

## АСТРОЦИТАРНАЯ ГАМАРТОМА СЕТЧАТКИ ПРИ ТУБЕРОЗНОМ СКЛЕРОЗЕ

© Ю.С. Астахов, П.А. Нечипоренко, Л.К. Атласова, А.И. Титаренко, К.Н. Монахов, О.Л. Романова, К.Ю. Молодых

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Офтальмологические ведомости. — 2017. — Т. 10. — № 1. — С. 97–101

Дата поступления: 31.01.2017

Статья принята к печати: 06.03.2017

✧ В статье представлено описание клинического случая длительно не диагностированного туберозного склероза с астроцитарной гамартомой сетчатки. Также описаны этиология, патогенез, клинические и патоморфологические критерии диагностики туберозного склероза.

✧ **Ключевые слова:** астроцитарная гамартома; туберозный склероз.

## RETINAL ASTROCYTIC HAMARTOMA IN TUBEROUS SCLEROSIS

© Yu.S. Astakhov, P.A. Nechiporenko, L.K. Atlasova, K.N. Monakhov, O.L. Romanova, K.Yu. Molodykh

FSBEI HE Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Ophthalmology Journal, 2017;10(1):97-101

Received: 31.01.2017

Accepted: 06.03.2017

✧ The article describes a clinical case of long-term undiagnosed tuberous sclerosis with retinal astrocytic hamartoma. Etiology, pathogenesis, clinical and pathomorphological diagnostic criteria of tuberous sclerosis are also described.

✧ **Keywords:** astrocytic hamartoma; tuberous sclerosis.

Туберозный склероз (*tuberous sclerosis*) (ТС) (*morbus Pringle-Bourneville*, *adenoma sebaceum*, болезнь Бурневиля — Прингла, аденома сальных желёз) — наследственное заболевание, относящееся к группе нейроэктодермальных нарушений, характеризующееся системным поражением внутренних органов, костей, глаз, кожи, нервной системы с формированием доброкачественных опухолей — гамартом [2, 3].

Впервые заболевание описал Frederich Daniel von Recklinghausen в 1862–1863 гг., диагностировавший множественные опухоли сердца и изменения головного мозга при патологоанатомическом исследовании умершего младенца. В 1880 г. французский невролог Désiré-Magloire Bourneville представил подробное описание неврологической картины и патологических изменений в головном мозге у девочки с судорожными пароксизмами,

умственной отсталостью и кожными проявлениями. В 1890 г. британский дерматолог John James Pringle впервые описал кожные проявления на лице у больных ТС, применив термин *congenital adenoma sebaceum (adenoma sebaceum)*. С тех пор заболевание носит название «болезнь Бурневиля — Прингла». В последующем многими авторами отмечалась полисистемность поражений при ТС. В 1908 г. Н. Vogt выделил классическую клиническую триаду ТС (*tuberous sclerosis complex*): аденомы сальных желёз, эпилептические приступы и задержка умственного развития. В 1920 г. офтальмолог Jan van der Hoeven описал характерные для ТС изменения на глазном дне: симптом «тутовой ягоды» — факому и предложил термин «факоматоз» [1–3].

Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. В около 80 % случаев болезнь

является следствием мутации *de novo*. Развитие ТС определяется двумя генами, локализованными в участке 34 длинного плеча 9-й хромосомы (ТС первого типа — TSC1, кодирует белок гамартин) и в участке 13 короткого плеча 16-й хромосомы (ТС второго типа — TSC2, кодирует белок туберин). Болезнь отличается варьирующей экспрессивностью генов и их почти 100 % пенетрантностью. Частота случаев ТС составляет 1 : 30000 населения. Распространённость среди новорождённых варьирует от 1 : 6000 до 1 : 10000. Половой предрасположенности к заболеванию не отмечают [3, 4].

В 1998 г. были предложены диагностические критерии ТС, согласно которым данный диагноз мог быть установлен при наличии двух первичных или одного первичного и двух вторичных признаков. Возможный (вероятный) диагноз ТС — при наличии одного первичного и одного вторичного признака. Предположительный (сомнительный) диагноз ТС — при наличии только одного первичного или двух (и более) вторичных признаков (табл. 1.) [2, 3, 5].

Поражение органа зрения при ТС характеризуется появлением гамартом сетчатки и зрительного нерва [1–3]. Существуют два основных клинических типа астроцитарных гамартом сетчатки: более мелкие, некальцифицированные, плоские, гладкие опухоли, которые проявляются как слабые утолщения слоя нервных волокон, и более крупные, кальцифицированные беловато-жёлтые узловатые массы (очаги в виде «тутовой ягоды»). Одна и та же опухоль может включать участки обоих типов, так как процесс кальцификации медленно прогрессирует в течение многих лет.

Дифференциальная диагностика включает ретинобластому, миелинизированные нервные волокна и гранулёму сетчатки, а в случае гамартом зрительного нерва — друзы диска зрительного нерва (иногда астроцитарные гамартмы на диске зрительного нерва называют гигантскими друзами зрительного нерва) и папиллит (отёк головки зрительного нерва при ТС может быть связан с внутричерепной гипертензией).

Астроцитарные гамартмы сетчатки обычно протекают бессимптомно и не требуют лечения. В случае развития достаточно редких осложнений, таких как кровоизлияние в стекловидное тело или под сетчатку, распространение опухоли в стекловидное тело или отслойка сетчатки, проводится симптоматическая терапия. Пациентов и членов их семей необходимо обследовать для выявления признаков ТС.

Поражение кожи лица отмечается в 50–90 % случаев уже в детском возрасте в виде множественных опухолеподобных образований до 0,5 см в диаметре, желтоватого или коричневатого цвета с гладкой поверхностью и телеангиэктазиями. Подногтевые и околоногтевые фибромы встречаются у 17–52 % больных, гипомеланотические пятна — у 90 %, пятна цвета «кофе с молоком» — у 15 %, участки «шагреновой кожи» (peau chagrin) — в 20–68 % случаев, редко наблюдаются депигментация волос и разрастания слизистой оболочки полости рта [1, 5, 6]. Психоневрологические нарушения — эпилепсия (80–90 %) и снижение интеллекта (48 %) — могут быть следствием разрастаний нейроглии структур головного мозга [1]. Патология сердечно-сосудистой системы при ТС проявляется нарушениями

Таблица 1

## Диагностические критерии туберозного склероза

Table 1

## Diagnostic criteria of tuberous sclerosis

Первичные признаки	Вторичные признаки
Ангиофибромы и фиброзные бляшки лица	Многочисленные углубления в эмали зубов
Нетравматические околоногтевые фибромы	Гамартоматозные ректальные полипы
Гипопигментные пятна (больше трёх)	Костные кисты
Участок «шагреновой кожи»	Миграционные тракты в белом веществе головного мозга
Гамартмы сетчатки	Фибромы дёсен
Корковые туберы	Гамартмы внутренних органов
Субэпендимальные узлы	Ахроматический участок сетчатки оболочки глаза
Гигантоклеточная астроцитомы	Гипопигментные пятна «конфетти» на коже
Рабдомиомы сердца	Множественные кисты почек
Лимфангиомиоматоз лёгких	
Множественные ангиомиолипомы почек	

ми проводимости и ритма, вплоть до остановки сердца из-за развития рабдомиом (30–60 %) [1]. У 10 % больных ТС в печени выявляются ангиомиолипомы и гамартомы, в кишечнике — ректальные полипы (50–78 % случаев), в почках в 47–85 % случаев выявляются двусторонние ангиомиолипомы и множественные кисты [1].

### Описание клинического случая

Пациент, госпитализированный в клинику дерматовенерологии ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, был направлен для осмотра и консультации в клинику офтальмологии того же университета. Мужчина в возрасте 35 лет обратился с жалобами на безболезненные и незудящие высыпания на коже лица, туловища, пальцев кистей, а также на высыпания в области разгибательных поверхностей верхних и нижних конечностей. Считает себя больным с раннего детского возраста, когда впервые в 2 года появились пятнистые высыпания на коже лица. При обращении в КВД по месту жительства поражения кожи в области щёк были диагностированы как аллергическая реакция на лактозу. Лечение не проводилось, было рекомендовано исключить провоцирующий фактор. Впоследствии появились единичные мелкие бессимптомные узелковые высыпания на коже в области носогубных складок, пятнистые высыпания в области спины и нижних конечностей. В возрасте 5–10 лет отмечались эпилептические припадки, частоту которых пациент указать затруднялся. С 1990 г. приступы эпилепсии прекратились.

В 1995 г. пациент впервые заметил высыпания в области локтей, сопровождающиеся умеренным зудом. Врачом КВД по месту жительства был по-

ставлен диагноз: псориаз. Отмечено относительно спокойное течение заболевания с редкими обострениями. В то же время на коже лица продолжали появляться новые мелкие узелковые высыпания.

В 2012 г. пациент обратился в КВД по месту жительства с жалобами на высыпания в области лица, шеи, спины, кистей, нижних конечностей, где также был диагностирован псориаз и назначено лечение. На фоне проводимой терапии пациент отмечает регресс псориазных высыпаний, а высыпания на лице оставались без динамики. В 2015 г. обратился в КВД по месту жительства, был направлен на консультацию в клинику дерматовенерологии, где впервые был заподозрен туберозный склероз в сочетании с ограниченным псориазом и рекомендовано обследование с лечением в условиях стационара учреждения.

При осмотре: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, однако отмечается некоторая заторможенность. Высыпания распространённые и располагаются на коже лица, шеи, волосистой части головы, левой брови, правого плечевого сустава, спины и околоногтевых валиков. Множественные, симметричные, плотные, сгруппированные, сливающиеся, невоспалительные папулёзные элементы красного цвета диаметром 1–3 мм в области крыльев носа, носогубных складках, щеках по типу «бабочки», подбородка. Папулы имеют полушаровидную форму, округлые очертания, чёткие границы, плотную консистенцию, гладкую поверхность (рис. 1). На слизистой дёсен имеются единичные слегка возвышающиеся папулёзные элементы. Патоморфологическое исследование папулёзных элементов крыльев носа: разрастания салльных желёз, коллагено-



Рис. 1. Множественные фибромы кожи лица

Fig. 1. Multiple facial skin fibromas



вых волокон, расширение сосудов. Заключение: ангиофиброма с признаками воспаления.

Данные офтальмологического обследования: зрительные функции обоих глаз не изменены, передний отрезок без особенностей, на глазном дне левого глаза по ходу нижневисочной сосудистой аркады на 5 часов от макулярной зоны имеется крупный (диаметром около двух диаметров диска зрительного нерва) проминирующий в стекловидное тело желтоватый очаг с достаточно чёткими контурами (рис. 2). По данным ультразвукового В-сканирования в этой зоне имеется участок элевации внутренних оболочек с неоднородным контуром сетчатки. Оптическая когерентная томография позволяет визуализировать (рис. 3) умеренно гиперрефлективное гомогенное образование на уровне внутренних слоёв нейроретина с отдельными включениями (кальцификатами). Заключение: астроцитарная гамартома сетчатки левого глаза на фоне туберозного склероза.

У пациента были выявлены 5 первичных признаков (ангиофибромы лица и фиброзные бляшки на лбу, нетравматические околоногтевые фибромы, гипопигментные пятна, участки «шагреновой кожи» и астроцитарная гамартома сетчатки) и 3 вторичных признака (фибромы дёсен, гипопигментные пятна по типу «конфетти» на коже, киста правой почки), подтверждающие диагноз туберозного склероза. На основании данных анамнеза (эпилептические приступы, высыпания на коже лица в раннем детском возрасте) и результатов обследования пациенту был поставлен клинический диагноз: туберозный склероз. Сопутствующие заболевания: ограниченный псориаз.

Особенностями данного клинического случая являются: а) длительно не диагностированное заболевание и б) необычное сочетание кожных клинических проявлений туберозного склероза



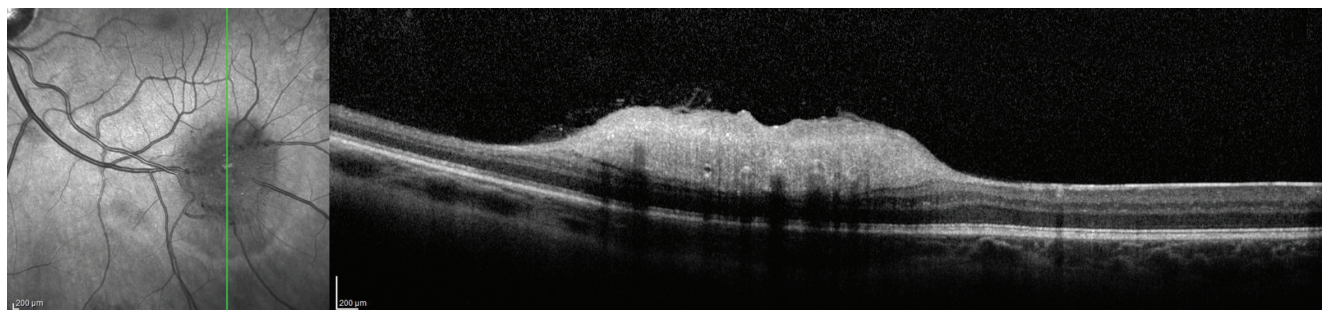
**Рис. 2.** Фотография глазного дна: крупный проминирующий очаг желтоватого цвета с чёткими контурами

**Fig. 2.** Fundus photograph: large yellowish clearly outlined protruding lesion

и псориаза (что, вероятно, было причиной поздней диагностики). Практические врачи могут быть недостаточно знакомы с проявлениями ТС. Большое количество клинических признаков ТС, манифестация их в различные возрастные периоды в сочетании с псориатическим поражением у данного пациента иллюстрируют трудности диагностики данного заболевания. В то же время тщательно собранный анамнез и характерная клиническая картина могут позволить своевременно выявить ТС. Осмотр глазного дна офтальмологом, наряду с оптической когерентной томографией сетчатки, может помочь ускорить постановку диагноза в таких случаях.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дорофеева М.Ю. Туберозный склероз у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – № 4. – С. 33–41. [Dorofeeva MYu. Tuberoznyy skleroz u detey. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2001;(4):33-41. (In Russ.)]



**Рис. 3.** Данные оптической когерентной томографии: умеренно гиперрефлективное гомогенное образование на уровне внутренних слоёв нейроретина с отдельными включениями (кальцификатами)

**Fig. 3.** Optical coherence tomography: moderately hyperreflective homogeneous lesion at the level of the inner neuroepithelium layers with several inclusions (calcifications)



2. Мосин И.М., Дорофеева М.Ю., Балаян И.Г., Яркина О.С. Офтальмологические проявления tuberозного склероза // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2012. — № 5. — С. 77–81. [Mosin IM, Dorofeeva MYu, Balayan IG, Yarkina OS. Oftal'mologicheskie proyavleniya tuberoznogo skleroza. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2012;(5):77-81. (In Russ.)]
3. Страхова О.С., Катышева О.В., Дорофеева М.Ю., и др. Туберозный склероз // Российский медицинский журнал. — 2004. — № 3. — С. 52–54. [Strakhova OS, Katysheva OV, Dorofeeva MYu, et al. Tuberoznyy skleroz. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2004;(3):52-54. (In Russ.)]
4. Kwiatkowski DJ, Reeve MP, Cheadle JP, Sampson JR. Molecular Genetics. In: Numerous Sclerosis complex: from Basic Science to Clinical Phenotypes. Ed by Curatolo P. London, England: Mac Keith Press; 2003. 228-263 pp.
5. Roach ES, Di Mario FJ, Kandt RS, Northrup H. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: Recommendations for Diagnostic Evaluation. *Journal of Child Neurology*. 1999;14:401-407. doi:10.1177/088307389901400610.
6. Rogers RS, O'Connor WJ. Dermatologic Manifestations. In: Tuberous Sclerosis. Ed by M. Gomes, J. Sampson, V. Whittemore. New York; Oxford: Oxford University Press; 1999. 160-180 pp.

## Сведения об авторах

**Юрий Сергеевич Астахов** — д-р мед. наук, профессор, кафедра офтальмологии с клиникой. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: astakhov73@mail.ru.

**Павел Андреевич Нечипоренко** — канд. мед. наук, ассистент, кафедра офтальмологии с клиникой. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: glaz@doctor.com.

**Лия Касимовна Атласова** — врач-офтальмолог, кафедра офтальмологии с клиникой. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: kasia66@mail.ru.

**Александра Ивановна Титаренко** — клинический ординатор. Кафедра офтальмологии с клиникой. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: aleksandra-titarenko@yandex.ru

**Константин Николаевич Монахов** — д-р мед. наук, профессор, кафедра дерматовенерологии с клиникой. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: molodyhkristina@mail.ru.

**Оксана Львовна Романова** — канд. мед. наук, доцент, кафедра дерматовенерологии с клиникой. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: molodyhkristina@mail.ru.

**Кристина Юрьевна Молодых** — клинический ординатор, кафедра дерматовенерологии с клиникой. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: molodyhkristina@mail.ru.

## Information about the authors

**Yury S. Astakhov** — MD, DMedSc, professor. Ophthalmology Department. FSBEI HE "Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: astakhov73@mail.ru.

**Pavel A. Nechiporenko** — MD, PhD, assistant. Ophthalmology Department. FSBEI HE "Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: glaz@doctor.com.

**Liya K. Atlasova** — MD, ophthalmologist. Ophthalmology Department. FSBEI HE "Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kasia66@mail.ru.

**Aleksandra I. Titarenko** — MD, resident. Ophthalmology Department. FSBEI HE "Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aleksandra-titarenko@yandex.ru

**Konstantin N. Monakhov** — MD, DMedSc, professor. Dermatovenerology Department. FSBEI HE "Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: molodyhkristina@mail.ru.

**Oksana L. Romanova** — MD, PhD, assistant professor. Dermatovenerology Department. FSBEI HE "Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: molodyhkristina@mail.ru.

**Kristina Y. Molodykh** — resident. Dermatovenerology Department. FSBEI HE "Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: molodyhkristina@mail.ru.