МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

.

ФАКОМАТОЗИ.

ЕТІОЛОГІЯ. КЛІНІКА. ДІАГНОСТИКА. ЛІКУВАННЯ

Методичні вказівки для самостійної роботи здобувачів вищої освіти та післядипломної освіти.

Затверджено

Вченою радою ХНМУ.

Протокол № 3 від 30.01.2025 р.

Харків

ХНМУ

2025

Факоматози (нейроектодермальні дисплазії): метод. вказ. для самостійної роботи здобувачів вищої та післядипломної освіти/ упоряд: О.Ю. Сухоносова, Т. А. Літовченко, О. Л. Тондій, С.М. Коренєв. Харків: ХНМУ, 2025. 43 с.

О.Ю. Сухоносова —док. мед. наук, професор кафедри неврології та дитячої неврології Харківського національного медичного університету

Т.А. Літовченко – д-р мед .наук, професор, зав. кафедри неврології та дитячої неврології Харківського національного медичного університету

О.Л. Тондій - канд. мед. наук, доцент кафедри неврології та дитячої неврології Харківського національного медичного університету

С.М. Коренєв - канд. мед. наук, доцент кафедри неврології та дитячої неврології Харківського національного медичного університету

ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ILAE – міжнародна протиепілептична ліга

mTOR (скор. від англ. mammalian Target of Rapamycin Complex 1) - мета рапаміцину ссавців 1 є кіназою, що бере участь у проліферації та міграції нейронів, зростанні клітин та ангіогенезі;

TSC1 - ген туберозного склерозу 1-го типу;

TSC2 - ген туберозного склерозу 2-го типу;

PKD1 - ген полікістозу нирок 1-го типу;

АТ - артеріальний тиск;

АМЛ - ангіоміоліпома;

ВЕМ - відео-ЕЕГ-моніторування;

ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров’я

ЕЕГ – елетроенцефалографія

КТ - комп'ютерна томографія (рентгенівська);

МКХ-10 – Міжнародна класифікація хвороб 10 перегляду

МОЗ — Міністерство охорони здоров’я

МРТ - магнітно-резонансна томографія;

НФ - нейрофіброматоз;

ПЕТ - позитронно-емісійна томографія;

СЕГА - субепендимальна гігантоклітинна астроцитома;

СЕУ - субепендімальний вузол;

Тл - Тесла;

УЗД – ультразвукове дослідження;

ЦНС - центральна нервова система;

ЦСЖ - цереброспінальна рідина;

ЕКГ - електрокардіографія;

ЕхоКГ - ехокардіографія;

ЕЕГ – електроенцефалографія.

ЗАПИТАННЯ ДЛЯ ПЕРВИННОГО КОНТРОЛЮ ЗНАНЬ

1. Дайте визначення факоматозів [1,15,24-26]
2. Які різновиди факоматозів існують?. [2,3,12,18,19]
3. Який механізм розвитку факоматозів? [2,4,6-9,18,19,23,35]
4. Яка класифікація факоматозів? [5,10,14,15,21]
5. Які клінічні ознаки факоматозів Ви знаєте? [2,22,25,31,38,39]
6. Які особливості перебігу різних факоматозів? [16,17,19,32,34]
7. При яких факоматозах виникають інфантильні спазми? [6,11,13,17,20,22,24,30,33]
8. Для яких факоматозів характерний розвиток гамартром головного мозку? [7,8,10,29]
9. Які додаткові методи диференціальної діагностики різних видів факоматозів? [12,16,28]
10. Яка тактика лікування різних видів факоматозів? [27,37]

Вступ

Факоматози - це гетерогенна група спадкових нейрошкірних захворювань, відмінною рисою яких є ураження похідних ектодерми - шкіри та її дериватів, нервової системи, сітківки, вісцеральних органів. До нейрошкірних синдромів відносять понад тридцять захворювань.[1- 6,8-12].

Термін «факоматози» запропонував у 1921 р. голландський офтальмолог van der Hoeve, який описав пухлиноподібні утворення на сітківці при туберозному склерозі Бурневілля. Термін походить від грецького слова "факон", тобто невус. Факоматози стали розглядати як системні дисплазії, що характеризуються комбінованими пухлиноподібними вадами розвитку шкіри, очей та нервової системи. Пропонувалися й інші назви цієї групи аномалій: пухлинні ектодермози, неоектодермози, вроджені нейроектодермальні дисплазії, генонейродерматози, генонейроспланхнодерматози, гамартобластози. До групи факоматозів були включені хвороба Прінгла-Бурневілля, хвороба Реклінгхаузена, синдром Штурге-Вебера-Краббе і хвороба Хіппеля-Ліндау. Сюди ж віднесли множинний базоцелюлярний невус, названий п'ятим факоматозом (Grosfeld-Valk-Hermans, 1959). Пізніше деякі автори намагалися розширити цю групу аномалій, включаючи до неї інші вади розвитку та нейрокутані генодерматози [2, 6-21].

Більшість цих захворювань відноситься до генетично детермінованих (мутація в одному з генів), при яких на ранніх стадіях ембріогенезу відбуваються порушення росту та диференціювання клітин одного або декількох зародкових листків, які утворюються в процесі гаструляції і дають початок різним органам і тканинам: зовнішній - ектодерма , внутрішній - ентодерма і середній - мезодерма.

З ектодерми формуються епідерміс шкіри, шкірні залози, поверхневий шар зубів, рогових лусок, нервова система, елементи органів чуття;передня і задня кишка, основні елементи надниркових і щитовидної залози. Зовнішні зябра амфібій.

З ентодерми : епітелій середньої кишки, епітелій дихальної системи, травні залози: печінка, підшлункова, плавальний міхур, легені, гіпофіз, внутрішні зябра.

З мезодерми розвиваються м’язова та сполучна (зокрема, кісткова та хрящова) тканини, канали органів виділення, серце, кровоносна і, частково, статева системи, плевра, дерма шкіри.

Залежно від того, яка зародкова тканина була пошкоджена, виділяють екзодермальні дисплазії, до яких умовно відносять туберозний склероз, нейрошкірний меланоз, нейрофіброматоз 1-го (хвороба Реклінгхаузена) та 2-го типів, синдром базальноклітинного невуса (синд Горліна-Голь) До мезодермальних - енцефалотригемінальний ангіоматоз (синдром Штурге-Вебера), атаксія - телеангіоектазія Луї-Бар, цереброретинальний ангіоматоз (синдром Гіппеля-Ліндау) та ін., до ендотеліальних - синдром Гартнера та ін

В основі всіх видів спадкових нейрошкірних синдромів лежить мутація в генах, які відповідають за вироблення супресорів росту пухлин. Внаслідок дії патологічних генів відбувається порушення комплексу біохімічних реакцій, що веде до зміни програми зростання, диференціювання та міграції клітин уражених зародкових листків. Різноманітність клінічних проявів факоматозів пояснюється їхньою генетичною гетерогенністю, зчепленістю генів, наявністю суміжного гена, який порушує організаційну структуру поряд розташованих генів в окремій хромосомі.

Факоматози поділяються на дві великі групи: бластоматози (нейрофіброматоз, туберозний склероз) та ангіоматоз (цереброретинальний ангіоматоз – синдром Гіппеля-Ліндау, атаксія-телеангіектазія, енцефалотригемінальний ангіоматоз та ін).

Класифікація факоматозів за МКХ -10

Згідно до МКХ-10 факоматози класифікуються наступним чином:

XVII Вроджені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії

Q80-Q89 Інші вроджені вади розвитку

Виключено:

атаксія телеангіектазія [Луї-Бар] (G11.3)

сімейна дизавтономія [Райлі-Дей] (G90.1)

Q85.0Нейрофіброматоз (не злоякісний)

Хвороба фон Реклінгхаузена

Q85.1Туберозний склероз

Хвороба Бурневіля

епілоя

Q85.8 Інші факоматози, не класифіковані в інших рубриках

Синдром:

- Пейтц-Єгерс
- Стердж-Вебер (-Димитрі)
- фон Гіппель-Ліндау

Виключено:

Синдром Меккеля-Грубера (Q61.9)

Q85.9 Факоматоз неуточнений

Гамартоз NOS

У зв'язку з тим, що частота захворюваності на факоматози не є високою, вони відносяться до рідкісних (орфаних).

Рідкісна (орфанна, від англ. *orphan* — сирота) хвороба — узагальнена назва для рідкісних вроджених чи набутих захворювань, частота яких не перевищує п'яти випадків на 10 тис. осіб, які хронічно прогресують, погіршують якість життя людини та призводять до його скорочення чи інвалідизації.

300 мільйонів людей у світі живуть з рідкісною хворобою. Тому систему Orphanet було засновано у Франції в 1997 році з появою Інтернету, щоб зібрати дефіцитні знання про рідкісні захворювання та покращити діагностику, догляд та лікування пацієнтів з рідкісними захворюваннями. Ця ініціатива стала європейською ініціативою з 2000 року за підтримки грантів від Європейської комісії: Orphanet поступово виріс до мережі з 41 країни в Європі та по всьому світу. Orphanet надає довідкову інформацію та знання всім учасникам екосистеми рідкісних захворювань. Зокрема, Orphanet створив і підтримує номенклатуру рідкісних захворювань, яка служить спільною мовою для медичних працівників, дослідників і осіб, які приймають рішення з усього світу.

Нижче наведени групи орфаних захворювань, до яких відносять факоматози.

Орфанетна класифікація рідкісних аномалій розвитку під час ембріогенезу

Рідкісний дефект розвитку під час ембріогенезу ORPHA:93890

Синдром мальформації з гамартозом ORPHA:98196

Ангіоостеогіпертрофічний синдром ORPHA:2346

Синдром невуса Беккера ORPHA:64755

Вроджений дискератоз ORPHA:1775

Вогнищева дермальна гіпоплазія ORPHA:2092

Повний швановатоз ORPHA:93921

Синдром Гарднера ORPHA:79665

Синдром Горліна ORPHA:377

Гемігіперплазія-синдром множинного ліпоматозу ORPHA:276280

Спадкова геморагічна телеангіектазія ORPHA:774

Спадкова нервово-шкірна вада ORPHA:1062

Синдром лінійного сального невуса ORPHA:2612

Синдром Мафуччі ORPHA:163634

Синдром нейрофіброматозу Нунана ORPHA:638

Синдром Нунана з кількома лентигінами ORPHA:500

Хвороба Ольє ORPHA:296

Синдром пухлини гамартоми PTEN ORPHA:306498

Синдром Пейтца-Єгерса ORPHA:2869

Phakomatosis pigmentokeratotica ORPHA: 2874

Пігментоваскулярний факоматоз ORPHA: 2875

Синдром Стерджа-Вебера ORPHA:3205

Комплекс туберозного склерозу ORPHA:805

Хвороба фон Гіппеля-Ліндау ORPHA:892

- **Орфанетна класифікація рідкісних генетичних захворювань**

Рідкісна генетична хвороба ORPHA:98053

Рідкісний генетичний дефект розвитку під час ембріогенезу ORPHA:183530

Синдром мальформації з гамартозом ORPHA:98196

Ангіоостеогіпертрофічний синдром ORPHA:2346

Синдром невуса Беккера ORPHA:64755

Вроджений дискератоз ORPHA:1775

Вогнищева дермальна гіпоплазія ORPHA:2092

Повний шваноматоз ORPHA:93921

Синдром Гарднера ORPHA:79665

Синдром Горліна ORPHA:377

Гемігіперплазія-синдром множинного ліпоматозу ORPHA:276280

Спадкова геморагічна телеангіектазія ORPHA:774

Спадкова нервово-шкірна вада ORPHA:1062

Синдром лінійного сального невуса ORPHA:2612

Синдром Мафуччі ORPHA:163634

Синдром нейрофіброматозу Нунана ORPHA:638

Синдром Нунана з кількома лентигінами ORPHA:500

Хвороба Ольє ORPHA:296

Синдром пухлини гамартоми PTEN ORPHA:306498

Синдром Пейтца-Єгерса ORPHA:2869

Phakomatosis pigmentokeratotica ORPHA: 2874

Пігментоваскулярний факоматоз ORPHA: 2875

Синдром Стерджа-Вебера ORPHA:3205

Комплекс туберозного склерозу ORPHA:805

Хвороба фон Гіппеля-Ліндау ORPHA:892

В Україні перелік орфаних захворювань, до яких відносяться факоматози затверджено наказом МОЗ України № 778 від 27.10.2014 «Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань» із змінами, внесеними згідно з Наказами Міністерства охорони здоров'я № 919 від 30.12.2015, № 731 від 29.06.2017, № 2664 від 24.12.2019.

Факоматози поділяються на дві великі групи: бластоматози (нейрофіброматоз, туберозний склероз) та ангіоматоз (цереброретинальний ангіоматоз – синдром Гіппеля-Ліндау, атаксія-телеангіектазія, енцефалотригемінальний ангіоматоз та ін). Нейрофіброматоз Реклінгхаузена, туберозний склероз, енцефалотригемінальний ангіоматоз Штурге-Вебера, ретиноцеребеллярний ангіоматоз Гіппеля-Ліндау є найбільш відомими та добре вивченими. До більш рідкісних відносяться гіпомеланоз Іто, атаксія-телеангіектазія, хвороба базально-клітинного невуса, синдром нетримання пігменту, прогресуюча лицьова геміатрофія (синдром Парі-Ромберга) та ін [1].

Нейрофіброматоз

Термін "нейрофіброматоз" (НФ) поєднує кілька форм хвороби з різними типами спадкування, прогнозом та клінічною картиною. Виділяють центральний, периферичний та сегментарний нейрофіброматоз.

Нейрофіброматоз 1-го типу [1-14, 17-25]

Периферичний нейрофіброматоз - нейрофіброматоз 1-го типу (НФ I, хвороба Реклінгхаузена) – полісиндромне прогресуюче нейроектодермальне спадкове захворювання з аутосомно-домінантним типом успадкування, що характеризується поєднаним ураженням центральної та периферичної нервової системи, органу зору, шкіри, опорно-рухового апарату та ендокринної системи. Перші описи пацієнтів із дермальними пухлинами при НФ з'явилися у трактаті «Історія монстрів» у 1642 р., але повний класичний опис НФ дав у 1882 р. німецький лікар Frederich von Recklinghausen. Частота народження варіює від 1 на 2500 до 1 на 4000 живих новонароджених. Хворіють однаково часто як чоловіки, і жінки.

Захворювання обумовлено мутацією в гені NF1, що кодує нейрофібромін (пухлинний супресор, який інактивується у пацієнтів із цим захворюванням), який розташовується на довгому плечі хромосоми 17 (локус 17q11.2). В результаті протягом хвороби з'являються пухлини різного походження та локалізації: менінгіоми, гліоми, астроцитоми, гамартоми зорових нервів, гіпоталамо-селярної області, стовбура мозку, черепних нервів, мозочка та ін, а також різні нейрофіброми. Захворювання найчастіше проявляється у вигляді множинних нейрофібром по ходу периферичних нервів, які визначаються у вигляді болючих округлих вузликів у товщі шкіри, що варіюють за своїми розмірами та локалізації з тенденцією до збільшення у розмірі та кількості у міру дорослішання дитини. Схильність до злоякісного переродження нейрофібром відзначається у 3-15% пацієнтів із нейрофіброматозом 1-го типу. Плями гіперпігментації кольору «кава з молоком» і «ластоваті грона» на шкірі зазвичай з'являються до дворічного віку; плексиформні нейрофіброми у вигляді розростання тканин нерва в стромі з нормальних навколишніх тканин супроводжуються гіпертрофією уражених ділянок тіла, зазвичай поодинокі, середніх та великих розмірів. Як правило, починають розвиватися до народження дитини та стають очевидними до дворічного віку. Ураження ЦНС при нейрофіброматозі 1-го типу характеризується появою астроцитом, менінгіом, епендимом, шваном, нейролем і т.д. Кісткові деформації представлені у вигляді дистрофічно прогресуючого сколіозу, дисплазії хребців, дисплазії крила клиноподібної кістки та розростання великогомілкової кістки з явищами псевдоартрозу та васкулопатії.

Діагноз нейрофіброматозу 1-го типу може бути встановлений за наявності у пацієнта не менше 2 з 7 ознак, визначених Міжнародним комітетом експертів:

Клінічні рекомендації з діагностики нейрофіброматозу 1-го типу [NIH 1998]

• Шість або більше плям кольору «кава з молоком »(5 мм і більше у пацієнтів у препубертантному періоді; 15 мм або більше у постпубертантному періоді).

• Дві або більше нейрофіброми будь-якого типу або одна плексиформна нейрофіброма.

• Пахвові/пахвинні ластовиння.

• Гліома зорового нерва.

• Два або більше вузлика Ліша (гамартома).

• Кісткові аномалії (дисплазія крила клиноподібної кістки, сколіоз, вроджене стоншення кортикального шару довгих кісток з псевдоартрозом або без нього).

• Для підтвердження нейрофіброматозу 1 типу молекулярно-генетичне тестування гена NF1 використовується рідко.

Розвиток нейрофібром у ділянці шкірних нервів призводить до виникнення безболісних утворень ліловато-рожевого або коричневого кольору, що ростуть з глибини до поверхні шкіри та викликають її стоншування і грижоподібні випинання з феноменом «кнопки дзвінка». Фіброзні молюски можуть виглядати як м'які утворення на ніжці. Вони особливо численні на тулубі та кінцівках, кількість їх може досягати сотень, а розмір - кількох сантиметрів. Вздовж ходу нервових стовбурів та у підшкіряній клітковині можуть бути виявлені, особливо при пальпації, дифузні подовжені плоскі пухлини – так звані плексиформні невриноми. Найчастіше вони спостерігаються в області трійчастого нерву, верхніх шийних нервів, лопаток, рук. Відзначають також появу дрібних щільних вузликів вздовж периферичних нервів. У деяких хворих розвиваються дифузні звивисті невриноми, пов'язані з підшкірною клітковиною і шкірою, які формуються у дольчасті масивні вогнища (нейроматозний елефантіаз), місцями мішкоподібно звисають внаслідок руйнування еластичності. Дуже типові при цьому захворювання шкірні пігментації. Вони представлені молочно-кавовими плямами (печінковими плямами) - світло-коричневого кольору, овальних контурів, з різкими межами, довжиною 2-5 см, що частіше розташовуються на спині, іноді дуже великими дифузними пігментаціями, а також дрібними більш темними пігментними висипаннями та ефелідоподібними елементами з характерною локалізацією в пахвових областях (аксилярна ластовиння).

Нейрофіброми, що розвиваються в периферичних стовбурах і корінцях спінальних і черепно-мозкових нервів, в центральній нервовій системі, можуть обумовлювати розлад чутливості, ураження зорових і слухових нервів, іноді не дуже виражені рухові розлади, симптоми, які властиві внутрішньомозковим пухлинам, розлади мови.

Офтальмологічні прояви нейрофіброматозу 1-го типу різноманітні, клінічні прояви можуть дебютувати у віці.

Серед очних ознак, що часто зустрічаються, виділяють меланоцитарні гамартоми райдужної оболонки (вузлики Лиша) - доброякісні пухлини, зазвичай двосторонні, жовтувато-коричневого кольору, що виступають над поверхнею райдужної оболонки, розміром до 2 мм в діаметрі, кількість і виявляння яких збільшується з віком. Як правило, вузлики Лиша існують безсимптомно, двосторонній процес, але може уражатися і одне око. Діагностуються за допомогою щілинної лампи (рис. 1). Вузлики Лиша зустрічаються приблизно в 90% випадків у дорослих та дітей віком від 6 років. У дітей віком до 3 років меланоцитарні гамартоми зустрічаються рідше, приблизно у 5% пацієнтів з нейрофіброматозом 1-го типу. Патогенетичного лікування захворювання не розроблено, здійснюється симптоматична терапія, з профілактичною метою у країнах з високою гіперінсоляцією використовувати сонцезахисні окуляри з ультрафіолетовим блоком до 400 нм.

Приблизно у 15–20% пацієнтів радіологічно виявляється гліома зорового нерва – первинна доброякісна пухлина, що складається з клітин нейроглії – макроглії (астроцитів та олігодендритів). Астроцитарна гліома у 75% зустрічається у дітей, найчастіше діагностується у перші 6 років життя та має доброякісний характер зростання. Більшість гліом зорового нерва протягом життя залишаються стаціонарними та не викликають порушення зору. Однак при збільшенні розміру гліоми та ступеня здавлення зорового нерва пухлина може супроводжуватись екзофтальмом, зміною положення очного яблука, птозом століття, односторонньою або двосторонньою втратою зору та, у випадках здавлення гіпоталауса, передчасним статевим дозріванням у дітей. Гліоми хіазми у пацієнтів з нейрофіброматозами 1-го типу можуть проникати в гіпоталамус та третій шлуночок, що може призвести до появи ознак передчасного статевого дозрівання у дитини та обструктивної гідроцефалії, що супроводжується прогресуючою втратою зору, головним болем, нудотою та блюванням.

У 35% пацієнтів зустрічається поєднання гамартоми сітківки та пігментного епітелію сітківки – доброякісної, злегка промінуючої, частково пігментованої пухлини, з звивистими судинами сітківки, що лежать вище, і утворенням епіретинальної мембрани. Найчастіше вони локалізовані навколо ДЗН та у макулярній ділянці, рідше можуть бути виявлені на периферії очного дна. Гістологічно гамартома складається з проліферуючих гліальних клітин, фіброваскулярної тканини та клітин пігментного епітелію. У пацієнтів зазвичай спостерігається безболісне зниження гостроти зору з неправильним та спотвореним сприйняттям предметів (метаморфопсії), особливо при залученні макулярної області.

Орбітальна, фаціальна плексиформна нейрофіброма – доброякісна пухлина у підшкірній клітковині, яка розвивається із тонких закінчень шкірних нервів у вигляді численних вузлів. У 16% пацієнтів зустрічається нейрофіброма верхньої повіки, яка призводить до вираженої його деформації, що надає віку S-подібної форми і викликає птоз (рис. 3 а). Періорбітальна фаціальна плексиформна нейрофіброма діагностується за допомогою пальпації (об'ємне утворення у передній частині орбіти) та візуального огляду (птоз верхньої повіки, гіпертрофія повік).

Вкрай рідко, приблизно у 5% пацієнтів, зустрічаються увеальний екторпіон солітарна епібульбарна нейрофіброма, десмопластична меланома століття та кон'юнктиви ока, вроджені аномалії кісток черепа, аплазія верхньої клиноподібної кістки, які можуть бути причиною пульсуючого екзофтальму.

У деяких хворих виявляються пухлини в ротовій порожнині, на язику, небі, глотці, внутрішній поверхні щоки, губ, у шлунково-кишковому тракті, сечових шляхах. У ряді випадків спостерігаються різноманітні ендокринні порушення: акромегалія, передчасний статевий розвиток або інфантилізм, гінекомастія, гіперпаратиреоїдизм, аддісонова хвороба, феохромоцитома надниркових залоз.

У значній частині випадків (до 29%) відмічені ураження кісток з дистрофічними явищами, кістозними змінами, переломами, подовженням та викривленням. Відзначають кіфоз, кіфосколіоз, гемігіпертрофію обличчя, субперіостальний гіперостоз кісток гомілок, остеопороз, узури від тиску пухлин, остеомаляцію трубчастих кісток внаслідок вродженого дефекту ниркових канальців. У хворих виявляють такі диспластичні стигми, як синдактилія, крипторхізм, spina bifida, поперековий гіпертрихоз, а також поєднання з аномаліями зубів, м'язів, внутрішніх органів. Під назвою синдрому Кароля-Годфріда-Праккена-Пріка відомо сімейне поєднання з червоподібною атрофодермією, множинними епітеліальними кістами, вродженими вадами серця, нападами брадикардії, олігофренією. Симптоми захворювання проявляються зазвичай у ранньому дитинстві та мають прогредієнтний перебіг з поштовхоподібними погіршеннями, особливо виражені в пубертатному періоді, під час вагітності, після травми, операцій, тяжких хвороб. Прогноз невизначений і залежить від форми захворювання та локалізації пухлин. Частота розвитку саркоматозних змін до 15%, зазвичай вони виникають у глибоких пухлинах та частіше у хворих зрілого та похилого віку. У ряду хворих захворювання протікає у вигляді шкірної форми, причому тривалий час може виявлятися лише молочно-кавовими плямами, особливо у грудному та дитячому віці.

Неврологічні симптоми при НФ-1 не є специфічними: затримка психомовного розвитку, шкільна дезадаптація, осередкова неврологічна симптоматика, судоми. Епілепсія виникає у зв'язку з пухлинами або дисгенезіями головного мозку. Судоми можуть бути фокальними чи генералізованими. Епілептичні напади у дітей являють собою симетричні інфантильні спазми з типовою гіпсаритмією на ЕЕГ у період між нападами. Після 1-го року життя переважають фокальні напади, що супроводжуються легкою затримкою розвитку і добре піддаються протиепілептичної терапії. Лікування при НФ-I симптоматичне.

Центральний нейрофіброматоз — тип II (НФ-II) є відмінним за клінічними проявами, прогнозом і типом успадкування захворювання. [26-36]. Ген НФ-II локалізовано на хромосомі 22, тип успадкування — аутосомно-домінантний. Частота народження 1 на 50 000 у загальній популяції. Відмінною особливістю НФ-II є шванноми черепних нервів, частіше VIII нерва. Гліоми цього нерва є облігатною та патогномонічною ознакою НФ II. Можуть зустрічатися інші види пухлин іншої локалізації менінгеоми, гамартоми, гліоми, нейрофіброми, шванноми. Шкірні прояви при НФ-II зустрічаються значно рідше проти НФ-I. Гіпернігментовані плями на шкірі виявляються менш ніж у половини пацієнтів. Кількість плям не перевищує 5. Шкірні нейрофіброми при НФ-II малих розмірів і спостерігаються у 65% пацієнтів. Вони важливі для ранньої діагностики НФ-II, оскільки шванноми слухового нерву маніфестують пізно — після 10—15 років. Катаракта розвивається більш ніж у половини пацієнтів із НФ-II і може бути першим симптомом захворювання. Вузлики Лиша, кісткові дисплазії та оптичні гліоми для НФ-II нехарактерні. Тому до II-IV декади життя НФ-II тече безсимптомно. Іноді лише нейрорадіологічне дослідження може виявити це захворювання.

Основні клінічні та діагностичні критерії НФ-II

А. Білатеральні новоутворення VIII черепного нерву.

Б. Родичі I ступеня спорідненості (батьки, діти, сибси) та такі симптоми:

- Унілатеральне новоутворення VIII черепного нерву;
- дві ознаки з наведених нижче:
  - менінгеома;
  - нейрофіброма;
  - гліома;
  - шваннома;
  - церебеллярні кальцинати.

В. Дві ознаки з наведених нижче:

- Унілатеральна вестибулярна шваннома;
- множинні менінгеоми;
- ознаки, перелічені у пункті "Б".

Шванноми та менінгіоми нетипові для дітей та підлітків, тому при їх виявленні необхідно провести МРТ із контрастуванням для пошуку інших безсимптомних новоутворень та виключити НФ-II. Проявом НФ-II у дітей можуть бути множинні параспінальні шванноми та спинальні епендимоми. Інтраспінальні та параспінальні шванноми виявляються у пацієнтів віком до 15 років і, є екстрамедулярними пухлинами, тому проявляють себе симптомами компресії спинного мозку. Епендимоми, на відміну від шванном, розташовані інтрамедулярно.

Інтраспінальні менінгеоми, як правило, розташовані інтрадурально або екстрамедулярно. Улюблена локалізація – грудний відділ хребта. Маючи прогресивне збільшення, менінгеоми викликають компресію спинного мозку на відповідному рівні, а також можуть піддавати деструкції прилеглі кісткові структури.

Лікування. Обсяг лікувальних маніпуляцій при НФ-ІІ визначається кількістю, поширеністю, локалізацією новоутворень і включає хірургічну корекцію при порушенні функції будь-якого органу або системи.

Пацієнти з НФ будь-якого типу, а також їхні родичі, особливо 1-го ступеня спорідненості, мають проходити динамічне обстеження протягом усього життя. Тільки такий підхід може забезпечити адекватну терапію та дозволити проводити медико-генетичне консультування.

Туберозний склероз (ТС)

Туберозний склероз (ТС) - це генетично детерміноване захворювання з групи факоматозів, що відрізняється широким спектром клінічних проявів та прогресуючим перебігом, що призводить до скорочення тривалості життя та інвалідизації пацієнтів. При цьому захворюванні розвиваються множинні доброякісні пухлини (гамартоми) у різних органах, включаючи головний мозок, очі, шкіру, серце, нирки, печінку, легені, шлунково-кишковий тракт, ендокринну та кісткову системи. Поступово прогресуючи та збільшуючись у розмірах, вони порушують функції цих органів, іноді призводячи до фатальних наслідків.[36-39].

Виділяють ТС 1-го типу, обумовлений мутацією гену TSC1, та ТС 2-го типу, обумовлений мутацією гена TSC2. Вважається, що у пацієнтів з мутацією TSC1 захворювання тече більш м'яко, а мутації в гені TSC2 обумовлюють більш тяжкий розвиток патології.

Фактори ризику відсутні, оскільки захворювання генетичне (моногенне).

Частота ТС у популяції становить 1:10 000 (у новонароджених - 1:6000).

ТС — аутосомно-домінантне генетично гетерогенне захворювання з неповною пенетрантністю, варіабельною експресивністю та високою частотою виникнення нових (спонтанних) мутацій, які виявляються у 68% усіх випадків, що дебютують у ранньому віці. Приблизно від 10 до 30% випадків ТС обумовлено мутаціями в гені TSC1 (OMIM 605284) (ТС 1-го типу, OMIM #191100), локалізованому на 9 хромосомі в районі 9q34, що кодує білок гамартин. Інші випадки хвороби обумовлені мутаціями в гені TSC2 (OMIM 191092) (ТС 2-го типу — OMIM #613254), локалізованому на 16 хромосомі в районі 16p13 і які кодують білок туберин. Для генів ТС характерні висока пенетрантність (до 100%) та варіабельна експресивність, що простежується при сімейних випадках захворювання, коли у родичів з однією і тією ж сімейною домінантною мутацією може відрізнятися тяжкість захворювання.

Гени TSC1 і TSC2 у нормі є природними генами-супресорами пухлинного росту. Білкові продукти генів TSC1 та TSC2, гамартин та туберин, утворюють гетеродимер, здатний інгібувати опосередкований комплексом mTORC1 (mammalian Target of Rapamycin Complex 1) сигнальний каскад. Механізм патогенезу ТС полягає в мутаціях у генах TCS1 і TSC2 з втратою їхньої функції та пов'язаної з мутаціями патологічною активацією кінази mTOR. В результаті відбувається активація шляху сигнальної передачі PI3K/Akt/mTOR. Даний каскад є ключовим регулятором росту та проліферації клітин. Він активується у відповідь на надходження поживних речовин та факторів росту, регулюючи ряд клітинних функцій, таких як трансляція, транскрипція та аутофагія. Гіперактивація каскаду mTORC1, що веде до посилення клітинної проліферації, вважається важливою ланкою злоякісної трансформації. У клітинах з мутацією TSC1 і TSC2 цей сигнальний шлях постійно включений. Цей шлях сигнальної трансдукції є ключовою ланкою патогенезу ТС. Одна з мутацій TSC1 та TSC2 міститься у всіх клітинах організму. У клітині-родоначальниці пухлинного клону відбувається інактивація другого, незачепленого спадковою мутацією, алелю.

Діагностика захворювання ґрунтується на поєднанні клінічних та виявлених при додатковому лабораторному обстеженні симптомів. Фенотип пацієнта з ТС залежить від числа, локалізації та розміру гамартом. Вік хворого також відіграє важливу роль, оскільки різні симптоми хвороби виявляються у різні вікові періоди. Велика кількість клінічних ознак ТС, варіабельність фенотипу, той факт, що маніфестація ознак залежить від віку пацієнта, ускладнюють діагностику захворювання.

Безперечний діагноз ТС встановлюється на підставі наявності 2 первинних ознак або 1 первинної та 2 вторинних ознак; можливий діагноз - на підставі наявності 1 первинної ознаки або 1 первинної та 1 вторинної ознак, або 2 (і більше) вторинних ознак. Нижче наведено первинні та вторинні ознаки (2012 TSC Clinical Consensus Conference).

Підтверджена патогенна мутація TSC1 або TSC2 є найголовнішим критерієм, достатнім для встановлення діагнозу ТС.

Первинні (великі) ознаки:

- Ангіофіброми обличчя (не менше 3) або фіброзні бляшки на лобі;
- гіпопігментні плями (не менше 3 і не менше 5 мм у діаметрі);
- нетравматичні навколонігтьові фіброми (не менше 2);
- ділянка «шагреневої шкіри»;
- множинні гамартоми сітківки;
- кіркові дисплазії (не менше 3): кіркові тубери
та міграційні тракти у білій речовині головного мозку;
- субепендимальні вузли (не менше 2);
- субепендимальна гігантоклітинна астроцитома;
- рабдоміоми серця множинні або поодинокі;
- лімфангіолейоміоматоз легень;
- множинні ангіоміоліпоми нирок (не менше 2).

Вторинні (малі) ознаки:

- численні поглиблення в емалі зубів (не менше 3);
- фіброми в порожнині рота (не менше 2);
- гамартоми внутрішніх органів;
- ахроматичний ділянку сітчастої оболонки ока;
- плями типу конфетті на шкірі;
- множинні кісти нирок.

Частота окремих клінічних симптомів ТС у популяції наступна: гіпопігментні плями - 90%, ангіо фіброми особи - 47-90%, навколонігтьові фіброми - 19-52%, фіброзні бляшки, м'які фіброми - 30%, ділянки «шагреневої шкіри» %, рабдоміоми серця - 20-60%, множинні кісти нирок - 18-35%, ангіоміоліпоми нирок - 48-67%, кісти та ангіоміоліпоми нирок - 9-17%, лімфангіолейоміоматоз легень - 1% (84% - жінки гамартоми сітчастої оболонки або диска зорового нерва – 50%, гамартоми печінки – 25%, ректальні поліпи – 78%, скелет: остеопенія, кісти, осередки склерозу – 45 – 66%.

Перераховані симптоми та ознаки ТС переважно з'являються залежно від віку хворого:

- З 20-го тижня вагітності до народження дігностується рабдоміома серця.
- Перинатальний період: субепендимальні вузли/пухлини мозку: множинні кісти нирок; синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта (WPW); фіброзні бляшки на лобі; епілептичні напади in utero.
- Період новонародженості: фокальні епілептичні напади з/без вторинної генералізації.
- До 1 року: інфантильні спазми/синдром Веста; гіпопігментні плями на шкірі; затримка психомоторного розвитку; гамартоми сітчастої оболонки очей.
- До 5 років: синдром Леннокса-Гасто; аутизм; порушення навчання; ангіофіброми обличчя.
- 6-12 років: розумова відсталість, тяжкий перебіг епілепсії, субепендимальні вузли, гігантоклітинна астроцитома
- Дорослі: нормальний розумовий розвиток, якщо не було епілепсії; ангіоміоліпоми нирок (ускладнення - гематурія та кровотечі); лімфангіолейоміоматоз легень, пневмоторакс; дихальна недостатність; навколонігтьові фіброми.

Нижче наводиться характеристика окремих клінічних симптомів (вони згруповані залежно від ураження різних систем організму).

Симптоми ураження нервової системи включають епілептичні напади, порушення поведінки, затримку психічного розвитку, порушення сну.

Судомні напади виникають у 92% пацієнтів із туберозним склерозом. Дебют нападів частіше посідає перший рік життя, особливо у перші місяці.

Основним типом нападів є інфантильні спазми та фокальні моторні напади. Можлива вторинна генералізація нападів, що супроводжується втратою свідомості та генералізованими тоніко-клонічними судомами. Інфантильні спазми при туберозному склерозі входять до структури симптоматичної форми синдрому Веста і супроводжуються всіма характерними для симптоматики епілепсії ознаками: затримка психомоторного розвитку до дебюту нападів, наявність декількох типів нападів (інфантильні спазми, фокальні напади, повторно-генералізовані напади), структурні зміни мозку, що виявляються при КТ та/або МРТ головного мозку, резистентність нападів до протиепілептичної терапії та несприятливий прогноз. Інфантильні спазми мають, як правило, асиметричний характер із залученням до нападу однієї половини тіла. Фокальний компонент асиметричних інфантильних спазмів представлений девіацією очей, голови, ритмічними посмикуваннями очних яблук, насильницькою усмішкою на обличчі, які передують спазму або супроводжують його. Наявність затримки розвитку у поєднанні зі шкірними змінами є показанням дня проведення нейровізуалізації для уточнення характеру пошкодження головного мозку та постановки діагнозу.

ЕЕГ-патерни туберозного склерозу: гіпсаритмія, патерн «спалах-пригнічення», мультифокальна епілептиформна активність, генералізована пік-хвильова активність із частотою 2-2,5 Гц.

Тубери зустрічаються у 95-100% хворих на ТС. Вони є ділянками фокальної кіркової дисплазії зі зниженим числом ГАМКергічних нейронів і характеризуються втратою класичної 6-шарової цитоархітектури кори мозку. Тубери поодинокі чи множинні, розміром від кількох мм до кількох див, розташовуються над одиничною чи кількома прилеглими борознами. У 54% випадків тубери кальцифіковані. Існує топографічний зв'язок між наявністю фокусу на ЕЕГ та тубером, виявленим при МРТ-дослідженні. Епілептичні напади можуть виходити з нормальної кори, що оточує тубер, яка є зоною «перезбуджених» нейронів. Тубер може бути "німим" - неепілептогенним.

СЕУ зустрічаються у 95-98% хворих на ТС. Вони множинні, розміром 2-10 мм, локалізуються у стінках бічних шлуночків, частково або повністю кальцифіковані, безсимптомні. Існує пряма залежність між тяжкістю епілепсії при ТС та числом кіркових туберів та СЕУ. Число туберів 8 і більше є фактором ризику маніфестації епілепсії у перші 2 роки життя.

Радіальні міграційні тракти, тобто. ураження білої речовини головного мозку, що зустрічаються у 30-95% хворих на ТС, групи гетеротопічних кластерних клітин, які з'єднують епендиму стінок шлуночків і тубери, відповідають міграційним шляхам спонгіобластів під час ембріогенезу, є епілептогенними зонами.

СЕГА зустрічаються з частотою 5-20%. СЕГА - пухлина у хворих на ТС, розташована біля отвору Монро, більше 5 мм в діаметрі, з підтвердженим зростанням, що накопичує контрастний препарат (Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. 12 March 2012, Rome, Italy). СЕГА є повільнозростаючою гліонейрональною пухлиною, не здатною до спонтанної регресії. Зростання пухлини пов'язане з ризиком розвитку гострої гідроцефалії, наслідки якої можуть бути фатальними.

СЕГА частіше спостерігаються при TSC2, ніж TSC1; зазвичай з'являються у віці 4-10 років, але іноді виявляються антенатально або в період новонародженості; переважно розташовуються біля отвору Монро (рідко — у задніх відділах тіла бічних шлуночків, у скроневих рогів, III і IV шлуночках мозку); трансформація СЕУ в СЕГА найчастіше відбувається у перші два десятиліття життя, пік посідає пубертатний період, трансформація малоймовірна з кінця третього десятиліття життя. СЕУ скоріше трансформується в СЕГА, якщо він діаметром більше 5 мм, не повністю кальцинований, розташований біля отвору Монро і накопичує контрастний препарат. СЕГА круглі або овальні, в більшості випадків не інфільтрують речовину мозку, у 1/3 пацієнтів множинні; доброякісні та не перероджуються на злоякісні. При збільшенні діаметра до 10 мм і більше пухлини можуть порушувати циркуляцію ЦСЖ і призводити до прогресуючого збільшення розмірів бічних шлуночків та підвищення внутрішньочерепного тиску. СЕУ та СЕГА гістологічно однорідні.

Особливо важливою є рання, до появи клінічних симптомів, діагностика СЕГА, оскільки вона дозволяє виконати повне видалення пухлини до появи ознак підвищення внутрішньочерепного тиску та знизити інтраопераційну летальність та частоту післяопераційних ускладнень.

Зміни шкіри та її похідних трапляються у 100% випадків.

• Гіпопігментовані плями. Число плям коливається від 3-4 до 100 і більше. Вони розташовуються дифузно, асиметрично, з'являються від народження або в пізнішому віці, переважно в перші 3 роки життя. Містять клітини зі зниженим вмістом меланіну Для діагностики гіпопігментованих плям показано дослідження із застосуванням лампи Вуда — ділянки шкіри зі зниженим вмістом меланіну при освітленні лампою яскраво світяться порівняно з тьмяною здоровою шкірою. Ще одним яскравим клінічним симптомом захворювання є депігментоване волосся, брови та вії.

• Гіперпігментовані плями кольору "кава з молоком" зустрічаються рідше. Вони мають овальну або округлу форму, розміри в межах 1-5 см, кількість плям не перевищує 5.

• Аденома сальних залоз (ангіофіброма обличчя, аденома Прингла) частіше з'являється у віці 3-11 років, в середньому в 4-7 років. Зовнішній вигляд ангіофібром нагадує плями або вузлики з гладкою блискучою поверхнею. Улюблені місця локатизації ангіофібром - центр носогубних складок, крила носа, щоки та підборіддя. Патогномонічним є їх білатерально-симетричне розташування - "крила метелика".

• Фіброзні бляшки – патогномонічний симптом ТС. Як правило, вони розташовуються на лобі та волосистій частині голови унілатерально, з'являються пізніше ангіофібром. Бляшки мають різну консистенцію, виступають над поверхнею шкіри, шорсткі на дотик.

• Ділянки «шагреневої шкіри» зазвичай розташовані асиметрично на спині в попереково-крижовому відділі. Їхній розмір — від кількох міліметрів до 10 см і більше. Плями злегка виступають над поверхнею шкіри, мають жовто-коричневе або рожеве забарвлення і зовні нагадують свинячу шкіру чи апельсинову шкірку.

• Навколонігтьові фіброми (пухлини Коенена) являють собою тьмяні, червоні або кольору шкіри вузлики, розташовані на пальцях. або латеральної поверхні нігтьового ложа під нігтьової платівкою. Найчастіше зустрічаються на пальцях стопи, переважно у жінок після пубертату. Розмір фібром варіює від 1 до 10 мм. Ці утворення схильні до зростання навіть після видалення.

Очні симптоми виявляються у 50% хворих. Часто зустрічаються гамартоми сітківки (факоми). На вигляд ці пухлини поділяються на кальциновані (симптом «тутової ягоди») і некальциновані. Факоми розташовуються поверх судин сітківки, по краю диска зорового нерву та на периферії. Інші зміни включають ангіофіброми повік, депігментацію райдужної оболонки або сітківки ока, атипову колобому, катаракту, набряк диска зорового нерву, атрофію зорового нерву, випадання полів зору (гомонімна геміанопсія, скотоми), непаралітична косоокість, парез VI нерву, крововилив у склоподібне тіло. Очні симптоми маніфестують у перші 2 роки життя.

Кардіальні симптоми. Рабдоміома часто з'являється внутрішньоутробно або у перші місяці життя. Вона розташовується інтрамурально або пролабує у порожнину, стає причиною смерті від серцевої недостатності. Кардіологічні симптоми включають порушення серцевого ритму (тахікардія, міграція водія ритму, АВ-блокада, розвиток синдрому Вольфа-Паркінсона-Уайта, фібриляція шлуночків) та скорочувальної функції міокарда при інтрамуральному розташуванні пухлини, серцеву недостатність внаслідок обструкції камер серця пухлиною. Рабдоміома є доброякісною пухлиною (фетальною гамартомою), що чітко відмежована від навколишніх тканин. Випадки малигнізапії не описані. Найбільш ефективними методами діагностики рабдоміом є двовимірна ехокардіографія (Ехо-КГ) та швидкі режими МР-дослідження.

Зміни внутрішніх органів включають ангіоміоліпоми і кісти нирок, нирково-клітинну карциному, лімфангіоміоматоз легень, ангіоміоліпоми надниркових залоз, печінки, ректальні поліпи. Характерною особливістю цих змін є їх множинний характер, двостороннє ураження парних органів, тривалий безсимптомний перебіг.

Кістково-суглобові зміни є ділянками склерозу і кісти в різних кістках, деструкції плоских кісток; рідко виникають остеоліз та остеопороз поперекового відділу хребта та головок стегнових кісток.

Лікування**.** Етіологічне лікування при ТС відсутнє. До 2012р. лікування мало симптоматичний характер. У 2012 р. був зареєстрований препарат еверолімус, який впливає на основну ланку патогенезу при ТС (є інгібітором сигнального шляху mTOR) та зменшує зростання пухлин у ЦНС та нирках (рівень доказовості I) [29]. Є окремі роботи, що вказують на те, що він також зменшує кількість епілептичних нападів (рівень доказовості IV) і знижує ступінь виразності ангіофібром особи (рівень доказовості I).

Антиепілептичні препарати: базові препарати вігабатрін 50-100 мг/кг/ добу, вальпроати 50-100 мг/кг/ добу, топірамат 5-10 мг/кг/ добу. Комбінована терапія включає комбінацію базових препаратів з бензодіазепінами (клоназепамом) 0,25-2 мг/добу, фенобарбіталом 5-15 мг/кг/добу, ламікталом 0,2-5 мг/кг/добу, суксилепом 15-30 мг/кг/ добу, карбамазепіном (фінлепсин) при асиметрії нападів 10-15 мг/кг/добу.

Гормональна терапія: кортикостероїдні гормони (АКТГ, синактен-депо внутрішньом'язово; преднізолон, дексаметазон перорально) 1-2,5 мг/кг/добу.

Хірургічне лікування. У деяких хворих резекція одиничного кортикального епілептогенного туберсу стереотаксичними методами або відкритою краніотомією сприяє значному ушкодженню нападів. Резекція інтравентрикулярних пухлин показана при оклюзійній гідроцефалії.

Пренатальна діагностика та профілактика. УЗД, МРТ для виявлення рабдоміоми серця та туберсів має діагностичну цінність із 2 триместру вагітності. Генетичний діагноз туберозного склерозу недоцільний, оскільки дві третини випадків виникають спорадично або спричинені мозаїцизмом та не визначаються скринінгом лейкоцитів. Якщо обидва батьки клінічно здорові, ризик повторення туберозного склерозу у другої дитини дорівнює 1:22 після однієї хворої та 1:3 після двох хворих дітей.

Важливо відзначити, що при підозрі на ТС пацієнт повинен бути обстежений у спеціалістів різного профілю для виключення або підтвердження патології внутрішніх органів. Така мультидисциплінарна команда повинна складатися в пренатальному періоді з генетика, акушера-гінеколога та кардіолога, у віці від 0 до 1 року - з дитячого невролога та дерматолога, у віці 1-5 років - доповнюватися офтальмологом, у віці 5-18 років. нефролог та уролог, після 18 років – пульмонолог. [1-14]

Синдром Штурге-Вебера

Енцефалотритемінальний ангіоматоз, або синдром Штурге-Вебера, або менінгофаціальний ангіоматоз характеризується ангіоматозом обличчя, судинної оболонки очей та твердої мозкової оболонки. Більшість стукає спорадичні, але описані і сімейні варіанти.

Штурге та Вебер у 1879 р. незалежно описали це захворювання. Автори виділили основний клінічний симптом - темно-рожева судинна пляма на одній стороні обличчя і голови, що іноді поширюється на язик, губи, небо, горлянку, дно ротової порожнини, задню поверхню шиї. Захворювання може супроводжуватися екзофтальмом та епілепсією.

Етіологія. Причиною захворювання прийнято вважати порушення венозної каналізації, що відбувається між листками ектодерми на 4-8 тижнів внутрішньоутробного розвитку.

Клінічна картина. Шкірні зміни у вигляді ангіоматозного невуса локалізуються на обличчі, зазвичай з одного боку, але можуть бути двосторонніми. Невус має колір портвейну і виражений при народженні. Він локалізований у верхній та середній частині особи, іноді поширюється на нижню частину обличчя, шию, грудну клітину, кінцівки (також на іпсилатеральній стороні), не змінюється протягом життя.

Неврологічні порушення. Епілептичні напади виникають у 75-90% пацієнтів. Напади зазвичай фокальні, часто на кшталт «джексоновського маршу», можуть бути вториннно білатерально генералізованими. У 90% пацієнтів на першому році життя реєструються інфантильні спазми, які потім можуть трансформуватися в тонічні, атонічні та міоклонічні напади. Епілептичні напади при синдромі Шгурге-Вебера є резистентними до протиепілепгічної терапії і в ряді випадків призводять до епілептичного статусу. Тяжкість епілепсії при синдромі Штурге-Вебера визначається ступенем ураження головного мозку. Характерні післядипломні парези та паралічі, які регресують через кілька годин після нападу. При неврологічному огляді виявляються контралатеральний геміпарез, геміанопсія, геміатрофія.

Очні зміни характеризуються уні- або білатеральною глаукомою, ангіомою судинної оболонки ока, гетерохромією райдужної оболонки. Дуже рідко ангіоми розташовані у внутрішніх органах - у кишечнику, нирках, селезінці, яєчниках, щитовидній та підшлунковій залозах, легенях. Комбінація синдрому Штурге-Вебера та ангіоматозу внутрішніх органів виділяється деякими авторами в окремий синдром Кліппеля-Треноне-Вебера.

Нейрорадіологічні симптоми енцефалотригемінального ангіоматоза включають венозні ангіоми м'якої мозкової оболонки, розташовані над потиличною або тім'яно-потиличною областю, а також ураження церебральної гемісфери (атрофічні зміни, ангіоми, ділянки крововиливів), що виникають у відповідних відділах головного мозку, розширення судинних сплетінь бічних шлуночків, розширення субепендимальних вен і судин перивентрикулярної зони, геміатрофія півкуль, атрофічна редукція білої речовини, екстра-, інтрацеребральні ангіоми.

Основними методами діагностики енцефалотригемінального ангіоматозу є нейрорадіологічні дослідження – КТ та МРТ головного мозку. КТ більш інформативна виявлення інтракраніальних кальцинатів; МР-дослідження краще візуалізує ангіоми, зміни білої речовини та судинних сплетень. Всім пацієнтам рекомендується проведення МРТ із контрастуванням. Ангіографія, будучи досить інвазивним методом дослідження, використовується лише як прехірургічна діагностика. Показання для дослідження включають корекцію косметичних дефектів шкіри та повторні інтракраніальні крововиливи. При ЕЕГ виявляють міжпівкульну асиметрію та епілептичні патерни - фокальні та генералізовані.

Лікування синдрому Штурге-Вебера симптоматичне, оперативне та консервативне. Консервативна терапія спрямована на корекцію нервово-психічного статусу пацієнтів та усунення епілептичних нападів. Метою оперативного лікування є усунення косметичних дефектів та запобігання повторним крововиливам. [40,42-45,47-51]

Синдром Гіппеля-Ліндау, або ретиноцеребеллярний ангіоматоз

Синдром Гіппеля-Ліндау, або ретиноцеребеллярний ангіоматоз - це аутосомно-домінантне захворювання з неповною пенетрантністю, що характеризується наявністю ангіом сітківки, мозочкових і спинальних гемангіобластом, нирково-клітинної карциноми, феохром придатків яєчок, пухлин ендолімфатичного мішечка внутрішнього вуха , кістки підшлункової залози, нирок, печінки і придатків яєчок.

Причиною синдрому Гіппеля-Ліндау є аномальний ген, локалізований на хромосомі 3p25-p26, що відповідає за синтез білка пухлинного супресора. Симптоми зазвичай маніфестують у віці 30-40 років. Найчастіше з'являється ангіома сітківки, а потім розвивається мозочкова симптоматика. Захворювання протікає з реактивними запальними змінами сітківки з ексудацією та геморагіями, що супроводжуються надалі відшаруванням сітківки, глаукомою, катарактою та увеїтом. Протягом деякого часу пацієнти спостерігаються у офтальмолога з приводу болю в оці та зниження зору, пізніше виникає загальномозкова симптоматика (головний біль, блювання), а потім ознаки осередкового ураження мозочка – адіадохокінез, дисметрія, атаксія у позі Ромберга.

Причиною появи загальномозкових та осередкових симптомів є пухлина мозочка і наростаюча внутрішньочерепна гіпертензія. Іноді захворювання дебютує спинальними симптомами — втратою пропріоцептивної та поверхневої чутливості за сегментарним та провідниковим типом, які пов'язані з компресією спинальної гемангіобластоми на спинний мозок. При локалізації пухлини у внутрішньому вусі захворювання супроводжується втратою слуху. Частота народження вісцеральної патології при синдромі Гіппеля-Ліндау коливається від 10-15% (феохромоцитома) до 40% (нирково-клітинна карцинома).

Діагностичні критерії:

•2 та більше гемангіобластом ЦНС;

•1 гемангіобластома у поєднанні з вісцеральною патологією;

•один із перелічених вище клінічних симптомів у поєднанні з сімейним анамнезом.

Для підтвердження діагнозу при синдромі Гіппеля Ліндау проводять нейрорадіологічні дослідження (КТ, МРТ) з контрастуванням. Гемангіобластоми мозочка виявляють у кожному другому випадку. У 20-40% пацієнтів це солідна пухлина, в інших випадках - васкулярний пухлинний вузол, який знаходиться в стінці великої лікворної кісти, частіше локалізованої в гемісфері мозочка. Гемангіобластома практично не відрізняється від кісти, і тільки введення контрасту і накопичення його клітинами пухлини полегшує постановку діагнозу. Рідко пухлини розташовуються в стовбурі або півкулях великого мозку, для їх діагностики більш інформативним методом служить МРТ. Спінальні гемангіобластоми представлені солідними пухлинами або псевдосирингомієлічними порожнинами. Усім пацієнтам зі спінальними утвореннями показані контрастні МР-дослідження.

Лікування синдрому Гіппеля-Ліндау симптоматичне. При гемангіобластомах показано хірургічну резекцію, але після видалення пухлини схильні до рецидивування. [1-5, 53]

Атаксія-телеангіектазія (синдром Луї-Бар)

Атаксія-телеангіектазія - захворювання з аутосомно-рецесивним типом успадкування, що характеризується порушенням репарації ДНК, важким імунодефіцитом, мозочковою дегенерацією, телеангіектазіями різної локалізації, схильністю до онкологічних захворювань, чутливістю до радіаційного впливу.

Частота виникнення 1 на 40 000. Ген локалізований на хромосомі 11. Клінічна картина характеризується мозочковою атаксією (яка зазвичай стає помітною для навколишніх в період набуття дитиною навичок ходьби), дизартрією, окоруховими порушеннями, хореоатетозом, міоклоніями, а токож ендокринними порушеннями. Характерні шкірні зміни (телеангіектазії) з'являються в 3-6 років на кон'юнктиві очей, а потім поширюються на обличчя, шию, піднебіння, вушні раковини, дорсальну поверхню рук.

Дефекти імунітету проявляються рецидивуючими бактеріальними та вірусними інфекціями, лімфомами, лейкозом та злоякісними пухлинами, які загально вражають 10-15% хворих з атаксією-телеангіектазією.

Нейрорадіологічні дослідження виявляють прогресуючу атрофію мозочка, переважно черв'яка, вторинну атрофічну дилатацію IV шлуночка, постгеморагічні вогнища в паренхімі мозку, поява яких пов'язана з крововиливами з ектозованих судин

Наявність у дитини атрофічних змін мозочка при проведенні КТ або МРТ головного мозку, атаксія та прогресуючий неврологічний дефіцит вимагають виключення синдрому атаксії-телеангіектазії. [1,3,5-9]

Гіпомеланоз Іто

Гіпомеланоз Іто за частотою займає 3-е місце серед факоматозів після туберозного склерозу та нейрофіброматозу. У деяких випадках трапляється аутосомно-домінантне успадкування. Патогенез не з'ясований. Гіпомеланоз Іто характеризується наявністю на шкірі гіпо- та депігментованих зон з нечіткими межами, смужок та плям. У 40% пацієнтів зустрічаються плями кольору «кава з молоком», ангіоми, «монгольська» блакитна пляма, дифузна алопеція, гетерохромія райдужної оболонки та волосся. Скелетно-м'язові аномалії включають гемігіпертрофію, кіфоз, сколіоз, гіперлордоз, рудиментарні ребра, варусні та вальгусні деформації стоп. Неврологічні симптоми зустрічаються у 50% пацієнтів і виявляються епілептичними нападами та затримкою психічного розвитку. Дебют епілептичних нападів посідає 1-й рік життя дитини. Основним типом епілептичних пароксизмів є інфантильні спазми, фокальні моторні напади та міоклонії. Напади резистентні до противоепілептичної терапії [1-7].

Найбільш інформативним методом діагностики церебральної патології є МРТ мозку. При дослідженні виявляють широкий спектр аномалій: полімікрогірію, нейрональні гетеротопії, гемімегаленцефалію, лісенцефалію, фокальні кіркові дисплазії, гіпоплазію мозолистого тіла, а також атрофію речовини головного мозку. [51-57]

Висновки

Таким чином, пацієнти з факоматозами, що характеризуються змінами шкірних покривів, неврологічними порушеннями та патологією внутрішніх органів, потребують індивідуального мультидисциплінарного підходу до обстеження, ведення та лікування, що дозволить покращити якість життя цих хворих.

Запитання для заключного контролю знань

1. Яка тріада характерна для хвороби Стерджа-Вебера?

    1.Ангіоматоз в області проекції трійничного нерва, глаукома, ангіома мозкових оболонок

    2.Ністагм, інтенційний тремор, скандована мова

    3.Слабоумство, епіприступи, шкірні зміни

2. Для нейрофіброматоза Реклінгхаузена характерні такі симптоми, за винятком:

    1. Пігментні плями

    2. Епіприступи

    3. Пухлини по ходу нервових стовбурів

    4.Ангіома обличчя

3. Які зміни на очному дні характерні для факоматоза Гіппель-Ландау?

    1.Ангіоматоз сітківки, аневризми, кисти, дегенерація сітківки, пігментний ретиніт

    2.Новоутвір у вигляді "тутової ягоди"

    3.Новоутвір у вигляді "вишневої кісточки"

4. Який симптомокомплекс характерний для хвороби Луї-Бар /вкажіть невірну відповідь/?

    1.Атаксія

    2.Ністагм

    3.Телеангіектазії

    4.Скандована мова

    5.Імунодефіцит

    6.Аденома сальних залоз

5. Яке пошкодження шкіри характерно для туберозного склерозу?

    1.Аденома сальних залоз

    2.Іхтіоз

    3.Депігментація

6. Яке пошкодження шкіри характерне для нейрофіброматоза Реклінгхаузена?

1."Кавові" плями

2.Аденома сальних залоз

3.Гіперкератоз

7. Яке захворювання не належить до факоматозів?

1.Нейрофіброматоз

2.Туберозний склероз

3.Атаксія-телеангіектазія

4.Фіброзна остеодисплазія

8. Який клінічний симптом не характерний для множинного нейрофіброматоза?

1.Зниження інтелекту

2.Судомний синдром

3.Рухові, чутливі порушення

4.Кільце Кайзер-Флейшера

9. Для якого захворювання характерне сполучення: ангіома шкіри, ангіоми оболонок і речовини головного мозку, ангіоми судинної оболонки ока, глаукома:

1.Хвороба Тея-Сакса

2.Хвороба Бурневілля

3.Хвороба Штурге-Вебера

4.Синдром Олбрайта

10. При якій хворобі спостерігається: телеангіоектазія шкіри і слизових, мозочковий синдром, вроджений дефіцит імуноглобулінів?

1.Синдромі Луї-Бар

2.Хвороби Реклінгхаузена

3.Хвороби Шарко-Марі

4.Хвороби Вердніга-Гоффмана

Відповіді на запитання для заключного контролю знань

1. 1
2. 4
3. 1
4. 6
5. 1
6. 1
7. 4
8. 4
9. 3
10. 1

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Riboldi GM, Samanta D, Frucht S. Ataxia Telangiectasia. [Updated 2022 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519542/
2. Kinori, M., Hodgson, N. & Zeid, J. L. Ophthalmic manifestations in neurofibromatosis type 1. *Surv. Ophthalmol.* 63, 518–533 (2018).
3. Chavhan G. B., Shroff M. M., CC BY 2.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/2.0>, via Wikimedia Commons https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Optic_nerve_sheath_meningioma.png Accessed June 7, 2020.
4. https://eyewiki.org/Ocular_Manifestations_of_Phakomatoses_(Neurocutaneous_Syndromes) (2024) Ocular Manifestations of Phakomatoses (Neurocutaneous Syndromes) Akaanksh Shetty, Andrew Go Lee, Bayan Al Othman and al.
5. Ruggieri M, Polizzi A, Marceca G, and al.. Introduction to Phacomatoses (Neurocutaneous Disorders) in Childhood. Childs Nerv Syst. 2020;36(10):2229-68. doi:10.1007/s00381-020-04758-5 - Pubmed
6. Ruggieri M, Gentile A, Ferrara V et al. Neurocutaneous Syndromes in Art and Antiquities. American J of Med Genetics Pt C. 2021;187(2):224-34. doi:10.1002/ajmg.c.31917 - Pubmed
7. https://radiopaedia.org/articles/phakomatoses-1
8. https://www.neurosurgery.columbia.edu/patient-care/conditions/phakomatoses
9. https://www.mdpi.com/2077-0383/13/6/1648 Neurocutaneous Diseases: Diagnosis, Management, and Treatment. Ivelina Kioutchoukova, Devon Foster, Rajvi Thakkar and al. // Journal of Clinical Medicine, 2024, *13*(6), 1648; https://doi.org/10.3390/jcm13061648
10. Le, C.; Bedocs, P.M. Neurofibromatosis. In *StatPearls [Internet]*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2023. Available online: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459329/ (accessed on 10 December 2023).
11. Wilson, B.N.; John, A.M.; Handler, M.Z.; Schwartz, R.A. Neurofibromatosis type 1: New developments in genetics and treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020, *84*, 1667–1676. [Google Scholar] [CrossRef]
12. Giraud, J.-S.; Bièche, I.; Pasmant, É.; Tlemsani, C. *NF1* alterations in cancers: Therapeutic implications in precision medicine. *Expert. Opin. Investig. Drugs* 2023, *32*, 941–957. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
13. Bergoug, M.; Doudeau, M.; Godin, F.; Mosrin, C.; Vallée, B.; Bénédetti, H. Neurofibromin Structure, Functions and Regulation. *Cells* 2020, *9*, 2365. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
14. Legius, E.; Brems, H. Genetic basis of neurofibromatosis type 1 and related conditions, including mosaicism. *Child's Nerv. Syst.* 2020, *36*, 2285–2295. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
15. Mo, J.; Moye, S.L.; McKay, R.M.; Le, L.Q. Neurofibromin and suppression of tumorigenesis: Beyond the GAP. *Oncogene* 2022, *41*, 1235–1251. [Google Scholar] [CrossRef]

16. Nasi, L.; Alexopoulos, A.; Kokkinou, E.; Roka, K.; Tzetis, M.; Tsipi, M.; Kakourou, T.; Kanaka-Gantenbein, C.; Chrousos, G.; Kattamis, A.; et al. Characteristics of Café-au-lait Macules and their Association with the Neurofibromatosis type I Genotype in a Cohort of Greek Children. *Acta Derm.-Venereol.* 2023, *103*, adv5758. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
17. Yoshida, Y. Neurofibromatosis 1 (von Recklinghausen Disease). *Keio J. Med.* 2023. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
18. Hida, T.; Idogawa, M.; Okura, M.; Sugita, S.; Sugawara, T.; Sasaki, Y.; Uhara, H. Genetic analyses of mosaic neurofibromatosis type 1 with giant café-au-lait macule, plexiform neurofibroma and multiple melanocytic nevi. *J. Dermatol.* 2020, *47*, 658–662. [Google Scholar] [CrossRef]
19. Kehrer-Sawatzki, H.; Bäzner, U.; Krämer, J.; Lewerenz, J.; Pfeiffer, C. The *NF1* microdeletion syndrome: Early genetic diagnosis facilitates the management of a clinically defined disease. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2022, *20*, 273–277. [Google Scholar] [CrossRef]
20. Legius, E.; Messiaen, L.; Wolkenstein, P.; Pancza, P.; Avery, R.A.; Berman, Y.; Plotkin, S.R. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: An international consensus recommendation. *Genet. Med.* 2021, *23*, 1506–1513. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
21. Magwood, G.S.; Ellis, C.; Buie, J.N.J.; Slan, S.; Bonilha, L.; Adams, R.J. High tech and high touch: Recruitment strategies for enrolling African American stroke survivors in Community Based Intervention under Nurse Guidance after stroke (CINGS) trial. *Contemp. Clin. Trials Commun.* 2021, *24*, 100844. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
22. Gross, A.M.; Wolters, P.L.; Dombi, E.; Baldwin, A.; Whitcomb, P.; Fisher, M.J.; Weiss, B.; Kim, A.; Bornhorst, M.; Shah, A.C.; et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N. Engl. J. Med.* 2020, *382*, 1430–1442. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
23. Santo, V.E.; Passos, J.; Nzwalo, H.; Carvalho, I.; Santos, F.; Martins, C.; Salgado, L.; e Silva, C.; Vinhais, S.; Vilares, M.; et al. Selumetinib for plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1: A single-institution experience. *J. Neuro-Oncol.* 2020, *147*, 459–463. [Google Scholar] [CrossRef]
24. Armstrong, A.E.; Belzberg, A.J.; Crawford, J.R.; Hirbe, A.C.; Wang, Z.J. Treatment decisions and the use of MEK inhibitors for children with neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *BMC Cancer* 2023, *23*, 553. [Google Scholar] [CrossRef]
25. Zheng, T.; Zhu, B.; Wang, Z.; Li, Q. Gene therapy strategies and prospects for neurofibromatosis type 1. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2024, *38*, 1–8. [Google Scholar] [PubMed]
26. Ardern-Holmes, S.; Fisher, G.; North, K. Neurofibromatosis Type 2. *J. Child. Neurol.* 2017, *32*, 9–22. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
27. Tiwari, R.; Singh, A.K. Neurofibromatosis Type 2. In *StatPearls [Internet]*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2024. Available online: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470350/ (accessed on 8 March 2024).

28. Gregory, G.E.; Jones, A.P.; Haley, M.J.; Hoyle, C.; Zeef, L.A.H.; Lin, I.-H.; Coope, D.J.; King, A.T.; Evans, D.G.; Paszek, P.; et al. The comparable tumour microenvironment in sporadic and *NF2*-related schwannomatosis vestibular schwannoma. *Brain Commun.* 2023, *5*, fcad197. [Google Scholar] [CrossRef]
29. Lloyd, S.K.W.; Evans, D.G.R. Neurofibromatosis type 2 (NF2): Diagnosis and management. *Handb. Clin. Neurol.* 2013, *115*, 957–967. [Google Scholar]
30. Plotkin, S.R.; Messiaen, L.; Legius, E.; Pancza, P.; Avery, R.A.; Blakeley, J.O.; Evans, D.G. Updated diagnostic criteria and nomenclature for neurofibromatosis type 2 and schwannomatosis: An international consensus recommendation. *Genet. Med.* 2022, *24*, 1967–1977. [Google Scholar] [CrossRef]
31. Cumpston, E.C.; Rhodes, S.D.; Yates, C.W. Advances in Targeted Therapy for Neurofibromatosis Type 2 (NF2)-Associated Vestibular Schwannomas. *Curr. Oncol. Rep.* 2023, *25*, 531–537. [Google Scholar] [CrossRef]
32. Di Maio, S.; Akagami, R. Prospective comparison of quality of life before and after observation, radiation, or surgery for vestibular schwannomas. *J. Neurosurg.* 2009, *111*, 855–862. [Google Scholar] [CrossRef]
33. Lu, V.M.; Ravindran, K.; Graffeo, C.S.; Perry, A.; Van Gompel, J.J.; Daniels, D.J.; Link, M.J. Efficacy and safety of bevacizumab for vestibular schwannoma in neurofibromatosis type 2: A systematic review and meta-analysis of treatment outcomes. *J. Neurooncol.* 2019, *144*, 239–248. [Google Scholar] [CrossRef]
34. Ren, Y.; Chari, D.A.; Vasilijic, S.; Welling, D.B.; Stankovic, K.M. New developments in neurofibromatosis type 2 and vestibular schwannoma. *Neurooncol. Adv.* 2021, *3*, vdaa153. [Google Scholar] [CrossRef]
35. Hiruta, R.; Saito, K.; Bakhit, M.; Fujii, M. Current progress in genomics and targeted therapies for neurofibromatosis type 2. *Fukushima J. Med. Sci.* 2023, *69*, 95–103. [Google Scholar] [CrossRef]
36. Northrup, H.; Koenig, M.K.; Pearson, D.A.; Au, K.S. Tuberous Sclerosis Complex. In *GeneReviews® [Internet]*; Adam, M.P., Feldman, J., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J., Eds.; University of Washington: Seattle, WA, USA, 1993. Available online: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1220/ (accessed on 8 March 2024).
37. Feliciano, D.M. The Neurodevelopmental Pathogenesis of Tuberous Sclerosis Complex (TSC). *Front. Neuroanat.* 2020, *14*, 39. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
38. Dao, D.-P.D.; Pixley, J.N.; Akkurt, Z.M.; Feldman, S.R. A Review of Topical Sirolimus for the Treatment of Facial Angiofibromas in Tuberous Sclerosis Complex. *Ann. Pharmacother.* 2023. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
39. Borzęcki, A.; Chyl-Surdacka, K.; Turska, M. Spectacular Effect of Massive Facial Angiofibromas Removal with a Carbon Dioxide Laser as a Manifestation of a Tuberous Sclerosis Complex. *J. Lasers Med. Sci.* 2021, *12*, e24. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
40. Shirley, M.D.; Tang, H.; Gallione, C.J.; Baugher, J.D.; Frelin, L.P.; Cohen, B.; Pevsner, J. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N. Engl. J. Med.* 2013, *368*, 1971–1979. [Google Scholar] [CrossRef]

41. Happle, R. Phacomatosis pigmentovascularis revisited and reclassified. *Arch. Dermatol.* 2005, *141*, 385–388. [Google Scholar] [CrossRef]
42. Sánchez-Espino, L.F.; Ivars, M.; Antoñanzas, J.; Baselga, E. Sturge-Weber Syndrome: A Review of Pathophysiology, Genetics, Clinical Features, and Current Management Approache. *Appl. Clin. Genet.* 2023, *16*, 63–81. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
43. Poliner, A.; Faith, E.F.; Blieden, L.; Kelly, K.M.; Metry, D. Port-wine Birthmarks: Update on Diagnosis, Risk Assessment for Sturge-Weber Syndrome, and Management. *Pediatr. Rev.* 2022, *43*, 507–516. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
44. Wetzel-Strong, S.E.; Galeffi, F.; Benavides, C.; Patrucco, M.; Bullock, J.L.; Gallione, C.J.; Lee, H.K.; Marchuk, D.A. Developmental expression of the Sturge–Weber syndrome-associated genetic mutation in *Gnaq*: A formal test of Happle's paradominant inheritance hypothesis. *Genetics* 2023, *224*, iyad077. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
45. Thorpe, J.; Frelin, L.P.; McCann, M.; Pardo, C.A.; Cohen, B.A.; Comi, A.M.; Pevsner, J. Identification of a Mosaic Activating Mutation in GNA11 in Atypical Sturge-Weber Syndrome. *J. Investig. Dermatol.* 2020, *141*, 685–688. [Google Scholar] [CrossRef]
46. Thomas, A.C.; Zeng, Z.; Rivière, J.B.; O'Shaughnessy, R.; Al-Olabi, L.; St-Onge, J.; Kinsler, V.A. Mosaic Activating Mutations in GNA11 and GNAQ Are Associated with Phakomatosis Pigmentovascularis and Extensive Dermal Melanocytosis. *J. Investig. Dermatol.* 2016, *136*, 770–778. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
47. Waelchli, R.; Aylett, S.; Robinson, K.; Chong, W.; Martinez, A.; Kinsler, V. New vascular classification of port-wine stains: Improving prediction of Sturge–Weber risk. *Br. J. Dermatol.* 2014, *171*, 861–867. [Google Scholar] [CrossRef]
48. Dompmartin, A.; van der Vleuten, C.J.M.; Dekeuleneer, V.; Duprez, T.; Revencu, N.; Désir, J.; Loo, D.M.W.M.T.; Flucke, U.; Eijkelenboom, A.; Kool, L.S.; et al. GNA11-mutated Sturge–Weber syndrome has distinct neurological and dermatological features. *Eur. J. Neurol.* 2022, *29*, 3061–3070. [Google Scholar] [CrossRef]
49. Sabeti, S.; Ball, K.L.; Bhattacharya, S.K.; Bitrian, E.; Blieden, L.S.; Brandt, J.D.; Burkhart, C.; Chugani, H.T.; Falchek, S.J.; Jain, B.G.; et al. Consensus Statement for the Management and Treatment of Sturge-Weber Syndrome: Neurology, Neuroimaging, and Ophthalmology Recommendations. *Pediatr. Neurol.* 2021, *121*, 59–66. [Google Scholar] [CrossRef]
50. Smegal, L.F.; Sebold, A.J.; Hammill, A.M.; Juhász, C.; Lo, W.D.; Miles, D.K.; Wilfong, A.A.; Levin, A.V.; Fisher, B.; Ball, K.L.; et al. Multicenter Research Data of Epilepsy Management in Patients with Sturge-Weber Syndrome. *Pediatr. Neurol.* 2021, *119*, 3–10. [Google Scholar] [CrossRef]
51. Huang, Y.; Chen, B.; Yang, J.; Bi, M.; Bi, L.; Fan, W. Efficacy of hemoporfin-mediated photodynamic therapy in treating Sturge–Weber syndrome associated port-wine stains: A retrospective study. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2023, *90*, 202–209. [Google Scholar] [CrossRef]

52. De la Torre, A.J.; Luat, A.F.; Juhász, C.; Ho, M.L.; Argersinger, D.P.; Cavuoto, K.M.; Enriquez-Algeciras, M.; Tikkanen, S.; North, P.; Burkhart, C.N.; et al. A Multidisciplinary Consensus for Clinical Care and Research Needs for Sturge-Weber Syndrome. *Pediatr. Neurol.* 2018, *84*, 11–20. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
53. Mikhail, M.I.; Singh, A.K. Von Hippel-Lindau Syndrome. In *StatPearls [Internet]*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2023. Available online: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459242/ (accessed on 10 December 2023).
54. https://tuberous-sclerosis.org/wp-content/uploads/2019/10/SummaryofUKguidelinesformanagingTSCFINAL.pdf
55. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=phakomatosis
56. http://ukr.ibis-birthdefects.org/neurofibromatosis/
57. http://msvitu.com/pages/medimg/imgn75.php
58. 0https://compendium.com.ua/uk/handbooks-uk/nozologia-dovidnyk/nejrofibromatoz-2/

Навчальне видання

Факоматози (нейроектодермальні дисплазії): метод. вказ. для самостійної роботи здобувачів вищої та післядипломної освіти

Упорядники:

Сухоносова Ольга Юріївна

Літовченко Тетяна Анатоліївна

Тондій Оксана Леонідовна

Коренєв Сергій Миколайович

Відповідальний за випуск: Сухоносова О.Ю.

Комп’ютерний набор: Коренєв С.М.