТС лікування носить переважно симптоматичний характер. Підбір антиконвульсантів проводиться з урахуванням характеру судомних нападів. Як правило, хворі, через резистентності нападів до призначеної терапії, змушені приймати два проти-судомних препаратів. Лікування інфантильних спазмів кортикотропними препаратами при ТС доказано призводить до значного зростання рабдоміом серця. При відсутності суттєвого ефекту від комбінованої протисудомної терапії, хворим на ТС рекомендовані нові типи препаратів (топирамат, леветирацетам тощо). Однією з найскладніших проблем при лікуванні хворих з ТС стає корекція розумової відсталості. У зв'язку з наявністю судомних пароксизмів застосування ноотропних препаратів і стимулюючої терапії у багатьох випадках протипоказане. Тому базовий акцент при роботі з пацієнтами робиться на нейропсихологічну реабілітацію. Хірургічне лікування рабдоміоми показано, якщо пухлина викликає обструкцію плинку крові або зумовлює важкі порушення ритму серця. При наявності раннього дебюту полікістозної хвороби нирок при ТС необхідно своєчасне проведення добового моніторингу артеріального тиску, визначення рівня реніну і ангіотензину плазми для призначення патогенетичного лікування гіпертонії інгібіторами АПФ, дозволяє віддалити формування ХНН.

Клінічний випадок.

Дитина (дівчинка) 1 міс. 7 днів. Батьки звернулися зі скаргами на наявність шкірного висипу з народження і посмикування ручок протягом останніх двох-трьох днів. З анамнезу: дитина від 1-ї вагітності, що протікала із загрозою переривання в 1-2 триместрі (вагітна підлягала стаціонарному лікуванню). В 32 тижні вагітності, при проведенні УЗ-дослідження плода, була діагностована рабдоміома лівого шлуночка. Пологи в 39 тижнів, природні з епідуральною анестезією. Маса тіла при народженні 3300 г. Оцінка за шкалою Апгар 8/8 балів. З народження дитина на грудному вигодовуванні.

Не вакцинована (відсутні вакцини). Виписана з пологового стаціонару на 4-ту добу в задовільному стані.

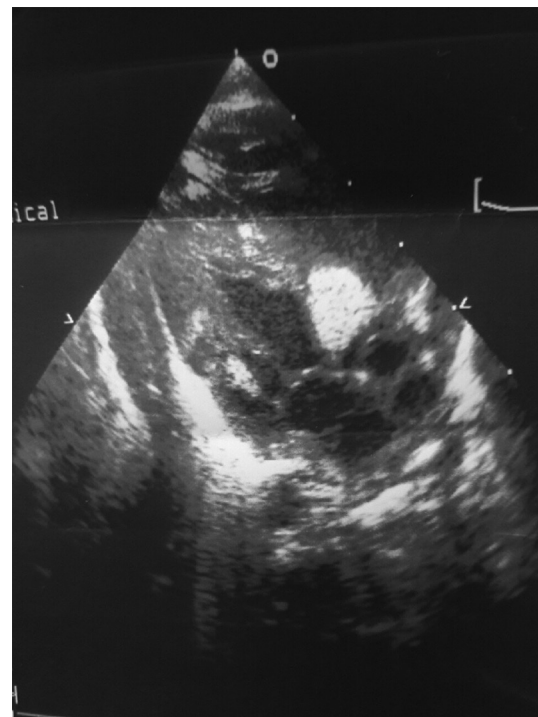


Рис.1. Множинні рабдоміоми лівого шлуночка

На другому тижні життя обстежена в Науково-практичному медичному центрі дитячої кардіології та кардіохірургії МЗ України з приводу рабдоміоми: Ехо-КГ (мал.1), ЕКГ, консультація кардіолога. Висновок: Множинні рабдоміоми в області задньої стінки лівого шлуночка. Одиначні суправентрикулярні екстрасистоли (1%). Рекомендовано спостереження в динаміці.

Сімейний анамнез обтяжений по лінії матері: з підліткового віку (з 14 років) у матері проводили багаторазове видалення новоутворень яєчників (кісти, тератоми) і молочних залоз. По лінії батька – без особливостей.

Об'єктивно: дівчинка правильної статури, нормального вигодовування. На огляд реагує спокійно. Шкірні покриви субіктеричні 1-го ступеня за Крамером. У ділянці лівого променево-зап'ясткового

суглоба, нижньої третини правої гомілки, на лівому плечі тощо виявляються поодинокі фіброз-

ні шкірні утворення до 0,5 см в діаметрі (плоскі, бежевого кольору, з шорсткою поверхнею) (рис.2).



Рис.2. Фіброзні шкірні утворення: права гомілка (а), гіпогастральна ділянка (б), права пахва (в), лоб (г)

Крім того, на шкірі обличчя, спини, сідниць, передньої черевної стінки спостерігаються множинні, асиметрично розкидані щільні макули матово-білого кольору, розміром 0,1-0,6 см., досить легко знімаються, після чого залишається гіпопігментований слід (рис.3).



Рис.3. Гіпопігментовані плями

Лімфовузли не збільшені.

Слизова ротової порожнини чиста. Над легкими дихання пуерильне, хрипів немає, частота

дихання 36 за хвилину. Тони серця гучні, ритм правильний, ЧСС 132 уд/хв. Живіт дещо здутий, м'який, безболісний, печінка не збільшена. Пальпується полюс селезінки. Статеві органи сформовані за жіночим типом. Неврологічний статус: дитина в свідомості, погляд фіксує короткочасно. М'язовий гіпертонус в дистальних відділах, рефлекс жваві. Позитивний рефлекс Бабінського з обох сторін. Велике тім'ячко 1,5 на 1,5 см, в рівень з кістками черепа, не пульсує. Менінгеальних знаків немає. Випорожнення до 6-8 разів на добу, жовта кашиця без патологічних домішок.

При амбулаторному огляді відзначається серія міоклонічних судом – короткочасні посмикування м'язів кінцівок, обличчя, поворот голови у бік, без втрати свідомості. Протягом години близько 5 нападів тривалістю близько хвилини. Зі слів матері, тривалість і сила судом протягом останніх днів різко зросла. Дитина терміново була госпіталізована в неврологічне відділення, де додатково обстежена. При аналізі КТ-головного мозку (рис.4): в головному мозку визначаються множинні субпендимальні та субкортикальні вогнища підвищеної щільності з різним ступенем кальцинування (близько 12 вогнищ), розміром до 7 мм. У лівій лобовій частині визначається субкортикальна слабко гіперденсивна ділянка з нерівними нечіткими контурами. Утворення середньої лінії не зміщені. Шлуночки звичайної конфігурації, не розширені. Селлярна ділянка не змінена. Субтензоріальні структури без особливостей. Кістково-деструктивні зміни не визначаються. Висновок: КТ-ознаки туберозного склероза.

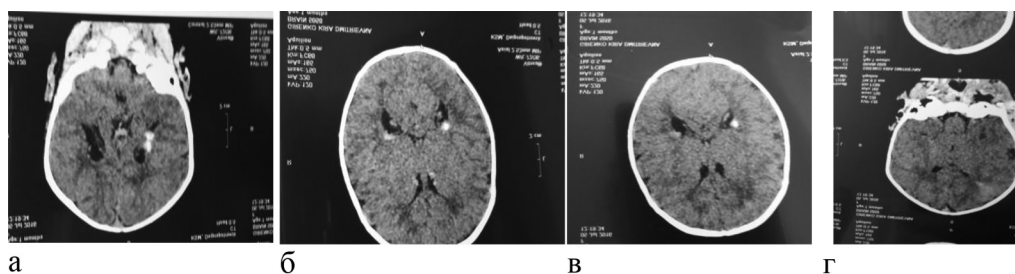


Рис.4. Множинні субпендимальні та субкортикальні вогнища підвищеної щільності з різним ступенем кальцинування.

ЕЕГ низькоамплітудна за рахунок повільно-хвильової активності. Пароксизмальна активність у вигляді високоамплітудних тета-дельта і тета-хвиль. Альфа ритм представлений поодинокими групами хвиль. Типових комплексів епіактивності не виявлено. ЕХО-ЕГ: Ознаки внутрішньої гідроцефалії 1-го ступеня. ЕКГ: Синусова аритмія. Поодинокі суправентрикулярні екстрасистоли. Блокада периферичних розгалужень пучка Гіса. Порушення фази реполяризації шлуночків. УЗ-дослідження органів черевної порожнини: множинні кисти обох нирок та множинні кисти яєчників. Результати загального аналізу крові, загального аналізу сечі, глюкози крові – в межах вікової норми.

Спираючись на сімейний анамнез: велика кількість новоутворень яєчників та молочних залоз, тривале безпліддя та наявність діагностичних критеріїв у дитини: п'ять первинних ознак (фіброзні бляшки на лобі, гіпопігментовані плями, коркові тубери, субependимальні вузли, рабдоміоми серця) й одна вторинна ознака (множинні кисти нирок) ставиться діагноз туберозного склерозу.

На теперішній час дитина знаходиться на етапі підбору протисудомної терапії (сироп Депакин). Діагноз відділення неврології: ТС, симптоматична епілепсія, синдром Веста. Множинні рабдоміоми

в лівого шлуночка, поодинокі суправентрикулярні екстрасистоли. Множинні кисти нирок та яєчників.

Отже, незважаючи на низьку частоту поширеності ТС, для лікарів та батьків проблемою стає подальше спостереження та створення умов для підвищення якості життя такої дитини, бо лікування носить переважно симптоматичний характер та включає тривалий період підбору протисудомних препаратів, а нагляд за дитиною має враховувати визначення рівня функціонування практично всіх органів та систем: моніторингу артеріального тиску та серцевого ритму, постійне клінічне спостереження з прицільною настороженістю на виявлення клінічних, інструментальних або лабораторних ознак серцевої, дихальної або ниркової недостатності, стану шлунково-кишкового тракту, органів зору тощо. Від педіатра вимагається створення мультидисциплінарної лікарської команди для забезпечення кваліфікованого спостереження дитини, у якій діагностовано ТС та проведення ретельної консультативної роботи з батьками щодо плану стимулюючого догляду за дитиною, вміння виявляти загрози для життя симптоми, строків лікарського спостереження та своєчасної соматичної або нейропсихологічної реабілітації. Тільки така тактика може значно поліпшити прогноз захворювання відносно тривалості та якості життя малюка.

Література

1. Туберозный склероз / М.Ю. Дорофеева, О.С. Страхова, О.В. Катыхева, Э.К. Осипова, О.И. Чумак, М.В. Добрынина // *Лечащий доктор*, 2005. - № 8. - с. 74-82.
2. Curatolo P. Tuberous Sclerosis. In: *Infantile Spasms and West Syndrome*. / P. Curatolo, O. Dulac, H. T. Chugani, B. Dalla Bernardina. W. B. Saunders. – Company Ltd, London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokio. – 1994. – P. 192-202.
3. Jozwiak S. Cardiac and Vascular _____ Involvement. In: *Tuberous Sclerosis complex: from Basic Science to Clinical Phenotypes*. – London, England: Mac Keith Press. – 2003. – P. 26-45.
4. Rhabdomyomas as a first manifestation of childhood tuberous sclerosis / K. Kadar, E. Buzas, E. Geczi, K. Lozsadi // *Orv. Hetil*. – 1998. – Vol.139. – P. 2013 – 2015.
5. Mair D. D., Edwards W. D., Seward J. B. Cardiac Manifestations. – New York: Oxford: Oxford University Press, 1999. – P. 194-206.
6. Tuberous Sclerosis Complex and Wolff-Parkinson-White syndrome / F. J. K. O'Callaghan, A. C. Clarke, H. Joffe [et al.] // *Arch. Dis. Child*. – 1998. – Vol. 78. – P. 159 – 162.
7. Quek S. C. Cardiac manifestatios in tuberous sclerosis: a 10-year review / S. C. Quek, W. Yip, S. T. Quek [et al.] // *J. Paediatr. Child Health*. – 1998. – Vol. 34. – P. 624-628.
8. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: Recommendations for Diagnostic Evaluation / E. S. Roach, F. J. DiMario, R. S. Kandt, H. Northrup. // *Journal of Child Neurology*. – 1999. – Vol. 14. – P. 401-407.
9. Stillwell T. J., Gomez M. R., Kelalis P. P. Renal lesions in tuberous sclerosis // *J. Urol*. – 1987. – Vol. 138. – P. 477-481.

**МАНИФЕСТАЦІЯ ТУБЕРОЗНОГО
СКЛЕРОЗА (БОЛЕЗНИ БУРНЕВИЛЛЯ-ПРИНГЛА)
У НОВОРОЖДЕННОГО**

Н.Н. Казыцкая¹, Н.В. Дупленко²

Государственное учреждение «Днепропетровская
медицинская академия МЗ Украины»¹,
Коммунальное учреждение «Днепропетровский
специализированный клинический медицинский
центр матери и ребенка им.проф. М.Ф. Руднева ДОР»²
(г. Днепр, Украина)

Резюме. Туберозный склероз - редкое заболевание с полной манифестацией всех клинических признаков чаще на втором десятке лет жизни, а более ранние проявления болезни определяют как более тяжелое ее течение, так и плохой прогноз. В статье представлен случай собственного клинического наблюдения и диагностики болезни Бурневилля-Прингла, которые базировались на семейном анамнезе, антенатально выявленных изменениях и клинических проявлениях у новорожденного ребенка.

Ключевые слова: туберозный склероз, новорожденный, ребенок, диагностика.

**THE MANIFESTATION OF TUBEROUS
SCLEROSIS (DISEASE BOURNEVILLE-
PRINGLE) IN NEWBORN CHILD**

N.M. Kazytska¹, N.V. Duplenko²

State establishment «Dnipropetrovsk medical
Academy» Health Ministry of Ukraine»¹,
Municipal agency «Dnipropetrovsk specialized
clinical medical center of mother and child.
named of prof M.F. Rudnev DOR»²
(Dnipro, Ukraine)

Summary. Tuberos sclerosis rare disease manifestation of clinical signs often complete in the second ten of life, and the earlier manifestations of the disease and determine the severity of the disease and poor prognosis. The article presents a case of its own clinical observation of disease diagnosis Burnevillya-Pringle based on family history, antenatal changes and clinical manifestations in the newborn baby.

Keywords: tuberos sclerosis, newborn, child, diagnosis.