

## MANIFESTĂRI CLINICE ÎN SCLEROZA TUBEROASĂ

Elena PALADI<sup>1</sup>, Mariana SPRINCEAN<sup>1,2</sup>,  
Cornelia CĂLCÎ<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului,  
<sup>2</sup>USMF Nicolae Testemițanu

**Summary****Clinical features of tuberous sclerosis**

*Tuberous Sclerosis (Bourneville's disease) is a genetic disorder with multisystemic lesions and autosomal dominant transmission. It's caused by mutations in one of two genes: TSC1 (encoding protein hamartin gene) and TSC2 (encoding protein tuberin gene). It causes the growth of benign tumors in the brain and other vital organs such as the kidney, heart, lungs, eyes and skin. In this article, we reported a case of 10-years-old female, with clinical examination revealed features of Tuberous sclerosis like cutaneous manifestations (fibromatous nodule, hypopigmented macules, shagreen patch), epilepsy and mental retardations.*

**Keywords:** tuberous sclerosis, facial angiofibromas, epilepsy, mental retardations

**Резюме****Клинические проявления туберозного склероза**

*Туберозный склероз (болезнь Бурневилля) является генетическим заболеванием с тяжелым и много-системным поражением и аутосомнодоминантным типом наследования, вызванным мутациями одного из генов TSC1 (генов кодирующих белок гамартина) и TSC2 (ген кодирующий белок туберин), что приводит к доброкачественному росту опухоли в головном мозге и других жизненно важных органов, таких как почки, сердце, легкие, глаза и кожа.*

*В данной статье мы представляем случай пациентки, в возрасте 10 лет, показывая клинические признаки, характерные для туберозного склероза, такие как: кожные проявления (фиброзные узелки, участки шагреновой кожи), эпилепсия и умственная отсталость.*

**Ключевые слова:** туберозный склероз, ангиофиброматоз лица, эпилепсия, умственная отсталость

**Introducere**

Scleroza tuberoasă (maladia Burneville, complexul sclerozei tuberoase, epiloia, hamartomatoza sistemică multiplă ereditară) este o maladie genetică cu transmitere autosomal dominantă, care face parte din grupul facomatozelor și presupune leziuni benigne, neinvazive în diferite organe. În 67% cazuri din pacienții cu scleroză tuberoasă (ST), această maladie a rezultat din mutații genetice *de novo* [6].

Termenul de *scleroză tuberoasă* a fost folosit cu mai mult de un secol în urmă pentru a descrie aspec-

tul anatomopatologic al tumorilor cerebrale, similar cu cel al tuberculilor de cartofi, constatate la autopsia unor pacienți cu crize convulsive și retard mental. Într-o serie de pacienți raportați de la *Mayo Clinic* (Rochester, MN, USA), mai mult de 90% au prezentat leziuni ale pielii, circa 90% au manifestat semne de patologie cerebrală, 70-90% au avut anomalii renale, iar circa 50% au avut hamartoame retiniene.

Scleroza tuberoasă este o patologie proteică: distribuția aleatorie, numărul, mărimea și localizarea leziunilor provoacă variate manifestări clinice [3]. Anumite leziuni, cum ar fi angiomiolipomatoza renală, nu apar până la o anumită vârstă; prin contrast, rabdomiomatoza cardiacă apare la făt și regresează aproape întotdeauna în mod spontan în copilărie. De cele mai multe ori, semne clinice la copiii mici sunt puține, astfel fiind necesare examene imagistice pentru a stabili un diagnostic timpuriu. Pacienții cu ST pot avea o întârziere în diagnostic, deoarece unele semne clinice cu debut în perioada copilăriei pot să nu fie manifeste până la vârsta adultă [7]. În studiul *Seibert et al.*, 56% din pacienți au fost diagnosticați la vârstă adultă și 2/3 din acești pacienți au avut simptome din copilărie.

Raportăm cazul unei fetițe de 10 ani, care s-a prezentat cu retard mental, convulsii și manifestări cutanate (noduli fibromatoși, macule acromice, pete "peau de shagreen").

**Caz clinic**

P.M., de sex feminin, în vârstă de 10 ani, s-a adresat cu crize convulsive generalizate pe fundal de tratament antiepileptic, dereglări de mers, dereglări de memorie și de comportament.

**Antecedente personale fiziologice.** Este al doilea copil în familie, născută dintr-o sarcină fiziologică finalizată printr-o naștere eutocică, la termen, cu greutatea 3300 g și scorul APGAR 8/8, fără semne de suferință perinatală. Dezvoltare psihomotorie corespunzătoare vârstei până la 4 ani. **Antecedente eredocolaterale pozitive.** Primul copil din familie (fetiță) prezintă manifestări asemănătoare, dar într-o formă mai ușoară. Fratele mai mic este sănătos.

**Istoric.** Primele acuze pentru care se adresează primar la vârsta de 4 ani sunt crizele convulsive. Medicul-neurolog stabilește diagnosticul de epilepsie simptomatică crize generalizate și inițiază terapie antiepileptică cu acid valproic în doze corespunzătoare vârstei. Consultată de medicul-neurogenetic, acesta suspectează diagnosticul de scleroză tuberoasă, în baza criteriilor clinice: deficiență mentală, crize convulsive, numeroși noduli fibromatoși în regiunea toraco-lombară și regiunea brațului drept.

Examenul obiectiv evidențiază următoarele manifestări cutanate:

1. Noduli fibromatoși localizați în regiunea toraco-lombară, a brațului drept, în regiunea superioară a toracelui.

2. Numeroase macule acromice localizate în special pe trunchi, dar și la nivelul membrelor, cu dimensiuni variabile.

3. Pete "peau de shagreen", localizate în regiunea lombosacrală.

Manifestările neurologice prezente: crize convulsive generalizate medicamentos rezistente, retard psihoverbal moderat-sever, tetrapareză spastică cu tulburări motorii moderate.

*Exploarările paraclinice* efectuate: EEG înregistrează activitate epileptoidă corticală, vârf izolat, ascunsă (apare la FTS), regiunea Ta-Fpost dex., fără iradiere în emisfera opusă.

CT cerebrală: hiperostoză accentuată a oaselor cutiei craniene. Bilateral în proiecția capsulei interne și în lobul frontal, se evidențiază calcifieri masivă. Coarnele anterioare și ventriculii laterali – de mărime și formă obișnuită.

IRM a regiunii lumbosacrale a coloanei vertebrale: formațiune de volum în țesuturile moi posterioare pe stânga (10,3 cm x 5,7 cm x 8,9 cm), la nivelul corpurilor vertebrale Th12-S1, cu conținut bogat lipidic.

*Analiza biochimică:* proteina totală – 74 g/l; urea – 3,5 mmol/l; creatinine – 59 μmol/l; bilirubina totală – 3,6 μmol/l; bilirubina conjugate – 0 μmol/l; bilirubina liberă – 3,6 μmol/l; LDH – 616; potasiu – 5,49; sodiul – 144; calciul – 2,26; fosforul anorganic – 1,73; fierul – 21,7; magneziul – 0,80.

USG abdominal: hepatomegalie moderată.

EcoCG: cavitățile cordului nu sunt dilatate. Funcția de pompă a miocardului VS normală. Cordaj fals în VS. Insuficiență tricuspida gr. I. Insuficiența venei pulmonare gr. I.

În cazul raportat sunt prezente trei criterii majore (macule acromice, multiple calcificate intracerebrale, pete "shagreen"), diagnosticul clinic de scleroză tuberoasă Bourneville este cert. Prognosticul vital în cazul pacientei date este influențat în special de prezența calcinatelor multiple intracerebrale, ce determină crize convulsive refractare la terapia anticonvulsivante, și tulburări psihocomportamentale asociate unui IQ diminuat.

## Discuții

Scleroza tuberoasă Bourneville este o maladie genetică, cu afectare multisistemică. Prevalența este de 5-7 cazuri la 100.000 de persoane. Incidența variază între 1/6.000 și 1/10.000 de nașteri. Patologia este cauzată de mutația în gena TSC1, localizată pe cromozomul 9q34, ce codifică proteina hamartina și mutația în gena TSC2, localizată pe cromozomul

16p13.3, care codifică proteina tuberina. Lipsa oricăreia dintre aceste proteine, determinată de afectarea uneia dintre genele TSC, duce la apariția unor leziuni tumorale, de tip hamartomas, cu diferite localizări: cerebrale, cutanate sau viscerale.

Scleroza tuberoasă este caracterizată prin triada clasică: manifestări cutanate, epilepsie și retard mental. Din considerentele că manifestările clinice în această patologie sunt variate, termenul de *complexul sclerozei tuberoase* (TSC) este pe larg folosit la moment. Manifestările clinice pot varia de la forme frustrate, cu simptomatologie minimă, până la forme severe, cu afectare pluriorganică [5].

**Manifestările cutanate** apar la 70-80% din cazuri și se pot manifesta prin: *pete hipomelanice sau acromice*, care constituie semnul cutanat cel mai timpuriu. Au sediu electiv pe trunchi și membre, sunt de formă lanceolată, cu margini dantelate. Numărul petelor acromice variază de la 3 la 10. *Adenoamele sebacee Pringle (angiofibroamele)* sunt prezente la 70% din cazuri. Se prezintă ca tumorete de culoare roz-gălbuie, cu suprafața fină și au o dispoziție caracteristică în "aripi de future" pe nas și pe obraji. *Fibroamele unghinale (tumoretele Koënen)* sunt rare (20% la adulți) și au sediul în șanțurile periunghinale mai frecvent la membrele inferioare. *Pata cutanată tip „shagreen”* este ușor proeminentă, cu o tentă gălbuie, cu suprafața granulară, aspră la palpare, asemănătoare cu pielea tăbăcită, având până la 10 cm în diametru, localizată, în special, în regiunea lombosacrală. *Nodulii fibroși* apar la nivelul mucoasei bucale. Alte manifestări cutanate sunt: petele tip "cafea cu lapte", albinismul parțial [4].

**Manifestările extracutanate** pot fi reprezentate de *manifestări neurologice*. Crizele epileptice constituie cel mai frecvent simptom neurologic al sclerozei tuberoase. Incidența lor este de 80-90% din totalul pacienților cu ST (frecvent cu debut în primul an de viață, reprezentate de spasme infantile sau diferite tipuri de crize parțiale sau generalizate. Debutul epilepsiei are loc, de obicei, între vârsta de 4-7 ani. Evoluția este, în 25-50% dintre cazuri, către epilepsie rezistentă la tratament [1, 3]. *Retardul mental* este variabil, până la retard mental sever. Adicional cu retardul mental, la copii sunt determinate multiple probleme comportamentale, cum ar fi: hiperactivitate, deficit de atenție, agresivitate, dereglări de somn, tulburări în spectrul autistic [2]. *Tumori cerebrale:* tumorile subependimale, cu celule (7-8%) din cazurile de STC, noduli calcificați sau scleroză difuză a encefalului. *Manifestări oculare:* hamartoame retiniene sau de nerv optic, zone depigmentate retiniene, glioame, astrocitoame, edem papilar. *Manifestări cardiace:* rbdomioame (în special pe pereții ventriculilor și pe sept), care pot fi evidențiate ecografic [6].

**Manifestări renale:** chisturi renale, angiomiolipoame renale (multiple și bilaterale). Foarte rar poate apărea carcinomul renal. **Manifestări osoase:** hiperostoze, imagini radiologice pseudochistice la nivelul mâinilor. **Manifestări pulmonare:** chisturi pulmonare, limfangiomatoza pulmonară.

Diagnosticul pozitiv de scleroză tuberoasă Bourneville se susține în prezența a două criterii majore sau a unui criteriu major asociat cu două minore (vezi tabelul) [5].

<i>Criterii majore</i>	<i>Criterii minore</i>
Adenoame/angiofibroame faciale sau ale frunții	Multiple cavități de smalț dentar
Fibroame netraumatice unghinale sau perunghinale	Hamartoame rectale
Cel puțin trei macule acromice/hipomelanice	Chisturi osoase
Pete "shagreen" (nevi ai țesutului conjunctiv)	Extensia radială a substanței albe cerebrale
Multiple hamartoame retiniene	Fibroame gingivale
Scleroza difuză a encefalului (in tuber cinereum)	Hamartoame nonrenale
Noduli subependimali	Pată acromică retiniană
Astrocitoame cu celule-gigant subependimale	Leziuni cutanate în "confetti"
Rabdomioame cardiace	Multiple chisturi renale
Limfangiomatoză	
Angiomiolipoame renale	

Diagnosticul diferențiat trebuie realizat, în primul rând, în cadrul grupului de facomatoze, ca: neurofibromatoza (NF1 și NF2) și sindromul von Hippel-Lindau, vitiligo, hipomelanoza, mixoma cardiacă, tumori cerebrale izolate, emfizema pulmonară, acnee.

Conduita terapeutică este individualizată în funcție de localizarea leziunilor și simptomatologia clinică. Tratamentul manifestărilor neurologice vizează în principal tratamentul convulsiilor. Controlul timpuriu al crizelor și ameliorarea modificărilor electroencefalografice interictale ar putea ameliora evoluția epilepsiei și a aspectului comportamental cognitiv la pacienții cu scleroză tuberoasă. Crizele epileptice pot fi rezistente la politerapia cu anticonvulsivante, uneori fiind necesară intervenția neurochirurgicală. Excizia chirurgicală este de ales în cazul tumorilor cardiace, renale, pulmonare numai dacă ele sunt simptomatice. Pentru leziunile cutanate, opțiunile terapeutice sunt numeroase: dermabrazura, laser-terapia, electrocauterizarea.

Prognosticul vital este apreciat în funcție de severitatea manifestărilor neurologice, renale și cardiace. Prognosticul funcțional este determinat de prezența sau absența deficitelor mintale și de severitatea afectării oculare.

## Concluzii

Scleroza tuberoasă este o maladie multisistemică, caracterizată printr-o varietate de semne și simptome care fac dificilă stabilirea unui diagnostic timpuriu, în unele cazuri diagnosticul este întârziat pentru perioade îndelungate de timp. Consultul pacientului de către o echipă de clinicieni (neurolog, dermatolog, nefrolog, cardiolog, oculist) asigură stabilirea diagnosticului cert de scleroză tuberoasă.

Diagnosticul timpuriu este foarte important pentru evaluarea clinică și radiologică completă, monitorizarea continuă a manifestărilor clinice, planificare familială, consiliere genetică, precum și pentru reducerea ratei morbidității și a mortalității.

## Bibliografie

1. Curatolo P., Verdecchia Magda. *Neurological manifestations*. In: Tuberous sclerosis complex. Curatolo P. edited. Mac Keith Press, 2003, p. 26-45.
2. Curatolo P., Verdecchia M., Bombardieri R. *Tuberous sclerosis complex: a review of neurological aspects*. In: Eur. J. Ped. Neurol., 2002; nr. 6, p. 15-23.
3. Gupta S., Bhowate R., Degwekar S.S. *Clinical and radiological findings related to tuberous sclerosis complex: a case report*. In: J. Contemp. Dent. Pract., 2008; nr. 9, p. 85-91.
4. Jozwiak S., Schwartz R.A., Janniger C.K., Michalowicz R., Chmielik J. *Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance*. In: Int. J. Dermatol., 1998; nr. 37.
5. Roach E.S., Gomez M.R., Northrup. *Tuberous sclerosis complex conference: revised clinical diagnostic criteria*. In: J. Child. Neurol., 1998, nr. 14, p. 401-407.
6. Sancak O., Goedbloed M.A., Nellist M., van den Ouweland A.M.W., Halley D.J.J. *Mutation analysis in Tuberous Sclerosis Complex in a Diagnostic Setting*. TSC International Research Conference. Cambridge, UK, 2004, Abstract.
7. Schwartz R.A., Fernández G., Kotulska K., Jozwiak S. *Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management*. In: J. Am. Acad. Dermatol., 2007; nr. 57, p. 189-202.

**Mariana Sprincean**, dr. în psihologie,  
conf. univ.,  
Institutul Mamei și Copilului,  
Catedra Biologie Moleculară și Genetică Umană,  
USMF Nicolae Testemițanu,  
Tel. 069889800,  
E-mail: marianasprincean@yahoo.com