

## Офтальмологические проявления туберозного склероза

И.М. Мосин, М.Ю. Дорофеева, И.Г. Балаян, О.С. Яркина

Российская медицинская академия последипломного образования; Тушинская детская городская больница, Москва; Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

### Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis

I.M. Mosin, M.Yu. Dorofeeva, I.G. Balayan, O.S. Yarkina

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow; Tushino Children's City Hospital, Moscow; Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery

Туберозный склероз — аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся полиморфными изменениями со стороны центральной нервной системы, глаз и кожи, а также формированием опухолей в различных органах и тканях. Офтальмологические симптомы могут быть первыми и единственными клиническими признаками туберозного склероза. Их обнаружение является показанием для проведения нейрорадиологических исследований. Обследовали 119 детей в возрасте 6 мес — 18 лет с туберозным склерозом. Офтальмологическое обследование включало биомикро- и офтальмоскопию, визо- и периметрию, оптическую когерентную томографию, а также фотосъемку изменений век, переднего отрезка и глазного дна. Изменения глаз были обнаружены у 94 (75,4%) детей. Аметропии были выявлены у 69 (57,9%) больных, косоглазие — у 21 (17,3%) ребенка. Наиболее часто встречаемые изменения на глазном дне, выявленные у 71 (59,7%) ребенка: астроцитарные гамартомы сетчатки — у 64 (53,8%) больных и округлые очажки депигментации («пробитые компостером») — у 51 (42,9%). У всех наблюдавшихся больных гамартомы были бессимптомными и не претерпевали изменений в течение периода наблюдения (2—15 лет). Аномалии рефракции и косоглазие приводят к стойким нарушениям зрения детей вследствие зрительной депривации. Ранняя коррекция этих нарушений — важный этап в реабилитации больных с туберозным склерозом.

*Ключевые слова:* дети, туберозный склероз, нарушение зрения, гамартома, очаги депигментации, аметропия, косоглазие.

Tuberous sclerosis is an autosomal dominant disorder characterized by polymorphic changes in the central nervous system, eyes, and skin and by the formation of tumors in various organs and tissues. Its ophthalmic symptoms may be the first and only clinical signs of tuberous sclerosis. Their detection is an indication for neuroradiological studies. A total of 119 children aged 6 months to 18 years with tuberous sclerosis were examined. Eye examination involved biomicro- and ophthalmoscopy, viso- and perimetry, optical coherent tomography, as well as photography of changes in the eyelids, anterior segment, and eyeground. Ocular changes were detected in 94 (75,4%) children. Ametropia and strabismus were found in 69 (57,9%) and 21 (17,3%) children, respectively. The most common eyeground changes revealed in 71 (59,7%) were retinal astrocytic hamartomas in 64 (53,8%) patients and small rounded punched-out foci of depigmentation in 51 (42,9%). In all the examined patients, hamartomas were asymptomatic and unchanged during a follow-up period of 2—15 years. Refractory abnormalities and strabismus lead to permanent visual impairments in children due to visual deprivation. Early correction of these impairments is an important step in the rehabilitation of patients with tuberous sclerosis.

*Key words:* children, tuberous sclerosis, visual impairment, hamartoma, depigmentation foci, ametropia, strabismus.

**Т**уберозный склероз — аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся полиморфными изменениями со стороны центральной нервной системы, глаз и кожи, а также формиро-

ванием опухолей в различных органах и тканях. Частота заболевания в популяции составляет приблизительно 1 на 10 000 населения [1]. Диагноз туберозного склероза устанавливают при наличии у пациента типичных клинических проявлений и на основании результатов молекулярных генетических исследований [1—7]. Сложности в диагностике возникают при осмотре маленьких детей, поскольку у них первичные симптомы слабо выражены или отсутствуют, а в возрасте 2 лет клинические проявления встречаются лишь у 25% больных туберозным склерозом [1, 7, 8]. Таким образом, офтальмологическое обследование может играть важную роль при верификации туберозного склероза.

**Цель** исследования — изучить офтальмологические изменения у детей с туберозным склерозом.

© Коллектив авторов, 2012

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2012; 5:77–81

**Адрес для корреспонденции:** Мосин Илья Михайлович — д.м.н., проф. каф. офтальмологии с курсом детской офтальмологии и офтальмоонкологии Российской медицинской академии последипломного образования Яркина Оксана Сергеевна — врач-офтальмолог консультативно-диагностического поликлинического отделения Тушинской детской городской больницы

125480 Москва, ул. Героев Панфиловцев д. 28

Дорофеева Марина Юрьевна — к.м.н., ст.н.с. отдела психоневрологии и эпилептологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии

Балаян Инна Григорьевна — врач-офтальмолог офтальмологического отделения того же учреждения

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

## ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовали 119 детей в возрасте 6 мес — 18 лет с туберозным склерозом, верифицированным на основании клинических признаков, результатов лучевой диагностики (нейросонография, компьютерная — КТ и магнитно-резонансная томография — МРТ) и молекулярных генетических данных. Диагноз устанавливали используя диагностические критерии Согласительной комиссии по туберозному склерозу (1998) [1].

Офтальмологическое обследование включало биомикро- и офтальмоскопию, визо- и периметрию, оптическую когерентную томографию («Stratus» ОКТ-3, «Carl Zeiss»), а также фотосъемку изменений век, переднего отрезка и глазного дна. Контрольная группа состояла из 231 здорового ребенка того же возраста.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Изменения глаз были обнаружены у 94 (75,4%) детей. Аметропии (преимущественно сложный гиперметропический астигматизм) были выявлены у 69 (57,9%) больных. Косоглазие установлено у 21 (17,3%) ребенка (экзотропия — у 12, эзотропия — у 9), амблиопия различного генеза — у 75 (63%) детей. «Шагреновые» бляшки (участки фиброматозной инфильтрации) на коже век определялись у 18 (15,1%), ангиофибромы век — у 15 (12,6%). В 3 (2,5%) случаях ангиофибромы век обуславливали птоз верхнего века. Колобома и псевдоколобома радужки были выявлены у 2 (1,6%) детей.

Изменения на глазном дне, выявленные у 71 (59,7%) ребенка, включали:

- астроцитарные гамартомы сетчатки — у 64 (53,8%);
- округлые очажки депигментации на глазном дне (очаги депигментации, «пробитые компостером») — у 51 (42,9%);
- солитарную или мультифокальную гипертрофию пигментного эпителия сетчатки — у 11 (9,1%);
- застойный диск — у 4 (3,4%);
- атрофию зрительного нерва — у 3 (2,5%);
- проминирующие очаги экстраретинальной пролиферации с пигментацией — у 2 (1,6%);
- колобому хориоидеи — у 1 (0,8%).

Двусторонние офтальмоскопические изменения были выявлены у 67 (56,3%) детей с туберозным склерозом. У 3 (2,5%) детей в возрасте 1, 2 мес и 3 лет изменения на глазном дне (гамартомы 1-го и 2-го типов, очаги депигментации, «пробитые компостером») были единственными клиническими проявлениями заболевания. После их обнаружения были проведены нейросонография (2 больным) и КТ головного мозга (1 ребенку), в ходе которых были установлены субэпендимальные глиальные узелки и/или интракран-

ниальные кальцификаты. У 3-летней девочки из этой подгруппы детей диагноз туберозного склероза был подтвержден при помощи молекулярных генетических исследований. У двух других детей в возрасте 5 мес появились судороги.

Выявленные ретинальные гамартомы были трех типов. Гамартомы 1-го типа (рис. 1) — полупрозрачные плоские округлые образования с гладкой поверхностью. Они были обнаружены у 30 (25,2%) детей с туберозным склерозом.

Гамартомы 2-го типа (рис. 2) — более крупные

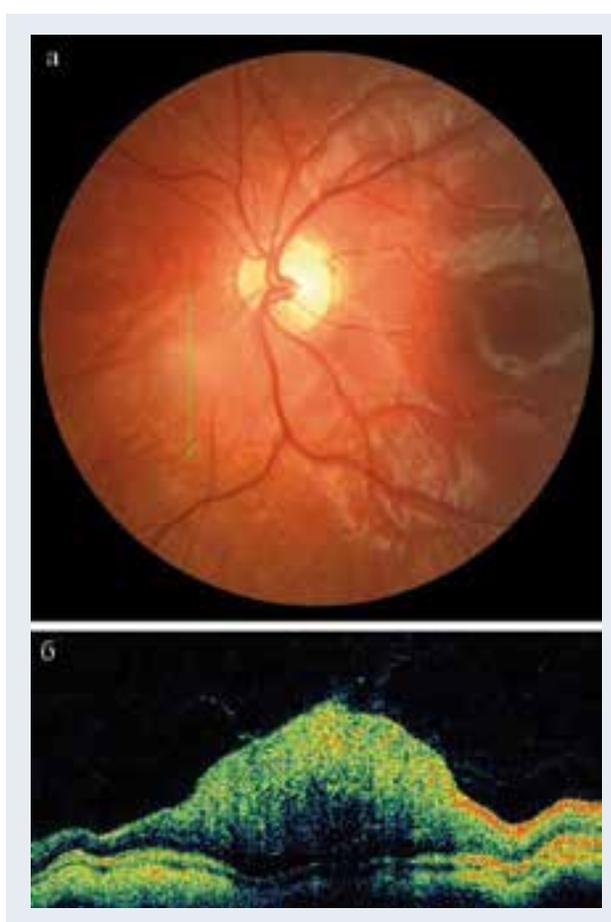
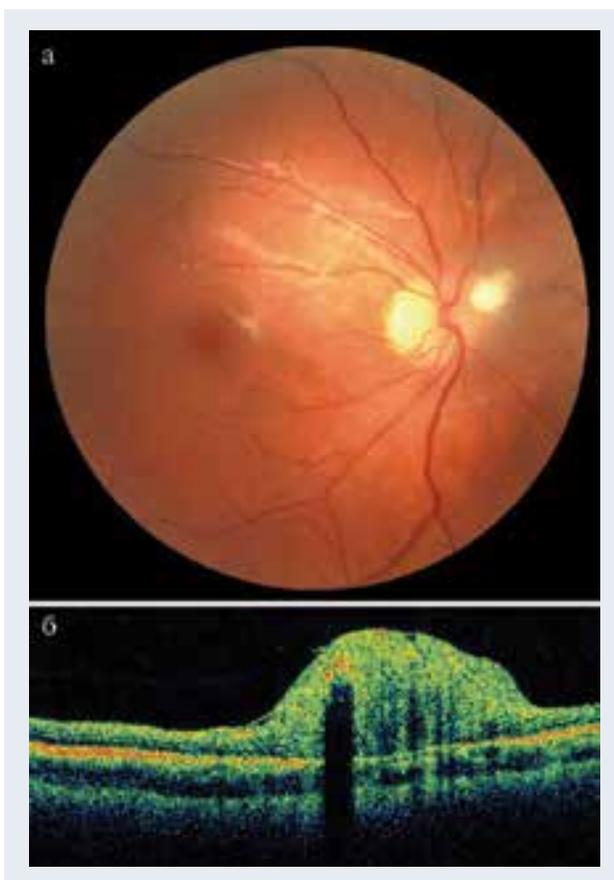


Рис. 1. Глазное дно (а) и результаты оптической когерентной томографии (б) у 4-летнего мальчика с туберозным склерозом.

а — гамартома 1-го типа, примыкающая к диску зрительного нерва и частично перекрывающая сосуды в перипапиллярной области. Вертикальная зеленая стрелка — расположение среза при оптической когерентной томографии; б — проминирующее образование неравномерной рефлективности, расположенное в слое нервных волокон сетчатки. Имеются признаки витреоретинальной адгезии.

проминирующие блестящие многоузелковые образования, часто содержащие кальций, — диагностированы у 27 (22,7%) пациентов. Этот тип гамартом имеет несколько ассоциативных названий: «волчья ягода», «кетовая икра» и др. [9, 10]. Их диаметр варьировал от 0,5 до 4 радиусов диска зрительного нерва, высота



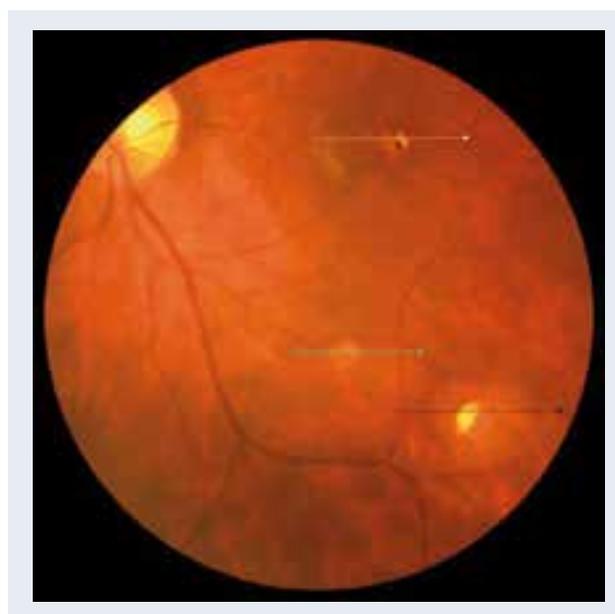
**Рис. 2.** Глазное дно (а) и результаты оптической когерентной томографии (б) у 5-летнего мальчика с туберозным склерозом.

а — гамартома 2-го типа, примыкающая к диску зрительного нерва и частично перекрывающая сосуды в перипапиллярной области; б — проминирующее образование, расположенное в слое нервных волокон сетчатки, содержащее высокореклефтивные включения (кальцинаты), формирующие оптическую тень.

достигала 2,2 мм. Гамартомы 2-го типа у 19 (70,4%) из 27 детей располагались около диска зрительного нерва (на расстоянии менее 2 радиусов диска зрительного нерва) или вдоль его края.

Гамартомы 3-го типа объединяли признаки гамартом 1-го и 2-го типов. Такие гамартомы наблюдались у 9 (7,6%) детей. У 28 (23,5%) пациентов на одном или обоих глазах выявлялись от 2 до 5 гамартом различного типа. У 24 детей гамартомы сетчатки сочетались с очагами депигментации, «пробитыми компостером» (рис. 3). У пациентов с крупными гамартомами 2-го и 3-го типов определялись дефекты в поле зрения.

В ряде случаев прозрачные мелкие гамартомы 1-го типа не определялись при прямой или обратной офтальмоскопии. Для более точной локализации субклинических гамартом сетчатки 1-го типа, определения их границ и уровня проминенции применяли оптическую когерентную томографию — наиболее чувствительный и информативный метод,



**Рис. 3.** Глазное дно ребенка 8 лет с туберозным склерозом и множественными гамартомами сетчатки.

Прозрачная гамартома 3-го типа, расположенная на средней периферии (над ней проходит зеленая стрелка); гамартома 2-го типа (указана чёрной стрелкой); очажок депигментации, «пробитый компостером» (белая стрелка).

используемый для мониторинга изменений сетчатки и диска зрительного нерва у больных с туберозным склерозом [11]. Прозрачные гамартомы 1-го типа располагались в слое нервных волокон сетчатки, характеризуюсь при оптической когерентной томографии наличием постепенного перехода в тангенциальном направлении от гамартомы к нормальной сетчатке (см. рис. 1, б). Подлежащие нейроэпителий и пигментный эпителий сетчатки сохранялись интактными.

Кальцифицированные гамартомы 2-го типа определялись как высокореклефтивные образования в проекции внутренних слоев сетчатки. Из-за их высокой оптической плотности подлежащие слои сетчатки не визуализировались. Рефлективность образований была неоднородной за счет включений кальция, образующих «оптические тени» (см. рис. 2, б).

Очаги хориоретинальной депигментации (очаги, «пробитые компостером») были обнаружены у 51 (42,8%) ребенка с туберозным склерозом, тогда как в контрольной группе мы выявили аналогичные изменения лишь у 11 (4,8%) детей.

У 2 (4,3%) детей выявлены проминирующие очаги пигментации с экстраретинальной пролиферацией, напоминающие исход некротизирующего ретинита. Одна из них — 4-летняя девочка с туберозным склерозом, верифицированным при молекулярных генетических исследованиях. При обследовании у нее были обнаружены необычные витреоретинальные изменения, имитирующие хориоретинит: астроцитарная гамартома диска зрительного нерва, помутне-

ния в стекловидном теле, «пробитые компостером» хориоретинальные очаги депигментации, участки гипертрофии пигментного эпителия сетчатки и проминирующая темная гамартома на периферии сетчатки, напоминающая зону интра- и экстраретинальной пролиферации с пигментацией (рис. 4). При КТ у ребенка были выявлены интракраниальные кальцификаты, расширение боковых желудочков на уровне тел, удлинение затылочных рогов боковых желудочков

## ОБСУЖДЕНИЕ

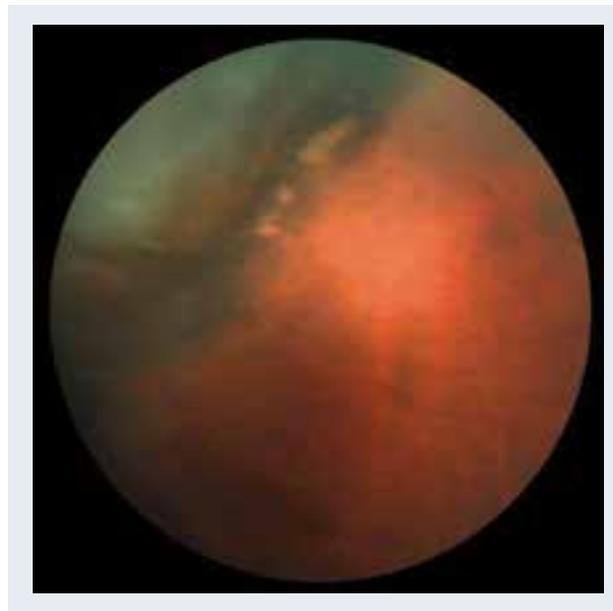
Очаги хориоретинальной депигментации были обнаружены нами у 51 (42,8%) ребенка с туберозным склерозом, тогда как в контрольной группе мы выявили аналогичные изменения лишь у 11 (4,8%) детей. Для обозначения подобных нарушений пигментации на глазном дне S. Rowley и соавт. (2001), учитывая ассоциативное сходство, предложили термин — очаги, «пробитые компостером». Такие очаги были обнаружены ими у  $\frac{1}{3}$  больных с туберозным склерозом и лишь у 6% здоровых. У обследованных нами детей очаги хориоретинальной депигментации располагались на средней или крайней периферии (у 39), реже — в макуле (у 12). Таким образом, в спорных случаях обнаружение «пробитых компостером» хориоретинальных очагов депигментации можно трактовать как диагностический критерий, свидетельствующий о наличии у ребенка туберозного склероза.

Важно отметить, что у 3 детей изменения на глазном дне (гамартомы и очаги депигментации, «пробитые компостером») были первым и какое-то время единственным клиническим проявлением туберозного склероза. Их обнаружение послужило поводом для применения методов лучевой диагностики, позволивших выявить субэпендимальные узелки и/или кальцификаты и подтвердить предполагаемый диагноз туберозного склероза. Офтальмологические симптомы у детей раннего возраста нередко бывают первым проявлением туберозного склероза [12—15]. J. Lopez и соавт. (2009) наблюдали семидневного мальчика с односторонним полным птозом верхнего века, обусловленным ангиофибромой века. Ребенку была проведена МРТ головного мозга, при которой на T1-взвешенных изображениях были обнаружены нарушения, характерные для туберозного склероза: множественные гиперинтенсивные перивентрикулярные субэпендимальные узелки и радиальные изменения белого вещества в правой лобной доле. Позднее, в возрасте 5 мес у младенца развились судороги [12].

У всех наблюдавшихся нами больных гамартомы были бессимптомными (даже у детей, у которых при статической периметрии определялись дефекты поля зрения) и не претерпевали изменений в течение периода наблюдения (2—15 лет). В публикациях, ана-

лизирующих результаты длительного (от 19 до 34 лет) наблюдения 93 больных с туберозным склерозом и гамартомами сетчатки, сообщается, что приблизительно у 10% из них происходит бессимптомное прогрессирование ретинальных изменений: гамартомы сетчатки с течением времени увеличиваются по высоте, в некоторых гамартомах появляются ранее отсутствовавшие или дополнительные кальцификаты [9, 16, 17]. Изредка у больных с гамартомами сетчатки развиваются осложнения, сопровождающиеся снижением зрения: субретинальная экссудация, макулярный отек, кровоизлияния в стекловидное тело, неоваскулярная глаукома [9, 16, 18]. Чаше такие осложнения отмечены у больных старше 20 лет с гамартомами 1-го типа [9]. У обследованных нами детей подобных осложнений в течение периода наблюдения не отмечено. Вероятно, отсутствие осложнений обусловлено тем, что максимальный возраст наблюдавшихся нами пациентов к моменту завершения исследования не превышал 18 лет.

У 2 (4,3%) детей с туберозным склерозом, подтвержденным молекулярными генетическими исследованиями, выявлены атипичные гамартомы, напоминающие проминирующие очаги интра- и экстраретинального фиброза с пигментацией после некротизирующего ретинита (см. рис. 4).



**Рис. 4.** Глазное дно правого глаза девочки 4 лет с туберозным склерозом.

Острота зрения правого глаза — 0,8 (рефракционная амблиопия). Гамартома сетчатки, напоминающая зону экстраретинальной пролиферации после перенесенного хориоретинита.

Согласно данным K. Wright (2007), в популяции распространенность гетеротропий у детей до 1 года составляет около 1%, а в возрасте 3—7 лет — приблизительно 3,5% [19]. При обследовании 11-летних детей в Великобритании у 5,9% из них была обнаружена

миопия, у 1,5% — гиперметропия, у 1,5% — амблиопия [20]. С. Williams и соавт. (2008), проанализировав результаты обследования 7825 детей в возрасте 7 лет, рожденных в регионе Эвон, выявили постоянное косоглазие у 2,3% из них, гиперметропию — у 4,8%, амблиопию — у 3,8%. Таким образом, частота аметропий (58%) и гетеротропий (17,3%) у детей с туберозным склерозом в несколько раз превосходит распространенность аналогичных нарушений в детской популяции сопоставимого возраста. Учитывая высокую распространенность амблиопии (63%) в обследованной нами группе детей с туберозным склерозом, можно предположить, что оптическая коррекция аметропий и устранение косоглазия в раннем возрасте позволят уменьшить частоту и тяжесть функциональных нарушений у этих больных.

## ВЫВОДЫ

Офтальмологические симптомы могут быть первыми и единственными клиническими признаками

туберозного склероза. Их обнаружение является показанием для проведения нейрорадиологических исследований.

Очаги хориоретинальной депигментации (очаги, «пробитые компостером») являются вторым по частоте встречаемости после гамартом сетчатки признаком поражения глаз у больных с туберозным склерозом. Эти очаги определяются у 42,9% больных с туберозным склерозом, тогда как у здоровых лиц аналогичные изменения отмечены лишь в 5–6% случаев. В спорных случаях обнаружение «пробитых компостером» хориоретинальных очагов депигментации можно трактовать как диагностический критерий в пользу туберозного склероза.

Аномалии рефракции и косоглазие встречаются у 58 и 17,3% больных с туберозным склерозом соответственно, приводя к стойким нарушениям зрения вследствие зрительной депривации. Ранняя коррекция аметропии и косоглазия — важные этапы в реабилитации больных с туберозным склерозом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Темин П.А., Новиков П.В., Дорофеева М.Ю.* Туберозный склероз. В кн.: Наследственные нарушения нервно-психического развития детей. Под ред. П.А. Темина, Л.З. Казанцевой. М 2001; 288—312.
2. *Мосин И.М.* Факоматозы. В кн.: Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва. Под ред. А.М. Шамшиновой. М 2001; 325—351.
3. *Connor J.M., Pirrit L.A., Yates J.R. et al.* Linkage of the tuberous sclerosis locus to a DNA polymorphism detected by v-ab1. *J Med Genet* 1987; 24: 4: 544—546.
4. *Fryer A.E., Chalmers A., Connor J.M. et al.* Evidence that the gene for tuberous sclerosis is on chromosome 9. *Lancet* 1987; 1: 2: 659—661.
5. *Musarella M.A.* Gene mapping of ocular diseases. *Surv Ophthalmol* 1992; 36: 3: 285—312.
6. *Osborne J.P.* Diagnosis of tuberous sclerosis. *Arch Dis Child* 1988; 63: 10: 1423—1425.
7. *Smith M., Smalley S., Cantor M. et al.* Mapping of a gene determining tuberous sclerosis to human chromosome 11q14-11q23. *Genomics* 1990; 6: 1: 105—114.
8. *Al Hindi H., Subach B., Hamilton R.L.* 7 year old girl with seizures. *Brain Pathol* 1997; 7: 3: 1023—1024.
9. *Nyboer J.H., Robertson D.M., Gomez M.R.* Retinal lesions in tuberous sclerosis. *Arch Ophthalmol* 1976; 94: 8: 1277—1280.
10. *Rowley S.A., O'Callaghan F.J., Osborne J.P.* Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population-base study. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 4: 420—423.
11. *Shields C.L., Mashayekhi A., Luo C.K. et al.* Optical coherence tomography in children: analysis of 44 eyes with intraocular tumors and simulating conditions. *J Pediatr Ophthalmol Strabism* 2004; 41: 6: 338—344.
12. *Lopez J.P., Ossandon D., Miller P. et al.* Unilateral eyelid angiofibroma with complete blepharoptosis as the presenting sign of tuberous sclerosis. *J AAPOS* 2009; 13: 4: 413—414.
13. *Lucchese N.J., Goldberg M.F.* Iris and fundus pigmentary changes in tuberous sclerosis. *J Pediatr Ophthalmol Strabism* 1981; 18: 1: 45—46.
14. *Richard J.M.* The Phakomatoses: neurocutaneous disorders. In: K.W. Wright (ed.). *Pediatric ophthalmology and strabismus*. St. Louis: Mosby, 1995; 673—687.
15. *Shami M.J., Benedict W.L., Myers M.* Early manifestation of retinal hamartomas in tuberous sclerosis. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 4: 539—540.
16. *Mennel S., Hausmann N., Meyer C.H., Peter S.* Photodynamic therapy for exudative hamartoma in tuberous sclerosis. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 4: 597—599.
17. *Mennel S., Meyer C.H., Peter S. et al.* Current treatment modalities for exudative retinal hamartomas secondary to tuberous sclerosis: review of the literature. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85: 2: 127—132.
18. *Shields J.A.* The expanding role of laser photocoagulation for intraocular tumors: The 1993 H. Christian Zweng memorial lecture. *Retina* 1994; 14: 5: 310—322.
19. *Wright K.W.* Color atlas of strabismus surgery. Strategies and techniques. New York: Springer, 2007; 3—87.
20. *Williams C., Northstone K., Howard M. et al.* Prevalence and risk factors for common vision problems in children: data from the ALSPAC study. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 7: 959—964.

Поступила 24.01.12