

Туберозна склероза - клинични, гетнетични изследвания и резултати от патогенетичното лечение

М. Колева¹, М. Глушкова^{2,3}, Д. Денева¹, И. Александрова^{1,3}, Д. Златарева⁴, В. Мала⁴,
В. Тодоров^{2,3}, А.Тодорова^{2,3}, В. Божинова^{1,3}

¹ Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“

²Генетична медико-диагностична лаборатория „Геника“

³Медицински университет – гр. София

⁴Клиника по Образна диагностика, УМБАЛ „Александровска“

Кожни прояви:

- Хипопигментни петна – 17,2% (n=10) от пациентите имат до 3, а останалите 82,8% (n=48) са с множествени пигментации, в 89% с TSC2 мутация.
- Лицеви ангиофиброми са налични при 69% от изследваните (n=40). От изследваните генетично: 67% (n=8) от децата с TSC1 и при 72% (n=13) от децата с TSC2
- Шагреново петно се установява при 33% (n=19), като и в тази група са предимно деца в пубертетна/юношеска възраст
- Унгвални фиброми в 17% (n=10), други кожни фиброми в 14% (n=8), café-au-lait петна в 29% (n=17), гингивални фиброми при 15,5% (n=9), дефекти в зъбния емайл при 7% (n=4) от изследваните. Наличие на бял кичур коса има при 10% (n=6)



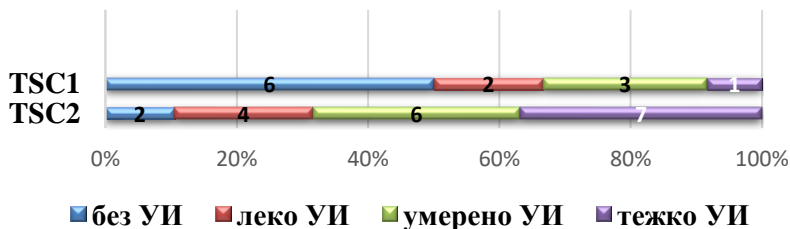
Най-чести кожни прояви



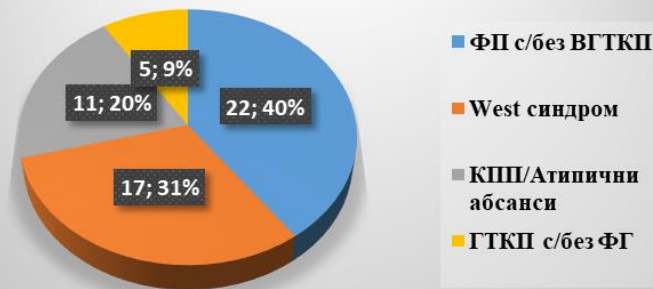
Епилептичен синдром – 55 от общо 58 деца (94.8%):

- с епилепсия с ранни, чести, трудни за терапия пристъпи - 39 от 55 деца (71%)
- С най-голяма честота при дебюта на заболяването са фокалните пристъпи (ФП) +/- ВГТКП – в 40% (n=22), следвани от West синдром в 31% (n=17)
- **58,2% (n=32) контрол не се постигна** и персистират чести, полиморфни пристъпи, независимо от адекватната терапия – фармакорезистентност

И н т е л е к т Разпределение на тежестта на УИ по генен дефект



Тип пристъпи при началото на епилепсията



Степен на нарушение на интелекта	N	%
Липсва	16	27,6
Лек	13	22,4
Умерен	12	20,7
Тежък	15	25,9
Дълбок	2	3,4
Общо	58	100,0

Генетични изследвания при 31 деца (53.4%)

TSC1/TSC2	N	Об що	%	Об що
I. Не провеждани изследвания	27	58	46, 6	10 0
I. Провеждани изследвания	31		53, 4	
✓ TSC1	12	31	38, 71	10 0 %
✓ TSC2	18		58, 06	
✓ NMO	1		3,2 3	

ИЗВОДИ

I. Установи се **значително по-тежка фенотипна изява у пациентите, носители на мутации в TSC2 гена** - Освен с ранна изява и по-неблагоприятен ход на епилепсия и с различно по степен умствено изоставане с TSC2 гена се свързва и по-голямата честота на **туберите** и редица други прояви на заболяването- **бъбречни кисти и AML, SEGA.**

II. Пациентите с **TSC1 мутации са с по-благоприятен ход** на заболяването и по-лека фенотипна изява.

III. В нашето изследване бяха установени и **общо 6 нови мутации**

I. **В TSC1 гена бяха установени 2 нови мутации:**

- нова *nonsense* мутация: c.1966G>T, p.(Gly656*) в екзон 15 и
- нова *frameshift del* мутация: c.2698_2699delCA, p.(Gln900Glnfs*2) в екзон 22

II. **В TSC2 гена бяха установени 4 нови мутации:**

- *nonsense* мутация c.4051G>T, p.(Glu1351*)
- c.2954_2957dupATGT, p.(Val987Cysfs*19) в екзон 26
- c.2066_2073del8,insACGGGCAGGGACCTCGCTGGGfs*18,p.(Leu689Hisfs*17), в екзон 18
- *делеция* на екзони от 1 до 16 на TSC2 гена

Интерес представляват нашите резултати с МРТ находките с наличието на **радиални миграционни линии строго доминантно у пациентите с TSC1 мутации** /както и при изследвани родители при фамилените случаи, когато същите са били налични/, **каквито доклади в литературата до този момент липсват.**