

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ

Ръководител Катедра: акад. проф. Лъчезар Трайков, д.м.н.

Д-р МАЯ МИХАЙЛОВА КОЛЕВА

**НЕВРОКУТАННИ СИНДРОМИ В ДЕТСКА
ВЪЗРАСТ – КЛИНИЧНИ ИЗЯВИ, ДИАГНОЗА И
ЛЕЧЕНИЕ**

Научна специалност

030119 Неврология

ДИСЕРТАЦИЯ

За присъждане на образователна и научна степен

„Доктор”

Научни ръководители

Проф. д-р Венета Сашова Божинова-Чамова, дм

Доц. д-р Николай Лазаров Топалов, дм

София

2020

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	5
ВЪВЕДЕНИЕ	7
Глава първа ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	10
1.1. Туберозна склероза	10
1.1.1. Исторически данни	12
1.1.2. Епидемиологични данни	12
1.1.3. Генетика	12
1.1.4. Патогенеза	16
1.1.5. Клинична характеристика	16
1.1.6. Генотип-фенотипни корелации	23
1.1.7. Диагностициране	26
1.1.8. Лечение	28
1.1.9. Проследяване и прогноза	31
1.2 Неврофиброматоза тип 1	32
1.2.1. Исторически данни	32
1.2.2. Епидемиологични данни	32
1.2.3. Генетика	33
1.2.4. Клинична характеристика	34
1.2.5. Генотип-фенотипни корелации	40
1.2.6. Диагностициране	41
1.2.7. Лечение	43
1.2.8. Прогноза	45
1.3 Синдром на Louis-Bar	45
1.3.1. Исторически данни	46
1.3.2. Епидемиологични данни	46
1.3.3. Генетика	47
1.3.4. Клинична характеристика	48
1.3.5. Генотип-фенотипни корелации	50
1.3.6. Диагностициране	51
1.3.7. Лечение и прогноза	52
1.4 Синдром на Surge-Weber	53
1.4.1. Исторически данни	53
1.4.2. Епидемиологични данни	53
1.4.3. Генетика	54
1.4.4. Клинична характеристика	54
1.4.5. Диагностициране	59
1.4.6. Лечение	62
1.4.7. Прогноза	63
1.5. Други факоматози	63
1.5.1. Епидермален невусен синдром	63
1.5.2. Klippel-Trenaunay-Weber синдром	67
1.5.2.1. Исторически данни	67

1.5.2.2. Епидемиологични данни	67
1.5.2.3. Генетика	68
1.5.2.4. Клинична характеристика	68
1.5.2.5. Диагностициране	70
1.5.2.6. Лечение	70
1.5.3. Хипомеланоза на Ito	70
1.5.3.1. Исторически данни	70
1.5.3.2. Етиология и Патогенеза	71
1.5.3.3. Епидемиологични данни	71
1.5.3.4. Клинична характеристика	72
1.5.3.5. Диагноза и диференциална диагноза	74
1.5.3.6. Лечение	75
1.6. Изводи от литературния обзор	76
Глава втора. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО	77
2.1. Цел	77
2.2. Задачи	77
Глава трета. КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ	78
3.1. Клиничен контингент	78
3.2. Методи	78
Глава четвърта. РЕЗУЛТАТИ и ОБСЪЖДАНЕ	82
4.1. ТУБЕРОЗНА СКЛЕРОЗА	82
4.1.1. Епидемиологични данни	82
4.1.2. Генетика	83
4.1.3. Клинична характеристика	91
4.1.3.1. Кожни прояви	91
4.1.3.2. Епилептичен синдром	92
4.1.3.3. Невропсихиатрични нарушения/TAND/	95
4.1.3.4. Други чести локализации на засягане	98
4.1.3.5. Невроизобразяване и мозъчни лезии	99
4.1.3.6. Лечение	101
4.1.4. Клинико-генетични корелации и обсъждане на резултатите	103
4.2. НЕВРОФИБРОМАТОЗА ТИП I	128
4.2.1. Епидемиологични и клинични данни	128
4.2.1.1. Епидемиологични данни	128
4.2.1.2. Клинични данни	129
4.2.2. Генетика	137
4.2.3. Диагностициране	143
4.2.4. Лечение	144
4.2.5. Клинико-генетични корелации и обсъждане на резултатите	145
4.3. СИНДРОМ НА LOUS-BAR /ATAXIA- TELANGIECTASIA/	154

4.3.1. Епидемиологични данни	154
4.3.2. Клинична характеристика	154
4.3.3. Невроизобразяване	157
4.3.4. Генетични изследвания	157
4.4. СИНДРОМ НА STURGE-WEBER	157
4.4.1. Епидемиологични данни	158
4.4.2. Клинични данни	158
4.4.3. Невроизобразяване	160
4.5. ДРУГИ, ПО-РЕДКИ ФАКОМАТОЗИ	161
4.5.1. Епидермален невусен синдром /ENS/	162
4.5.2. Хипомеланоза на Ito (HI)	164
4.5.3. Klippel-Trenaunay-Weber синдром /КТW синдром/	165
4.5.4. Incontinentia pigmenti (IP)	166
4.6 ОБСЪЖДАНЕ НА ИЗСЛЕДВАНИЯТА ВЪРХУ ФАКОМАТОЗИТЕ С ИЗЯВА В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ	168
4.6.1. Епидемиология и унаследяване	168
4.6.2. Диагноза	170
4.6.3. Интелектуално функциониране	171
4.6.4. Епилептичен синдром (ЕС)	172
4.6.4.1. Наличие на ЕС	172
4.6.4.2. Възраст на пациентите при дебют на ЕС	174
4.6.4.3. Тип на пристъпите при дебюта на ЕС	174
4.6.4.4. Фармакорезистентност	175
4.6.5. Туморогенеза	176
4.6.5.1. Тумори при ТСК	176
4.6.5.2. Тумори при НФ 1	178
4.6.5.3. Други тумори	179
ИЗВОДИ	181
ПРИНОСИ	183
ЛИТЕРАТУРА	184
ПРИЛОЖЕНИЯ	217
I. ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	217
II. TAND Checklist	221

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АД - автозомно доминантно унаследяване
АЕМ - антиепилептичен медикамент
АР – автозомно-рецесивно унаследяване
АТ – атаксия телеангиектазия
ВГТКП - вторично генерализирани тонично-клонични пристъпи
ГТКП - генерализирани тонично-клонични пристъпи
ДД - диференциална диагноза
ЕП – епилептични пристъпи
ЕС – епилептичен синдром
Ехо-КГ – ехокардиография
КН – краниални нерви
КТ - компютърна томография
МРТ - магнитно-резонансната томография
НЛР – нежелани лекарствени реакции
НФ 1/ NF 1 – неврофиброматоза тип 1
ПНС – периферна нервна система
СЗО – световна здравна организация
ТС – туберозна склероза
ТСК (TSC) – туберозна склероза комплекс
УИ – умствена изостаналост
ФГ – Фебрилен гърч
ФП – фокални пристъпи
ЦНС - централна нервна система
ADHD - синдром на дефицит на вниманието и хиперактивност
AML / АМЛ – ангиомиолиптоми
CAL – café-au-lait петна
CBZ – карбамазепин
ENS – епидермален невусен синдром
ESM - етосуксимид
ЕЕГ – електроенцефалография
HI – хипомеланоза на Ito
ИЛАЕ - световната Лига за борба с епилепсията
IP – Incontinentia pigmenti

IQ - коефициента на интелигентност
KTWS - синдром на Klippel-Trenaunay-Weber
LAM – Лимфангиолейомиом
LBS / ЛБС – синдром на Louis-Barr
LOVD – база данни Leiden Open Variation
LVT – леветирацетам
NMI – no mutation identified
RML/s – радиална/и миграционна/и линия/и
SEGA - субependимен гигантоклетъчен астроцитом
SENs - субependимни нодули
SPECT – еднофотонна емисионна компютърна томография
SWS / СВС – синдром на Sturge-Weber
TAND – невропсихиатрични заболявания, асоциирани с ТСК
TPM - топирамат
TSC1 – ген, кодиращ протеина hamartin
TSC2 – ген, кодиращ протеина tuberin
VPA – валпроат

ВЪВЕДЕНИЕ

Терминът неврокутанни синдроми е въведен от Яковлев и Гутри през 1931 г., за да опише „вродени малформации, засягащи повече или по-малко избирателно ектодермалните структури, т.е. нервната система, кожата, ретината, очната ябълка и нейното съдържание; понякога се включват и висцерални органи”, въпреки че още тогава двамата автори обсъждат мезодермалния произход на лезиите при Sturge-Weber синдром.

Неврокутанните синдроми (факоматози или невро-окуло-кутанни синдроми) (3,32) са голяма група редки, наследствени заболявания свързани с разстройство на развитието герминативната невралната плоча. Характеризират се с различни генетични, клинични и патологични особености, мултиорганно засягане и повишена склонност към туморогенеза в множество органи. Туморите носят общо наименование хамартоми /от гръцки език: ἁμαρτία-hamartia–грешка/ – понятие, отнасящо се до всеки аномален растеж, който се състои от тъкан, съставена от дезорганизирани клетки с диспластична цитоархитектура и разположена в нейния орган на произход. Хамартома възниква, когато тъкан не се развива напълно или има двусмислена или смесена клетъчна линия. Хамартомите могат да се появят в цялото тяло, във всяка тъкан. Обичайно са с доброкачествен от хистологична гледна точка строеж, но в някои случаи могат да са източник и на малитнена трансформация.

В миналото се приемаше, че патогенезата на тези заболявания е свързана с определен зародишев лист – ектодермата, и се засягат само произхождащите от нея структури - кожа, периферна (ПНС) и централна нервна система (ЦНС), очи. С ангажиране на структури с мезодермален / отделителна и сърдечно съдова система/ и ектодермален / дихателна система/ произход тази теория става дискутабилна. Освен това, с появата на молекулярната генетика, традиционната концепция за три зародишни слоя е поставена под въпрос, тъй като експресията на много гени в развитието не е ограничена до един зародишен слой. Съвременни клинични и молекулярни изследвания поддържат концепцията, че аномалия във формирането, миграцията или диференциацията на нервните клетки е общата патогенеза за повечето, ако не и всички неврокутанни синдроми.

По правило типични и задължителни са кожни и/или подкожни лезии от различно естество – хипо- или хиперпигментации с разнообразна форма /листовидни, окръглени, линейни/ и разположение /пръснати, двустранни, едностранни, с типична локализация/,

фиброми, ангиоми и др. В ЦНС се установяват разнообразни мозъчни хамартоми – туморовидни, най- често доброкачествени от хистологична гледна точка формаци, глиоза, хемимегаленцефалия, съдови аномалии и глиални тумори. Очното засягане е също свързано с установяване разнообразни очни хамартоми – нодули на Lisch, оптични глиоми, ретинални астроцитомии. За синдрома на Sturge – Weber е много характерно развитието на глаукома. Могат да се засегнат и структури, произхождащи от ембрионалната мезодерма и ендодермата. Клиничната симптоматика е най-често налице още от раждането, но понякога е възможно да се изяви и по-късно в живота на пациента. По правило заболяванията от тази група са с начало в детска възраст (1, 3, 4, 5, 8, 12, 13, 14, 20, 21, 22).

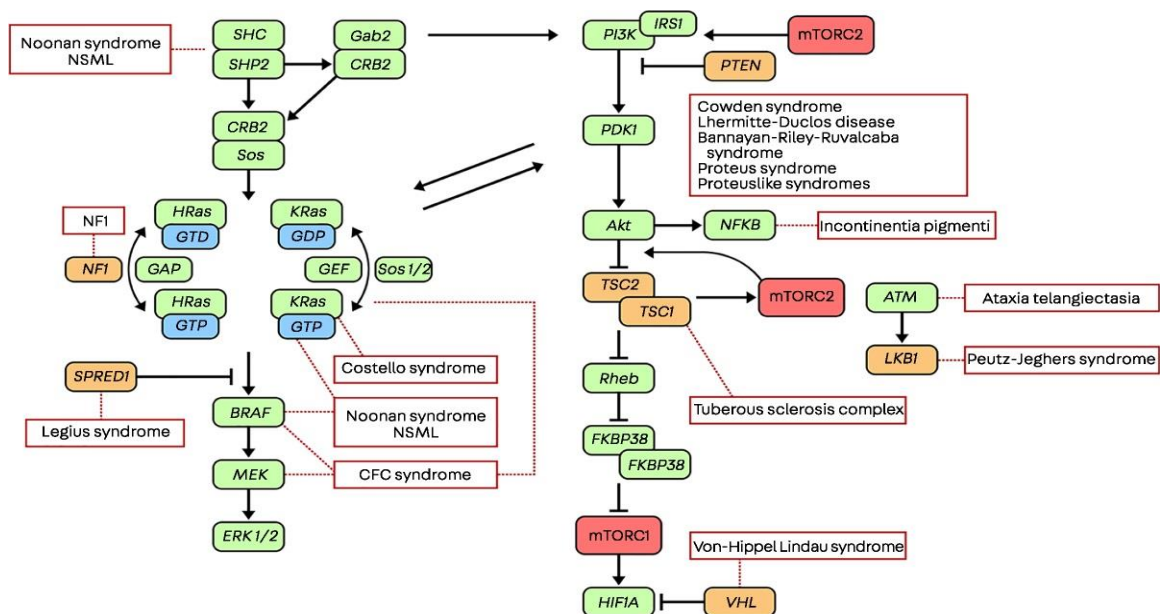
При повечето факоматози се установяват мутации в тумор-супресорните гени, регулиращи формирането на невралната плоча, както и процесите на миграция, диференциация и клетъчна сигнализация, в резултат на което настъпва дисрегулация на процесите на туморогенеза, с формиране на неконтролна пролиферация на туморни клетки, респ. усилена туморогенеза в различни органи и системи. Този общ патогенетичен механизъм обяснява и мултиорганното засягане при повечето от тези заболявания, протичащо с развитие на тумори в главен и гръбначен мозък, кожа, очи, кости, сърце, бъбреци, черен дроб, бял дроб и други вътрешни органи.

Към групата на факоматозите принадлежат голям брой заболявания, чиито брой нараства непрекъснато (вероятно над 70) (3, 5, 328), най-честите от които са представени в таблицата (Табл.1), а на Фиг. 1 е представен схематично общия и изключително сложен общ патогенетичен механизъм, обуславящ патологията при факоматозите:

Табл.1. Честота и генни дефекти при основните видове факоматози

ФАКОМАТОЗА	ЧЕСТОТА	ГЕНЕН ДЕФЕКТ
Неврофиброматоза тип 1	1:3000 – 1:5000	NF 1 ген в 17q11.2
Неврофиброматоза тип 2	1:33 000 – 1:40 000	NF 2 ген в 22q.11
Туберозна склероза	1:6000 – 1:10 000	TSC 1 ген в 9q34 TSC 2 ген в 16p13.3
Синдром на Sturge-Weber	1:20 000 – 1:50 000	GNAQ ген в 9q21

Ataxia-teleangiectasia/ синдром на Louis Bar	1:100 000, но с висока честота на хетерозиготно носителство	ATM ген в 11q22-23
Епидермален невусен синдром /ENS/	Неясна	МНОЖЕСТВЕНИ
Синдром на Klippel- Trenaunay-Weber	1:100 000	PIK3CA
Хипомеланоза на Ito	1:8 000-1:82 000	МНОЖЕСТВЕНИ



Фиг.1. Общ патогенетичен механизъм, обуславящ патологията при факоматозите

Според типа им на унаследяване, неврокутанните синдроми могат да се разделят на такива с:

- **Автозомно-доминантно (АД):** Неврофиброматоза, Туберозна склероза, Von Hippel-Lindau Disease, Lentiginosis-Deafness-Cardiopathy Syndrome, Хипомеланоза на Ito, Osler-Weber-Rendu Disease.

- **Автозомно – рецесивно (АР):** Ataxia-Telangiectasia, Xeroderma Pigmentosum, Cockayne's Syndrome, Rothmund-Thomson Syndrome, Sjogren-Larsson Syndrome, Neuroichthyosis, Werner Syndrome и Progeria.
- **Х-свързано:** Incontinentia pigmenti.
- **Спорадични мутации:** синдромите на Sturge-Weber, Klippel-Trenaunay- Weber, Wyburn-Mason; Neurocutaneous Melanosis, Linear Sebaceous Nevus.

В България липсват публикации, съдържащи систематизирани и детайлни данни за педиатрични популации пациенти с най-често срещаните факоматози. Настоящия труд има за задача подробно да разгледа, опише, анализира и обобщи данните от клиничните, инструментални, невроизобразяващи, генетични и невропсихологични изследвания, провеждани при прицелни групи пациенти, диагностицирани, проследявани и лекувани в Клиниката по нервни болести за деца към УМБАЛНП „Св. Наум“ със следните заболявания: Туберозна Склероза Комплекс (TSC или ТСК); Неврофиброматоза тип I (NF I или НФ I), Синдром на Louis- Bar (LBS или СЛБ), Синдром на Sturge –Weber (SWS или СВС), както и някои много редки заболявания като Хипомеланоза на Ito (HI), Епидермален невусен синдром (ENS) и синдром на Klippel-Trenaunoy-Weber (КТW).

ГЛАВА ПЪРВА - ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1.1. Туберозна склероза

Туберозна склероза комплекс (TSC, ТСК) е сега предпочитаното име за автозомно доминантно състояние, известно още като туберна склероза (OMIM # 191100). Добавянето на термина комплекс (първо въведен през 1942 г. от патолога Moolten) подчертава многосистемното участие и променливата експресия на заболяването, което „може да засегне всеки човешки орган с добре описани, доброкачествени, неинвазивни лезии, известни като хамартии и хамартоми” (Гомес 1999). Кожата, мозъкът, ретината, сърцето, бъбреците, белите дробове и черния дроб са най-често засегнатите органи, обикновено с лезии, наречени *хамартоми* (62, 93, 195, 328) (т.е. добре описани групи от неорганизирани / диспластични клетки, които *имат* склонност да се размножават прекомерно, да нарастват като доброкачествени тумори, които могат или не могат да причинят симптоми, например, сърдечни

рабдомиоми и бъбречни ангиомиолипоми) или с другата характерна TSC лезия, **хамартиите** (т.е. добре описани, неправилно подредени групи от диспластични клетки, които съществуват в засегнатите орган или тъкан, *но не се размножават или растат по-бързо от нормалните клетки на засегнатия орган*, напр. хипомеланотични макули в кожата, депигментирани петна в ретината и коровите тубери в мозъка). Други тъкани, които могат да бъдат засегнати, включват костите, зъбния емайл, венците, устната, носна и ректална лигавица, хипофизната, щитовидната и надбъбречните жлези, тимуса, половите жлези, матката, вагината, панкреаса, слезката, лимфните възли и съдове, аортата и други артерии с голям калибър. Гръбначният мозък се засяга рядко. С изключение на ограничените диспластични лезии, останалият паренхим на засегнатите органи е нормален (89, 174, 346). Досега липсват данни за засягане на скелетните мускули или периферните нерви у лица с TSC.

Туморите на централната нервна система (ЦНС) са водеща причина за заболяемост и смъртността под 20 години, докато бъбречната болест е основната причина за смърт след второто десетилетие (40, 91, 198, 268).

TSC е най-известен с връзката си с епилептични пристъпи, когнитивни и поведенчески нарушения и кожни прояви. Своевременното му диагностициране е възможно чрез прилагане на генетичните и невроизобразяващи методи на изследване. Клиничната картина при заболяването може да бъде изключително вариабилно представена - от дискретни, асимптомни пациенти, носители само на кожни лезии до значимо увредени, с ранно начало на клиничните симптоми и с тежко засягане на почти всички органи и системи. Интерес представляват и засегнати членове на една и съща фамилия – сибсите обичайно са със сходна клинична манифестация, докато при засягане на следващи поколения със същата установена мутация клиничната картина обичайно е значително по-неблагоприятна и засягането значително по-тежко – явление ***антиципация***.

Като генетично обусловено, мултиорганно и с хетерогенен ход и изява на клиничната симптоматика заболяване, TSC представлява интерес за изследователските екипи от различни направления. В последните 10-15-20 г. има редица брой публикации с акценти върху всяка една област – клинични манифестации, генетика, генотип-фенотипни корелации, епилепсия, невропсихологични прояви, лечение и др. Няколко са големите изследователски екипи са провели подробни анализи върху голям брой болни и техните семейства (41, 87, 88, 90, 95, 185, 195, 197, 200, 268). Тези изследвания са основания за актуализираните диагностични критерии за TSC през 2012 г. (198).

Освен всички тях с огромен принос в изучаването на ТСК е и най-мощното до момента проучване върху заболяването – **TOSCA** (ToberOus SCerosis registry to increase disease Awareness) (170,185,234)– представляващо мултицентров, интернационален регистър на 2093 пациенти с ТСК от 31 държави. Проучването е завършено през 09.2014 г., данните са обработени и публикувани през 2017 г., като и към настоящия момент това е най-широкообхватния анализ по отношение на включени и изследвани пациенти, провеждан върху заболяването.

1.1.1 Исторически данни

Заболяването ТСК е описано за пръв път от von Recklinghausen през 1863 г., като през 1880 г. Bourneville въвежда и понятието tuberous sclerosis, описвайки млад пациент с припадъци, умствено изоставане, хемиплегия и бъбречни тумори. По късно редица учени, сред които Virchow, Pringle и Vogt (1908 г.) допълват това описание като прибавят и характерни кожни лезии и обсъждат комбинацията им с останалите симптоми, както и наследственият характер на заболяването. През 1979 г. Gomez формулира клиничния спектър на ТСК, както и обсъжда необходимостта от диагностични критерии. През 1998 г. за пръв път на Първата Международна ТСК консенсусна конференция се обсъждат и приемат клиничните диагностични критерии, а през 2012 г. на Втората ТСК консенсусна конференция към тях се добавя и генетичен диагностичен критерий. (268, 328).

1.1.2 Епидемиологични данни

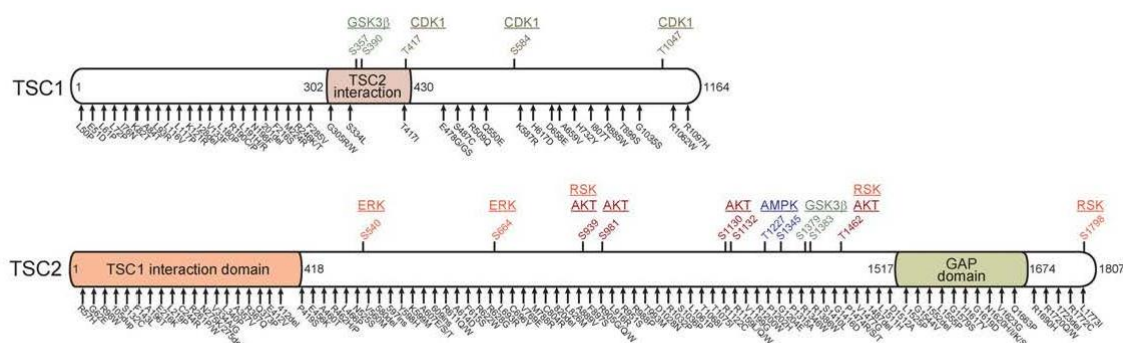
ТС е автозомно-доминантно заболяване с честота от 1:6000 до 1:10 000 раждания, характеризиращо се с кожни лезии, епилептични пристъпи, умствено изоставане и склонност към мултиорганно засягане с установяване на тумори /доброкачествени/ в мозък, бъбреци, сърце, бял и черен дроб.

1.1.3 Генетика

Генетичните основи на това хетерогенно като клинични прояви и протичане заболяване дават основание на редица автори да изследват задълбочено и да търсят връзки между засегнат от мутацията ген, тип на мутацията и локализацията и в засегнатия ген.

ТСК се дължи на мутации в двата гена– TSC1 и TSC2 (**Фиг. 1 и 2**). През 1993 г. European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium публикува описание на TSC2 гена, локализиран на 16-та хромозома, съставен от 41 екзона, кодиращ белтък туберин състоящ се от 1807 аминокиселини, а през 1997 г. Slegtenhorst *et al.*, публикуват описанието на TSC1 гена, локализиран на 9-та хромозома, състоящ се от 23 екзона,

кодиращ белтък хамартин, състоящ се от 1164 аминокиселини. На Фигура 2 е представен схематично сложния строеж на двата гена, с означени основните им структурни компоненти.



Фигура. 2 Схематично представяне на TSC1 и TSC2 ген

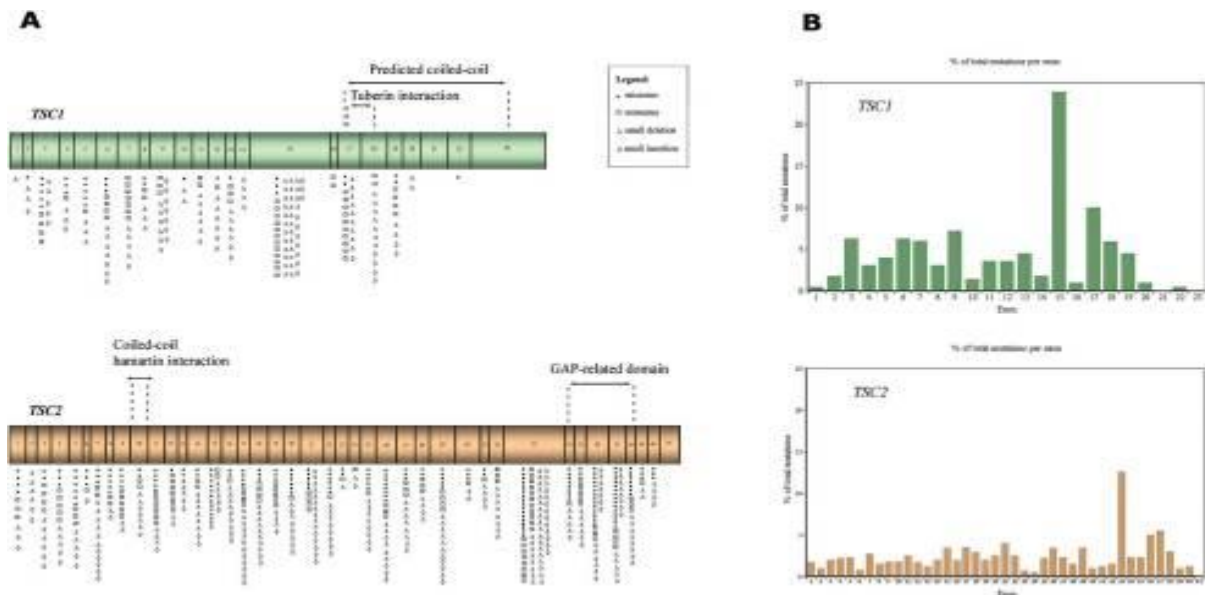
При всички провеждани изследвания мутациите в TSC2 гена са от около 3-4 пъти по-чести спрямо тези в TSC1 гена, т.е. **TSC2 мутациите представляват средно между 65 и 85%, а тези в TSC1 около 15-25%** в зависимост от групите и методите на изследване (Табл.2). Има единични описания за пациенти, при които са установени мутации едновременно и в двата гена. При **10 – 20%** от пациентите, които клинично отговарят на клиничните диагностични критерии, не се установяват мутации – т.нар. **NMI /no mutation identified/** (41, 90, 176, 185, 195, 35). Този факт вероятно се дължи на молекулярно-генетичните възможности на съответния изследователски екип и с усъвършенстването на методиките процентът на тези пациенти ще намалее.

Табл. 2. Обобщени данни за честотата и съотношението на мутации в двата гена, както и разпределението по фамиленост (41,335)

ГЕН	Честота на мутациите в гена	Разпределение на пробандите според типа мутация и наличието на засегнат член във фамилията	
		Фамилни случаи	Нефамилни случаи
<i>TSC1</i>	~26% ⁵	~9.9%	~16%
<i>TSC2</i>	~69% ⁵	14%	~55%
Неизвестни	~5% ^{11, 12}	NA	

Въпреки, че е автозомно-доминантно заболяване, фамилност се установява сравнително по-рядко, като се счита, че в около 60-70% (дори до 80% според Au KS, Williams AT и съвт. е налице *de novo* мутация. Този факт би могъл да се обясни и с намаления репродуктивен потенциал у тези пациенти. Хетерозиготни патогенетични варианти се установяват в около 75-90% от пациентите, клинично отговарящи на заболяването, като мутациите в TSC1 гена са около 25-30%, а в останалите около 70-75% се установява мутация в TSC2 гена. В няколко големи проучвания е установено, че спорадичните, *de novo* мутации са значително по-чести в TSC2 гена, а TSC1 мутациите са по-характерни за фамилните случаи. Всички провеждани досега изследвания върху по-малобройни групи пациенти (44,324) и върху големи кохорти – (35, 41, 90, 185) показват сходни данни по относително значително по-тежкия фенотип във всяка една изследвана област при пациенти с TSC2, спрямо такива с TSC1 мутация.

Редица автори в свои публикации представят анализи на разпределението и честотата на различните типове на мутациите в различните части от двата гена. Обобщени данни от няколко проучвания (44,90,324,316,325,335), обхващащи големи кохорти от пациенти демонстрират, че най-честите мутации в TSC1 гена и около 50% са frameshift (с промяна на рамката на четене), следвани от около 30% - nonsense (безсмислени). Малък дял се пада на splicing (снаждане) мутациите, а in-frame (със запазена рамка на четене), както и делециите, инсерциите и дупликациите са редки (157,202,230,260,307). При TSC2 гена се отчитат сравнително равни като честота frameshift, както и делециите, инсерциите и дупликациите, следвани от nonsense, missense (погрешно-смислени), грешки в снаждането (splicing) и in-frame мутациите. Големите делеции/ пренареждания се срещат рядко(158). Към 2018 г. са установени и публикувани над 847 патогенни варианта в TSC1 гена и над 2300 патогенни варианта в TSC2 гена, като тези данни се допълват постоянно от новоописани мутации (LOVD) (Табл.3. и Табл.4.). На Фиг. 3 е показано схематично разпределение на основните типове мутации в различните региони на TSC1 и TSC2 гена.



Фигура 3. TSC1 и TSC2 гена структура, домейни и разпределение на точкови мутации. (А) Схематично представяне на екзони на TSC1 и TSC2 и домейните на хамартин и туберин, съответно кодифицирани от тях. Символите представляват броя на различните мутации, описани при всеки екзон. (В) Графиката показва процента от общия брой на описаните мутации, които се появяват при всеки TSC1 и TSC2 екзон. *Rosset et al (4)*

В същите проучвания са съобщени с минимални различия в процентите и някои други, също представляващи интерес данни по отношение на генетичното разпределение на мутациите в засегнатите пробанди.

Табл. 3. Видове патогенни варианти, наблюдавани при TSC1(n>847) (LOVD)

Тип	Процент от всички TSC1 патогенни варианти ¹
Малки делеции и инсерции	57.8%
Nonsense (безсмислени)	22.7%
Splice (снаждане)	10.9%
Големи делеции и пренареждания	2.9%
Missense (погрешно смислени)	5.7%

Легенда : ¹ - данни от LOVD

Табл. 4. Видове патогенни варианти, наблюдавани при TSC 2 (n>2300) (LOVD)

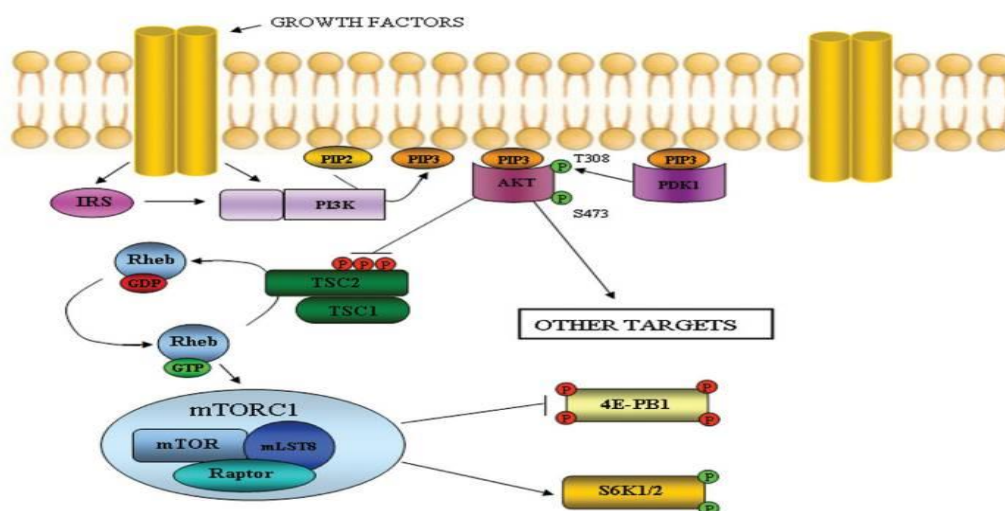
Тип	Процент от всички TSC2 патогенни варианти ¹
Малки делеции и инсерции	~37.7%
Missense (погрешно смислени)	~25.7%
Nonsense (безсмислени)	~14.5%
Splice (снаждане)	~16.6%
Големи делеции и пренареждания ²	~5.4%

Легенда : ¹ - данни от LOVD; ² - Приблизително 5% от патогенните варианти на TSC2 са големи делеции или пренареждания; 4.5% са частично-генни делеции и 0.5% делеции на цели

гени. Приблизително половината от всички по-големи генетични делеции включват както TSC2, така и PKD1.

1.1.4. Патогенеза

Двата белтъка – хамартин и туберин образуват комплекс, оказващ регулативна инхибиторна роля на mTOR сигналния път, оказващ контрол върху клетъчния растеж. Мутация в един от двата гена води до нарушена структура и функция както на засегнатия белтък и на този общ комплекс. В резултат на това се нарушава регулацията на mTOR сигналния път, което води до загуба на контрол над клетъчната пролиферация т.е. загуба на контрол над туморната супресия, което е и причина за туморогенеза в различни органи (5, 7, 12, 22 ,141, 175, 217) (Фиг.4).

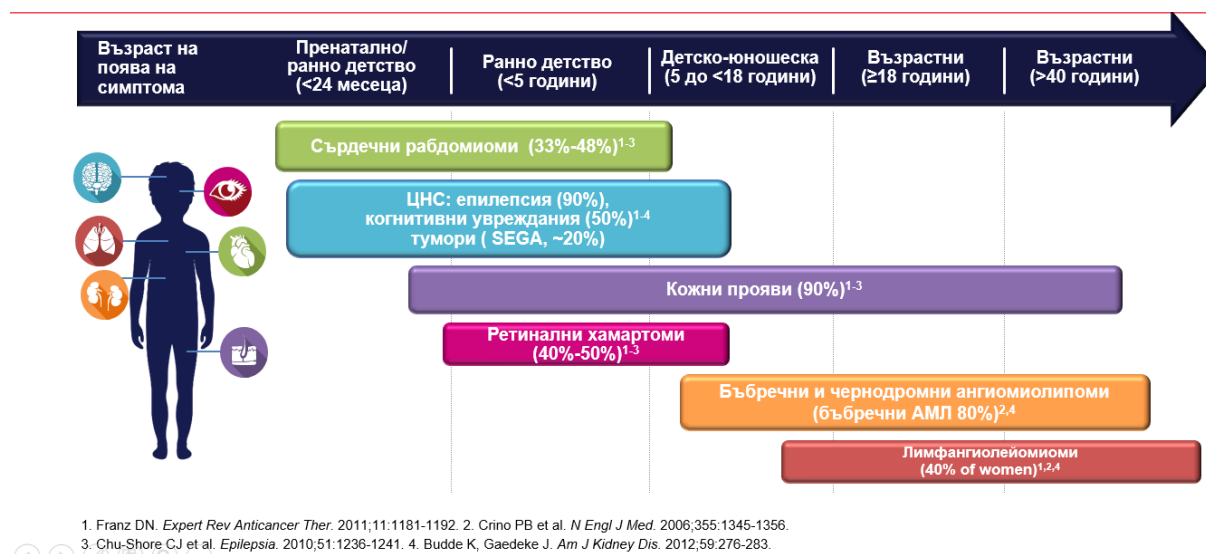


Фигура 4. Взаимодействия и ролята на TSC2: TSC1 комплекса в mTOR пътя. *Rosset et al (4)*

1.1.5. Клинична характеристика

Туберозна склероза е заболяване с мултиорганно засягане, обусловено от широкото разпространение на hamartin и tuberin в организма (7,12,39,153,32). Най-типичните прояви са свързани с разнообразни кожни лезии, епилептични пристъпи, умствено изоставане и типични мозъчни хамартоми или още наречени тубери. Често е и бъбречното засягане под формата на ангиомиолипомии. Други характерни предилекции на туморообразуване са: сърце, бял дроб, черен дроб, ретини, ендокринни жлези, ректум. Практически няма орган, който да не може да бъде засегнат от заболяването. Клиничната картина е изменчива във времето и невинаги се наблюдават едновременно всички „класически“ прояви (Фиг.5). Възможно е както леко и относително асимптомно

протичане с проява само на кожни лезии, така и ангажиране на повечето или всички от посочените органи, с тежко протичане и значително нарушение на качеството на живот в това число и със животозастрашаващи клинични прояви, най-често от страна на ЦНС и бъбречни увреждания. (5, 7, 12, 17, 22, 90, 141, 185, 202)



Фиг.5. Възраст при изява на симптомите при ТСК

Честотата и тежестта на клиничните прояви на заболяването е била и продължава да бъде обект на голям брой проучвания и изследователски екипи. Анализи са провеждани както върху по-малобройни групи от по 20-50 пациента/фамилии (44, 254, 324), така и върху големи групи пациенти и техните фамилии между 150 (176) - 224 (90) - 325 (41) - 490 (335) - 919 (195). Голяма част от тях са обхванати и в базата данни TOSCA (185). С минимални различия в процентните стойности посочените и редица други, с по-малък брой обхванати пациенти, следните данни:

- I. Кожни лезии** - първоначално самостоятелно, а в хода на заболяването и в комбинация помежду им са налични при 100% от болните:
- Хипопигментни петна – установяват се при поне 90% от засегнатите; типични за заболяването и често налични още при раждане или в ранно детство; с размер поне 5 мм в диаметър и издължена, листообразна форма (**Фиг.6**).
 - Лицеви Ангиофиброми/adenoma sebaceum – установяват се при 75-90% от засегнатите – обичайно се явяват във възрастта между 2 и 5 г. и се увеличават във времето и имат характерно периназално разположение, по-рядко по челото или брадата (**Фиг.8**).
 - Фиброзни плаки по главата – при около 20-40% от болните, може да се открие по скалпа, бузите и др.

- Унгуални фиброми – с честота между 20 и 80%.
- Шагреново петно – установява се около първата декада или пубертета при около 50% от пациентите предимно сакрално (**Фиг.7**).
- Кожни лезии тип „конфети“ – хипопигментни макули с размери 1-3мм с честота от около 3% при децата до 58% у възрастните; най-честа локализация по ръце и крака.
- Ксантоми, лимфангиоми, едно или повече café-au-lait петна, molluscum fibrosum pendulum и др.



Фиг. 6.

Фиг. 7.

Фиг. 8.

II. ЦНС прояви

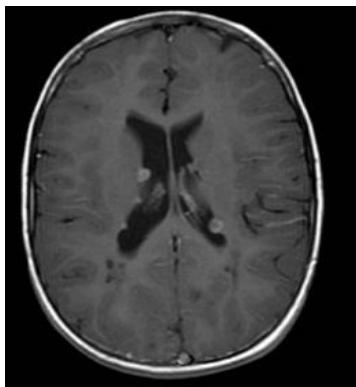
• **Епилептични пристъпи (ЕП)**

Епилептичният синдром е основна и много честа проява на заболяването. При ТСК са възможни всички видове епилепсия и епилептични пристъпи. Наблюдава се **изключително многообразие** както по отношение на възрастта на дебют, така и по типа пристъпи, честотата и тежестта им, възможността да се видоизменят и преминават от един в друг тип в хода на еволюцията на заболяването, липсата или наличието на добър терапевтичен контрол.

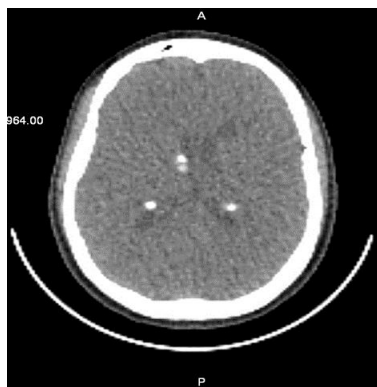
Според различните данни ЕП засягат около 75-90% (средно около 80%) от пациентите. **Фокални пристъпи и синдром на West** с епилептични спазми още в първите месеци след раждането, **са най-характерните изяви** на засягане на ЦНС при ТСК, често със значителна фармакорезистентност (около 60%). При напредване на възрастта се отчита обичайно преход към синдром на Lennox-Gastaut или фокална епилепсия. Възможни са и ГТКП, комплексни парциални пристъпи, атипични абсанси и различни комбинации между тях (87, 213). Ранната изява на епилептични пристъпи

се свързва и със сигнификантно по-висока честота на умствено изоставане (142, 164, 177). В някои проучвания се дискутира възможния ефект на ранно приложение на антиконвулсанти иили еверолимус още преди изява на пристъпи (73, 177, 397)

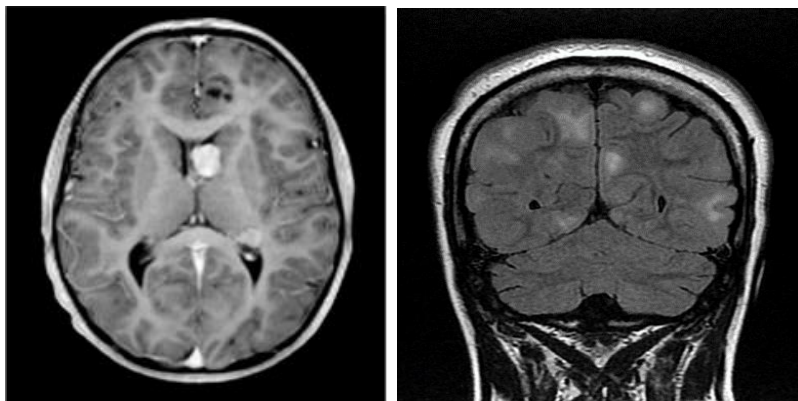
- **Корови дисплазии** – под формата на тубери /хамартоми/ (Фиг.12) и радиални миграционни линии (RLMs) (376) в бялото вещество се срещат в 70-90% от пациентите, а техният брой и разположение се свързват както с изява на епилептични пристъпи, така и с различно по тежест умствено изоставане. Няма предилекционно засягане, основно се установяват в главния мозък, но са описвани и в малък мозък, ствола и гръбначен мозък /основно при микроскопско изследване/. Засягането на темпоралния дял допълнително утежнява както епилептичния, така и невропсихологичния синдром.
- **Субependимни нодули (SENs) (Фиг.9)** са налични за при около 80% в латералните вентрикули и в трети вентрикул; с бенигнен характер, обичайно с калцификати – типична находка в КТ перивентрикулни калцификати в латералните вентрикули (Фиг.10).
- **Субependимни гигантоклетъчни астроцитомии (SEGAs) (Фиг.11)**. Представяват доброкачествени туморни образувания с размер над 10 мм, които се асоциират най-често с ТСК. Често възникват на базата на SENs. Класификацията на СЗО ги причислява към I-ва степен тумори т.е. такива с нисък потенциал за пролиферация и възможност за хирургично лечение. Според различни проучвания се срещат в 10-20% от пациентите. Обичайно се разрастват от стената на латералните вентрикули, в близост до форамен Монро. Могат да са едностранни или друстранни. Счита се, че след 20-25 г. възраст риска от изявата/нарастването им намалява. При нарастването си могат да доведат до хидроцефалия, ето защо са също обект на значителен брой изследвания. В клиничната практика е въведен Еверолимус – mTOR киназен инхибитор, за лечение на SEGA с размери над 10 мм.(2, 124, 170, 197, 217, 63, 26).
- **Мозъчните тумори** са водеща причина за смъртността при пациенти с ТСК.



Фиг. 9.



Фиг. 10.



Фиг. 11.

Фиг.12.

III. Невропсихиатрични разстройства – Tuberos Sclerosis Associated Neuropsychiatric Disorders – TAND (Фиг.13) (59, 60, 82, 88, 89, 92, 93, 165, 172, 174, 214, 239, 251, 257, 270 ,303, 364, 396)

Обичайно се разглеждат в спектъра на ЦНС нарушенията, но в последните години интересът към тях значително нараства, поради значимата им честота и силното им, неблагоприятно влияние върху хода на заболяването и върху качеството на живот. През 2015 г. е разработен и публикуван т. нар. **TAND Checklist (ПРИЛОЖЕНИЕ 1)**, съдържащ 12 основни въпроса (93). Използването му би могло да подобри изучаването и познаването на невропсихологичните прояви, като приложението му би било трудно при пациенти или техни родители с нарушени интелект. Сумарно клиничните проучвания върху честотата на отделните симптоми съобщават се данни за 25-50% и дори до 90% от пациентите с различни прояви, свързани с ТС – разстройства от аутистичния спектър при 16-61%, особено при наличие и на SEGA; Хиперактивност и дефицит на вниманието (ADHD) при 21-50%; Когнитивни и обучителни затруднения при около 44-64%; Агресия, автоагресия или тревожност и депресия, биполарно-афективно разстройство са също сред възможните прояви у лица с ТС. На фигура 13 се представят разнообразните прояви, влизащи в рубриката на TAND.



ХРНВ – хиперактивно разстройство с нарушение на вниманието;
 1. de Vries PJ et al. *Pediatr Neurol.* 2015;52:25-35. 2. Curatolo P et al. *Lancet Neurol.* 2015;14:733-745. 3. de Vries PJ. *Neurotherapeutics.* 2010;7:275-282.

Фиг. 13. Спектър на TAND

IV. Бъбречно засягане - около 80% от болните с ТС имат бъбречно засягане, като с най-голяма честота са (106, 113, 16, 235, 291, 295, 333, 395):

- Бъбречните ангиомиолиптоми (АМЛ) – в 70-80%, могат да са множествени и двустранни, с асимптомно протичане или да се усложнят при нарастването им с болка, хематурия или хипертония, а при някои пациенти и с животозастрашаващи кръвоизливи. Установена е по-висока честота у пациенти с TSC2 мутация.
- Бъбречните кисти в 20-50% и бъбречно-клетъчен карцином /рядко/.
- 2-3% от болните, при които заболяването е в резултат на мутация в TSC2 могат да имат и автозомно-доминантна бъбречна поликистоза, в резултат на засягане на близко разположения PKD1 (85).
- Други, макар и по-редки находки са: онкоцитом, фокална сегментна гломерулосклероза и др.
- Във възрастта средно до 10,5 г. около 80% от пациентите имат бъбречно засягане
- След мозъчните тумори бъбречните лезии са втора по честота причина за смъртност у пациентите с ТС.

V. Сърдечно засягане

- 47-67% от пациентите могат да имат сърдечен рабдомиом – доброкачествен тумор, много специфичен за заболяването, нерядко се установява като първи белег с предилекция във венрикулите. Нерядко пъти се установява пренатално (250)

- Често наличен още от раждането, със склонност към регрес, до пълно изчезване (101,363)

VI. Белодробно засягане

- Белодробни лимфангиолейомиоми (ЛАМ) се установяват предимно у жени, като процентът на засегнатите се увеличава с напредване на възрастта – от 30- 40% в по-ранната, до около 80% от жените на 40 годишна възраст; у мъжете честота е около 10-12%, а засягането в детска възраст и още по-рядко. По-чести са у пациенти с TSC2 мутации (75,173). Клинично се характеризират с прогресираща диспнея и рецидивирани пневмоторакси през трета-четвърта декада. Счита се, че жените с големи АМЛ имат по-голям риск за ЛАМ.
- Мултифокална микронодуларна пневмоцитна хиперплазия – с честота около 40-58%, еднакво засягаща и двата пола и характеризираща се с множествена нодуларна пролиферация на пневмоцити от II тип, предимно без клинична изява, въпреки че има поне две съобщения за прояви на дихателна недостатъчност.

VII. Очно засягане

- Ретинални хамартоми - при около 30-50% от пациентите с ТСК.
- Ахромни петна – при около 39% от пациентите с ТСК.

Обичайно тези лезии са асимптомни и само в единични случаи са съобщавани данни за значително нарастнал хамартом, довел до ексудативно отлепване на ретина, както и случай на неоваскуларна глаукома и агресивно растящи ретинални астроцитомии (347).

VIII. Други органи и системи

- Чернодробни кисти и АМЛ (126) – обичайно асимптомни и непрогресиращи се описват в до около 24% от пациентите, в съотношение жени:мъже = 5:1.
- Хамартоми на стомах, тънко и дебело черво са редки и обичайно асимптомни, въпреки че понякога могат да кървят минимално и рядко причиняват анемия
- Костни кисти – рядка проява, обичайно без съществена клинична симптоматика.
- Невроендокринни тумори (104) - на хипофиза, паращитовидни жлези, инсулином.

1.1.6. Генотип-фенотипни корелации

Генотип-фенотипните корелации са обект на многобройни публикации при изучаването на ТСК, поради постоянното откриването на нови и нови мутации в двата гена, причиняващи заболяването. Първоначално се е приемало, че мутациите в двата отговорни за заболяването гена причиняват еднакво по тежест засягане, но редица проучвания в последните 10-15 години дават достатъчно достоверни данни в подкрепа на значително по-тежкото протичане на заболяването при установени патогенетични мутации в TSC2 (81,160). Проведени са няколко големи проучвания и метаанализи (16,41,81,195,254,280,335,375) както и от данните от най-големия досега **регистър на пациенти с туберозна склероза – TOSCA**, обхващащ 2093 пациента в различна възраст (185,234). Основните анализи са в насока на търсене на зависимости между тежестта на клиничната симптоматика и мутацията в TSC1 или TSC2 гена. С подробното изучаване на гените и тяхната структура, както и с напредването на генетичните технологии все повече се търси връзка не само между ген-заболяване, но и връзката на типа мутация и засегнатия екзон/интрон с клиничната изява, което е обект на задълбочена работа на генетиците.

От всички изнесени досега данни, свързани с проучването на генотип-фенотипните прояви със сигурност е установено, че съществува изразена зависимост между мутирания ген и тежестта на заболяването. На **Табл. 5** са представени част от провежданите проучвания в тази насока.

Табл. 5. Генотип-фенотипни корелации при ТСК. *Rosset et al (4)*

Популация	Брой	Изследван ген	Аминокиселинна замяна	Вид на мутациите	Установени връзки и зависимости с увредата	Референция
САЩ – Кливлънд и Tuberous Sclerosis Alliance	1039	TSC2	-	Всеки тип TSC2	Мутации в TSC2 гена са по-чести от тези в TSC1 ген при пациенти с ретинално засягане	(Aronow <i>et al.</i> , 2012)
Полша	170	TSC2 c.5238-5255del 18pb	-	Frameshift	Епилепсия	(Rok <i>et al.</i> , 2005)
САЩ	220	Contiguous deletion TSC2-PKD1	-	Голямо пренареждане	Арахноидни кисти	(Boronat <i>et al.</i> , 2014)
Полша/ САЩ	224	TSC2	-	Всеки тип TSC2	Епилепсия, умствено изоставане, голям брой тубери, SENs, AMLs, ангиофиброми са по-	(Dabora <i>et al.</i> , 2001)

					чести и по-тежки при <i>TSC2</i> пациенти	
Нидерландия	490	<i>TSC2</i>	-	Всеки тип <i>TSC2</i>	Умствено изоставане е по-често и тежко при <i>TSC2</i> мутация	(Sancak <i>et al.</i> , 2005)
Нидерландия	490	<i>TSC2</i>	-	Nonsense и frameshift	ШП, плаки, лицеви ангиофиброми, унгални фиброми, AML и кисти	(Sancak <i>et al.</i> , 2005)
Нидерландия	490	<i>TSC2</i>	-	Мутация в GAP домена	Умствено изоставане, епилепсия и SENs	(Sancak <i>et al.</i> , 2005)
Корея	11	<i>TSC2</i>	-	Мутация в екзон 33-41	Сърдечни рабдомиоми	(Jang <i>et al.</i> , 2012)
САЩ	65	<i>TSC2</i>	-	Всеки тип <i>TSC2</i>	По-тежко засягане у жени с ЛАМ спрямо <i>TSC1</i>	(Muzykewicz <i>et al.</i> , 2009)
Канада	19 фамилии	<i>TSC2</i>	R905Q	Missense	Изява на лек фенотип	(Jansen <i>et al.</i> , 2006)
САЩ	478	<i>TSC2</i> проксимален (exons 1-22) и дистален регион (exons 34-41)	-	Missense мутации in-frame делеции или инсерции	Мутации в проксималната и дистална част на гена се свързват с по-висока честота на сърдечните рабдомиоми, в сравнение с централната част	(van Eeghena <i>et al.</i> , 2013)
САЩ и Белгия	919	<i>TSC2</i>	-	Всеки тип <i>TSC2</i>	По-висока честота и по-тежки типове пристъпи: ФП, КПП, инфантилни спазми; по-голям брой и честота на SENs, и когнитивно засягане	(Kothare <i>et al.</i> , 2014)
Великобритания	case report	<i>TSC1</i> intron 10 (c.1030-3 C > G)	-	Splice site мутации	Лек фенотип (лек епилептичен синдром и малък брой хипопигментни петна)	(Blyth <i>et al.</i> , 2010)

Освен посочените в таблицата анализи сходни данни се докладват и от още 2 колектива с голям брой включени пациенти - 325 пациента (41), 150 фамилии (176) и по-малобройни проучвания (44,254,324).

Обхванати са стотици пациенти и техните семейства с цел детайлно изучаване на клиничните и генотип-фенотипни корелации в изявата на симптоматиката при ТСК.

При всички тях се отчита, че **пациенти, носители на мутация в TSC2 гена имат значително по-тежко протичане** и не рядко изява на всички или почти всички клинични прояви, **спрямо пациенти с TSC1 мутация** (16,41,81,185,195,254,280,335,375). TSC2 мутациите се асоциират в значително по-висок процент с ранен и тежък епилептичен синдром, висока честота на West синдром /често с фармакорезистентност/, множествени тубери, наличие на SEGА и AML, обичайно към пубертетна възраст, тежък интелектуален дефицит, значими и разнообразни прояви в сферата на невропсихологичните и психиатрични нарушения в това число и аутистично поведение (59, 60, 89, 172, 214, 239, 251, 270). Сходни са данните и при фамилните случаи, където следващото поколение е обичайно значително по-тежко засегнато. Носители на TSC1 мутации са обичайно с по-лека степен на неврологично засягане – редки пристъпи, с по-късно начало, по-рядко умствено изоставане и др. Това е особено подчертано при *de novo* TSC2, като при TSC1 и фамилните случаи на TSC2 мутации фенотипната изява е по-лека (175). Изключение правят няколко missense варианти в TSC2, за които има данни за по-леко изразени фенотипни прояви (116, 171). Една от основните изследователки на TSC А. Jansen, 2014 (171) описва 3 поколения с missense мутация R905Q в TSC2 с наличие на тубери, единични SEN, като само при бабата на пробанда е имало изява на фокални епилептични пристъпи, но с добър контрол на монотерапия. Интелектът и при трите засегнати поколения – дете, майка и баба, е в норма. Други известни, също missense варианти, асоцииращи се с по-лек фенотип са p.Arg622Trp, p.Arg905Gln, p.Ser1036Pro, p.Arg1200Trp, p.Gln1503Pro, p.Gly1579Ser, and p.Arg1713His (116, 273). При повечето от тях, както и в предходно описания пример, лек фенотип се установява и при наличие на засягане в повече от едно поколение.

Повечето автори докладват значително по-голяма честота на TSC2 мутациите при спорадичните случаи (**Табл.2**) По отношение на фамилните случаи в някои от проучванията доминират TSC1 мутациите, докато в други се установяват еднакви честоти на патогенетични мутации в двата гена.

Интелектуални нарушения, аутистично поведение, ранни инфантилни спазми, рефрактерни на лечение, по-висока честота на SENs и тубери са само част от докладваните прояви, асоциирани в голяма степен с TSC2 мутации. В допълнение с такива патогенетични варианти се свързват и по-голям брой хипопигментни петна, повишен риск за бъбречно и чернодробно засягане с по-големи по размер и брой АМЛ (в това число и по-висок риск малигнизирани на бъбречните кисти/тумори), по-тежкото протичане на ЛАМ при жени. Отделни съобщения асоциират TSC1 мутациите с по-

висока честота на шагреновото петно и поведнческите промени, но като цяло данните са в подкрепа на по-ниска честота на пристъпите, по-малко обучителни проблеми, по-малък брой тубери и SENs, по-малко тежко бъбречно засягане и по-малко лицеви ангиофиброми (26, 47, 81, 84, 87, 137, 160).

1.1.7 Диагностициране

Туберозната склероза е заболяване с мултиорганно засягане и възможни вариации в клиничното протичане както в различните възрасти така и предвид възможните различия в изявата на клиничната симптоматика и комбинацията между им. Възможно е поставяне или поне обсъждане на диагнозата още пренатално, при ултразвуково установяване на сърдечни рабдомиоми. При данни за заболяването у един от двамата родители е също възможна пренатална диагностика при уточнена мутация. Обичайно след раждането най-ранните и манифестни симптоми са установяване на хипопигментации или ранна изява на епилептични пристъпи, които да наложат провеждане на невроизобразяващи изследвания, обичайно визуализиращи типичните за ТСК находки. При други пациенти е възможно значително по-късно поставяне на диагнозата при оскъдна симптоматика и малко на брой изявени клинични белези. Поради тази хетерогенност е необходимо познаването на разнообразните клинични изяви и тяхното навременно диагностициране не само от невролози, но и от съответните специалисти. Засягането на множество органи и системи, както и възрастовите особености в протичането предопределят необходимостта от комплексна диагностика, оценка и проследяване на пациентите, както обсъждане на възможните терапевтични подходи (18, 50, 71, 82, 94, 125, 144, 177, 189, 190, 199, 202, 209, 24, 325, 326).

Диагнозата Туберозна склероза се поставя въз основа на *генетични и клинични критерии*, подробно описани в приетия и в България Консенсус през 2016 г., актуализиран през 2019 г. (18), разработен въз основа на Диагностичните критерии, приети през м. Юни 2012г на 2nd International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference (268) (Табл.6) с обсъждане и ролята на превантивната терапия с вигабатрин, еверолимус и сиролимус.

Диагнозата е **сигурна** при наличие на 2 главни белега или 1 главен и два или повече второстепенни белега, и **възможна** при 1 главен или два или повече второстепенни белега. Изключение прави комбинацията от АМЛ и ЛАМ, като независимо, че

принадлежат към главните белези само тези два критерия без наличие на други не се считат за диагностични.

Генетичната верификация може да се извършва както чрез идентифициране и изследване на всеки един ген отделно, така и чрез панел изследвания, включващи двата гена и други, които влизат в диференциалната диагноза. Генетичното изследване е от особена важност, особено при онези случаи, които не покриват напълно клиничните критерии. Не бива да се забравя обаче и за наличието на 10-15-20% от случаите са без установен генетичен дефект, т.нар. NMI.

Табл.6. Актуализирани критерии за Туберозна склероза комплекс 2012 г. (268)

А. Генетични диагностични критерии – идентифициране на патогенетичен вариант на мутация в TSC1 или TSC2, водещ до инактивиране на функцията на hamartin или tuberin прави диагнозата сигурна. Следва да се има предвид, че около 10-25% от пациентите не се установяват мутации

Б. Клинични диагностични критерии

I. Главни белези	II. Второстепенни белези
✓ Хипопигментни петна ≥ 3 , поне 5мм диаметър	✓ Кожни лезии тип „конфети“
✓ Ангиофиброми ≥ 3 или фиброзни плаки в областта на главата	✓ Дефекти в зъбния емайл ≥ 3
✓ Унгуални фиброми ≥ 2	✓ Интраорални фиброми ≥ 2
✓ Шагреново петно	✓ Ретинални ахромни петна
✓ Множествени ретинни хамартоми	✓ Множествени бъбречни кисти
✓ Корови дисплазии /тубери или радиални миграционни линии в бялото мозъчно вещество ≥ 3	✓ Небъбречни хамартоми
✓ Субепендимни нодули SEN ≥ 2	*Диагнозата е сигурна при наличие на 2 главни белега или 1 главен и два или повече второстепенни белега, и възможна при 1 главен или два или повече второстепенни белега. Изключение прави комбинацията от АМЛ и ЛАМ, като независимо, че принадлежат към главните белези само тези два критерия без наличие на други не се считат за диагностични.
✓ Субепендимни гигантоклетъчни астроцитомии SEGAs	
✓ Сърдечни рабдомиоми	
✓ Лимфангиолейомиоматоза - ЛАМ	
✓ Ангиомиолипоми ≥ 2 АМЛ	

За поставяне на диагнозата са важни както познаването на посочените белези, така и осъществяването на преглед с подробен соматичен и неврологичен статус и събиране на детайлна анамнеза, в това число и фамилна, както и осъществяването на редица инструментални изследвания:

- Невроизобразяващи изследвания – КТ за визуализация на SEN с калциеви отлагания, корови тубери; МРТ на главен мозък – значително по-информативна по отношение на кортикалните тубери, SEGAs, SENs
- ЕЕГ/Видео-ЕЕГ при всички пациенти с епилепсия
- Ехографски и МРТ изследвания на коремни органи - бъбреци и черен дроб за търсене и проследяване на АМЛ и кисти; функционална оценка на бъбречната функция
- Ехо-кардиография и ЕКГ – особено при наличие на данни за сърдечни рабдомиоми
- Други: офталмологичен преглед, КТ на бял дроб

1.1.8 Лечение

След генотип-фенотипните корелации лечението на ТСК е друг много силно изследван и дискутиран аспект. Като мултиорганно заболяване, с възможни разнообразни клинични прояви в различните периоди от живота на пациентите лечението следва да бъде съобразено със съответната клинична симптоматика, уникална за всеки един пациент. Познаването на разнообразните симптоми и зависимостта на изявата от възрастта, а в немалка степен и от генетичния дефект насочва към необходимостта от проследяване и лечение на тези пациенти не само от детски невролог/ невролог, но и от редица други специалисти. Динамичният контрол на симптомите поставя на обсъждане медикаментозните и хирургични възможности за симптоматично лечение.

1. Лечение на ЦНС проявите:

1.1 *Антиепилептично лечение* - най-честата клинична проява при заболяването, нуждаеща се от медикаментозно лечение е симптоматичната епилепсия (71,73,177). Обичайно началото на пристъпите е много рано в живота с изява на клиника на инфантилни спазми при синдром на West (6, 12, 142, 164, 256), преобладаващ в последствие в Lennox -Gastaut syndrome, а при някои с наличие и на фокални пристъпи. Вигабатрин е ефективен в поне 70% от тези пациенти (71). При някои от тях има различни комбинации от пристъпи, което налага познаване, правилно подбиране и дозиране и прилагане на съответни антиконвулсанти според

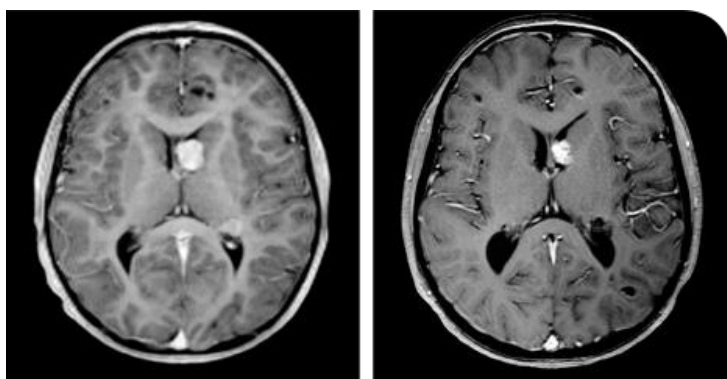
вида на епилептичния синдром и съобразно приетия в България Консенсус за лечение и диагностика на епилепсия (19), като често поради значима фармакорезистентност се налага комбинация от няколко АЕМ. Епилептогенността на туберите е доказана и при невъзможност за постигане на контрол на пристъпите може да се обсъжда и *хирургично* лечение (50,320, 391) в център по хирургия на епилесията.

1.2 От особен интерес е възможността за **лечение с Еверолимус - mTOR-инхибитор, регистриран и у нас за контрол и лечение на нарастващи АМЛ** (56) над 18 г. и **SEGAs** (124, 144, 197) над 3 г. възраст след завъшените клринтични проучвания (54, 124, 125). Той се използва за перорална терапия и води до намаляване размера на посочените лезии, като се прилага както при възрастни така и при деца (**Фиг.8**). Редица автори обсъждат и изследват вероятните му ефекти и върху кожните лезии, белодробните ЛАМ, сърдечните рабдомиоми (101, 144, 250, 63), а в последно време все по интензивно се работи за изследване и на ефектите по отношение на TAND/аутизъм (165,183) и особено по отношение на епилептичните пристъпи (19, 61, 125, 199). В публикувани данни от проучване EXIST-3 се докладва сигнификатно намаляване броя на пристъпите и фармакорезистентните пристъпи при добавяне на еверолимус към АЕМ, като ефективността е спрямо всички видове изследвани пристъпи, при много добър профил на безопасност и липса на значими странични реакции (125). Продължават изследванията и в насока повлияване на неврокогнитивните симптоми при тези пациенти. В регистъра за клинични проучвания clinicaltrials.gov (CTRg) към 2019 г. има поне 43 клинични проучвания за приложение и ефекти на Еверолимус като терапия при епилептични пристъпи, неврокогнитивни прояви, SEGA, AML. В две големи проучвания с еверолимус се отчита много добър ефект и редуция на обема на SEGA с около 50% при 36% до 42% от пациентите, приемали еверолимус в различни дози (3-6 mg/m²) 6 месеца (124, 199). В друго проучване, с участие на 28 пациента се съобщава редуция с до 75% от изходния обем на SEGA (197). Лечението с Еверолимус на SEGA и AML следва да се провежда в доза 4,5mg/m², като таргетното ниво на медикамента в серум е 5-15ng/ml под стриктен контрол както по отношение на ефектите, така и за изява на НЛР /често имunosупресия/.

В групата на mTOR киназните инхибитори е и *sirolimus* – медикамент, регистриран за приложение при трансплантирани болни и болни с AML. Освен като

пер орална форма съществува и под форма за локално приложение – topical sirolimus (178, 189) за лечение на лицевите ангиофиброми.

1.3. Хирургично лечение се обсъжда и предприема при липса на ефект от терапията или при бърза прогресия на нарастване на туморите и данни за задълбочаване на неврологичната симптоматика или развитие на вътрешна хидроцефалия. Продължават и допълнителните проучвания на ефекта върху рабдомиомите.



ПРЕДИ

СЛЕД 6 месеца с everolimus

Фиг.14. SEGA – преди и след бмесеца лечение с еверолимус

1.3 Лечение на Невропсихичните нарушения, свързани с TSC от специалист-психиатър с правилно подбрани медикаменти при необходимост (26)

1.4 Лечение на кожните, зъбните и очни прояви

Лечението и проследяването на българските пациенти с TSC както от педиатричната популация, така и след навършване на 18 години се провежда съобразно разработения и приет, а през 2019 г. и актуализиран Консенсус за диагностика, лечение и проследяване на пациентите с Туберозна склероза –комплекс в България (18). За терапия с Еверолимус се предлагат деца на възраст над 3 г. и данни за наличие на $SEGA \geq 10mm$. За лечение на AML като самостоятелна индикация изискуеми са навършени 18г.

1.1.9 Проследяване и прогноза

Туберозна склероза комплекс е рядко заболяване, отличаващо се със значима клинична хетерогенност на изявите – от леко, дискретно и почти асимптомно протичане

до разгърнатата клинична манифестация на редица симптоми от страна на жизнено важни органи и системи, водещи нерядко до значително интелектуално изоставане, фармакорезистентна епилепсия, значително влошено качество на живот и инвалидизация, а не рядко и до пряко застрашаващи живота прояви. Ето защо познаването и навременното диагностициране са от особено важно значение за правилното лечение, проследяване и прогноза при тези пациенти. Проследяването на пациенти с ТСК следва да се провежда строго индивидуално, предвид съответната клинична симптоматика. Лечението на епилептичните пристъпи следва да се осъществява с правилно подбрани и достатъчно дозирани антиконвулсанти, адаптирани към болния и хода на неговия епилептичен синдром. Опитите за хирургия при тежки, фармакорезистентни пристъпи засега са ограничени, предвид потенциалната епилептогенност на всеки един тубер. Друга възможност е калозотомия, но и в този случай следва добре да се прецени полза-риск.

Поради факта, че ТСК е заболяване, което обичайно започва в ранна детска възраст и има съществени неврологични и невро-психологични манифестации дълготрайното проследяване както на епилептичния синдром, така и на общото физическо и невро-психологично развитие е от особено значение.

Необходимо е проследяване на пациентите с контролни ЕЕГ, МРТ на главен мозък и коремни органи, функционално изследване на дишането, проследяване на бъбречна функция, ехографии, Ехо-КГ, консултации с психолог. При необходимост пациентите следва да се контролират и проследяват не само от невролог, но и от нефролог, кардиолог, психиатър, пулмолог и др. съобразно клиничната симптоматика.

Проследяването на българските пациенти с ТСК се използва приетия и актуализиран през 2019 г. Консенсус за диагностика, лечение и проследяване на пациенти с ТСК – комплекс в България (18), в който подробно са разписани необходимите изследвания и интервали за провеждането им, съотнесени към симптомни и асимптомни пациенти, както и подробни указания за провеждане на лечение и проследяване на пациенти, приемащи Еверолимуc. Лечението на SEGA и AML с този медикамент се провежда под стриктен контрол с оглед на възможните НЛР, като пациентите следва да се контролират на всеки 3-6 месеца съответно с лабораторни позазатели и МРТ на главен мозък.

1.2. Неврофиброматоза тип 1

Неврофиброматоза тип I (NF1) е най-честото заболяване, принадлежащо към групата на факоматозите, както и най-честото моногенно заболяване. От познатите и описани 8 типа неврофиброматоза най-честа е т.нар. „периферна неврофиброматоза“ – NF 1 (болест на Recklinghausen). Неврофиброматоза тип 2 (NF 2), позната още като „централна неврофиброматоза е около 10 - 20 пъти по-рядка. Останалите типове – NF3 до NF8 се срещат много рядко (5, 13, 21, 328). Заболяването е хетерогенно, дори при засягане на членове вътре в семействата и при идентична мутация и се характеризира с възрастово зависими особености: (1) **Главни характеристики**, които включват: пигментни лезии (т.нар. „café-au-lait“ петна, лунички в определени зони и лека до умерена хиперпигментация на кожата) и периферни неврофиброми в очите (т.е. възли на Lisch на ириса) и / или кожата (кожни и / или нодуларни типове); (2) **Второстепенни белези** (например макроцефалия, ръст при ниски процентилети, дисморфични черти, гръдни аномалии и хемихипертрофия); и (3) **Системни усложнения**, засягащи най-вече скелетната, нервната и съдовата системи.

1.2.1 Исторически данни

За пациенти с неврофиброматоза има данни още от 200 г пр. н.е. – в открита Римска статуя на мъж, по чиито ръце и торс има множество възелчета, наподобяващи НФ. През вековете има още множество описания и данни за болни с това заболяване. Първите системно описани случаи на пациенти с NF 1 има още от началото на XVIII век, като Rudolf Virchow прави значима крачка в описанието и класифицирането на кожните фиброми и изказва хипотезата за унаследяването им, но подробно заболяването е описано и обособено като нозологична единица от Friederich Daniel Von Recklinghausen през 1882 г. (328).

1.2.2 Епидемиологични данни

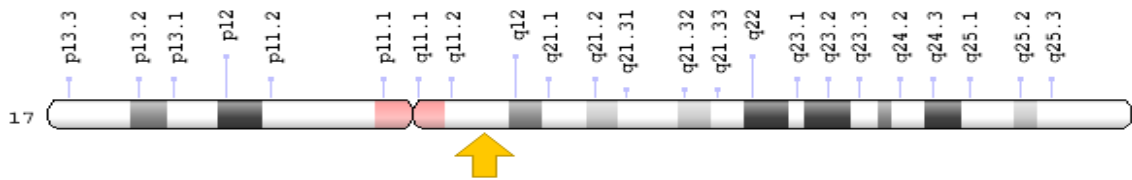
Неврофиброматоза I тип (NF1 или Болест на von Recklinghausen, периферна неврофиброматоза) е най-честото моногенно наследствено заболяване с честота 1:2500-1:3000 (5, 13, 21, 112) до 1:5000, с автозомно-доминантно унаследяване, 100% пенетрантност и вариабилна експресивност. Мутацията в NF1 гена (OMIM) (*NF1* е тумор-супресорен ген и е един от най-големите в човешкия геном (60 екзона, 280kDa), локализиран на дългото рамо на 17 хромозома в (17q11.2) и води до дефицит на цитоплазмения протеин - неврофибромин, туморен супресор на RAS онкогена, който позволява растежа на тумори, т.е. клиничната изява при това заболяване е в резултат на дисрегулация на туморната супресия. Неврофибромин е най-разпространен в

ендоплазматичния ретикулум на невроните, Швановите клетки и олигодендроцитите. Нивата му са важни за развитието, диференциацията и функцията на меланоцитите. Загубата на едно от копията на гена увеличава меланоцит-специфичната експресия, което води до нарушена пигментация на кожата. Неврофиброминът може да засегне контрола на диференциацията и функцията на костните клетки и по специално остеокластите и остеобластите (**Фиг.15**). NF1 се характеризира с кожни пигментации *café-au-lait*, множество тумори в централна и периферна нервна система, лезии на съдовата система и вътрешните органи, скелетни деформации, както и склонност на различни тъкани към малигнена трансформация. При някои от пациентите могат да се наблюдават различни по степен когнитивни нарушения (5, 13, 21, 328).

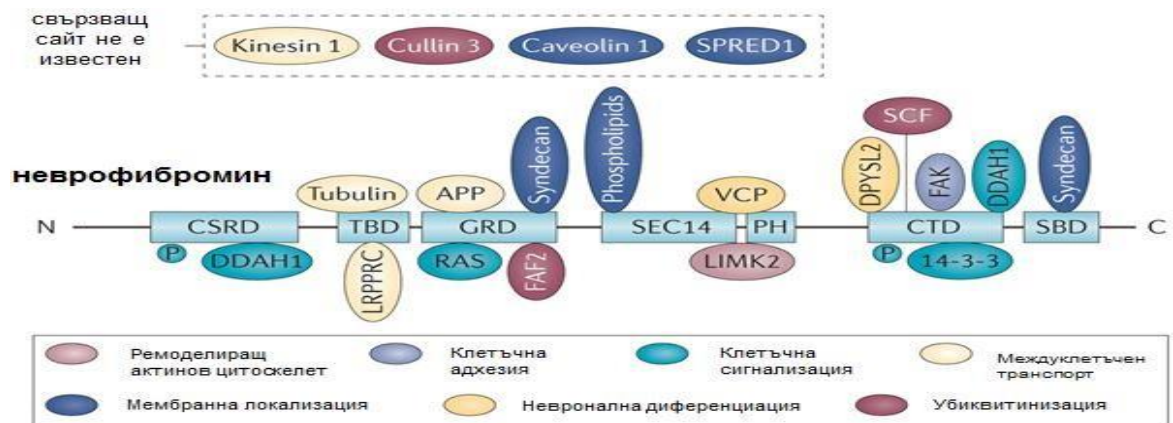
1.2.3 Генетика

Според различни автори между 50-70% от случаите са спорадични. Описани са повече от 1400 патогенни алелни варианта, като повечето от тях са уникални за съответното семейство. Продължават да се описват и нови мутации (LOVD, HGMD). Мутациите, наблюдавани в NF1 гена (**Фиг.15**) включват стоп мутации, замествания на аминокиселини, инсерции, делеции (частични или цели) и груби хромозомни пренареждания. Повечето от тях водят до синтез на „скъсен“ и нефункционален протеин /неврофибромин/, който поради нарушената си структура и функция не успява да изпълнява нормалната си задача да възпрепятства клетъчното делене. В около 90% от случаите се касае за точкова мутация - *nonsense, missense, splice site*, а в останалите – за делеция на единичен екзон или цялостна делеция на гена / 17q11.2 микроделеционен синдром/. Пациентите с NF1, които имат цяла делеция на NF1 ген (около 4-5% от лицата с NF1), се описват с по-тежки фенотипни прояви, отколкото пациентите с частична делеция на гена (67, 70, 105, 108, 112, 140, 18, 252, 288, 390).

Поне 50% от случаите на NF 1 се причиняват от *de novo* мутации. Причината за това е, че NF 1 генния локус има висока честота и потенциал за спонтанни мутации, освен това самият локус е много голям – около 350 килобази и 60 екзона, което обяснява голямата честота и разнообразие от мутации.



Фиг.15 . Локализация на NF гена върху 17-хромозома



Фиг. 16. Сложната организация и взаимодействие на неврофибромин с други белтъци (Ratner *et al.*, 2015)(310)

1.2.4. Клинична характеристика

Неврофиброматозата е заболяване с мултиорганно засягане. Най-характерна проява на заболяването са множеството кожни хиперпигментации тип café-au-lait, обичайно налични още от раждането. Наблюдават се и кожни и подкожни неврофиброми, интракраниални, интраспинални и перифернонервни тумори, мозъчни инсулти и болестта тоуатоуа. Различен спектър от когнитивни нарушения, ирисови хамартоми, глиоми на n.opticus, глаукома, скелетни аномалии също са част от типичните клинични прояви (5, 13, 21,64, 103, 306, 328).

- I. **Кожни лезии**–най-типична и честа проява на заболяването, с обичаен ход във времето:

- *Хиперпигментни café-au-lait петна (Фиг.17)*, обичайно налични още от раждането или се изявяват до 1-2 годишна възраст, като се увеличават по брой с напредване на възрастта. Около 7 годишна възраст се установяват при всички засегнати. Имат издължена форма, обичайно са на нивото на кожата. Петната са с различни размери и се появяват върху тялото и крайниците, като щадят лицето, дланите, стъпалата и гениталиите. Пациенти с по-голям брой петна café-au-lait, нямат по-тежка форма на NF1, а локализацията им не може да предскаже местоположението на последващите неврофиброми.
- *Лунички* – представляват хиперпигментации с по-малък размер /до около 0,5см/, с типично разположение - в подмишничната ямка, ингвиналната област и под гърдите, поради което често се наричат интертригинозни лунички.
- *Кожни и подкожни неврофиброми (Фиг.18 и 19)*– бенигнени тумори с обичайна изява около пубертета, както и значително нарастване броя и големината им в период на бременност. Могат да са единични или множествени, нерядко са болезнени.
- *Плексиформени неврофиброми (43, 45, 102, 261)* – обичайно бенигнени, с подълбок, инвазиращ растеж, обхващащи няколко нервни снопчета. Могат да са болезнени, покрити с хипер- или хипопигментация, както и окосмени. Имат малигнен потенциал, поради което при рязко нарастване на такова образувание следва да се изследва. Плексиформени неврофиброми, разположени с абдоминална или торакална локализация могат да нямат първоначално клинична изява, но с нарастване във времето могат да доведат до компресия на важни структури (уретери, черва, гръбначен мозък).



Фиг. 17. Множество петна тип café-au-lait



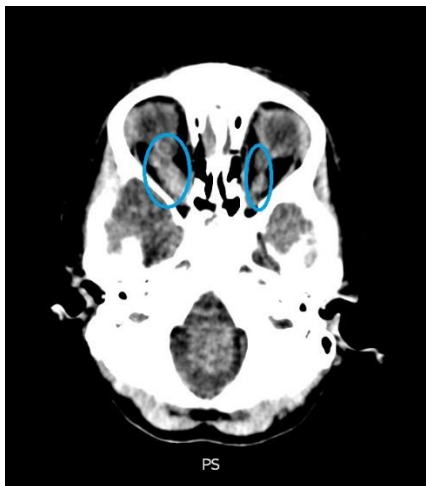
Фиг. 18. Множество café-au-lait петна и дребни неврофиброми по коремната стена и голям неврофибром на дясно бедро



Фиг. 19. Множество неврофиброми, пръснати по гърба на пациентката и явили се след първата бременност

II. Зрително засягане

- *Глиоми на n.opticus (Фиг.20)* (123, 129, 143, 222, 263, 264, 285, 302, 345)– около 15-20% от педиатричната популация и около 5% при възрастни - пациентите, с едностранна или двустранна локализация и изява обичайно преди бгодишна възраст. Могат да доведат до значително нарушение на зрителната острота, проптоза или да са бавнорастящи и относително безсимптомни. У по-възрастните пациенти дори е възможен спонтанен регрес. Женският пол е засегнат 2-3 пъти по-често.
- *Меланоцитни ирисови хамартоми /нодули на Lisch/* - леко надигнати малки, прозрачни, жълти или кафяви на цвят, добре ограничени, меланоцитни хамартоми на ириса. *Приемат се за патогномоничен белег.* Не водят до функционално увреждане на зрението. Честотата, с които се откриват се увеличава с възрастта. Въпреки че, нодулите на Lisch се откриват при 90% от възрастните с NF1, те се откриват при около 30% от децата под 6 годишна възраст (115).
- *Глаукома*

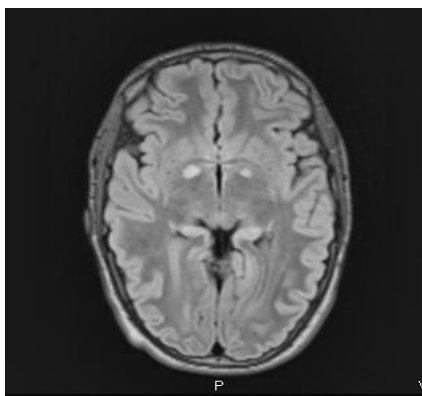


Фиг.20. Двустранни глиоми на оптичните нерви при дете на 3 годишна възраст с NF 1

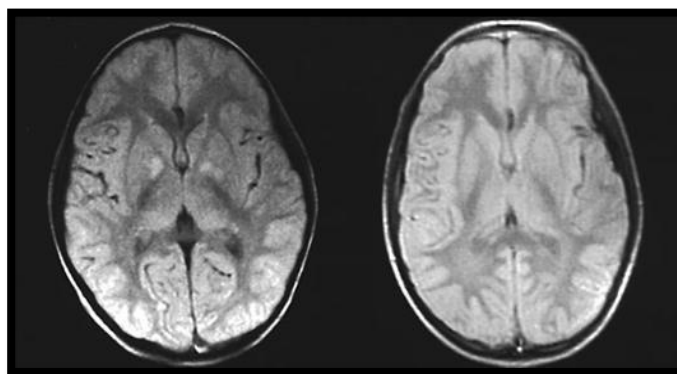
III. Неврологично засягане

- *Интелектуални/когнитивни нарушения* (145, 148, 166, 212, 374)– при по-голямата част от засегнатите интелектуалното развитие е в норма, макар че могат да имат известни обучителни затруднения. Поне 20-30% от болните с NF 1 са с по-значителни невропсихологични нарушения, вкл. и малък процент от аутистичния спектър (134, 135, 255, 389).
- *Епилептични пристъпи* (160)– най-често фокални, с изява в различна възраст и обикновено свързани с наличие на мозъчен тумор или инфарктна зона, но също така са възможни и генерализирани епилепсии.
- *Интракраниални тумори (Фиг.23)* (237, 321, 322)- неврофибром на мозъка, глиални тумори, менингиома, оптичният глиом, невриноми на слуховия нерв, които засягат 5-10% от всички пациенти. Астроцитомите с локализация в *tectum* водят до остро възникваща акведуктална стеноза и остра вътрешна хидроцефалия.
- *Неврофиброматозни светли обекти (NBOs) (Фиг.21)* (9, 10, 23, 4, 55, 96, 100, 110, 121, 122, 129, 148, 262, 302). – Специфични за детската възраст са т.нар. неврофиброматозни светли обекти (Neurofibromatosis Bright Objects – NBOs), представляващи фокални, хиперинтензни на T2-MPT лезии, които могат да се установят както в бялото, така и в дълбокото сиво мозъчно вещество. Известни са още като unidentified bright objects (UBOs), regional signal hyperintensities (RSHs), hamartoma like NF1 lesions, както и Focal areas of high-signal intensity (FASI). Откриват се в 40% до 93% от децата с NF1 на T2 и FLAIR на T1 могат да

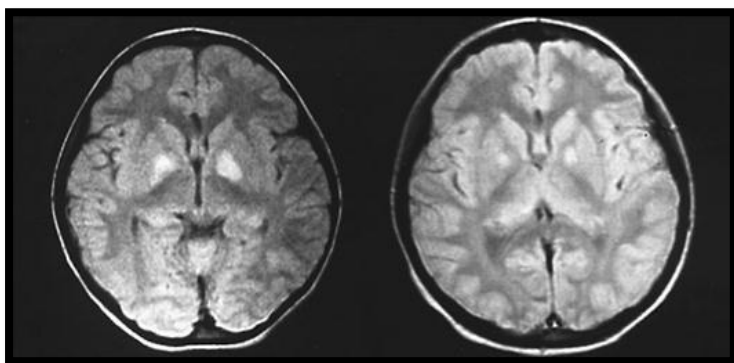
са изо- или хипоинтензни, не се усилват с контраст или рядко се усилват, не предизвикват ефект на притискане или перифокален оток и не се визуализират на КТ. Типичните локализации на NBOs са в базалните ганглии, особено в globus pallidus, thalamus, малкия мозък, мозъчния ствол (мост, среден мозък), capsula interna, tractus opticus и corpus callosum. Често NBOs са множествени и двустранни. Обикновено са асимптомни и не предизвикват неврологичен дефицит(78,118,148,166). Макар и в редки случаи обаче е възможно да претърпят малигнена трансформация.



Фиг.21. Двустранни NBOs с типична локализация в nucleus caudatus



Фиг.22. Дете на възраст 7 години с двустранни, хиперинтензни лезии в globus pallidus (в ляво) , с изчезнали лезии на 11,5



Фиг.23. Дете на 9 г. 6 мес. с двустранно хиперинтензни T2 лезии в globus pallidus (в ляво). с видима редукция по размер на лезиите на 13 г. (в дясно) (7)

Броят и големината на NBO варират значително с възрастта: обикновено се появяват около 3 год. възраст, нарастват по брой и размери до 10-12 години, след което с възрастта инволюират (намаляват по брой и големина – **Фиг. 22, Фиг.23**) и са редки при възрастните с NF1.

Това налага деца с по-голям брой или атипични лезии, показващи прогресия през второто десетилетие или наличие на постконтрастно усилване, да бъдат проследявани за изключване на неоплазма. Точната природа на NBO е все още неясна. Чрез МР

дифузионно изобразяване (Diffusion-weighted imaging и diffusion tensor imaging) в областите на T2H =NBO при деца с NF1 е установена повишена дифузия на водата (значително повишени стойности на Apparent diffusion coefficient) (4, 12, 30, 39), което може да се дължи на възможна демиелинизация, повишен брой и/или големина на миелинови вакуоли в NF1 лезиите.

Според патоанатомичните проучвания, T2 хиперинтенсните фокуси при МР изобразяване съответстват на спонгиозформена миелинопатия или вакуолни промени в миелина. Водното съдържимо обяснява хиперинтенсност на T2. Преобладаващият интрамиелинов оток предопределя хипоинтенсност на T1 и обяснява най-добре преходната и краткотрайна същност на МР находки. Важно е да се разграничат тези лезии на миелинова вакуолизация от неопластични лезии като глиоми. Необходимо е проследяване, включващо прилагане на контрастно средство (МРТ с контраст), 6 до 12 месеца след началното изследване, с оглед изключване на нарастващ mass effect или патологично контрастно усилване на лезиите. МР спектроскопия може да помогне в диференцирането на NBO от мозъчни (не-оптични / хипоталамични глиоми), астроцитомии. Поради високата им честота и липсата на достатъчно критерии за диагнозата на NF1 в ранно детство, UBOs в малкия мозък, мозъчния ствол и базалните ганглии са обсъждани като допълнителен диагностичен критерий

- Мигрена и вторично главоболие (297)
- Нарушения в съня (219)

Освен гореописаните чести и типични за заболяването клинични прояви са налице и редица други, които се наблюдават по-рядко, но също така имат отношение по протичането и прогнозата на заболяването, поради което следва да бъдат обект на необходимите изследвания от съответни специалисти (120, 155, 166, 221, 245, 248, 387).

- *Мускуло-скелетни аномалии* – най-често засягащи дългите кости унилатерално – изтъняване и псевдоартрози на тибия или фибула (35); Сколиоза – нерядко пъти причинена от плексиформен неврофибром с гръбначно-мозъчен произход (162); Мускулна хипотония при част от децата (356); деформитети по гръдния кош
- *Макроцефалия* (232)
- *Хемихипертрофия*

- *Съдови прояви* – артериална хипертония от есенциален тип, но по-често от реновасален (127, 204); Стенози и оклузии във вертебро-базиларната и каротидна система (121, 122, 310, 327); Моуатоуа синдром (191, 220).
- *Левкемия* – установена е по-висока честота на остра лимфобластна левкемия, хронична миелоидна левкемия и миелодиспластични синдроми.
- *Растеж и пубертетно развитие* – при някои деца се наблюдава изпреварване на ръста с до 3 стандартни отклонения и то най-често във възрастта от 2 до 6 години (384, 385); докладвани са редица случаи на преждевременан пубертет у деца с глиом на н.оптикус; възможно е и изоставащо пубертетно развитие.
- *Други злокачествени тумори*: Seminog и Goldacre в свой анализ обобщават данните от редица проведени преди това проучвания (343), показващи значително по-голяма честота на злокачествени тумори у болни с неврофиброматоза спрямо здрави лица. Най-чести са сарком, ювенилна хронична миелогенна левкемия, тумор на обвивката на периферните нерви, тумор на Wilms, ганглиоглиом и невробластом, рабдомиосарком (128, 207, 231, 246, 321, 322, 343, 388). Мутации в NF 1 гена се свързват и с по-висока честота на неоплазии на гърдата (70, 159, 229, 337, 342).

1.2.5. Генотип-фенотипни корелации

Провеждани са множество клинични проучвания и наблюдения в опит за търсене на генотип-фенотипни корелации (289, 290, 298, 330, 404). NF1 се характеризира с изключителна клинична вариабилност не само между несвързани индивиди и сред засегнатите индивиди в рамките на едно семейство, но дори и в рамките на един човек с NF1 през различни периоди от живота. Установени са само няколко ясни корелации между конкретни патогенни алели на NF1 и последователни клинични фенотипове. Предвид големината на гена и разнообразието от мутации до този момент са установени следните корелации:

- Висока честота за развитие на неоплазми при пациенти със splice site мутации – предимно на ЦНС глиоми и малигнени тумори на обвивката на периферните нерви.
- Mautner et al 2010, Pasmant et al 2010, Kehrer- Sawatzki & Cooper 2012, съобщават за асоциация на делеция на целия NF ген с ранна изява на кожните лезии, тяхната по-бърза прогресия във времето, по-тежко интелектуално засягане, соматична хипертрофия предимно на крайници, както и по-изразени дисморфични белези.

- Съобщава се за сигнификантно по-голям брой видими плексиформни неврофиброми, глиоми на оптичния нерв и костни аномалии у пациенти с missense мутации в кодони 844-848 на NF 1 гена.
- Пациенти с микроделеции са с по-често физически аномалии като нарастване на крайници и висок за възрастта им ръст, дисморфични черти на лицето, когнитивни нарушения, сърдечно-съдови аномалии, както и по-значителна туморогенеза (включително увеличен брой подкожни, плексиформни и спинални неврофиброми)
- 3-bp in-frame делеции на екзон 17 (с.2970-2972 delAAT) (номенклатура на NF Consortium; екзон 22 от номенклатурата на NCBI) е свързано с по-изразено представяне на хиперпигментните петна при NF1, но без кожни или повърхностни плексиформни неврофиброми
- Някои от missense вариантите, засягащи NF1 кодон Arg1809 (**таблица 2**) в екзон 29 (номенклатура на NF Consortium; екзон 38 от номенклатурата на NCBI), е свързан с множество café-au-lait петна, обучителни затруднения, нисък ръст и белодробна стеноза, но отсъствие на кожни неврофиброми или клинично очевидни плексиформни неврофиброми (298).

Клиничната вариабилност на NF1 е резултат от комбинация от генетични, негенетични и стохастични фактори. Такава сложност и разнообразието от конституционални патогенни варианти на NF1, които се срещат при това заболяване, ще продължат да затрудняват генотип-фенотипа.

1.2.6 Диагностициране

Неврофиброматоза следва да се обсъжда във всички случаи на установяване на повече от 3-4 хиперпигментни петна при раждането, особено при наличие на фамиленост. Генетично изследване (PCR-секвениране на целия ген като първа стъпка за търсене на точкови мутации и MLPA анализ като втора стъпка за откриване на големи делеции и дупликации) е необходимо винаги, когато това е възможно с оглед уточняване типа на мутация, предвид гореизложените генотип-фенотипни корелации. Провеждане на обстоен соматичен и неврологичен преглед, както и образни изследвания – МРТ на главен мозък с установяване брой, големина и локализация на NBOs, както и установяване на глиоми на н.оптикус и други – могат съществено да допринесат на поставяне на диагнозата. При данни за очно засягане се осъществява и преглед от офталмолог. Необходимо е и провеждане на ЕЕГ при данни за епилептични пристъпи.

При данни за костни аномалии се провежда рентгенография, а при данни за сколиоза, особено с бърза прогресия – МРТ на торако-лумбално ниво (66, 96, 97, 111, 120). На следващата таблица (Табл.7) са показани диагностичните критерии за NF 1:

Табл.7. Диагностични критерии за NF1 според National Institutes of Health (NIH) Consensus development conference on neurofibromatosis (1988)

≥ 2 от следните критерии:
<ul style="list-style-type: none">• 6 или повече макули café-au-lait >5 mm в препубертетни индивиди и >15 mm в постпубертетни индивиди• ≥ 2 неврофиброма или ≥ 1 плексиформен неврофибром• лунички в аксиларна или ингвинална област (симптом на Crowe)• тумор на оптичния нерв• ≥ 2 нодули на Lisch (ирисови хамартоми)• характерна костна лезия (дисплазия на сфеноидната кост или изтъняване на кортекса на дългите кости)• първа степен родственик с NF-1, чиято диагноза е поставена въз основа на гореспоменатите критерии

Има множества заболявания, при които се отчитат хиперпигментации и други сходни на NF1 клинични белези. На **Табл. 8** са представени малка част от най-честите заболявания, с които при нужда следва да се прави диференциална диагноза:

Табл.8. Диференциална диагностика на NF1 (74,105,120,140)

Алтернативни форми на NF1 и припокриващи се състояния

- Сегментна/мозаечна NF1
- Неврофиброматоза тип 2 [Evans *et al.*, 1992] билатерални вестибуларни шваноми, краниален нерв, периферен спинален нерв, епендимома, глиома, ювенилна катаракта, CAL петна
- Шваноматоза–INI-1 мутации, множество кожни, периферни нервни и спинални шваноми, без вестибуларни шваноми
- Legius синдром

Синдроми свързани със свръх растеж

- Klippel–Trenaunay–Weber синдром – кожни хемангиоми, хемихипертрофични вени
- Proteus синдром – хиперостоза, хамартоматозен растеж, епидермални петна (epidermal nevi)

Състояния със сходни кожни промени

- McCune–Albright синдром – неправилни CAL, фиброзна дисплазия
- LEOPARD синдром – множество лунички, хипертелоризъм, глухота, конгенитално сърдечно заболяване

Състояния свързани с туморен растеж, които се бъркат с NF

- Множествена липома – автозомно доминантна, засягане на кости на ръцете и краката
- Фиброматоза – множество мускулни, кожни, костни тумори и тумори по вътрешните органи
- Множествена ендокринна неоплазия тип 2B – феохромоцитома, мукозна неврома, медуларен карцином на щитовидната жлеза, гастроинтестинална ганглионевроматоза, марфаноиден хабитус
- Vannayan–Riley–Ruvacalba синдром – множество липоми, хемангиоми, макроцефалия, пигментирани петна по penisа

Синдроми свързани с Mismatch репарация

- Хомозиготно състояние на един от гените свързан с наследствен неполипозен рак на дебелото черво – CAL, засегнати братя и сестри [Bandipalliam, 2005]

1.2.7 Лечение

Американската академия по педиатрия и Американският колеж по медицинска генетика и геномия (ACMG) са публикували насоки за управление на пациентите за деца с NF1 - Miller et al 2019 (248), а Stewart et al 2018 и насоки за управление на засегнатите възрастни. Подобни препоръки са направени и от други експерти- Ferner & Gutmann 2013 (120), Dunning-Davies & Parker 2016 (103).

Липсва специфично етиологично лечение. Лечението е симптоматично и следва да е комплексно и съобразено с индивидуалните симптоми при всеки отделен пациент(34,49,120,129,143,129,152,155,196,221) . По козметични съображения може да се опита лазерно премахване на хиперпигментациите. Неврофибромите, особено когато са с по-големи размери и на места, причиняващи дискомфорт или възпааление също може да се отстранят хирургично. При наличие на големи, притискащи структури плексиформени неврофиброми също е показано хирургичното им отстраняване, макар че

риска от рецидив е значителен. Използват се някои химиотерапевтици със задоволителен ефект. При данни за епилептични пристъпи се провежда контрол и лечение с подходящ за типа пристъпни антиконвулсант. При данни за тумор на оптичния нерв следва да се проведе проследяване. Хирургична интервенция се предлага на по-късен етап при засташаване на зрението, тъй като е известно, че отстранените оптични глиоми имат склонност за рецидив. При данни за церебрален тумор с малигненост на процеса или експанзивен растеж със съответна неврологична симптоматика лечението е неврохирургично. NBOs налагат само проследяване и следва да бъдат познани и различавани от тумори.

Съществуват редица опити за медикаментозно лечение на част от симптомите на NF1, но на този етап всички те са на етап клинични изпитвания и то обикновено върху малък брой пациенти.

1. Blakeley & Plotkin, 2016(57) и Karajannis & Ferner, 2015(180) оценяват различни медицински лечения за плексиформни и спинални неврофиброми. Наблюдава се 20% или по-голямо намаляване на обема на тумора при 17 от 24 деца с неоперабилен симптоматичен или застрашаваща здравето плексиформен неврофибром, които са получили дългосрочно лечение със selumetinib, MEK инхибитор, във фаза I клинично изпитване (102). Прогресия на тумора не се наблюдава в нито един от случаите и токсичността се счита за приемлива в това изпитване.
2. Контролирани изпитвания на няколко терапевтични подхода към злокачествени тумори на периферната нервна обвивка са достъпни за хора с NF1 (180)
3. Няколко контролирани проучвания за лечение на глиоми на оптичния път са на разположение на хора с NF1 (180)
4. Предприети са клинични изпитвания за проблемите с ученето и поведението, които се срещат при хора с NF1 (221, 374)

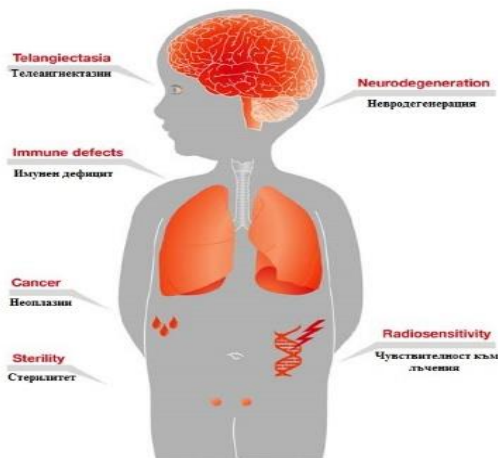
Подробни данни за клиничните изпитвания за различни методи на лечение на неврофиброматоза тип I са подробно описани на сайта clinicaltrials.gov (CTRg).

1.2.8. Прогноза

Неврофиброматоза тип 1 е една от честите факоматози, с висок процент наследственост и мултиорганно засягане, при която са налице типични и често възрастово свързани клинични симптоми (244,387). Независимо от привидното засягане в по-ранна възраст само на кожата с café-au-lait петна и по-късно с поява на неврофиброми тези пациенти подлежат на комплексно проследяване и провеждане на образни изследвания, поради малигнения потенциал на някои от туморните образувания. Епилептичният синдром по правило не е чест и тежък, но задължително подлежи на регулярно проследяване. Обучителните, когнитивни и невропсихологични проблеми също са обект на трайно проследяване и системна работа у тези пациенти. Прогнозата е като цяло благоприятна при превалиране в клиничната картина на предимно кожни манифестации и винаги много сериозна при изява на туморни формации с нарастващи размери и възможно малигнена трансформация или изява на друг вид злокачествен тумор(120,155,166,221,240,245,248).

1.3. СИНДРОМ НА LOUIS-BAR (АТАКСИЯ-ТЕЛАНГИЕКТАЗИЯ)

Синдром на Louis-Bar или атаксия-телангиектазия (АТ), принадлежи както към групата на автозомно-рецесивните церебеларни дегенеративни атаксии, така и към неврокутанните синдроми. Заболяването е с комплексно, мултисистемно засягане (**Фиг.24**) и с обичайно начало около 1-2 годишна възраст. Протича с бавно прогресираща церебеларна атаксия, хореоатетоза, дизартрия, окуломоторна апраксия, мускулна хипотония, а на по-късен етап е възможна изява и на полиневропатен синдром с отслабване на сухожилните рефлексии. Характерни са телеангиектазиите по конюнктиви и кожа, както и имунен дефицит поради намалени IgA, IgE, което от своя страна води до рецидивиращи инфекции (основно отити, синусити, бронхити и пневмонии). При някои се добавят и ендокринологични прояви с изява на диабет или овариална дисфункция (4, 11, 25, 328). Пациентите с АТ са с повишена хромозомна нестабилност, висока чувствителност към йонизиращи лъчения и предиспозиция към различни неоплазми. Заболяването е с данни за дегенерация и атрофия на церебелум, предимно за сметка на загуба на клетките на Purkinje и гранулираните клетки.



Фиг.24. Мултисистемно засягане при АТ

1.3.1 Исторически данни

Първите описания на заболяването са на Syllaba и Henner от 1926г, а 15 години по-късно, през 1941г. Louis Var описва белгийско дете с церебеларна атаксия и кожни телеангиектазии. Освен тях Boder, Sedgwick и Viemond през 1957 г. описват аутопсионни данни за неврологично засягане и характерни синопулмонални прояви при такива пациенти (4, 328). През 1995 г. е установен АТМ генът в 11 хромозома (HGMД).

1.3.2 Епидемиологични данни

АТ е с честота около 1/40 000 до 1/100 000, а според единично съобщение и до 1/300 000. В САЩ около 1 %, а според по-големи и обобщаващи източници до около 1,4-2% от общата популация е с хетерозиготно носителство, което не води до изява на клинична картина. Мъжете и жените са еднакво засегнати. АТ е втората най-често срещана автозомно рецесивна атаксия при деца след атаксията на Фридрих, но това е най-честата генетична атаксия с настъпване през първото десетилетие. Отчита се значителен „ефект на родоначалника“ сред различните популации, особено сред северноафриканската еврейска общност (4, 11, 282, 328).

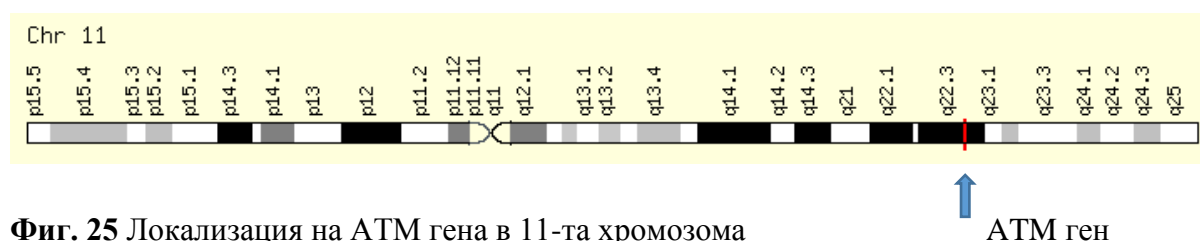
Основен начален признак е бавно прогресиращата атаксия, с изява на около 1-2 годишна възраст. При някои от децата са налице особени поклащания на главата и тялото (титубация). Около 3-6 годишна възраст обичайно се изявява и вторият основен белег – окуло-кутанните телеангиектазии. Въпреки това, има различия в хода и протичането на заболяването по отношение на възраст на изява и прогресия на основните клинични симптоми, което дава основание на някои автори да обособят 4 типа на заболяването:

- Тип I – класическа изява на болестта с всички описани симптоми
- Тип II – липват някои от класическите белези, но има радиочувствителност
- Тип III – изява с класически белези, но без радиочувствителност
- Тип IV – има само някои класически белези, липсва радиочувствителност

Атипичните форми на протичане са редки, но изискват както допълнителни лабораторни изследвания, така и генетично изследване (338, 381). Според честотата и тежестта на респираторните инфекции пациентите също се класифицират в 3 подгрупи.

1.3.3 Генетика

АТ е невродегенеративно заболяване, причиняващо се от повече от 600 вида инактивиращи мутации в АТМ ген, разположен в 11 хромозома - 11q22-23 (Фиг. 25) (NORD, 52) Генът кодира АТМ протеин (серин/треонин киназа), принадлежащ към групата на киназите /фосфатидилинозитол-3-киназа/, имащ ключова роля в контрола на клетъчния цикъл, интрацелуларния протеинов транспорт и ДНК възстановяването (4,247,339,351,403). Освен това АТМ е важен и за производството на имуноглобулин и за оцеляването на лимфоидните клетки. Това обяснява защо АТМ мутациите са отговорни за по-високия риск от тумори на лимфната система и автоимунни прояви.



Фиг. 25 Локализация на АТМ гена в 11-та хромозома

Nonsense, frameshift, missense, както и инсерция-делеция са най-често описваните типове мутации в АТМ гена (137). Относително чести са и транслокациите между 7 и 14 хромозома (361, 380). Дефектният АТМ се счита, че може да е отговорен за клетъчна смърт засягаща както нервната система, така и тимуса и съдовия ендотел. Мутациите в този ген водят до синтез на нефункционален протеин или до липса на синтез, което е и във връзка с генотип-фанотипните корелации при това заболяване и началото и тежестта на изявата на клиничната катина (52, 247, 226, 317, 351, 338, 380). Въпреки, че в късните етапи повечето от засегнатите пациенти се представят с подобни клинични прояви е

възможна и значителна интрафамилна хетерогенност на проявите сред засегнатите представители в дадено семейство (338, 339).

1.3.4 Клинична характеристика

I. **Неврологична симптоматика** (4, 11, 226, 267, 282, 328, 381). Основен симптом на заболяването е прогресиращата церебеларна атаксия. Децата могат да са навреме проходили, но със скоро изявило се залитане. Въпреки, че тя е симптом с обичайно ранна изява може да остане незабелязана, като понякога може да се отдаде на недоизградени двигателни умения, а понякога родителите съобщават, че детето е подобрило походката си. Не рядко при отчитане на атаксия и хипотония се поставя погрешно диагноза „детска церебрална парализа” или „атаксия на Friedreich”, особено при липса на телеангиектазии. Походката на засегнатите деца някои автори описват като при „малки клоуни“. В проучване сред 70 болни атаксия се установява при 20% от децата до 1 г., при 65% до 2 г. и при 85% до 4 годишна възраст, като към 12-15 годишна възраст се достига до употреба на инвалидна количка за по-дългите разстояния. Дистонии, интенционен тремор и миоклонии могат да имат част от децата с напредване на възрастта, което затруднява училищните умения - писане, рисуване. Сухожилните рефлексии могат да са отслабени до липсващи, сетивността обикновено не е смутена. Често се отчита мускулна хипотония. Хореични и хореоатетозни хиперкинези са по-характерни за по-големите деца. Характерно е и хипотоничното и масковидно лице при по-възрастните пациенти. При децата прави впечатление особено спокойно, тъжно или безизразно лице в контраст с веселото и будно излъчване, когато пациента се усмихва. Пръстите често извършват дистонни движения. Окуломоторната апраксия предхожда телеангиектазиите и прогресира във времето, със засягане на хоризонталните и вертикалните сакади, като се отчита разлика в проявите спрямо Фридрайховата атаксия, което може да служи в диференциално-диагностичен план. Поради нарушения контрол на очните движения пациентите могат да имат затруднения в четенето. Визусът не е засегнат. Малкомозъчната дизартрия, характерни приведени настрани или напред пози и особен фациес са типични в детска възраст. При някои от децата се наблюдава изтичане на слюнка от устата. Интелектуалното функциониране е снижено в около 30% от болните, като останалата част могат да са с нормален интелект и много добра успеваемост в средното и висше образование.

II. Телангиектазии и кожно засягане (4, 11, 117, 328). Телангиектазиите се появяват по-късно, във възрастта около 3-6 г. - разширени конюнктивални съдове, първо забелязващи се в ъглите на двете очи, разположени хоризонтално в екваториалната област на конюнктивата към края на роговицата. Не рядко децата биват лекувани продължително за „конюнктивит“, но телангиектатичните съдове се забелязват на бяла основа (склера), за разлика от конюнктивита, където съдовете са на розова основа. Понякога телангиектазии могат да се появят по кожата и след продължителното и излагане на слънце. Преждевременно посивяване на косите и добиване на склеродермичен вид на кожата на лицето са също често наблюдавани признаци. Кожното засягане може да се манифестира с хипо- и хипирепигментни петна, кожна атрофия, пойкилодерма, актинодерматит, радиодерматит и преждевременно стареене; други лезии – витилиго и кожни грануломи, себореен дерматит(147).

III. Склонност към канцерогенеза (4, 11, 218, 275, 328). Пациентите с АТ има значително повишен риск за канцерогенеза (около 38%), като при децата около 85% от неоплазмите са остра лимфоцитна левкемия (ОЛЛ) или лимфоми (94). Лимфоидните злокачествени заболявания при атаксия-телангиектазия са както с В-клетки и Т-клетъчен произход и включват не-Ходжкинов лимфом, лимфом на Ходжкин, както и няколко форми на левкемия. Necht и Necht, в анализ на 108 пациенти с АТ със 119 неоплазми, съобщават, че 31 (26%) от тях са солидни тумори с различен тип и местоположението - рак на стомаха, рак на гърдата, медулобластом, базално-клетъчен карцином, рак на яйчника дисгерминома, хепатом, маточна лейомиома, рак на паротидната жлеза и рак на щитовидната жлеза. Отчита се и висок риск за неоплазия на гърдата при хетерозиготни носителки на АТМ-патологичен ген (68, 317). По отношение на ЦНС са съобщени тумори включващи медулобластоми, разнообразни форми на глиобластоми и пилоцитарни астроцитомии. Изследването за риск при пациенти с атаксия-телангиектазия, диагностицирани с един вид тумор показва, че приблизително 25% от пациентите със солидни тумори впоследствие развиват неходжкинов лимфом или левкемия. С много малък риск от последващи неоплазми са пациентите, преболели от тумор лимфоидна произход. Поради високата чувствителност към йонизиращи лъчения при пациентите с АТ трябва много внимателно да се подбира метод на лечение на неоплазиите (52, 68, 378).

IV. Имунен дефицит. Между 60 и 80% от пациентите с АТ имат различен по тежест имунен дефицит. Най-често се установяват ниски нива на един или повече класове

имуноглобулини (IgE, IgA, или IgG подкласове, при високи нива на IgM), както и липса на отговор с производство на антитела след ваксинации. Обичайно тези пациенти са с рецидивиращи инфекции на горни и долни дихателни пътища, а пневмонията е честа причина за летален изход. Иmunния статус подлежи на регулярна преценка и при необходимост извършване на допълнителни ваксинации срещу пневмококи или грипни вируси и/или вливания на имуноглобулини. Децата с лимфопения са склонни да имат най-тежките патогенни варианти, най-ниски ензимни нива на АТМ киназата, най-тежките фенотипове, най-често срещаните синопулмонални инфекции, и най-неблагоприятна прогноза (4, 11, 267, 314, 328, 403).

V. Инфекции. За разлика от останалите заболявания, протичащи с имунен дефицит при пациентите с АТ опортюнистичните инфекции не са така чести. Честотата и тежестта на инфекциите корелира повече с нивата на АТМ киназата и общия хранителен статус, отколкото с имунния статус (269, 328).

VI. Белодробно засягане. Хронично белодробно увреждане имат поне 25% от пациентите. То може да се изразява в:

- Рецидивиращи и хронични синопулмонарни инфекции
- Белодробни заболявания, свързани с неефективна кашлица, затруднено преглъщане и нарушен клирънс на дихателните пътища
- Рестриктивна интерстициална белодробна болест

Хроничното белодробно засягане е във връзка с имунния дефицит и повтарящите се инфекции, като при някои от пациентите може да се наблюдава и развитие на бронхиектазии и фиброза (241,282,328). Децата подлжат на поне еднократно спирометрично изследване на година за преценка необходимостта от профилактика с антибиотици, ваксини, имуноглобулини (53).

VII. Други прояви. Хранене и преглъщане могат да са значително засегнати, не само поради неволевите и дискоординирани движения на ръцете, но и поради дискоординация при дъвкане. Нарушеното преглъщане удължава и затруднява храненето и се явява рисков фактор за аспирация на храна и течности (211). Могат да се отчетат завишени трасаминази, без да е налице конкретна чернодробна патология.

1.3.5 Генотип-фенотипни корелации

Малко на брой проучвания има в тази насока, вероятно поради значително ниската честота на заболяването. Основните анализи са по отношение корелациите между АТМ киназната активност и тежестта на изява на фенотипа (52, 119, 247). Съобщават се и отделни мутации, за които е установен по-лек фенотип. Съпоставят се и данните при начало в детска възраст и такова при възрастни. През 2001 г. Stewart et al. проучва нивата на активност на АТМ киназа в клетки от пациенти с АТ и предполага, че тази активност корелира със степента на неврологични симптоми при тези пациенти (остатъчната АТ мутирала протеинова функция е свързана с по-малко тежък фенотип). В друго проучване през 2012 г., Verhagen et al. показва, че наличието на АТМ протеин и активността на остатъчната киназа корелира с фенотипа при пациенти с АТ (изследване на генотип-фенотип). Пациенти без АТМ киназна активност показват класическия фенотип на АТ, докато наличието на остатъчна АТМ киназна активност корелира с по-мека и атипичен фенотип, включително липсата на телангиектазии, нормална ендокринна и белодробна функция, нормални имуноглобулини, значително по-ниска свръхчувствителност на рентгена в лимфоцитите и удължен живот. Verhagen et al. също показват, че при тези пациенти ракът се появява по-късно в живота (218, 380, 381, 403)

1.3.6 Диагностициране

За поставяне на диагнозата освен клиничните белези следва да се проведат допълнителни лабораторни, невроизобразяващи и генетични изследвания. Тя следва да се обсъжда винаги при наличие на съчетание от атаксия, телеангиектазии и данни за имуноен дефицит (4,11,226,328).

Повишени стойности се отчитат за Алфа-фетопротеин (AFP) и карциноембрионален антиген (CEA). Установяват се много ниски стойности или липса на IgA и IgG и абнормно завишени IgM -60%. МРТ е с данни за церебеларна атрофия. От МРТ/КТ се отчита дегенерация и атрофия на церебелум, предимно за сметка на загуба на клетките на Purkinje и гранулираните клетки. Провеждане на генетични изследвания поставя категорично диагнозата, особено при случаи с непълна клинична картина и възможност да се касае за друго, сходно протичащо заболяване (32).

В диференциално-диагностичен план винаги следва да се различава АТ от детска церебрална парализа, каквато диагноза често се поставя погрешно на такива деца. Фидрайховата атаксия също подлежи на обсъждане. Синдромът на Louis Vag следва да се различава и от Атаксия-телангиектазия подобен синдром (ATLD) (362) както и от

Атаксия с окуломоторна апраксия тип 1 (АОА1), и Атаксия с окуломоторна апраксия тип 2 (АОА2), Атаксия с окуломоторна апраксия тип 3 (АОА3) и тип 4 (АОА4) (208).

1.3.7 Лечение и прогноза

Към настоящия момент заболяването няма дефинитивно лечение. Провежда се лечение според симптоматиката, адаптирано към конкретния пациент. Лечението на пациенти с А-Т изисква мултидисциплинарен екип, тъй като болестта има голямо разнообразие от прояви (53, 86, 119, 241, 226, 265, 377).

- ✓ Атаксията и други неврологични прояви могат сериозно да засегнат ежедневието на пациентите. Физикалната терапия и редовната оценка на възможните помощни средства, които може да са необходими, са изключително важни. Една от основните цели на тези оценки трябва да бъде предотвратяване на усложнения като падания. Децата обикновено се нуждаят от подкрепа в училище поради двигателните и обучителни затруднения.
- ✓ Поради изключително завишения риск от неоплазии при тези пациенти и необходим редовен скрининг както на лимфоидните тъкани и органи, така и за рак на гърдата и яйчниците.
- ✓ Лечението на повтарящи се инфекции и профилактично приложение на антибиотици, когато се налага, са били в състояние да удължат продължителността на живота при пациенти с А-Т. Интравенозният имуноглобулин се счита за добър вариант и за тези пациенти. Въпреки че инактивираните ваксини не са свързани с усложнения при пациенти с А-Т, живите ваксини могат да бъдат противопоказани, особено при наличие на нисък брой Т-клетки.
- ✓ Възможно е развитие на рестриктивното заболяване на белите дробове, което винаги трябва да се има предвид в случай на упойка или хирургическа намеса. Белодробните усложнения могат да бъдат предотвратени с адекватно наблюдение на белодробната функция и предотвратяване на повтарящи се респираторни инфекции.

Бъдещи лечения

Тестувани са антиоксиданти, antisense morpholino oligonucleotides (АМО е вид олигомерна молекула, използвана в молекулярната биология за модифициране

на генната експресия), аминокликозидни антибиотици, които могат да повлияят на функцията на АТМ протеин, както и различни малки молекули, насочени към гена на АТМ за справяне с туморогенезата. Повечето от тези нови терапевтични подходи все още са в процес на проучване. Терапевтичните проучвания продължават за тестване на ефикасността на лечението с дексаметазон чрез иновативни начини за доставяне на автоложни червени кръвни клетки на такива пациенти, натоварени с дексаметазон (АТТеST проучване).

1.4 СИНДРОМ НА STURGE-WEBER

Синдромът на Sturge-Weber (Sturge-Weber Syndrome, SWS) или още енцефалотригеминална ангиоматоза принадлежи към групата заболявания, наречени факоматози или още невродерматози.

1.4.1. Исторически данни

SWS е описан за пръв път от W.A. Sturge още през 1879 г. при 6-месечно дете с „родилно петно“ на лицето („port-wine stamp“), прогресиращ неврологичен дефицит и първоначално фокални моторни, а по-късно и вторично-генерализирани епилептични припадъци, buphthalmos и глаукома. През 1901 г. Kalischer описва характерна патологична находка в мозъка, а през 1922 и 1923 г. съответно F.P.Weber и V.Dmitri описват рентгенографски находки при такива пациенти.

1.4.2 Епидемиологични данни

Синдромът на Sturge-Weber е рядко, вродено, свързано със съдова малформация заболяване, с честота 1:20 000 до 1:50 000 живородени деца. Заболяването е трето по честота след Неврофиброматоза тип 1 и Туберозната склероза. За разлика от тях няма доказана фамиленост, а за причина се е приемала хипотезата за наличие на спонтанни соматични мутации, като е потвърдено едва през 2013 г. Характерезира се с лицева капилярна ангиоматоза с обхващане на лицето и клепачите /т.нар. naevus flammeus или port-wine stain, PWS/ и асоциирана с нея, ипсилатерална капиляро-венозна подлежаща съдова малформация на лептоменингите и хориоидна ангиоматоза на окото (1, 2, 14, 20, 58, 76, 84, 328). Към тях се прибавя и епилептичен синдром, изразяващ се най-често с фокални епилептични пристъпи, контралатерална на лицевите и мозъчни ангиоми хемипареза, хемианопсия, глаукома, съдово главоболие. При 30-70% от пациентите се отчита и интелектуален дефицит. Заболяването има често прогресиращ характер със

задълбочаване и усложняване на епилептичния синдром, двигателната и интелектуална симптоматика. Според класификацията на Roach синдромът се разделя на 3 подтипа:

Тип I – ангиоми, засягащи кожата на лицето и лептоменингите, може да се развие глаукома

Тип II – изолиран лицев ангиом, може да се развие глаукома

Тип III – изолиран лептоменингеом, обикновено не се развива глаукома

1.4.3 Генетика

Дълго време етиологията на SWS остава неизяснена. Нуц и съавт. докладват за установени инверсия на 4q, както и тризомия на хромозома 10 при изследвани пациенти, а през 2013 г. се установиха соматични мозайчни мутации в *GNAQ* гена в 9q21 при пациенти с SWS, както и при такива с данни само за лицев ангиом (14, 348, OMIM). Тези данни потвърждават дългогодишните хипотези, че капиляро-венозните малформации на SWS, исторически, наречени *angiomata*, са резултат от соматични мутации в плода на ектодермални тъкани, които водят до нарушение в регулацията при образуване на кръвоносните съдове. У здрави контроли и у пациенти с други съдови аномалии такива не са били установени (136). Генът *GNAQ*, разположен в 9 хромозома (9q21) кодира гуанин нуклеотид свързващ протеин, G-алфа-Q, който функционира като регулатор на интрацелуларни сигнални пътища. Установено е също така, че мутацията *c.548G>A (p.Arg183Gln)* активира набор от сигнални пътища, отговорни както за формиране на несиндромни лицеви съдови ангиоми, така и за SWS в зависимост от времето на изявата и в ембрионалното развитие.

1.4.4 Клинична характеристика

SWS се причинява от персистиращи ембрионални кръвоносни съдове в главния мозък. Нормално към V-VI г.с. се формира съдов плексус около краниалния край на невралната тръба, който към VIII-IX г.с. регресира и изчезва (14, 20, 328). Нарушенията в този процес, обусловени от описаните механизми и мутации водят до задържането на нефункциониращи съдове, за които е установено, че имат само норадренергична стимулация. Именно от тях пролиферират ангиомите на менингите, кожата и окото. Нарушената хемодинамика в тези съдове причинява тъканна хипоксия, исхемия, венозна оклузия, тромбози, вазомоторни нарушения и др. (139). Съдовия застой и хроничната хипоксия водят до отлагане на патогномоничните за заболяването кортикални калцификати в подлежащите мозъчни структури. В малформативните интракраниални съдове се отчита повишена експресия на ендотелин 1, който има

вазоконстриктивни свойства, както и на фибронектин, имащ роля в ангиогенезата и поддържане на кръвно-мозъчната бариера. Чувствителността към ендотелин 1 е всъщност отговорна и за възможната внезапна, инсултосободна неврологична симптоматика при пациентите със SWS. Характерните клинични прояви при пациентите със SWS (**Табл.9**) включват типичните кожни лезии, ЦНС и очно засягане. Обикновено дебютът е през първата година от живота, когато се явяват епилептични пристъпи или се отчита двигателен дефицит, които заедно с лицевата хемангиоматоза правят диагнозата лесна. В редките случаи без лицев хемангиом (тип III по Roach) заболяването няма как да се подозира и едва след изява на неврологичните симптоми и провеждане на изследвания се стига до диагноза. Втори пик на диагностициране на заболяването се отчита между 5 и 9 годишна възраст с изява на първи епилептичен пристъп и/или установяване на глаукома.

Табл.9. Клинични прояви при пациентите със SWS

Клинични белези	Честота
Риск за SWS при наличие на PWS	8%
SWS без лицев ангиом	13%
Двустранно церебрално засягане	15%
Епилептични пристъпи	72-93%
Хемипареза	25-56%
Хемианопсия	44%
Главоболие	44-62%
Интелектуални нарушения	50-75%
Глаукома	30-71%
Хороидални хемангиоми	40%

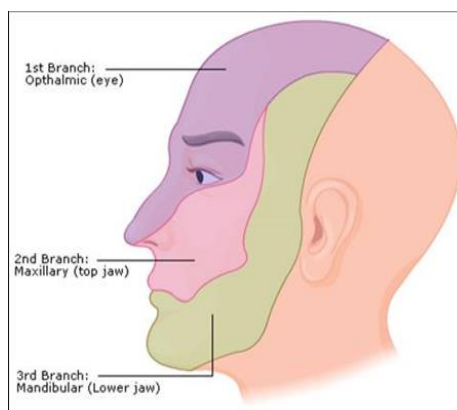
КОЖНИ ПРОЯВИ

- Лицев кожен хемангиом / Port Wine Stain (PWS), naevus flammeus/ (**Фиг.26**)-наличен при раждането в поне 96% от пациентите. Обичайното му разположение е

в зоните инервирани от n.opthalmicus (V1) и n.maxillaris (V2), по-рядко n.mandibularis (V3) (Фиг.27). Първоначално са с по-бледо червен цвят, но постепенно могат да станат тъмно червени. Обичайно са едностранни, но могат да са и двустранни, като в проучвания на Pascual-Castrovejo билатералните достигат до 33% . Хемангиоми могат да се открият по лигавицата на фарингса, както и по вътрешни органи. Важно е да се отбележи, че не всеки лицев ангиом е проява на синдрома на Surge-Weber. В няколко проучвания е установено, че между 8 и 33% от родените с PWS са с SWS. Заболяването се развива само при ангажиране на офталмичният клон самостоятелно или в комбинация със засягане на другите два клона на тригеминалния нерв. Само когато офталмичният клон на n. trigeminus (чело и горен клепач), е покрит от nevus flammeus (с или без въвличане на максиларния или мандибуларния клон) има висок риск от глаукома или неврологични усложнения. Ако само част от офталмичния клон е покрита с naevus flammeus, рядко се развива невро-офталмологично заболяване. Няма риск от развитие на такова, ако naevus flammeus е локализиран върху максиларния или мандибуларния тригеминален клон, без да се засяга офталмичния (14, 84, 109, 242, 299, 328)



Фиг.26. Naevus flammeus в офталмичният и максиларен клон на n. trigeminus при



Фиг.27. Възможна локализация на Naevus flammeus при SWS

ЦНС ПРОЯВИ

- *Лептоменингеален хемангиом* – абнормните съдове ангажират обикновено ипсилатералния на лицевата лезия кортекс и подлежащо бяло мозъчно вещество,

предизвиквайки локална исхемия и корова атрофия с образуване на типичните калцификати тип релси на трамвай, които се визуализират при КТ на главен мозък. Обичайната локализация е в окципиталния лоб, но е възможна също и парието-окципитална и фронтална локализация, тъй като с времето калцификатите обхващат и околни структури. В повечето случаи се установяват преди 2 год възраст. Освен лептоменингеални, могат да се установят и ангиоми на plexus choroideus.

- *Епилептични пристъпи* – около 80-95% от децата, като това е най-честа неврологична проява у пациентите със SWS. Обичайното им начало е преди 1-годишна възраст, като в началото могат да са фокални моторни, като обичайно еволюират към ВГТКП. Често са със значима фармако-резистентност и обуславят по-тежък неврологичен дефицит, а тежестта и честотата им е с прогностична стойност. Съобщава се също така и по-висок процент на епилептични пристъпи у деца с двустранно засягане на лицето - 93% и подлежащите мозъчни структури спрямо унилатерални лезии – 72% . Макар и рядко, освен фокалните и ВГТКП могат да се наблюдават и инфантилни спазми, миоклонични и атонични пристъпи (14, 20, 36, 84, 114, 151, 194, 354, 383).
- *Огнищен неврологичен дефицит* – трайна контралатерална хемипареза се отчита в 25-56%, като основна причина за възникването и са исхемии, венозни оклузии и тромбози в абнормните съдове (14, 79, 84, 224, 233, 313, 406). Могат да се съпътстват от гърчове или мигренозни пристъпи (194).
- „stroke-like” или „инсулто-подобни епизоди “ имат 65-70% от пациентите със SWS и те играят основна роля в прогресивното влошаване на неврологичния статус, както и на интелектуалното функциониране при пациентите (1, 328, 313).
- *Хемиянопсия* (40-45%)
- *Контралатерална хемихипотрофия*
- *Често главоболие* – 40-60% от пациентите са с прояви на съдово обусловено главоболие; с мигренозен характер на главоболието са 60 - 77% от пациентите (1,2,4,20,328)

ОЧНИ ПРОЯВИ

- *Глаукома* (12, 20, 42, 328, 332, 354) – в 30-71% от пациентите, в зависимост от локализацията на кожната лезия. При нелекуване може да доведе до прогресивно влошаване на зрението поради атрофия на нерва и слепота. Установено е, че

глаукома се развива при ангажиране на н.офтальмикус (359). При ангажиране на долните два клона на тригеминалния нерв, без засягане на горния глаукома не се развива. Обичайно се установява в окото от същата страна на лицевия ангиом. Двустранна глаукома обичайно се асоциира с двустранен лицев ангиом и двустранна мозъчна увреда. Манифестира се веднага след раждането или в следващите години. Всеки лицев хемангиом, ангажиращ кожата на клепачите е индикация за обстоен офталмологичен преглед.

- Buphthalmos или „биволско око“ (Фиг.28)
- Хемангиом-подобни повърхностни лезии по клепача– наличието им се свързва с очно и ЦНС засягане
- Т.нар. „цвят на доматиен кетчуп”на очното дъно
- Конюнктивални и еписклерални хемангиоми
- Дифузни хороидални хемангиоми от същата страна на лицевият хемангиом, което води до неправилно образуване на предната камера на очите
- Хетерохромия на ириса
- Страбизъм
- Атрофия на зрителни нерви
- Колобома на ириса



Фиг.28. Buphthalmos или „биволско око“ при SWS

НЕВРОПСИХОЛОГИЧНИ ПРОЯВИ

- Изоставащо развитие/умствено изоставане
- Обучителни проблеми
- Синдром на хиперактивност с дефицит на вниманието

Около 50-75% от пациентите са с различно по степен умствено изоставане, като процентът е значително по-голям у тези от тях, които имат билатерални лезии. Редица проучвания представят данни за зависимостта на интелектуалното функциониране на децата със SWS основно от хода на епилептичния синдром. Ранна изява на пристъпи, постигане на труден и/или непълен медикаментозен контрол, зачестяването им във времето са фактори, обуславящи влошени интелектуални и когнитивни възможности. При постигане на добър контрол на пристъпите около 50% от децата имат само леко снижен интелект и обучителни затруднения (12, 20, 79, 151, 179, 313, 328).

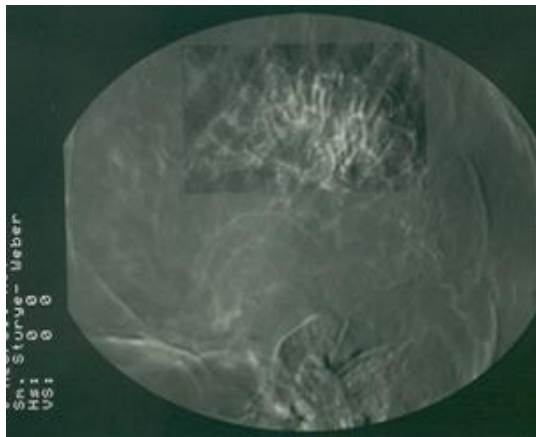
1.5.5 Диагностициране

Поставянето на диагнозата Sturge-Weber синдром би могло да създаде известни затруднения. Клиничната изява на лицевите хемангиоми е почти винаги от раждането, но този белег не е патогномоничен, тъй като при известен процент от родените с PWS тази лезия е единствена и не води до поставяне на диагнозата. От друга страна атипичните варианти, протичащи без лицева лезия остават неразпознати дълго време, обикновено до настъпване на епилептичен гърч. Глаукомата също може да се появи по-късно в хода на заболяването, въпреки че по-типичната изява е на вродено състояние. При съмнение за диагнозата въз основа на кожните лезии, изява на епилептичен гърч, както и еветуална огнищна неврологична и/или очна симптоматика следва да се проведат и необходимите изследвания (1, 2, 14, 20, 201, 259, 2, 348, 365)

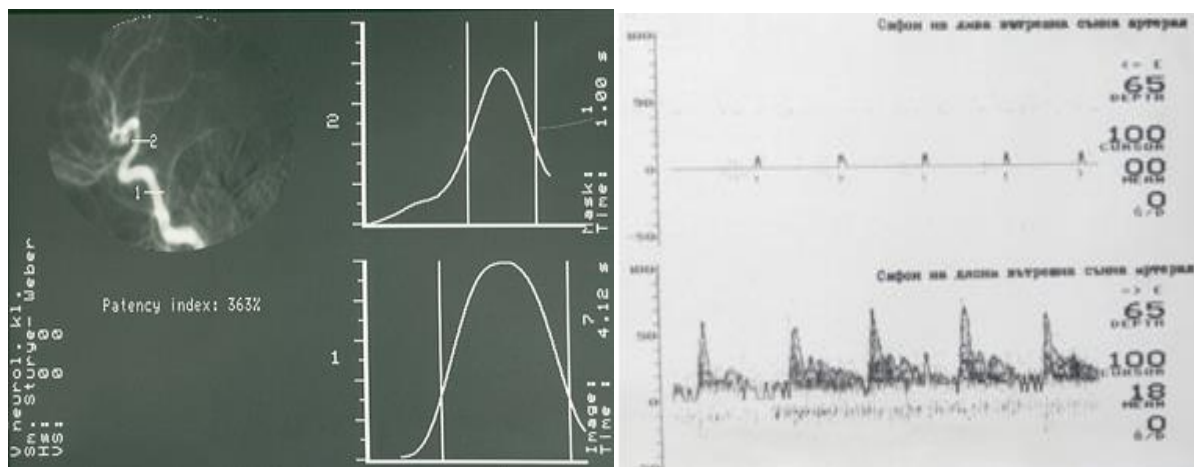
- Рентгенография на череп – визуализира двойноконтурни, “tramline” калцификати, но обичайно не по рано от 2 год възраст (**Фиг. 29**) (1, 2, 328)
- Ангиография – визуализира малформативна съдова система: липса на повърхностни корови вени, неизпълване на дуралните синуси, абнормни вени, вливащи се във вената на Гален, визуализират се и други съдови мозъчни малформации (**Фиг. 30a**)
- Компютърна томография – може да покаже хемангиом и калцификати още в най-ранна възраст; мозъчна атрофия; увеличен ипсилатерален plexus choroideus; абнормни дрениращи вени (**Фиг.31**)
- MRI – магнитно-резонансна томография (**Фиг.32**)– не може да визуализира калцификати, но допълва диагнозата, показвайки аномалии като ненормален венозен дренаж, намаляване обема на мозъка, разширен plexus choroideus, а добавянето на контрастно вещество може да визуализира криволинейни отчетания на

очната хороидална ангиоматоза. Добавяне на гадолиний може да визуализира лептоменингеална ангиоматоза. Използват се и други МРТ техники.

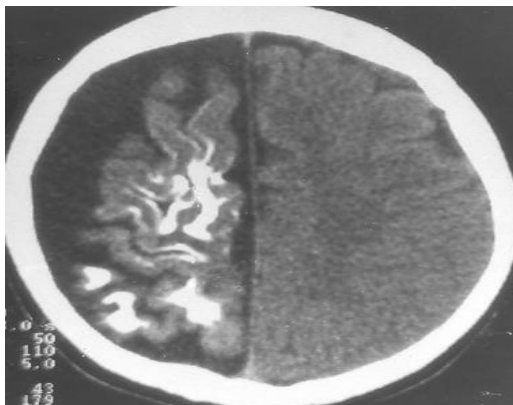
- SPECT – показва намалена перфузия в областта на ангиома, както и около калцификати; иктално изследване показва исхемични мозъчни зони.
- PET – показва хипометаболизъм в засегнатите полукълба, като допринася при взимане на решение за хемисферектомия или фокална кортикална резекция.
- ЕЕГ – често с интерхемисферална асиметрия, а в зоните на ангиоми и калцификати се установява нискоамплитудна активност; огнищни епилептиформни промени могат да се отчитат както в засегнатата хемисфера, така и контралатерално (114,151).
- Доплерова сонография – може да визуализира други съдови малформации (Фиг. 30 б).



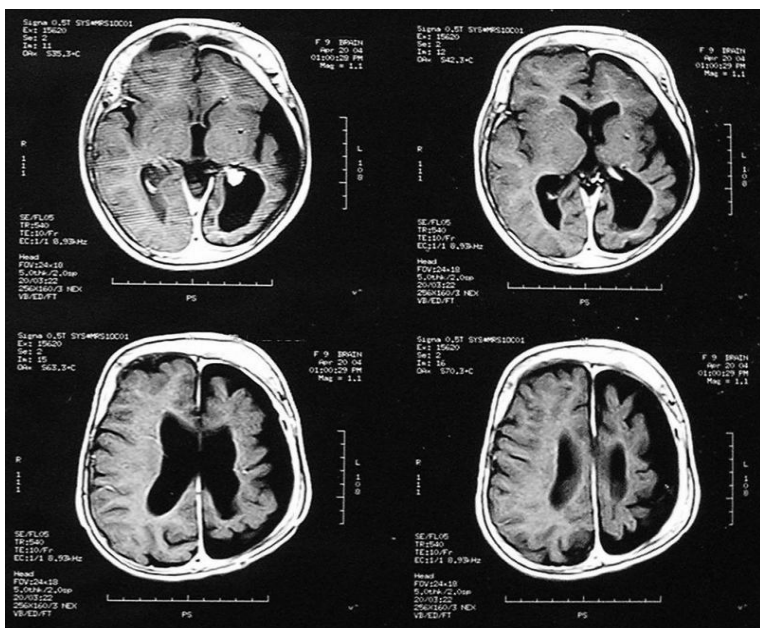
Фиг.29 Рентгенография на череп с двойноконтурни калцификати при SWS



Фиг.30 а, б. Пациент със SWS: Мозъчна ангиография с хипопластична вътрешна сънна артерия (а) и транскраниална доплерова сонография със силно редуциран кръвен ток в същата артерия (б)



Фиг.31. КТ на главен мозък с еднохемисферална атрофия и лептоменингеален калцификат при SWS



Фиг.32 МРТ при пациент със SWS

Синдромът на Sturge-Weber обичайно не представлява диференциално-диагностична трудност, но въпреки това следва да се отличава от:

- ❖ Синдром на Klippel-Trenaunay-Weber– освен типичните хемангиоми, които са по лицето и по тялото, притозисиндром се наблюдават и мекотъканна/предимно на крайниците/ и костна хипертрофия, както и висцерални тумори /бъбреци, черен дроб, надбъбречни жлези/ (344).
- ❖ Синдром на Beckwith-Wiedemann – освен хемангиомите тук се наблюдават и макроглия, омфалоцеле, висцерална хиперплазия, както и чести, тежки, животозастрашаващи хипогликемии, поради хиперплазия на панкреасните клетки.
- ❖ Dyke-Davidoff-Masson syndrome – хемисфералната атрофия е в резултат на интраутеринен или перинатален инфаркт в басейна на каротидната артерия.

❖ Сидероза.

1.4.6. Лечение

Заболяването няма етиологично лечение, а се провежда симптоматично, предвид клиничната изява на съответните симптоми.:

- Най-често се провежда лечение на епилептичния синдром(371,383), с избор на подходящи за типа пристъпи антиконвулсанти като моно- или политерапия според типа пристъпи. Подходящи са окскарбазепин, леветирацетам и топирамат, както и валпроева киселина, карбамазепин, ламотрижин. Нерядко епилептичните пристъпи в хода на еволюцията на заболяването стават рефрактерни. При необходимост се обсъжда хирургично лечение (37, 65, 76, 193, 206, 340, 366, 393).
- Лечението на мигренозното главоболие е от особено значение, тъй като се счита, че то е в пряка взаимовръзка с епилептичните пристъпи – мигренозен пристъп може да провокира епилептичен, както и обратното. Топирамат, валпроат и евентуално габапентин се осъждат като ефективни и биха могли да се полдват и като антиепилептична, така и като антимигренозна медикация (76, 206).
- Лечение следва да се провежда и по отношение на повишеното вътреочно налягане и глаукома, тъй като това състояние е застрашаващо зрението (76, 292, 276, 332, 398). Медикаменти на избор са бета-блокери /най-често пропранолол/, карбоанхидразни инхибитори, адренергични капки за очи, както и простагландинови аналози. Кортикостероиди за локално приложение под форма на очни капки също са сред възможните медикаменти на избор за повлияване на очните симптоми. При недостатъчен и/или временен ефект се обсъжда необходимостта от хирургично лечение /гониотомия, трабекулотомия/.
- Кожните лезии биха могли да се третират с лазер терапия (76, 203). Тя намира широко приложение за намаляване размера и пигментацията на порт-вайн петната. Желателно е ранно начало на прилагане на процедурите, тъй като обичайно се налага да се правят неколккратно. Постигането на оптимален ефект е от особено значение за подобряване качеството на живот и самочувствието у децата. Провеждат се и опити за приложение на mTOR инхибитор или ARB
- Физиотерапия е показана при хемипарези.

- Ежедневни минимални дози Аспирин биха могли да препяждат венозните тромбози.
- Поведенческите прояви са обект на лечение на детските психиатри.

1.4.7. Прогноза

Прогнозата при децата със синдром на Sturge-Weber се определя основно от началото, типа и повлияването на епилептичните пристъпи /нерядко с ранно начало и фармакорезистентни/, както и от зрителното засягане, което може да доведе и до слепота. Тя е по-сериозна при онези от тях, имащи двустранни лезии. Напредването на мозъчната атрофия и калцификати и съответно на нея хеми- или квадрипаретичен синдром също е значителен прогностичен белег и допълнително влошава качеството на живот у тези пациенти. Синдромът на Sturge-Weber е сред по-редките факоматози, отличавайки се от тях по липсата на сигурна наследственост при данни за спорадична соматична мутация с.548G>A (p.Arg183Gln) в 9-та хромозома, установена у редица от пациентите със заболяването. Въпреки възможностите за ранна диагностика и провеждане на необходимото и съответно лечение не рядко синдромът прогресира с утежняване на епилептичните пристъпи, хемипареза и интелектуална дисфункция, а не рядко и поради зачестяване на инсултподобните епизоди (51).

1.5 ДРУГИ ФАКОМАТОЗИ

1.5.1 ЕПИДЕРМАЛЕН НЕВУСЕН СИНДРОМ

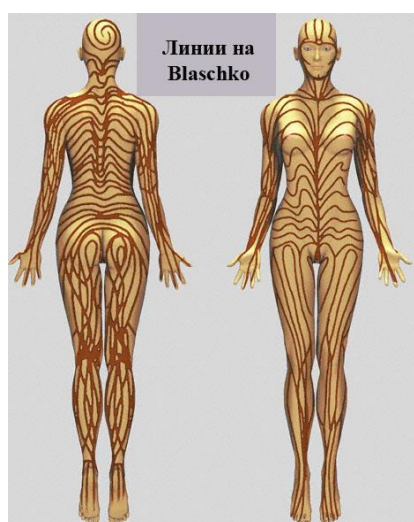
Епидермален-невус-синдром (ENS) е рядка факоматоза, съчетание от разнообразни епидермални невуси и ипсилатерални аномалии на други органи и системи, най-вече мозък, очи и/или скелетно-мускулна система (8, 107, 243, 304, 328, 352).

Унифицираният термин ENS е възприет в последно време, но синдромът има дълга история. Кожната лезия „nevus sebaceus” (ограничена хамартомна лезия, съставена основно от мастни жлези) е описана за първи път от Jadassohn през 1895 г.; през 1932 г. Robinson въвежда термина “nevus sebaceus of Jadassohn”; през 1957 г. Schimmelpenning за първи път описва съчетание на невус себацеус с церебрални аномалии, колобома и липодермоид на конюнктивата; а през 1962 г. Feuerstein и Mims определят нов неврокутанен синдром, състоящ се от триадата: линеарен себацеен невус, гърчове и умствено изоставане . Поради това, някои описват този фенотип като Schimmelpenning

syndrome, Feuerstein-Mims syndrome, Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome, Solomon syndrome, linear sebaceous nevus (LSN) syndrome, organoid nevus phacomatosis, или Jadassohn nevus phacomatosis. Терминът ENS е предложен от Solomon и съавт. през 1968 г. (8, 328).

Епидермалните невуси (EN) са вродени хамартоми от ембрионален ектодермален произход, класифицирани на основата на техният преобладаващ компонент (319). В около 1/3 от индивидите с EN има аномалии и на други органи и системи, които определят класифицирането към ENS . Описани са 4 различни вида EN, в зависимост от типовете епителни невуси, а именно: линеарен себацеен невус (LSN), линеарен невус комедоникус (LNC), линеарен епидермален невус (LEN) и инфламаторен линеарен верукозен епидермален невус (ILVEN) (8, 150, 328, 341, 350).

Линеарният себацеен невус (LSN, Nevus sebaceous of Jadassohn), е най-разпространеният тип EN (приблизително $\frac{1}{2}$) и се открива в около 0.3 % от всички новородени. В над 80 % от пациентите с LSN кожните лезии са по лицето, а в приблизително 50% - по скалпа, шията и челото. При повечето пациенти те са от едната страна на тялото (nevus unius lateralis), варират от 1 до 10 см, по форма са кръгли, овални или линеарни, като лезиите по скалпа са без косми. Кожните лезии са по-малко видими в ранно детство, когато са гладки жълто-оранжеви плаки, разпространени по линиите на Blaschko (**Фиг.33**). С възрастта стават по-явни, по-тъмни, верукозни и хиперкератозни . В късното юношество или след това е възможно развитие на кожни бенигнени или малигнени неоплазми, описвани в 20-30% от пациентите. Линеарните епидермални невуси (LEN) са верукозни, двустранни или разпространени върху по-голямата част от тялото (341, 350, 352).



Фиг.33 Линии на Blaschko

При LSN (Jadassohn nevus phacomatosis) множествените, добре ограничени линейни, безкосмени плаки са съчетани със скелетни и/или неврологични нарушения като епилепсия или умствено изоставане. Гърчове се наблюдават при 75% от пациентите и най-често се изявяват в първите 6 месеца от живота (инфантилни спазми, фокални моторни гърчове, ГТП или ГТКП), често са терапевтично-резистентни и могат да доведат при около 70% до прогресивно умствено изоставане. Около 50% от пациентите показват различен неврологичен дефицит, включващ парези на черепно-мозъчни нерви (най-често VI и VII), хемипареза или кортикална слепота (328, 341, 350, 352, 372).

Заболяемостта от EN варира от 1 до 3 на 1000 живородени, засягайки еднакво двата пола. Около 10%-18% от децата с EN могат да имат ENS, като той може да бъде диагностициран от раждането до 40 год. възраст (8). Обсъжда се, че нарушението може да се дължи на автозомно-доминантна, летална соматична мутация, която настъпва по време на ранното ембрионално развитие и се съхранява чрез мозаицизъм. Приема се, че различните клинични изяви на ENS се дължат поне отчасти на функционалните ефекти на специфични генетични дефекти, но също така зависят от времето на настъпване на мутацията по време на феталното развитие. Няма доказателства за вертикално предаване. Невусите по главата и лицето могат да бъдат съчетани с малформации на мозъка, окото и кранио-фациалните кости (хипоплазия или хемимегалия). Неврологични симптоми са налице при около 50% от пациентите (26, 28, 293, 341, 50, 352) и това са най-често умствено изоставане/забавено развитие - в 40%, епилепсия – 33% до 100%, хемипареза/квадрипареза, пареза на КН, мускулна хипо-/хипертония, кортикална слепота, глухота, микроцефалия/макроцефалия. При значителна част от пациентите с ЦНС засягане неврорадиологично се установяват хемимегаленцефалия или кортикална атрофия (149, 225, 293, 405). Други аномалии са вентрикуломегалия, хемиатрофия, мозъчно-съдови аномалии/инфаркти, пахигирия, кортикални хетротопии, хидроцефалия, калцификати, липоми, неоплазми, агенезия на corpus callosum и др. (336).

Епилепсията при ENS започва обикновено през първата година от живота и е израз на подлежащите структурни мозъчни аномалии, като често е терапевтично-резистентна (8, 225, 304, 341, 350, 352, 372). Видовете пристъпи са различни, но тежките хемисферни малформации предопределят изявата на неонатални гърчове, инфантилни спазми и синдром на Lennox-Gastaut. При повечето пациенти с фокална епилептиформна активност в ЕЕГ тя е била ипсилатерално на основната кожна лезия. Общо, ЕЕГ е абнормна при близо 90% от пациентите с ENS, налице е интерхемисферна

асиметрия, със забавена и/или епилептиформена активност хомолатерално на страната на невусите.

Приема се, че разположението и типа на невусите корелират с риска от мозъчно увреждане, като кожните лезии на лицето и скалпа са свързани с аномалии в ЦНС, докато лезии, ограничени на тялото и крайниците, имат по-малко асоцииране със засягане на ЦНС.

Dobyns и Garg допускат, че при някои пациенти с ENS неврологичните прояви могат да се дължат на подлежащи съдови аномалии (72). Невроизобразяващите изследвания при тези болни не установяват хемимегаленцефалия и други структурни аномалии, а съдови дисплазии и инфаркти (107,281,336,405). Нарушено кръвообращение в засегнатата хемисфера се доказва чрез SPECT дори при липсващи радиологични изменения в мозъчните съдове.

Очно засягане се наблюдава в приблизително 1/3 от случаите, като най-често включва микроофтالمия/макроофтالمия/анофтالمия, конюнктивални липодермоиди и хористоми, катаракти, помътняване на корнеята или колобоми, птоза, нистъгъм, страбизъм, пигментни ретинални аномалии, препапиларна атрофия (8).

Скелетни аномалии се срещат в приблизително 70% от пациентите (304, 319, 328, 336, 341, 352), като това са първични костни промени (незавършено формиране на костни структури като глезен, стъпало, фаланги и прешлени, хипоплазия на тазови и дълги кости, костни кисти) и вторични промени като следствие от друга налична аномалия (хипертрофия на крайник, кифосколиоза, асиметрия на черепа, нисък ръст, спонтанни фрактури и рахит). Обикновено EN по главата/лицето се съчетават с хомолатерална лицева хемихипертрофия.

Характерна за ENS е по-висока заболяемост от системни неоплазми в ранна възраст, като малигненият потенциал на LNS варира от 0.8 до 50% . По-чести при ENS са някои кожни малигнени тумори и различни извънкожни малигнени заболявания (астроцитом, глиом, тумор на Wilms, нефробластом, слюнчно-клетъчен карцином, карцином на пикочния мехур, рабдомиосарком и гастро-интестинални карциноми (8, 328).

1.5.2. СИНДРОМ KLIPPEL-TRENAUNAY-WEBER

Синдромът на Klippel-Trenaunay-Weber (KTWS) засяга развитието на кръвоносните съдове, меките тъкани и костите. Този синдром има три характерни особености: червеникави кожни лезии, наречени „порт-вайн петна“, свръхрастеж на меки тъкани и кости и малформации на вени като варикозни вени или малформации на дълбоките вени в крайниците. Нарастването на костите и меките тъкани обикновено започва в ранна детска възраст и най-често засяга само един крак. То обаче може да засегне и ръцете, а понякога горната част на тялото (торса)(29). Свръхрастежът може да предизвика болка, усещане за тежест и да води до различни двигателни нарушения в засегнатия крайник.

1.5.2.1 Исторически данни

През 1900 г. френските лекари Klippel и Trenaunay описват за първи път синдрома при двама пациенти, които имат „порт-вайн“ петно, варикозни вени, както и хипертрофия на костите и меките тъкани на засегнатия крайник. Тази триада тогава е наречена „naevus vasculosus osteohypertrophicus“. През 1907 г. Паркес Вебер, без да е запознат с тези данни, описва пациент с 3-те гореспоменати симптома, както и артериовенозна малформация на засегнатия крайник, като нарича този синдром „hemangiectatic hypertrophy“ (130). В литературата се обсъжда дали поради някои общи патогенетични механизми на съдовото засягане при синдром на Klippel-Trenaunay, синдром на Parkes Weber и Sturge – Weber синдрома е уместно те да се разглеждат като обща група заболявания (344). Happle, Vissers и Gorlin твърдят, че тези разстройства се припокриват помежду си, но те трябва да се считат за отделни клинични нозологии, които в по-голямата си част се срещат спорадично и имат различни клинични прояви и видове усложнения (47, 328)

1.5.2.2. Епидемиологични данни

Синдромът засяга около 1:100 000 души, без зависимост от пол или раса, като обичайно е с изява още от раждането, по-рядко в ранна детска възраст.

1.5.2.3. Генетика

Заболяването се причинява от спонтанни соматични мутации в PIK3CA гена, засягащи определени клетки и липсват сигурни данни за наследственост, въпреки че има докладван случай на случай на KTWS в монозиготен близък с незасегнат близък, от което би могла да се изведе теорията за парадоминантния модел на наследяване (77, 115, 156). Тази теория предполага, че KTWS възниква в резултат на генетичен дефект на един

ген при хора, които са хомозиготни за този ген. Хетерозиготите носят гена, но не са засегнати. Заболяването се проявява при индивиди, които демонстрират загуба на хетерозиготност от соматична мутация по време на ембриогенезата. При тези индивиди само кожният участък, съдържащ тази клетъчна популация, демонстрира мутацията на KTWS.

Някои автори съобщават за асоциацията между гена на ангиогенния фактор AGGF1 и KTS (228). Общите варианти на AGGF1 могат да създадат риск от KTWS (161). Kihiczak et al. (182) съобщават, че KTWS може да бъде резултат от патогенен ген за съдов и тъканен растеж.

Генът PIK3CA е локализиран в дългото рамо на 3-та хромозома - 3q26.32 и кодира инструкции за синтез на протеин, представляващ субединица от ензима фосфатидилинозитол 3-киназа (PI3K), който е важен за клетъчния растеж (пролиферацията), диференциация, деленето, движението (миграцията) и оцеляването на клетките. Мутациите в гена PIK3CA водят до увеличена клетъчна пролиферация, водеща до необичаен растеж на костите, меките тъкани и кръвоносните съдове (115, 370). Тъй като соматичните мутации присъстват само в някои от клетките на тялото, признаците и симптомите на KTS обикновено засягат само определени участъци на тялото. Деленето на клетката с мутация води до клон от множество такива клетки, при наличието и на незасегнати клетки – т.нар. мозаицизъм (NORD, GHR).

1.5.2.4. Клинична характеристика

KTWS обикновено засяга един крайник, въпреки че са съобщени случаи на множествена локализация (328). Най-честото се засяга е кракът, следвана от ръцете, торсар главата и шията. Повечето пациенти демонстрират всички 3 признака на клиничния синдром: port-wine петно, разширени вени и костна и мекотъканна хипертрофия (130, 115, 163, 223, 312, 28, 356).

В поредица от 252 пациенти в клиниката Майо (МС), 63% от пациентите са имали всички 3 характеристики, а 37% са имали 2 от 3-те характеристики. Port-wine петно се наблюдава при 98% от пациентите, варикозите или други венозни малформации (аневризмална дилатация, хипоплазия, аплазия и липсващи или некомпетентни клапи) при 72%, а хипертрофията на крайниците в 67%. (328,356)

- При повечето засегнати обичайно лезии тип „порт-вайн“ обичайно са налични от раждането. Те представляват абнормно разширение на малки, повърхностно разположени кръвоносни съдове – плоски хемангиоми с вариращ цвят от бледо

розово до кафяво (278, 328, 373). Типично се разполагат само по един от крайниците и с времето цветът им може да варира. Макар и рядко петната могат да се усложнят с кървене или инфектиране.

- Вторият характерен белег на синдрома е *прекомерното нарастване на кости и меки тъкани най-често на един от долните крайници*, налично още скоро след раждането. Макар и по-рядко такъв свръхрастеж може да засегне ръка или торса. Ненормалният растеж може да причини болка, усещане за тежест и затруднения в движения в засегнатата област (115, 182, 228, 328). Ако свръхнарастването доведе до разлика в дължината на двата долни крайника, това би могло да доведе до вертебрална сколиоза и нарушение на походката.
- Капиляро-венозните малформации (CVM) или Капиляро-венозно-лимфните аномалии (CVLM) са третата основна характеристика на синдрома на Klippel-Trenaunay (63, 130, 115, 163, 182, 223, 228, 277, 328, 400). Тези аномалии включват варикозно променени вени (подути и усукани) близо до повърхността на кожата, които често причиняват болка. Дълбоката венозна мрежа в засегнатия крайник също може да е малформативна, поради което да се създадат условия за повишено съсирване на кръвта респ. висок риск за тромбообразуване (53,133), вкл. дълбока венозна тромбоза (DVT) (369) и съпътстващото я животозастрашаващо състояние белодробна тромбоемболия (80, 181 ,312,).
- Очни аномалии - включват конюнктивални телеангиектазии, варикозни заболявания на ретината, хориоидален ангиом, хетерохромия иридис, колобома, буфталмус, синдром на Маркус Гън и др(318).
- Други усложнения на синдрома на Klippel-Trenaunay могат да включват инфекция на кожата(целулит), лимфедем и вътрешно кървене от аномални кръвоносни съдове. По-рядко могат да се наблюдават скелетни аномалии от типа на синдактилия, полидактилия или други скелетни аномалии (154, 394).
- Могат да се наблюдават и редица мозъчни нарушения – вроден нистагъм, кръвоизливи, хемимегаленцефалия, церебрална и/или церебеларна хемихипертрофия, артериовенозни малформации, каверноми, аневризми, хидроцефалия, аномалии на хороиден плексус, атрофия, калцификация, подобрение на лептомингенето, кортикална дисплазия и припадъци. Гумори и мозъчни инфаркти са редки (115, 315, 300, 402).
- Белодробните емболи, вторични от тромбозата на венозните крайници, са риск при пациенти с този синдром (80,181,312,).
- Урогенитални малформации са също възможни (53, 63, 131, 278,)

1.5.2.5 Диагностициране

Тя се основава на характерната клинична триада, както и на данните от КТ и МРТ с венография на главен мозък и доплерова сонография (216, 308). Доказване на мутация в РК3СА гена могат да верифицират диагнозата, но е известно, че при някои пациенти такава не се установява като се обсъжда наличието и на други, неизвестни засега мутации (370).

1.5.2.6 Лечение

Прилага се симптоматично лечение: третиране на капилярните и лимфни малформации с лазер терапия и склеротерапия (163, 210), в някои случаи и радиотерапия (401). Същите могат да се прилагат и при варикозно разширени вени, а при необходимост от хирургични интервенции е уместно и антикоагулация с хепарин. Прилагане на пристягащи и компресионни превръзки може да ограничи отока. Ползват се и специално изработени обувки, с които да се корегира разлика в дължината на двата крака с оглед подобряване на походката и предотвратяване на сколиоза. Хирургично отстраняване на част от меките тъкани или лимфни/венозни съдове се прилага рядко (223, 277).

1.5.3 ХИПОМЕЛАНОЗА НА ИТО

Хипомеланозата на Ito (HI) е рядко заболяване, с характерни кожни линейни промени – зони на хипопигментация или редуване на зони на хипо- и хиперпигментация с линейно, спираловидно или „завихрено“ разположение, следващи линиите на Blaschko и обичайно включващи повече от два телесни сегмента (83, 328).

1.5.3.1 Исторически данни

Заболяването е описано първоначално от Ito през 1952 г., като предимно кожен синдром (168). В последващи съобщения за случаи (286, 287, 328) се установява, че в 33–94 % има асоциация с множество и понякога тежки извънкожни прояви, включително когнитивни/поведенчески дефицити, епилепсия и/или асиметрично засягане на други органи, което определя заболяването като неврокутанно. И до днес HI представлява

интерес за клиницистите, поради значителната вариация на клиничната симптоматика и припокриване с някои други факоматози (98,139).

1.5.3.2 Етиология и патогенеза

Точната причина за хипомеланозата на Ito не е известна. Много случаи са свързани с генетичен мозаицизъм и спорадични генни мутации. Генетичен мозаицизъм е терминът за наличие на две отделни клетъчни линии в тялото, които са се развили поради генна мутация, възникнала по време на ембрионалното развитие. Двете клетъчни линии имат разлики, включващи хромозомите (хромозомен мозаицизъм). При много индивиди с хипомеланоза на Ito, определени клетки имат нормалните 46 хромозоми (една клетъчна линия), докато други клетки нямат нормалните 46 хромозоми (втора клетъчна линия). Тази втора клетъчна линия може да съдържа различни аномалии, засягащи хромозомите, като мутация в специфичен ген или наличието на допълнителен материал върху хромозома (тризомия), загуба на част от хромозома (монозомия) или хромозомна транслокация. Транслокациите възникват, когато части от определени хромозоми се откъснат и се пренаредят, което води до изместване на генетичен материал и променен набор от хромозоми в непосредствените дъщерни клетки и техните последващи потомствени клетки (NORD).

Въпреки напредъка на генетичните методи на изследване, генетичният субстрат за NI далеч не е хомогенен и не е напълно изяснен. Може да се наблюдава широк спектър от хромозомни аномалии, включително балансирани X-автозомни транслокации, свръхчислен X-хромозомен фрагмент на пръстена, пръстенова хромозома 10, мозаечна триплоидия, мозаечни тризомии -3,8, 13, 14, 18, 20, 22.(138,301), мозаечни транслокации и мозайка заличавания. Автозомните делеции и дублирания могат да включват хромозоми 7, 12, 13, 14, 15 и 18 (30, 99, 139, 249).

Установени са специфични хромозомни аномалии в някои случаи на хипомеланоза на Ito, включително такива, засягащи хромозома 9q33, хромозома 15q11-q13, хромозома Xp11 и Xp21.2. Хромозомните аномалии са установени в приблизително 60 процента от случаите на хипомеланоза на Ito и включват до 64 различни цитогенетични (хромозомни) отклонения (311, 358).

1.5.3.3 Епидемиологични данни

В по-ранните доклади хипомеланозата на Ito засяга жените по-често от мъжете в съотношение 2,5: 1, а дори и 20:1. По-нови, по-големи проучвания предполагат, че разликата може да не е толкова голяма. Честотата на хипомеланозата на Ito е също трудно да бъде установена, като различните автори съобщават от 1 : 8 000-10 000 души до 1: 82 000 в общата популация (311, 328, NORD). Симптомите обикновено стават очевидни през първата или втората година от живота.

1.5.3.4 Клинична характеристика

Характерните прояви на заболяването са свързани основно с кожно и неврологично засягане (38, 69, 99, 283, 311, 323, 328). Типични са линейните хипопигментации по линиите на Blaschko, а също и засягане на централната нервна система – изоставащо двигателно и интелектуално развитие, когнитивни и понеделчески нарушения, гърчове. Опорно-двигателния апарат в комбинация с лицев дисморфизъм, сърдечни, бъбречни и гонадни аномалии са също възможни (139, 253, 328).

- Кожно засягане: Хипопигментните лезии са най-характерният белег на заболяването: ивицески, линейни, завихрени, следващи линиите на Blaschko. Лезиите могат да бъдат едностранни (46%) или двустранни. Пациентите с хипомеланоза на Ito и hemimegalencephaly често имат едностранни кожни лезии. Те са противоположни на страната на мозъчната малформация и могат да показват зигзагообразен модел на разпространение. Хипохромните лезии лесно се визуализират по-добре при пациенти с по-пигментирана кожа. При деца със светла кожа използването на лампа на Ууд (ултравиолетова светлина) е полезно за демонстриране на тези хипохромни лезии, които се развиват по торса, краката, ръцете и лицето.

Лезиите са разположени както на торса (**Фиг.34**), така и на крайниците при 59% от пациентите, само на торса при 23% от пациентите и само по крайниците при 6% от пациентите. Скалпа, дланите и стъпалата са много рядко засегнати. За диагностициране на хипомеланоза на Ito се приема, че е необходима кожна ангажираност на 2 или повече сегмента (328, 368).



Фиг.34. Хипопигментни лезии при хипомеланоза на Ito

Неспецифични кожни лезии се съобщават при 20-40% от хората с хипомеланоза на Ito. Тези лезии са най-често café-au-lait петна, но са описани и голямо разнообразие от други кожни прояви, както и такива, свързани с нарушения в окосмяване, нокътни аномалии и др.

В някои случаи на хипомеланоза на Ito могат да се появят допълнителни не-кожни характеристики. Важно е да се отбележи, че специфичните симптоми, които се проявяват, варират значително от човек на човек и засегнатите деца няма да имат всички симптоми, обсъдени по-долу. Тъй като децата с характерните кожни промени на хипомеланозата на Ito и без свързаните с тях аномалии могат да останат недиагностицирани, определянето на реалната честота на свързаните с тях резултати е трудно. Броят на засегнатите индивиди с допълнителни симптоми се изчислява на около 30-90%.

- Неврологично засягане (283, 286) се отчита в до 90% от пациентите: Психомоторното забавяне и когнитивният дефицит, както и епилептични припадъци са най-типичните прояви при 76% от пациентите през първото десетилетие от живота. Приблизително 50% от пациентите са получили гърчове, въпреки че в серии, изследвани от педиатрична дерматология, е регистрирана по-ниска честота (37%). Генерализираните тонично-клонични пристъпи са най-често срещани (25%), докато фокални припадъци са отбелязани при 12% от пациентите, инфантилни спазми са съобщени при 8%, а миоклонични гърчове са наблюдавани при 4%. Съобщава се за пациенти със синдром на Lennox-Gastaut. Контролът на пристъпите е постигнат при 40-70% от пациентите. Приблизително половината до две трети от пациентите имат умствена изостаналост

(т.е. коефициент на интелигентност [IQ] <70). Приблизително 40% от пациентите с хипомеланоза на Ito имат коефициент на интелигентност под 50, а по-малко от една четвърт имат коефициент на интелигентност над 85. Аутистичното поведение е установено при приблизително 11% от пациентите с хипомеланоза на Ito, по-често у деца с инфантилни спазми и други тежки припадъци. По подобен начин и наличието на умствена изостаналост е свързано с припадъци (65%). На този етап липсват убедителни данни за сигурни генотип-фенотипни корелации, т.е. липсва сигурна връзка между установените генетични нарушения и изявата и тежестта на клиничните симптоми.

HI понякога се свързва с хемимегаленцефалия (274), но по-често и с фокални диспластични лезии (169). При част от пациентите може да се установи микроцефална (8%) или макроцефална (3%-23%) конфигурация на главата. Приблизително една четвърт от пациентите имат изоставане в двигателното развитие. Хипотонията, която обикновено е придружена от пес и гену валгус, също е често срещана находка. Соматична хемихипертрофия, макроцефалия и микроцефалия също са възможни. Мозъчните тумори, включително медулобластома и папилома на хороидния сплит могат да се диагностицират при хипомеланоза на Ito. Други наблюдавани неврологични синдроми са атаксична походка, сензорна невропатия, тортиколис, дефект на слуховата проводимост, хиперактивност и окултна спина бифида. Пациентите с очни лезии могат да имат дефекти на зрителното поле, но могат да представляват спорадични асоциации. Невропатологичните и МРТ проучвания показват мозъчно-корови малформации (169, 274, 349) - полимикрогирия, разстройство на коровата ламинация (неправилно образуване на слоевете на мозъчната кора), а хистопатологично са налице и хетеротопни неврони в бялото вещество и гигантски клетки.

- Редица други симптоми, които могат да засегнат индивидите с хипомеланоза на Ito, включват: аномалии на очите, глухота, свръхрастеж на едната страна на тялото (хемихипертрофия – обикновено ипсилатерална на хипопигментациите, около 20%) (294), аномалии на сърцето, бъбречни малформации и аномалии на пикочо-половия тракт (284, 379).

1.5.3.5. Диагноза и диференциална диагноза

Нерядко пациенти с изява само на кожни лезии и без друга симптоматика остават недиагностицирани и хипопигментациите се приемат за козметичен дефект. Посещението при дерматолог също не винаги води до поставяне на диагноза, поради неразпознаване на лезиите като възможен белег на факоматоза (167, 329).

При изява и на неврологична симптоматика диагностицирането е от невролог или детски невролог. При съмнение за НІ и при възможност са необходими генетично изследване и невроизобразяващо изследване за визуализиране на възможни мозъчни малформации, които се установяват при около една трета от пациентите: хетеротопия, пахигирия, полимикрогирия, мозъчна хемиатрофия. ЕЕГ е задължително при изява на пристъпи, при необходимост и РЕТ за идентифициране на епилептогенната зона при нужда от епилептична хирургия. При затруднения в диагнозата би могло да се провежда и биопсично изследване от засегнат кожен участък.

В диференциално диагностичен аспект могат да се обсъждат редица заболявания от спектъра на факоматозите и не само, но правилното познаване на кожните лезии, както и подробната анамнеза могат да помогнат за правилно ориентиране - Nevus depigmentosus, Incontinentia pigmenti, Voigt-Futcher pigmentary demarcation lines, Vitiligo, Pityriasis alba както и ТСК са част от възможните за обсъждане в ДД план заболявания.

1.5.3.6. Лечение

Няма специфично лечение за хипомеланоза на Ito. Цели се симптоматично лечение според клиничната симптоматика. Епилептичните пристъпи се лекуват адекватно според вида на епилептичен синдром – фокалните припадъци могат да отговорят на обичайните антиконвулсивни лекарства, като карбамазепин, ламотрижин, габапентин и топирамат. Инфантилните спазми трябва да се лекуват съответно с адренекортикотропен хормон (АСТН), вигабатрин, валпроева киселина или топирамат. Приблизително 30% от пациентите с гърчове не реагират на антиконвулсивни лекарства; следователно, тези пациенти може да се нуждаят от подходяща оценка, за да проверят дали са добри кандидати за операция на резективна епилепсия, кетогенна диета или стимулация на вагусния нерв.

Кожните лезии биха могли да се третират с традиционни депигментиращи средства (напр. Хидрохинон, кортикостероиди). В допълнение, активните съединения, изолирани от растенията (например арбутин, алоезин, гентизинова киселина, флавоноиди, хесперидин, женско биле, ниацинамид, производни на дрожди,

полифеноли), могат да инхибират меланогенезата без меланоцитотоксичност и заслужават по-нататъшно оценяване.

Поради възможното мултиорганно засягане са необходими консултации и с редица други специалисти – ортопеди, офталмолози, кардиолози и др.

Провеждане на генетична консултация в семейство с хипомеланоза на Ito е винаги препоръчително.

1.6 Изводи от литературния обзор

- Неврокутанните синдроми са голяма група от редки заболявания с мултиорганно засягане, често създаващи трудност за диагностициране и лечение, въпреки че обичайно първите, кожни лезии са налице още от раждането или скоро след него. Независимо от общите патогенетични механизми и общите клинични белези, протичането на тези заболявания се отличава с голяма вариабилност по отношение на изявата – леки, почти асимптомни варианти с клинична изява на само 1-2 симптома или на разгърната и комплексна клинична картина с изява на множество симптоми, обуславящи мултиорганно засягане и тежък ход на заболяването.
- Кожните прояви при тези синдроми са често налице от раждането, но слабото им познаване като клиничен белег на факоматоза нерядко води до забавяне и дори пропускане на навременна диагноза.
- Епилептичният синдром и невропсихологичните прояви са чести при пациентите с НКС, като тежестта и хода им определят в голяма степен характерен ход на заболяването, като се свързват и с прогнозата за качество на живот при тези пациенти.
- Склонността към усилена туморогенеза, локализацията и броя на лезиите особено в ЦНС до голяма степен се свързва с тежестта на проявите при тези заболявания, възможностите за лечение и прогноза при заасегнатите пациенти.
- Възможността от различни комбинации на изява на типичните и по-редки прояви на тези заболявания ги прави често трудни за диагноза и поставя редица предизвикателства пред клиницистите.

Липсата на комплексни изследвания и клинично-генетични корелации при пациентите с факоматози и неврологични изяви мотивират настоящия дисертационен труд.

Глава втора ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

2.1 ЦЕЛ:

Да се проучат и анализират честотата, клиничните прояви, характерната еволюция и диагностичните и терапевтични подходи и възможности при деца с най-честите факоматози в България.

2.2 За постигане на определената цел са поставени следните ЗАДАЧИ:

- Подбор на пациенти с факоматози, клинично отговарящи на диагностичните критерии за съответното заболяване
- Детайлен анализ на клиничното протичане на заболяването – възраст и симптоматика при поставяне на диагнозата, анализ на данните от соматичния и неврологичния статус и проследяване на еволюцията във времето с въвличане на различни органи и системи
- Проучване и анализ на типа и хода на епилептичния синдром, интелектуалните нарушения, кожните лезии и като определящи в голяма степен качеството на живот на пациентите
- Проучване и анализ на заболяванията и тяхната връзка с наличието на фамилност, както и отчитане на тежестта при засегнатите членове, в сравнение със случаите без данни за фамилност.
- Провеждане на генетични изследвания и установяване на генотип-фенотипни корелации
- Провеждане на ЕЕГ, КТ, МРТ с оглед прецизиране на неврологичното засягане и оценка на възможностите за лечение
- Изследване корелацията между броя и разположението на мозъчните лезии, изоставащо двигателно и интелектуално развитие и епилептичния синдром.

Глава трета

КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

3.1 Клиничен контингент

Изследването обхваща клиничен контингент от 129 пациенти с различни неврокутанни синдроми, диагностицирани и проследявани в Клиниката по нервни болести за деца при УМБАЛНП „Св. Наум“ за периода 1987 - 2019 год.

Пациентите са разделени в групи в зависимост от вида на установеното заболяване, а именно:

- Деца, диагностицирани с Туберозна склероза (n=58)
- Деца, диагностицирани с Неврофиброматоза (n=40)
- Деца, диагностицирани със Синдром на Louis-Bar (n=13)
- Деца, диагностицирани със Синдром на Sturge-Weber (n=9)
- Други, по-редки факоматози - група от 9 деца, от които: деца с Епидермален невусен синдром (n=4), деца с Klippel-Trenaunay-weber синдром (n=2), деца с Хипомеланоза на Ito (n=2) и деца с Incontinentia pigmenti – (n=1)

❖ Критерии за подбор на пациентите:

Всички включени пациенти са подбрани въз основа на установена характерна клинична картина с типични кожни лезии, неврологично засягане /наличие на епилептичен синдром, интелектуален и двигателен дефицит и пр./, наличие на характерни лезии от проведените невроизобразяващи изследвания, както и проведени генетиични изследвания с установяване на патогенна мутация, верифицираща съответната диагноза.

3.2 Методи

Изследването е структурирано като ретроспективно - проспективно проучване. Проследените ретроспективно и проспективно групи пациенти са обединени. Данните при пациентите, лекувани в периода 1987 - 2014 год., са анализирани и обобщени ретроспективно, въз основа на наличните данни от „История на заболяване“ на съответните пациенти. При пациентите, диагностицирани и лекувани след 2014 год., са използвани следните методи:

1) Подробна анамнеза с цел подробно установяване клинични белези на заболяването:

- наличие на кожни лезии от раждането и/или възраст при изявата им
- възраст и клинични симптоми при поставяне на диагнозата
- епидемиологични данни по отношение на наличие респ. възраст при началото на епилептичните пристъпи;
- клинично протичане – вид пристъпи при дебюта на епилептичния синдром, честота, еволюция с времето;
- еволюция във времето на другите симптоми;
- данни за двигателното и интелектуално развитие на детето
- подробна фамилна анамнеза;

Диагнозата при повечето от децата може да бъде обсъждана и дори поставена при наличие и познаване на характерните кожни лезии още при раждане или скоро след него, особено в комбинация с ранен епилептичен синдром, изоставащо ННР или данни за фамилност. Независимо от това нерядко тя се поставя късно поради подценяване на кожните лезии и приемането им като чисто козметичен дефект.

2) Подробен неврологичен и соматичен статус за установяване на типични кожни лезии, наличие на двигателно и интелектуално изоставане, микро- или макроцефалия и други органни засягания..

3) Лабораторен минимум (ПКК, кръвна захар, АСАТ, АЛАТ, урея, креатинин), алфа фетопротейн, серумно ниво на валпроат и карбамазепин, серумно ниво на Еверолимус

4) Невроизобразяващи изследвания – компютърна томография (КТ) и магнитно-резонансна томография (МРТ) на 1,5 или 3 Т апарати за установяване на вида, броя и разположението на типичните за съответното заболяване лезии; проследяване в динамика на характерната еволюция на NBOs, SEGAs, SENs, прогресираща церебеларна атрофия, мозъчни калцификати, мозъчни тубери и други варианти на мозъчни аномалии.

5) Електроенцефалографско изследване / Видео-ЕЕГ / е проведено при всички пациенти с данни за епилептични и друг вид пристъпи с оглед верифициране и уточняване на епилептичния синдром и разграничаването му от други типове пристъпни състояния – синкопи, психогенни пристъпи и др., както и за проследяване хода на

Записите са осъществени в кабината по ЕЕГ към Клиника по нервни болести за деца на МБАЛНП „Св. Наум“. Подредането на електродите е съгласно стандартите на международната система 10-20, при съпротивление под 5 k Ω . Използван е биполярен лонгитудинален монтаж.

6) Психологично изследване:

Психологично изследване е провеждано с цел определяне на IQ, изследване на паметта, поведението, вниманието, настроението. Използвани са различни тестове за определяне на IQ – Wechsler Intelligence Scale за деца, тест на Binet Terman, прогресивни матрици на Raven. Тъй като част от изследването е ретроспективно, не всички пациенти са изследвани психологично, както и не всички са проследени в динамика. В тези случаи, част от заключенията по отношение на поведенческите и когнитивни промени са базирани на наблюденията на лекуващите лекари и родителите.

Използвани са още и следните тестове:

- Тестове за проследяване на интелектуалното функциониране във възрастта 3-16 години: тест на Binet Terman – Станфордска ревизия 1960, адаптирана от проф. Г. Пиръв 1973 г.

- Тестове за изследване на когницията:

- ✓ Невербален субтест „мозайка” от Wechsler Intelligence Scale за деца (HAWIK-R български вариант – 1983 год.) за изследване на пространствените представи, психомоторната координация и комбинаторните способности.

7) Генетични изследвания – провеждани в генетична медико-диагностична лаборатория „ГЕНИКА“ с оглед верифициране на диагнозата и уточняване конкретната мутация. За целта на изследването са прилагани PCR, секвениране по Sanger, както и MLPA. При всички пациенти, които бяха насочени за генетичен анализ, диагнозата се потвърди с установяване на мутация в съответния отговорен ген. Само при една наша пациентка с клинични и невроицобразяващи данни за TSC не се достигна до уточняване на мутацията, като на този етап тя се причислява към т.нар. NMI, като генетичните изследвания ще продължат с прилагане на друг тип метод.

Изследванията са осъществени по следните проекти:

ДОГОВОР № Д-131/2017 г. за финансиране на изследователски ПРОЕКТ с вх. № 8337/06.12.2016 г. на тема: „Молекулярно-генетичен анализ на TSC2 гена при български пациенти с Туберозна склероза” от конкурса „Млад изследовател-2017” на СМН МУ-София

ДОГОВОР № 2-С/2015 г. за финансиране на изследователски ПРОЕКТ с вх. № 4647/22.07.2015 г. на тема: „Генотип-фенотипни корелации при неврофиброматоза в България” от конкурса „Стимулиране на научните изследвания в области с постигнати високи научни постижения” на СМН МУ-София

ДОГОВОР № Д-58/23.04.2019 г. за финансиране на изследователски ПРОЕКТ с вх. № 8203/19.11.2018 г. на тема: „Молекулярно-генетични характеристики на заболяването Комплекс туберозна склероза (TSC) в България” от конкурса „ГРАНТ-2019” на СМН МУ-София

8) Статистическа обработка на данните

✓ Дескриптивна статистика

- средна аритметична (Mean) – за оценка на централната тенденция;
- стандартно отклонение (SD) – за оценка на разсейването;
- честотни таблици - *абсолютни честоти (n)* – броят на единиците в отделно взета група; *относителни честоти (%)* – броят на единиците в отделно взета група отнесен към общия брой единици в съвкупността;

✓ Точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – при изследване на зависимости между описателни (категорийни) данни с две или повече категории.

Приетото критично ниво на значимост е $\alpha=0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато емпиричната стойност на нивото на значимост (p) е по-малка от α . (при $p<0.05$ се приема статистическа значимост на наблюдаваните разлики или връзки).

За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 13.0.

Глава ЧЕТВЪРТА. РЕЗУЛТАТИ и ОБСЪЖДАНЕ

4.1. ТУБЕРОЗНА СКЛЕРОЗА - РЕЗУЛТАТИ и ОБСЪЖДАНЕ

4.1.1 Епидемиологични данни

Настоящото изследване обхваща 58 деца от 56 несвързани помежду си фамилии. При 2 от фамилиите сме изследвали и второ дете в семейството с данни за ТСК. Момичетата в групата са 28 (48,3%) със средна възраст при диагностициране 4,76 г. , а момчетата – 30 (51,7%), със средна възраст при поставяне на диагнозата 4.72 г. (Табл.10, 11) (Фиг.35). Диагнозата е поставена преди 2 г. възраст само при 19 от пациентите (32,7%) (Табл.12) като при 18 тях към момента на диагностицирането са били налице епилептични пристъпи, което е било и причина за да се търси консултация със специалист.

Табл. 10. Разпределение на пациентите по пол

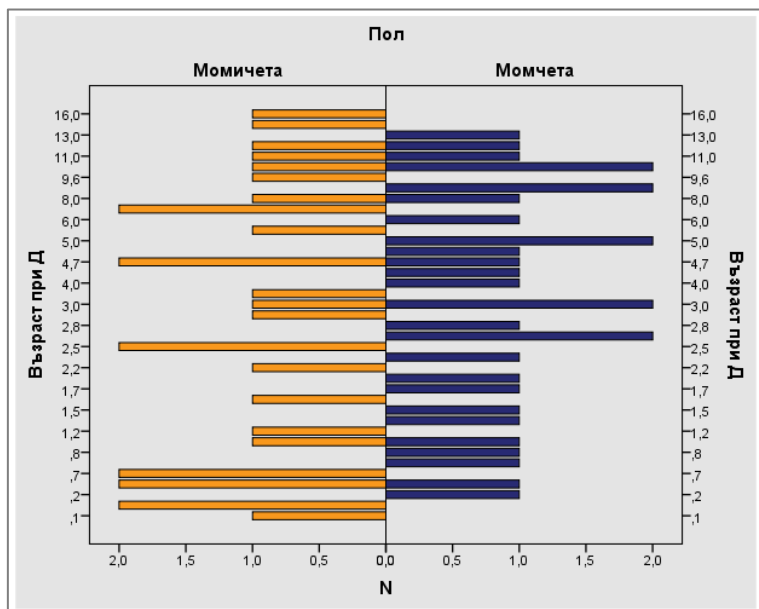
Пол	N	%
Момичета	28	48,3
Момчета	30	51,7
Общо	58	100,0

Табл. 11. Разпределение на пациентите по възраст и пол при поставяне на диагнозата

Пол	N	Възраст при диагностицирането (години)			
		Mean	SD	Min	Max
Момичета	28	4,76	4,68	0,08	16,00
Момчета	30	4,72	3,78	0,21	13,00
Общо	58	4,74	4,20	0,08	16,00

Табл. 12. Възраст при поставяне на диагнозата под 2 г.

Възраст при диагностицирането под 2 год.	N	%
Не	39	67,3
Да	19	32,7
Общо	58	100,0



Фиг. 35. Разпределение на пациентите по възраст и пол при поставяне на диагнозата

От представените общо 58 пациенти наличие на фамилност (засегнат член на семейството) се установява при 14 от децата. При 5 от тях нямаме данни, тъй като децата са адоптирани или отглеждани в институции. При 39 от децата не е установен член на семейството с данни за заболяването. (Табл.13)

Табл.13. Фамилност при пациентите с ТСК

Фамилност	N	%
Не	39	67,2
Да	14	24,1
Липсват данни	5	8,6
Общо	58	100,0

4.1.2. Генетика при ТСК

На Табл. 14, Фиг. 36 и Фиг. 37 е показан относителният дял на пациентите с проведени генетични анализи и установените при тях мутации в TSC1 и TSC2 гените. При общо 31 от децата (53,4%) са проведени генетични изследвания. Мутации са установени при 30 от изследваните. При 12 от тях (38,71%) е установена мутация в TSC1 гена, а при останалите 18 (58,06%) се установява мутация в TSC2 гена. Само при едно от изследваните деца (3,23%) до момента не е установена мутация, т.е. NMI, като детето покрива клиничните критерии за Туберозна склероза. (Фиг. 36, Фиг. 37). Получените резултати са интересни поради 2 причини: **1.** Установена е близка честота на установените мутации в TSC1 и TSC2 гените, докато в провежданите досега проучвания мутациите в TSC2 гена са 3-4 пъти повече от тези при TSC1 гена. (9,335); **2.**

В нашата кохорта е изключително високия процент на установени мутации – 30 от изследваните 31 деца или 96% , а само при 1 пациент (3%) не се установява генен дефект, т.е. NMI съставляват около 3%, докато в публикуваните изследвания този процент е 10-15%, а дори и до и над 20%. Тези 2 факта демонстрират правилния подбор на нашите пациенти и сигурната диагноза още на клиничен етап, както и високата успеваемост на правилно подбрани генетични методи на изследване.

Табл. 14. Честота на мутациите при TСК

TSC1/TSC2	N	Общо	%	Общо
I. Не провеждани изследвани	27	58	46,6	100%
II. Провеждани изследвания	31		53,4	
✓ TSC1	12	31	38,71	100%
✓ TSC2	18		58,06	
✓ MNO	1		3,23	

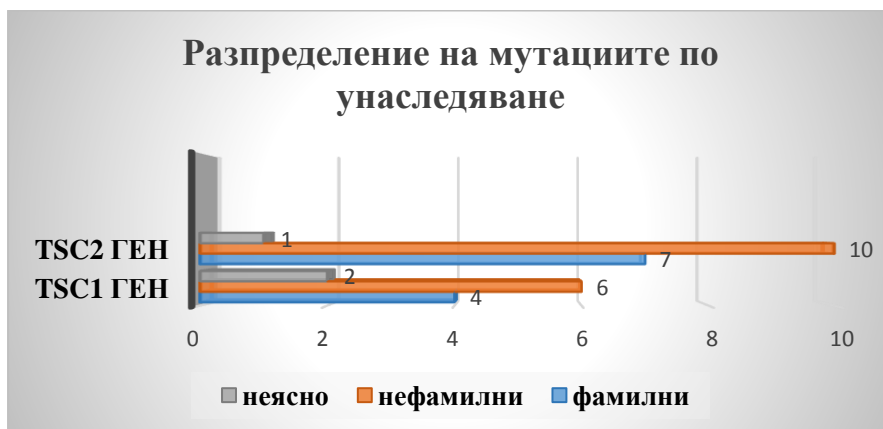


Фиг. 36



Фиг.37

На **Фиг. 38** са представени резултатите от проведените генетични изследвания и разпределението на фамилните и нефамилни случаи при двата гена, като сред изследваните има и такива пациенти – общо 3, при които не е ясна фамилността. От така представените данни на пациентите с проведени генетични изследвания е видно, че и при двата гена нефамилните, т.е. de novo мутации са съответно 10 деца (55%) с TSC2 и 6 деца (50%) с TSC1 гена. При децата с данни за фамилност разпределението е съответно 7 деца (39%) с TSC2 и 4 деца (33%) с TSC1 гена.



Фиг. 38. Разпределение на мутациите в TSC1 и TSC2 гена според наличието на фамилност (n=30)

Децата с данни за фамилност (n=14), бяха анализирани и според фактора, от кого са унаследили мутацията, с оглед да се уточни дали има зависимост на тежестта на изява на клиничната картина според унаследяване от женския или от мъжкия пол (**Табл.15**).

Табл. 15. Фамилност и унаследяване при ТСК

Унаследяване	N	%
липсва фамилност	39	67,2
от майка	7	12,1
от баща	7	12,1
липсват данни	5	8,6
Общо	58	100,0

В нашето изследване установихме по равен брой n=7 деца с мутация унаследена от майката и от бащата. В литературата липсват сигурни данни за ефекта на пола при унаследяване на мутацията в следващо поколение.

На **Табл. 16** се представят и обобщени данни за относителния дял на генетичните изследвания установените от нас типове мутации при получените резултати в TSC1 и в TSC2 гените. В базата данни LOVD (**Табл.2 и 3**) се описват с най-голяма честота и при двата гена small deletion and insertion респ. в TSC1 of 57,8%, TSC2 – 37,2%, докато в нашата изследвана група преобладават missense и nonsense мутациите. Известно е, че точковите мутации са с по-лека фенотипна изява, особено missense. Опитите да се търсят сигурни корелации са трудни, защото е известно, че не само типа мутация, но и локализацията в гена, и най-вече засегнатия ген имат отношение по тежестта на изявата на клиничната картина.

Табл. 16. Относителен дял на генетично изследваните и типовете мутации при в двата гена TSC гена

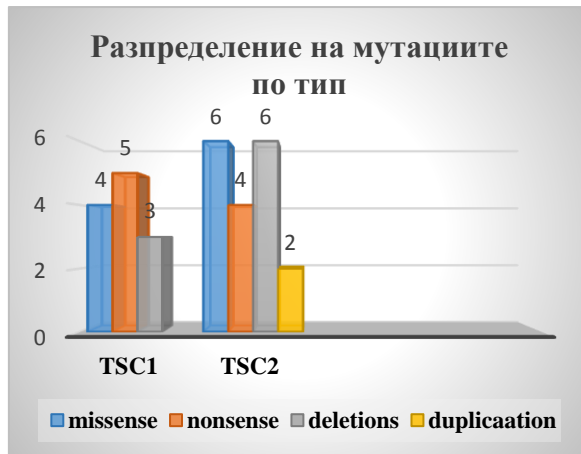
Тип мутация	N	%
Неизследвани	28	48,3
nonsense	9	15,5
missense	10	17,2
Делеции / малки делеции или инсерции	9	15,5
Дупликации	2	3,5
Общо	58	100,0

От провежданите досега проучвания върху групи пациенти и анализирани на типовете мутации се докладва за около 20% са *missense* или *nonsense* в TSC2, докато при TSC1 най-много от съобщаваните мутации са *nonsense* или *frameshift*, причиняващи прекратяване на белтъчния синтез (176,335). Известно е, че клиниката на пациентите с мутации в TSC гена е по-лека в сравнение с тази на пациентите с мутации в TSC2 гена (9; 75,175).

В нашата група изследвани пациенти с проведено генетично изследване се установиха следните данни (Фиг. 39):

- ✓ в TSC1 гена *missense* (n=4), *nonsense* (n=5), като освен тях са установени и 3 пациенти с делеции. Нямаме пациенти с дупликации или *splice* мутации. Разпределението им по екзони корелира със съобщените в литературата (9,176,324,335) и електронните бази данни (LOVD, HGMD, OMIM) за висока честота в Екзон 15 – 4 (n=4) от мутациите са именно в този екзон, две (n=2) са идентифицирани в Екзон 18 и по една мутация (n=1) е установена в Екзони 5,9,16,17,21 и 22.
- ✓ В TSC2 гена се установиха *missense* (n=6), *nonsense* (n=4), *duplication* (n=2). Делеции се установиха при шест пациента (n=6), като при двама от тях се касае за големи делеции, а именно: от 1^{ви} до 16^{ти} екзон на гена, както и от 15^{ти} до 42^{ри} екзон на гена. Както и в досега докладваните съобщения и нашите двама пациенти с големи делеции се характеризират със значително по-тежък фенотип, особено пациента с делеция от от 15^{ти} до 42^{ри} екзон, при който поради близостта и вероятното засягане и на PKD гена, свързан с бъбречна поликистоза се отчита изключително тежко засягане на бъбреците с множество разнокалибрени кисти и ангиомиолипомии (Фиг.40). Останалите мутации също показват разпределение по екзони, корелиращо със съобщенията до момента за относително равномерно разпределяне, с изключение на GAP-домена на туберин /екзони 34 до 38/, където

честотата е по-висока, но мутациите в него се асоциират се по-тежка фенотипна изява. Освен в посочените екзони по-висока честота е установена в Екзони 11,19 и 40(176). В нашата група от TSC2 мутации, освен гореспоменатите 2 големи делеции, установихме още мутации в: **Екзон 34 (n=2)**, Екзон 13 (n=2), Екзон 42(n=2), Екзон 26 (n=2), както и по една мутация (n=1) в екзони 11, 12, 17, 18, 20, **37, 38** и 39, т.е. и в нашата група има 4 мутации в GAP – домена.



Фиг. 39 Разпределение на типове мутации в TSC 1 и TSC 2 гена



Фиг. 40 Множествени, двустранни бъбречни кисти и AML при пациентка с голяма делеция в TSC2 и част от PKD1 ген

От проведените подробни генетични изследвания у изследваните пациенти се установиха и общо **шест нови, непубликувани** и неописвани досега в базите данни мутации:

- ✓ 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
- ✓ 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

На **Табл. 17** и **Табл. 18** са представени резултатите на всички, общо 30 пациенти с

уточнен ген, локализация и тип мутация.

№	Клинични характеристики	Локализация	Тип замаяна	Мутации в TSC2 гена	Фамилност	Възраст/ пол
1	XIIa; West; Множествени АМЛ, тубери	Екзони 15-42	делеция	Делеция на 15-42екзон TSC2-PKD 1	De novo	1 г.в./ Ж
2	XIIa; 2 хиперпигментни петна; сърдечен рабдомиом; лимфоподобни образувания в тилната област; епилепсия > 5 XIIa; ЛАи; УФ; ШП; КД; СЕГА - оперирана; субелендимни нодули; ФЕ с вторична генерализация; интелектуален дефицит с аутизъм	Екзон 37	nonsense	c. 4830G>A, p.Trp1610*	De novo	4 месеца/ Ж
3	XIIa; ЛАи; билатерални ретинални хамартоми; множество субелендимни и субкортикални тубери; ФЕ с вторична Генерализация	Екзон 17	missense	c.1769T>C, p.Leu590Pro	неналични родители	5 г.в./ Ж
4	XIIa; ЛАи; билатерални ретинални хамартоми; множество субелендимни и субкортикални тубери; ФЕ с вторична Генерализация	Екзон 34	nonsense	c.4051G>T, p.(Gln1351*)	Майка носителка	15 г.в./ М
5	XIIa; 3 сърдечни рабдомиоми; West синдром; интелектуален Дефицит	Екзон 38	missense	c.4949A>G, p.Tyr1650Cys	Майка носителка (мозачен профил)	1 г.в./ М
6	XIIa; ЛА; ШП; СЕГА; субкортикални тубери; West синдром; ГТКП; интелектуален дефицит с аутизъм – Брат на пациент 14	Екзон 42	missense	c.5228G>A, p.Arg1743Gln	Брат носител неналични родители	17 г.в./ М
7	XIIa; ЛАи; субелендимни нодули с калцификация; ФЕ – сестра на пациент 8	Екзон 26	frameshift (дупликация)	c.2954_2957dupATGT, p.(Val987Cysfs*19)	Баща и брат носители	10 г.в./ Ж
8	XIIa; ЛАи; субелендимни нодули с Калцификация; епилепсия – брат на пациент 7	Екзон 26	frameshift (дупликация)	c.2954_2957dupATGT, p.(Val987Cysfs*19)	Баща и сестра носители	25 г.в./ М
9	XIIa; ЛАи; множество кортикални тубери; бърбечни ангиоматозоми; СЕГА; епилепсия	Делеция 1-16 екзон	deletion	1-16 екзон	De novo	15 г.в./ Ж

Табл. 17. Клинични и молекулно-генетични данни на пациентите с диагноза TSC, с открити мутации в кодиращите последователности на TSC2 гена. С червено са отбелязани новите мутации, които сем установили в нашия анализ.

№	Клинични характеристики	Локализация	Тип замяна	Мутации в TSC2 гена	Фамилност	Възраст/ пол
10	XIIa; JIaи; сърдечен рабдомиом; ШП; УФ; SEGA; фармакорезистентна епилепсия	Екзон 13	frameshift (делеция)	с.1324delA р.Leu442Phefs Ter7	Баща носител	15 г.в./Ж
11	XIIa; 2 café-au-lait; ШП; JIaи; фармакорезистентна епилепсия	Екзон 13	nonsense	с. 1336C>T, р.Gln446*	De novo	17 г.в./Ж
12	> 5 XIIa; JIaи; ШП; SEGA; AMJL	Екзон 39	missense	с.5024C>T, р.Pro1675Leu	De novo	16 г.в./Ж
13	XIIa; Фибромио челото, епилепсия, сърдечни рабдомиоми –	Екзон 11	missense	с.978T>C, р.Ala326Ala	De novo	6 г.в./Ж
14	XIIa; JIa; ШП; SEGA; субкортикални тубери; West синдром; ГТКП; интелектуален дефицит с аутизъм – брат на Пациент 6-ЖК	Екзон 42	missense	с.5228G>A, р.Arg1743Gln	Брат носител неналични родители	16 г.в./М
15	XIIa, сърдечни рабдомиоми, SEGA, КПШ	Екзон 34	Делеция indel	с. 4289_4290delGGinsTTC; р.Trp1430Phefs Ter94	De novo	2г.в./М
16	XIIa; JIaи; фиброми; суспектна SEGA, СЕН	Екзон 20	делеция	с. 2105_2108delCTGA; р.Asp702Glyfs Ter4	De novo	10 г.в./М
17	XIIa; JIaи; ШП; УФи; субелендимни нодули и субкортикални тубери; SEGA; генерализирана епилепсия; интелектуален дефицит	Екзон 18	Делеция indel	с.2066_2073del8, insACGGGCACGGGA CCTCGCTGGGfs*18, р.(Leu689Hisfs*17)	De novo	16 г.в./М
18	XIIa; JIaи; бъбречни ангиомилиоми; БЕЗ епилепсия	Екзон 12	nonsense	с.1221C>G, р.Tyr407*	De novo	17 г.в./Ж

Табл. 17 Продължение

Табл. 16 Клинични и молекулно-генетични данни на пациентите с диагноза TSC, с открити мутации в кодращите последователности на TSC2

Легенда: XII(a) – хипопигментно(и) петно(а); JIa(и) – лице(и) амгиофибром(и); УФ – унгвален фибром; ШП – Шагренови петна; SEGA – субелендимален глангоклетъчен астроцитом; КД – кортикална дисплазия (включва кортикални тубери и радиерно разположени миграционни линии в бяло мозъчно вещество); ФЕ – фокална епилепсия; ГТКП – генерализирани тонично-клонични пристъпи. **В червено са отбелязани всички нови, непубликувани мутации.**

№	Клинични характеристики	Локализация	Тип замана	Мутации в TSC1 гена	Фамилност	Възраст/ пол
1	XIIa; КД; СЕН, радиална линия; тералетично резистентна епилепсия – West синдром; интелектуален дефицит, аутистично поведение	Екзон 15	nonsense	c.1966G>T, p.(Gly656*)	Засетната майка (неялични)	5 г.в./ Ж
2	XIIa; множество субкортикални тубери и радиални линии; субependимни нодули с калцификация; тералетично резистентна епилепсия; интелектуален дефицит с Аутизъм	Екзон 5	nonsense	c.325C>T, p.Gln109*	Майка носителка	15 г.в./ М
3	XIIa; ЛАН; сързечен рабдомиом; симптоматична епилепсия, радиални линии	Екзон 22	frameshift (делеция)	c.2698_2699delCA, p.(Gln900Glnfs*2)	Майка носителка	8 г.в./Ж
4	5 XIIa; ЛАН; субependимни нодули, кортикална дисплазия – тубери и радиални линии; ГТКП	Екзон 15	nonsense	c.1525C>T, p.Arg509*	неялични родители	10 г.в./ М
5	XIIa; перивентрикуларни калцификации (КТ); West синдром; интелектуален дефицит	Екзон 15	nonsense	c.1453G>T, p.Gln485*	Засетнати родители (неялични)	7 г.в./ Ж
6	XIIa; субependимни нодули с калцификация; КД; епилепсия	Екзон 15	frameshift (делеция)	c.1888_1891delAAAG, p.Lys630Glnfs*22	De novo	2 г.в./ Ж
7	XIIa; ЛАН; субependимни нодули с калцификация; радиална мигрираща линия в бялото мозъчно вещество; ГТКП	Екзон 9	nonsense	c.772G>T, p.Gln258*	Засетнати родители (неялични)?	11 г.в./ Ж
8	Поне 7 XIIa; субependимни нодули с калцификация; УИ, епилепсия – КПП и късни инфантилни спазми, тубери и радиални линии –	Екзон 17	missense	c.2074C>T; p.Arg692Ter	De novo	2 г.в./М
9	Множество XIIa, липса УИ, епилепсия с КПП / атипични абсанси; двустранни радиални линии	Екзон 21	frameshift (делеция)	c.2672delA; p.Asn891PhefsTer40	De novo	5 г.в./ М
10	Множество XIIa, УИ, епилепсия с КПП, Атипични абсанси, ГТКП, радиални линии	Екзон 18	missense	c.2347C>T; p.Gln783 Ter	De novo	12 г.в./ М
11	XIIa, ШП, поведенчески особености, без сигурна епилепсия, тубери и радиални линии	Екзон 18	missense	c.2356C>T; p.Arg786 Ter	неялични родители	17 г.в./ Ж
12	Множество XIIa, единични CAL, ЛАН, ШП, без епилепсия, SBGA, радиални линии	Екзон 16	missense	c.2027G>A, p.Trp676Ter	De novo	17 г.в./ М

Табл. 18. Клинични и молекулно-генетични данни на пациентите с диагноза TSC, с открити мутации в кодиращите последователности на TSC1 гена. Новите мутации са отбелязани с червено.

4.1.3 Клинична характеристика

4.1.3.1 Кожни прояви

Кожните прояви са основен и задължителен белег на неврокутанните синдроми. В нашия изследван контингент от 58 пациенти се установиха следните данни (Фиг.41):

- ✓ Хипопигментни петна – 17,2% (n=10) от пациентите имат до 3, а останалите 82,8% (n=48) са с множествени пигментации, като липсват убедителни данни за връзката им с определена мутация, при онези от пациентите, при които е налице и генетично изследване – от общо 18^{те} пациента с TSC2 мутация, с голям брой са 16 (89%), а от 12^{те} пациенти с TSC1 мутация 11 деца (92%) са с множествени петна.
- ✓ Лицеви ангиофиброми са налични при 69% от изследваните (n=40). Характерни са предимно при по-големите деца. От изследваните генетично: установени са при 67% (n=8) от децата с TSC1 и при 72% (n=13) от децата с TSC2 . При останалите деца, както от генетично изследваните така и от теци без уточнен ген липсата на ангиофиброми е вероятно поради по-малката възраст при включването им в анализите.
- ✓ 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), като TSC 2 мутация има при 3 от тях(n=3), при едно е установена TSC1 мутация, а при другите 2 няма провеждано генетично изследване.



Фиг.41. Кожни прояви при ТСК

4.1.3.2. Епилептичен синдром

От изследваните 58 деца с ТСК с данни за епилептични пристъпи са 94,8% (n=55) спрямо 83,6% от данните в TOSCA, като едва при 5,2% (n=3) не се наблюдава този симптом (Табл.19). При 74,1% (n=40) изязвата на пристъпите е преди 2 г възраст, докато в TOSCA тази стойност е 79% (Табл. 20) т.е. данните показват сходство.

Табл. 19. Наличие на епилепсия при ТСК

Наличие на епилепсия	N	%
Не	3	5,2
Да	55	94,8
Общо	58	100,0

Табл. 20. Възраст на начало на епилепсията при ТСК

Възраст на дебют	N	%
Преди 2 годишна възраст	41	74,5
След 2 годишна възраст	14	25,5
Общо	55	100,0

От децата с уточнена мутация 83,3% (n=10) са с TSC1, а 94,4% (n=17) са с TSC2 мутация, от което е видно, че липсва убедителна корелация между наличие на епилепсия и мутацията в TSC1 или TSC2 гена. Не така обаче стои въпроса от гледна точка на тежестта на епилептичния синдром, съотнесен към установената мутация: с относително по-лек ход, редки пристъпи и добър терапевтичен контрол са 50% (n=6/12) от децата с TSC1, докато при мутация в TSC2 гена относително „доброкачествен ход“ има при едва 16,6% (n=3/18). С неблагоприятен ход – чести, полиморфни пристъпи с труден контрол или фармакорезистентност при мутация в TSC1 гена са 33% (n=4/12), докато при мутация в TSC2 гена те са 77,7% или 14 от общо 18^{те} деца (Фиг.42).

От всички 55 деца с епилепсия 71% (n=39) са с данни за ранни, чести, трудни за терапия пристъпи т.е. за по-неблагоприятен ход на епилептичния синдром.



Фиг. 42. Тежест на епилептичния синдром при ТСК

Началото на епилептичния синдром понякога е трудно да бъде уточнен, поради неразпознаване или непълноценно описание от страна на родителите на типа пристъпи. При изследваните от нас пациенти с най-голяма честота при дебюта на заболяването са фокалните пристъпи (ФП) – с или без вторично генерализирани тонично-клонични пристъпи (ВГТКП) – в 40% (n=22) от пациентите (TOSCA=67,5%), следвани от West синдром в 31% (n=17) от пациентите срещу 38,9% в TOSCA (Ако се разглеждат простите фокални и КПП заедно, то процента при нашата група пациенти почти би се изравнил с този в най-голямата досега база данни за пациенти с TSC). Също в този регистър са публикувани и данни за по-голямата честота на West синдром при TSC2 мутации – около 30% при TSC2 срещу около 13% при TSC1. В нашата група изследвани пациенти със синдром на West (n=5) са с TSC2, а (n=2) с мутация в TSC1 ген, т.е. също над 2 пъти по-често при втория тип мутация. Комплексни парциални пристъпи (КПП) с или без атипични абсанси се отчитат в 20% (n=11), а пристъпи с характер на ГТКП при 9% (n=5) като при последните изявата е обичайно при фебрилитет и първоначално са приемани за фебрилен гърч (ФГ) (Фиг.43).



Фиг. 43. Тип пристъпи при началото на епилепсията

В хода на еволюцията на епилептичния синдром се наблюдава нерядко усложняване на състоянието с изява на разнообразен тип пристъпи при един и същи пациент. При проследяване се установи следното разпределение: фокалните пристъпи (ФП) – с или без вторично генерализирани тонично-клонични пристъпи (ВГТКП) – в 45% (n=25) от пациентите; комплексни парциални пристъпи (КПП) с или без атипични абсанси се отчитат в 40% (n=22); пристъпи с характер на ГТКП при 16% (n=9). При 11% (n=6) се отчита еволюция от синдром на West към LGS. При едно от децата спазмите персистират и след 5г възраст, а при друго се явиха за пръв път след 3г възраст. *Броят на така описаните деца надхвърля n=55, а % са над 100% поради наличие на повече от един тип пристъпи у някои от децата.*

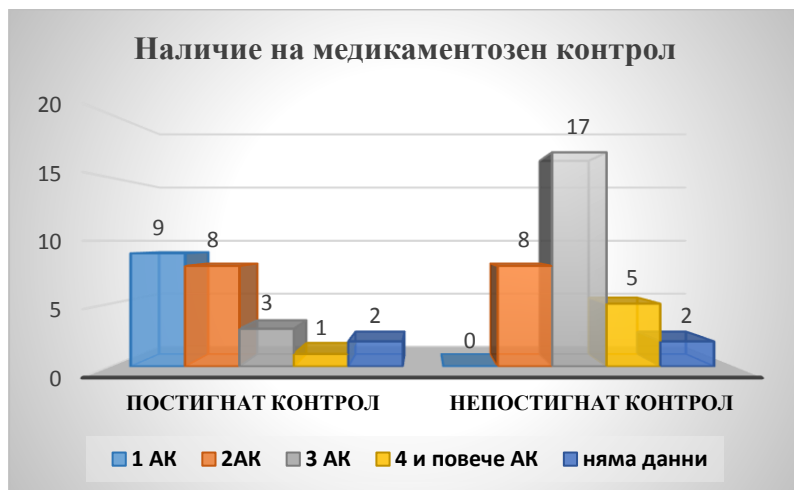
При 41,8% (n=23) от пациентите се отчита относително добър контрол по отношение на тежест и честота на епилепсичните припадъци, но при останалите 58,2% (n=32) контрол не може да бъде постигнат и персистират чести, полиморфни пристъпи, независимо от прилаганата правилно подбрана и дозирана политерапия.

От пациентите с постигнат добър контрол върху пристъпите(n=23):

- ✓ На монотерапия са 40% - (n=9)
- ✓ На комбинация от 2 АК са 34,8% (n=8)
- ✓ На комбинация от 3 АК са 13% (n=3)
- ✓ На комбинация от 4 АК са 4% (n=1)
- ✓ При две деца (n=2) липсват данни за актуалната терапия

От пациентите с не постигнат контрол върху пристъпите (n=32):

- ✓ На монотерапия – няма пациенти
- ✓ На комбинация от 2 АК са 25% (n=8)
- ✓ На комбинация от 3 АК са 53% (n=17)
- ✓ На комбинация от 4 и повече АК са 15,6% (n=5)
- ✓ При две деца (n=2) липсват данни за актуалната терапия

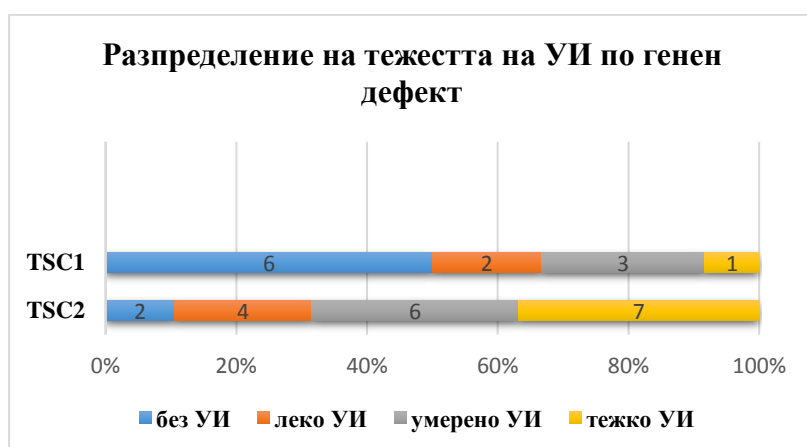


Фиг. 44. Терапевтични резултати от лечението на епилепсията при ТСК

4.1.3.3 Невропсихиатрични нарушения /TAND

TAND – спектъра включва голяма група от когнитивни, поведенчески и интелектуални нарушения, често налични при пациентите с ТСК.

С наличие на различен по тежест интелектуален дефицит са 72,4 % (n=42) от пациентите, а с нормален интелект са едва 27,6% (n=16). На Табл. 20 са посочени подробно пациентите, в зависимост от степента на умственото им изоставане, а на **Фиг.45** – разпределението при онези от тях, при които има проведено генетично изследване. При пациентите с TSC1 е видно превалирането на тези без УИ (n=6), както по отношение на останалите деца в групата, така и значително спрямо тези с TSC2 (n=2). В останалите категории, разпределени по тежест е видно превалирането на TSC2 пациентите



Фиг.45. Тежест на УИ и разпределение според генния дефект

На Табл. 21, 22, 23, 24, 25 и 26 са представени най-честите неврокогнитивни прояви у децата с Туберозна склероза.

Табл. 21. Неврокогнитивни прояви при ТСК

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

➤ С различни по тип говорни нарушения – задръжка в експресивната и/или импресивната реч, дефектно звукопроизношение и др. са не по-малко от 51,7% (n=30), като следва да се отбележи, че някои от тези деца имат и общо интелектуално нарушение, в рамките на което е и говорната задръжка (Табл.22) .

Табл. 22. Говорни нарушения при ТСК

Говорни нарушения	N	%
Не	28	48,3
Да	30	51,7
Общо	58	100,0

➤ С хиперактивно и импулсивно поведение с или без дефицит на вниманието са 24,1% (n=14) (Табл.23)

Табл.23. Хиперактивно поведение при ТСК

Хиперактивност	N	%
Не	44	75,9
Да	14	24,1
Общо	58	100,0

➤ С аутистично поведение са 19% (n=11) (Табл.24). Известен факт и обект на множество публикации е значително високата честота на аутизъм и ASD у пациентите с ТСК (87,88). Все още причината за това не е напълно установена, но се дискутира като основен фактор големия брой и най-вече темпоралната логализация на туберите – дясно темпорално или битемпорално, като фактор, обуславящ аутизъм. В други

публикации се дискутира наличието на инфантилни спазми като предиктор за аутизъм(89). Следва да се има предвид и факта, че именно ТСК е най-честата причина за симптоматичен West синдром.

Табл.24. Аутистично поведение при ТСК

Аутистично поведение	N	%
Не	47	81
Да	11	19
Общо	58	100,0

➤ С обучителни затруднения са 74,1% (n=43) (Табл.25)

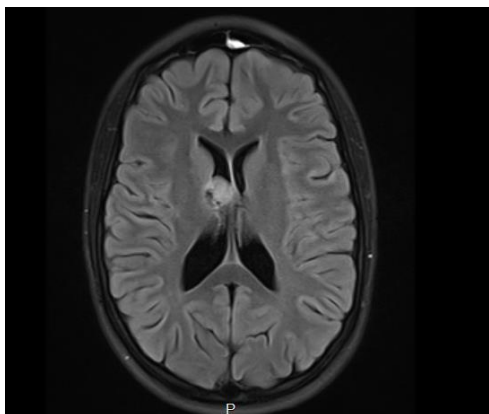
Табл.25. Обучителни затруднения при ТСК

Обучителни затруднения	N	%
Не	15	25,9
Да	43	74,1
Общо	58	100,0

➤ С изява на съществени поведенчески нарушения, в сферата на психиатричните прояви са 6,9% (n=4) (Табл.26): при една от пациентките изявите бяха свързани с шизофренни прояви, съпроводени с натрапливи мисли - изява на вероятно остра вътрешна хидроцефалия при значително нарастнал SEGA с изместване на срединна линия (Фиг.46); при друг пациент се наложи лечение с атипичен антипсихотик – рисперидон, поради значими агресивни и автоагресивни прояви. Трети пациент е с изява на променено сексуално самосъзнание, а при четвъртия пациент са налице натрапливост и клептомански прояви.

Табл. 26. Наличие на Психиатрични симптоми при ТСК

Психиатрични симптоми	N	%
Не	54	89,7
Да	4	6,9
Общо	58	100,0



Фиг. 46. СЕГА с изместване на срединна линия при пациентка с шизофренни прояви

4.1.3.4 Други чести локализации на засягане

Сърцето и бъбреците са типични и чести локализации на засягане, асоциирани в по-голяма степен с мутации в TSC2 гена. При 50% от пациентите има проведени КТ или МРТ на абдомен, с оглед установяване на бъбречния и чернодробен статус. От изследваните пациенти (n=58):

- ✓ Ангиомиолиптоми (AML) се установяват при 26% (n=15) – 6 момчета (40%) и 9 момичета (60%). При 11 от тези 15 пациента е установено носителство на TSC2 мутация т.е. 73,3%, а само при 1 пациент или 6,7% мутацията е в TSC1 гена. При останалите 3 пациента т.е. 20% няма проведено генетично изследване.
- ✓ Бъбречни кисти са установени у 22,4% или (n=13). При нито един пациент не е налична TSC1 мутация, докато при 8 от 13^{те} т.е. 61,5% има доказана TSC2 мутация.
- ✓ Ангиомиолиптоми и кисти едновременно се установяват у 11 пациента – 19%, като при от тях е налична TSC2 мутация.
- ✓ Чернодробно засягане – наличие на ангиомиолипом, е установено само при 1 дете
- ✓ Сърдечни рабдомиоми се установиха у 24% (n=14) от пациентите. При 9 от 14^{те} има проведено генетично изследване и резултатите са показват значимо превалиране на TSC2 мутацията – 7 деца с TSC2 са със сърдечна рабдомиоматоза (78%), докато едва 2 деца с TSC1 имат сърдечно засягане (22%).

4.1.3.5 Невроизобразяване и мозъчни лезии при TSC

Невроизобразяващите изследвания са от особено значение както за поставяне на диагнозата, така и с оглед проследяване и в известна степен прогнозиране на заболяването. Установяване на типичните тубери, SEGA, SENs и радиални миграционни линии са в подкрепа на поставяне на диагнозата, а броя, структурата и локализацията им могат да обяснят както епилептичния синдром, така и някои особености в поведението и неврокогнитивните нарушения.

- При 98% (n=57) от пациентите има проведено невроизобразяващо изследване – КТ или МРТ на главен мозък.
 - При 56 от децата (96,5%) има проведена КТ, а в 100% от тях се установяват типичните за заболяването перивентрикулни калцификати, респ. SENs.
 - Общо МРТ на главен мозък има проведен при 79% (n=46) от нашите пациенти.
 - Данни за SEGA са установени при 24% (n=14) пациентите или с проведена МРТ, което е сравнимо с данните от TOSCA, в които са съобщава за честота около 25%.
 - МРТ на коремни органи, с акцент върху бъбреци има при 50% (n=29) от пациентите.
 - При 77,5% (n=45) има проведени и КТ и МРТ.
- ✓ **Множествени, пръснати, по-големи по размери тубери, а при някои МРТ и такива с калциеви отлагания се установяват при 34 от децата, а единични и по-дребни при 16**, като нерядко те са добре видими и при КТ. Известно е, че броя и локализацията на туберите в голяма степен определя хода на заболяването, оказвайки влияние както на типовете епилептични пристъпи, на поведенческите и интелектуални функции. Колкото повече и по-големи са те, толкова по значима по тежест е клиничната изява. От пациентите с установен генен дефект, тези с TSC2 мутация показват значително по-голям брой, пръснати, а нерядко и кистозни или с калциеви отлагания тубери. Малобройните, дребни тубери са по-характерни за пациентите с TSC1, при които се установява значително по-висока честота на радиационни миграционни линии (RMLs).

В изследвания контингент от общо 58 пациенти n=30 са с различна по тежест говорна задръжка, при някои от тях до почти пълна алалия. Анализът на

невроизобразяващите изследвания при тези пациенти (n=28 с проведена МРТ и n=2 с проведена само КТ) показва наличие на единични и множествени тубери в левия темпорален дял (зона на Вернике), както и разположените в близост задни отдели на фронталния дял (зона на Брока), отговорни за формирането и разбирането на речта. Такива тубери – предимно в левия темпорален дял се установяват при 26 от изследваните пациенти (86,7%), при 3 от децата липсва подробна информация за точната локализация на МРТ-лезиите, а при 1 от децата с практическа алалия и аутистично поведение се отчитат само RML в дясна ГМХ. От тези данни следва да се заключи, че структурните абнормности в темпоралния дял при доминантна лява хемисфера са с особено значение за говорната задръжка и следва да се имат предвид при оценка на пациентите по отношение потенциала на говорното им развитие.

При 15 от 26-те деца с данни за ляво-темпорални тубери или 57,7% те се съчетават и с тубери в десния темпорален дял т.е. **имаме двустранна темпорална локализация на лезиите. *Интересен факт е, че 11 от пациентите с двустранни темпорални лезии са именно онези 11 в нашето изследване, при които е налице типичен детски аутизъм или прояви в сферата на аутистичния спектър.* Наличието на десностранна темпорална увреда може да се обсъжда като предпоставка за развитието на поведенчески прояви в сферата на аутизма. Връзката на уврежданията в темпоралния дял с говорните и поведенчески нарушения и особено с наличие на „темпорална“ епилепсия е дискутирана в няколко публикации, предимно сравняващи метаболитни особености при функционирането на левия и десен темпорален дял. M.Zilbovicius, N. Boddaert и E.Asano с проведени f -MRI, PET и СПЕСТ изследвания на няколко групи пациенти с аутизъм в различна възраст установяват глобален и/или битемпорален хипометаболизъм на глюкоза. В публикуван метаанализ на P. Bolton в Brain 2002 (60) се дискутира и потвърждава както строгата корелация между темпоралните тубери и аутистичното поведение, така и наличието на инфантилни спазми също като предиктор за аутизъм и разстройства от аутистичния спектър. Подобни данни докладват и Curatolo et al, 2004 г. (89) при 46 деца с аутизъм, 40 от които с данни за инфантилни спазми. Numis et al.,2011(270) в анализ на 103 деца установява аутизъм и ASD в 40% от тях, като обсъжда както наличието на ранен и тежък епилептичен синдром, така и ролята на ляво-темпоралните тубери по отношение на социо-комуникативните нарушения и тенденцията им за кистична трансформация при TSC2 мутации, което допълнително утежнява темпоралните изяви.**

- ✓ **Радиалните миграционни линии** (radial migration lines, RLMs), установени при 28% (n=13) от проведените общо 46 МРТ изследвания са другата често срещана находка при пациентите ни с ТСК.

Интересен факт от проведените при нашите пациенти изследвания е наличието на RLMs при 11 от общо 12 пациенти с TSC1 мутация и наличен МРТ на главен мозък (91,7%) и само при 1 пациент с TSC2 мутация от налични 15 МРТ изследвания при групата пациенти с тази мутация. Впечатление прави и малкият брой тубери у пациентите с TSC1, както и липсата на такива с Са или кистозна трансформация. При някои от фамилните пациенти с TSC1 има представен МРТ и на засегнат родител с идентични находки.

- ✓ **SEGA** в изследваните от нас пациенти с МРТ се установи наличие при 14 от децата или 24%, което е съпоставимо с данните, докладвани в регистъра TOSCA – 25%. SEGA установяваме само при 1 пациент с TSC1 мутация, като МРТ имат всички 12 пациента с тази мутация. SEGA установяваме и при 10 от 13^{те} пациенти с TSC2 мутация, при които е налична МРТ; при 3 деца с TSC2 не е налична МРТ, а при другите 2 е проведена, но SEGA не се установяват. При други 3 деца с МРТ данни за SEGA няма проведено генетично изследване. Тези данни показват значим превес и на SEGA при TSC2 мутация спрямо TSC1 в нашата група изследвани и наличие на статистическа значимост (Табл.52). От TOSCA регистъра е видно, че SEGA са значително по-чести при пациенти с TSC2 в сравнение с варианти на TSC1 (33,7 срещу 13,2%, $p < 0,0001$)

4.1.3.6 . Лечение

Анализирани са клиничните данни, изследванията и проведеното лечение при 58 деца с TSC, диагностицирани и наблюдавани в Клиниката по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“, вкл. с актуално проведени клинични изследвания, генетични изследвания при 31 деца – при 30 от тях с установена мутация в един от двата гена. Невроизобразяващи изследвания на главен мозък са проведени при 57 деца (при 56 – КТ, а при 46– МРТ на главен мозък), изследвания на коремни органи с акцент върху бъбреци при 29 деца и невропсихологични изследвания.

Лечението на тези пациенти е комплексно, свързано с клиничната характеристика и изява на симптоми при всеки от тях. Лечение на епилептичния синдром се провежда съобразно приетия в България Консенсус за диагностика и лечение на епилепсиите и типа пристъпи у всяко от децата.

Общо 10 от децата, включени в настоящите анализи провеждат лечение с Еверолимус, съобразно Международните препоръки и приетия в България Консенсус за лечение и проследяване на пациентите с ТСК, а при едно дете приемът се преустанови поради изява на НЛР.

При всички 10 деца критерий за включване беше наличие на SEGA > 10мм както минимална възраст от 3г. При 6 от децата към момента на включване бяха налични и AML, което допълнително ни даде основание да въведем лечението, тъй като при едно от децата AML бяха двустранни и със значително нарастнали размери, а при друго от тях - с изява на хеморагия. Две от децата се лекуват и проследяват повече от 3 години, а останалите - между 6месеца и 2г. Определени бяха дози за лечение съобразно телесната повърхност и по формулата на Dubois

$$BSA = (W^{0.425} \times H^{0.725}) \times 0.007184$$

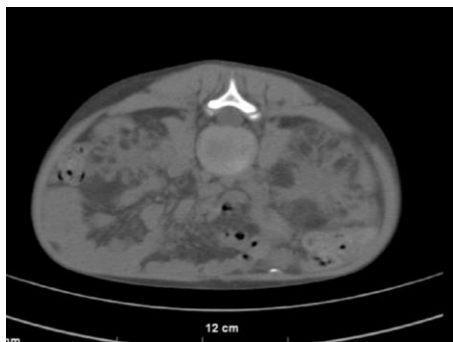
където BSA е повърхността на тялото, W – тегло в килограми, а H – ръст в сантиметри

Първоначалните определени дози бяха добре поносими, без изява на съществени НЛР. В хода на проследяването серумните нива при 3 от тях бяха долногранични серумни нива на Еверолимус, което наложи коригиране на дозата, без това да води до изява на НЛР. При всички деца се отчита ефект от провежданото лечение – постепенно намаляване на размерите както на SEGA, така и на AML, като той е по-отчетлив при по-дълго лекуваните пациенти (**Фиг 47 и 48**).

Предстои включване и на още пациенти на лечение, което ще доведе и до възможност за още по-подробни анализи на поносимост и ефикасност при лечението на българските пациенти с ТСК. Поради малкия брой на пациенти в групата на провеждащи лечение (n=10) не е възможно установяване на статистически значими събития.



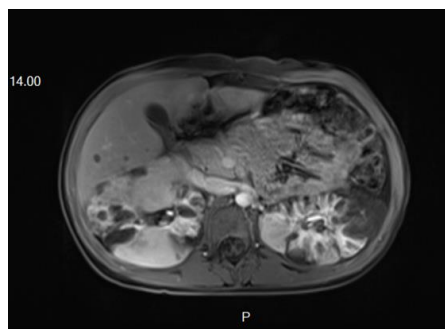
A



B



C

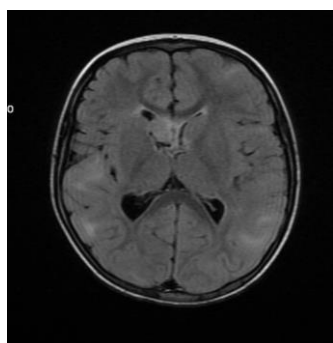


D

Фиг. 47. МРТ на главен мозък и абдомен:

A и B – преди започване на лечение с everolimus

C и D – след 1 г лечение с everolimus – отчита се намаляване размерите както на SEGA, така и на бъбречните ангиомиолипоми



A



B

Фиг. 48. МРТ на главен мозък на момиче на 4 г. с ТСК:

A – преди лечение

B – след 1г. лечение с everolimus – отчита се сигнификантно намаление на размерите на SEGA

4.1.4 КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНИ КОРЕЛАЦИИ И ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

ТСК е заболяване, характеризиращо се с изключително многообразие. Множество проучвания са провеждани и продължават да се провеждат в насока на охарактеризиране на клиничната симптоматика – честота на изява на определен симптом, наличие или не на възрастова зависимост, наличие на връзка с мутирания ген и/или тип мутация, връзки и зависимости между изява на отделните симптоми, връзка с пола на засегнатите пациенти и много, много други критерии.

Няколко са големите проучвания, предоставящи подробности данни и обхващащи голяма група от пациенти. В проучването TOSCA (185) от 2017г са събрани и анализирани над 2000 пациенти от 31 държави, като са подробно изследвани честотите на характерните клинични симптоми, но без детайлна информация относно генотип-фенотипни корелации и анализ на типовете мутации. Независимо от това то е основна база данни за сравнение на клиничната симптоматика. Dabora et al., (2001) (90), Sancak et al. (2005) (335), Au et al. (2007) (41), Jones et al. (1999) (176), Kothare et al. (2014) (195), Jansen et al.(2006) (171) са само част от по-големите колективи, представящи данни за генотип-фенотипни корелации върху по големи популации пациенти. Northrup и Krueger (198) са изследователите с най-голям принос при изготвянето на Диагностичните критерии за ТСК от 2012г. De Vries (92, 93, 94, 95) и Curatolo (87, 88, 89) публикуват множество изследвания, основно в областта на TAND.

Данните от настоящото изследване върху педиатрична популация от 58 български пациенти са сравнявани и анализирани именно с тези големи проучвания.

На **Табл. 27.** са представени основните клинични прояви при нашите пациенти с ТСК и разпределението им по пол. Както и в досега проведените анализи и в нашето проучване липсва сигурна връзка на определен клиничен симптом с пола (виж **Табл.10**). Известно е, че ангиомиолиптоми и лимфангиолейомиоите превалят при женския пол, но във възрастова група извън педиатричната популация.

Табл. 27. Разпределение на клиничните белези по пол

	Момчета (n=30)		Момичета (n=28)		p-value
	P/N	%	P/N	%	
Age (year) (Median/IQR)	3.50/6.63		2.92/7.01		0,575
Хипопигментни петна	30/30	100,0	28/28	100,0	n/a
Лицеви ангиофиброми	20/29	69,0	20/27	74,1	0,672
Шагреново петно	10/29	34,5	9/27	33,3	0,928
Унгуални фиброми	6/29	20,7	4/27	14,8	0,566
Бъбречни АМЛ	6/30	20,0	9/28	32,1	0,291
Множествени ренални кисти	4/30	13,3	9/28	32,1	0,086
Тубери	30/30	100,0	28/28	100,0	n/a
Пристъпи	28/30	93,3	26/28	92,9	0,943
Умствено изоставане	20/30	66,7	22/28	78,6	0,311
Субепендимни нодули	28/30	93,3	28/28	100,0	0,492
SEGA	8/30	26,7	7/28	25,0	0,885
Сърдечни рабдомиоми	5/30	16,7	9/28	32,1	0,169

Дефекти в зъбния емайл	2/29	6,9	2/27	7,4	0,941
Гингивални фиброми	6/29	20,7	3/27	11,1	0,472
Чернодробни АМЛ	0/30	0,0	1/28	3,6	0,483
ЛАМ	0/30	0,0	0/28	0,0	n/a

Легенда: n – общ брой на пациентите по пол; P – брой на засегнатите; N – брой на пациентите, за които са налични данни

Липсва и сигурна връзка между пол и общата оценка на клиничното протичане на заболяването (**Табл.28**). Липсва конкретна скала за подобен тип оценка, поради което тя е формулирана въз основа на проследяването и хода на заболяването у пациентите.

Леко – липса на епилептичен синдром или редки пристъпи в съчетание с липса или дискретни интелектуални нарушения, липса или асимптомни мултиорганни увреди

Умерено – нечести пристъпи, с възможност за дълги безпристъпни периоди, лека към умерена УИ с по-значими когнитивни и поведенчески прояви и с по-чести мултиорганни увреди

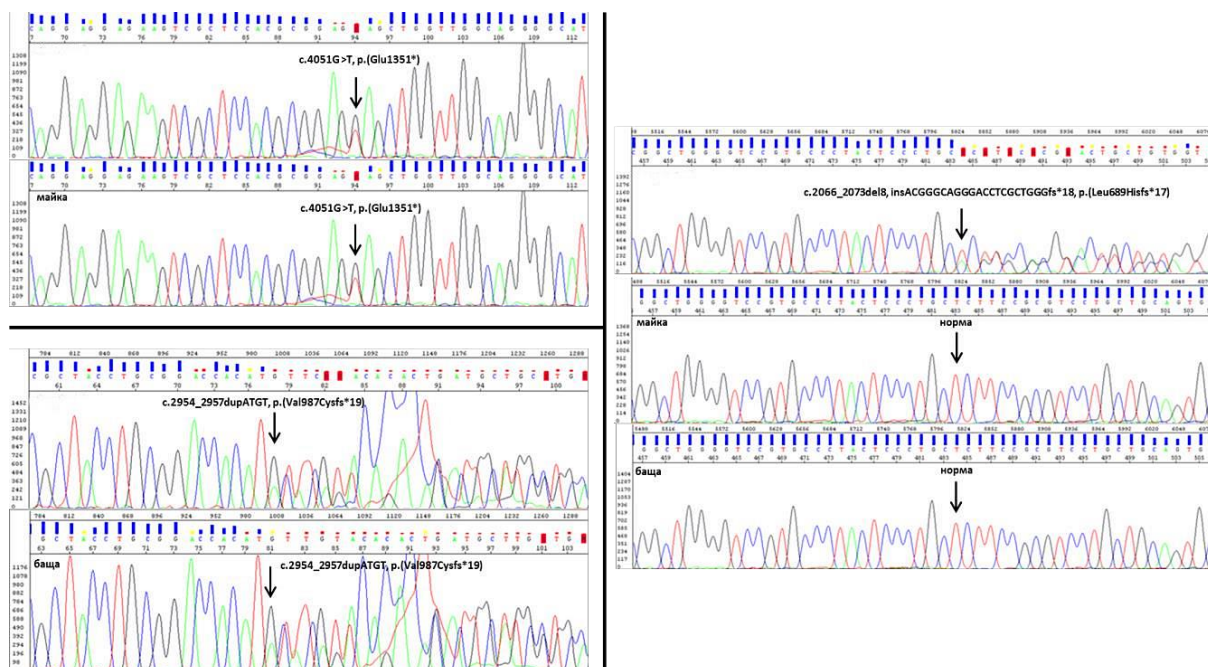
Тежко – чести и/или фармакорезистентни пристъпи, липсва или има минимален безпристъпен период; тежка или дълбока УИ; съществени органни увреди

Табл. 28. Разпределение по пол и общата оценка на клиничното протичане на заболяването

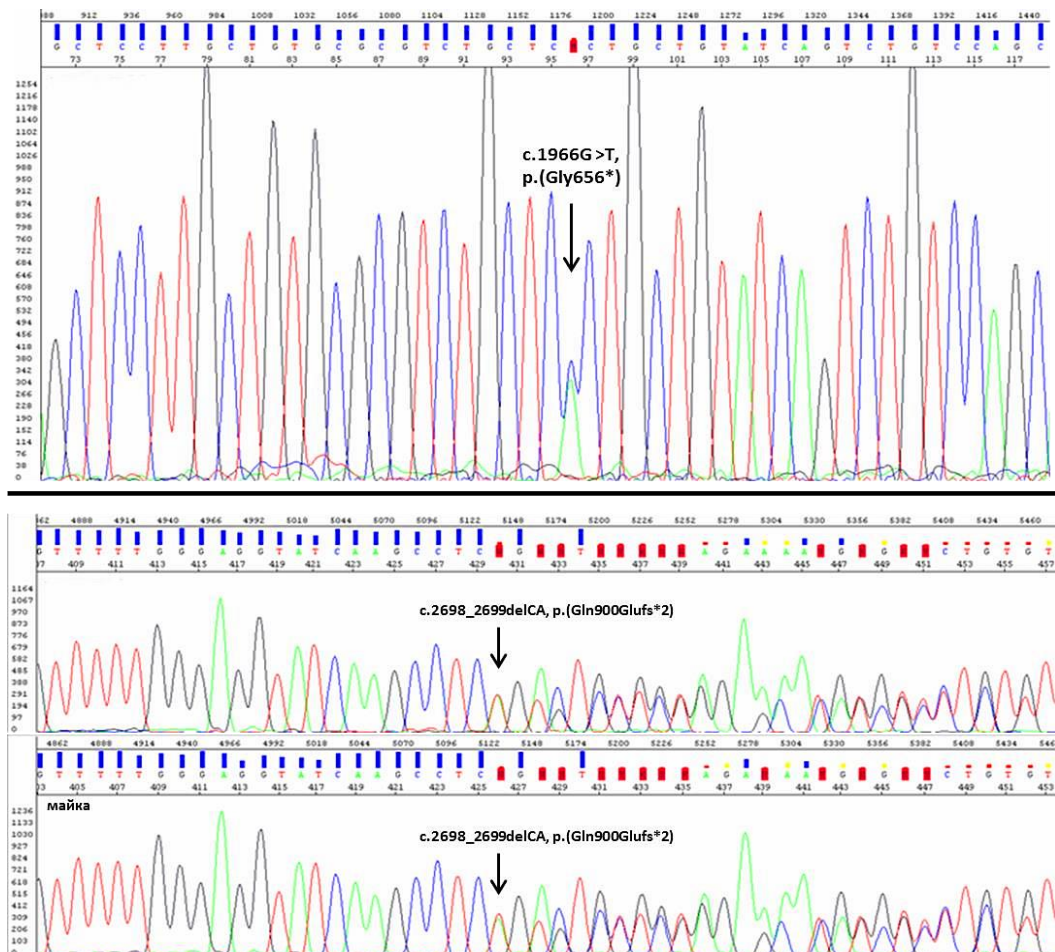
Пол		Обща оценка на тежестта на клиничното протичане			Общо	p
		Леко	Умерено	Тежко		
Момичета	N	1	12	15	28	0,388
	%	20,0%	57,1%	46,9%	48,3%	
Момчета	N	4	9	17	30	
	%	80,0%	42,9%	53,1%	51,7%	
Общо	N	5	21	32	58	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

В нашето проучване с проведено генетично изследване са 53% (n=31) деца, което е сравнимо със серията в TOSCA, при която „поради финансови или етични причини 40% от пациентите нямат проведено генетично изследване“. Мутации са установени в 30 от 31 изследвани деца, което прави нашето изследване значително ефективно, информативно и с висока успеваемост респ. само с 3,2% (n=1) пациент от т.нар. NMI. **От**

известните до момента литературни данни мутациите в *TSC2* гена се срещат с **висока честота (70-85%)** в сравнение с тези в *TSC1* гена (**25-30%**) генетичният анализ беше проведен чрез системен подход, който включва като първа стъпка секвениране по Sanger на *TSC2* гена, след което при негативните случаи се премина към втора стъпка включваща секвениране по Sanger на *TSC1* гена. В случаите, в които не се откриха мутации в двата гена се премина към трета стъпка - MLPA анализ за големи делеции и дупликации. След извършването на MLPA анализ беше открита делеция на 16 екзона (от 1-ви до 16-ти) в *TSC2* гена, която не е описвана в световната литература. Още 3 нови и неописвани досега мутации в *TSC2* гена и 2 нови мутации в *TSC1* гена бяха установени в рамките на настоящия труд. (Табл. 17 и 18 и Фиг. 49 и 50) и вече публикувани (141)



Фиг. 49. Секвенционни анализи на 3 нови *TSC2* мутации (141)



Фиг. 50 Секвенционни анализи на 2 нови TSC1 мутации (141)

От получените наши резултати прави впечатление съотношението на установените TSC1 (38,71%) спрямо TSC2 (58,06%) мутации, а именно 1 : 1,5. Във всички досега публикувани данни се докладва 2-3 до 4 пъти по-висока честота на TSC2 мутациите.

Мутациите в TSC1 гена са най-често frameshift делеции или nonsense мутации (37 и 36%, респективно), докато missense мутациите са по-редки (3,1%). В TSC2 гена frameshift делеции, nonsense и missense мутациите се срещат с еднаква честота (около 22-27%), докато splice site мутациите и мутациите инсериращи бази са по-рядко срещани (съответно 16% и 9%) (39,202). В нашето изследване резултатите са близки до тези: в TSC1 гена nonsense са 42% (n=5), frameshift del са 25% (n=3), като само при missense се отчита значително по-висок резултат - 33% (n=4). В TSC2 гена установихме по равен брой (n=6) или 33% frameshift del и missense, както и 22% (n=4) nonsense и 11% (n=2) duplication.

По отношение на разпределение на *de novo* спрямо фамилните случаи, разпределени по ген нашето проучване показва също някои особености. Известно е, че *de novo* мутациите са по-характерни и по-чести **при TSC2**, респ. рядко се наблюдават фамилни TSC2 случаи, което може да бъде обяснено със **значително по-тежкия фенотип у тези пациенти**, докладван и потвърден от всички по-горе изброени проучвания и анализи. Фамилните случаи са по-често със засегнат **TSC1 ген и поради обичайно по-леката фенотипна изява** с по-голям репродуктивен потенциал.

При нашите изследвани пациенти de novo мутации са съответно 10 деца (55%) с TSC2 и 6 деца (50%) с TSC1 гена. При децата с данни за фамилност разпределението е съответно 7 деца (39%) с TSC2 и 4 деца (33%) с TSC1 гена, т.е. наблюдава се почти еднакво представяне на de novo мутациите в двата гена, а при фамилните случаи доминира TSC2. Предвид това не може да се достигне до статистическа значимост ($p > 0.05$) на данните при нашия контингент изследвани, поради малкия брой пациенти в групите и близките стойности (Табл.29)

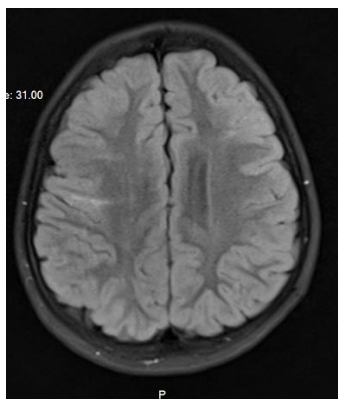
Табл.29. Фамилност и разпределение на TSC1 и TSC2 мутациите при пациентите с TСК

Фамилност		TSC1	TSC2	Общо	p
Не	N	6	10	15	0,570
	%	50%	55,6%	50,0%	
Да	N	4	7	12	
	%	33,3%	38,9%	40,0%	
Липсват данни /адоптиран/	N	2	1	3	
	%	16,7%	5,6%	10,0%	
Общо	N	12	18	30	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

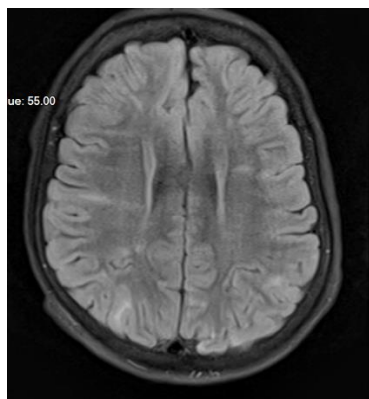
Интересен факт при нашата популация е *наличието на пациенти с TSC1 мутации с изключително различна по отношение на тежест на протичане клинична картина:*

- 3 от децата с фамилност за TSC1 мутация, унаследена и при трите от майката :
 - 1 момиче с тежко УИ, аутистично поведение, ранен синдром на West, изоставане и в двигателното развитие, сърдечни рабдомиоми с установена nonsense мутация в Екзон 15 на TSC1 гена /майка само с кожни промени/ (Фиг. 51)

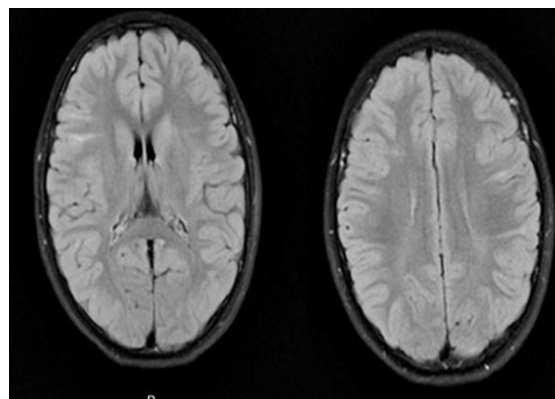
- 1 момче с тежко УИ, аутистично поведение, с ранен и тежък епилептичен синдром /към момента без пристъпи, но на лечение с 4 медикамента/, с установена nonsense мутация в Екзон 5 на TSC1 гена /майка с кожни промени и RMLs/ (Фиг. 52)
- 1 момиче с дискретни поведенчески и обучателни затруднения, с КПП с постигнати дълги безпристъпни периоди, със сърдечни рабдомиоми, с установена frameshift deletion в Екзон 22. (Фиг.53)



Фиг. 51



Фиг.52



Фиг.53

В нашите наблюдения установихме общо 4 деца с мутация в Екзон 15 на TSC1 гена, три от които nonsense frameshift del. Две от децата са с ранен синдром на West и изоставане в НПР /и при двете има засегната майка/, при едно дете са налични КПП и атипични абсанси, но при ненарушен интелект,/de novo/ а при четвъртия пациент са налице редки ГТКП с изява към - 9г възраст и нормален интелект/адоптиран, с неясна фамилност/. Това е още един пример за изключителната хетерогенност на клиничната симптоматика, дори и при сходни генетични данни.

Известно е, че у всяко следващо поколение обичайно клиничната картина е по-неблагоприятно представена, а пациентите с по-тежък фенотип – явление **антиципация**, но то не дава пълно обяснение на степенна на тежест на изява при фамилните случаи. **На Табл.30 и Табл.31** се представя разпределение на пациентите според наличие или липса на наследственост, като при наличие на унаследяване се посочна пола на засегнатия родител. Липсва сигурна връзка между пола на родител за тежестта на клиничната картина у засегнатото дете ($p>0.05$)

Табл. 30. Тежест на клиничното протичане при ТСК и наличието на фамилност

Фамилност		Обща оценка на тежестта на клиничното протичане			Общо	p
		Леко	Умерено	Тежко		
Не	N	2	13	24	39	0,242
	%	40,0%	61,9%	75,0%	67,2%	
Да	N	2	5	7	14	
	%	40,0%	23,8%	21,9%	24,1%	
9	N	1	3	1	5	
	%	20,0%	14,3%	3,1%	8,6%	
Общо	N	5	21	32	58	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Табл.31. Тежест на клиничното протичане при пациенти с ТСК и установени мутации

Унаследяване от		Обща оценка на тежестта на клиничното протичане			Общо	p
		Леко	Умерено	Тежко		
De novo	N	1	14	24	39	0,163
	%	40,0%	66,7%	75,0%	69,0%	
от майка/баба	N	1	3	3	7	
	%	0,0%	14,3%	9,4%	10,3%	
баща, дядо	N	2	1	4	7	
	%	40,0%	4,8%	12,5%	12,1%	
Липсват данни	N	1	3	1	5	
	%	20,0%	14,3%	3,1%	8,6%	
Общо	N	5	21	32	58	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

От друга страна 4 (n=4; 2 - missense, 1 – nonsense, 1- frameshift del.) от децата с de novo мутации в TSC1 имат също ранна изява на епилептични пристъпи т.е. и без наличие на антиципация е възможен тежък фенотип при носителство на тази „по –благоприятна“ мутация. Едно дете (n=1) с missense никога не е имало такива и е с нормален интелект и предимно кожно засягане, но и със SEGA. В същото време, подобно на всички по-горе цитирани проучвания при 83% (n=15) от пациентите с мутации в TSC2 фенотипните прояви са по-сериозни и обикновено ангажиращи повече органи и системи. Само при 1 дете (n=1) с nonsense в Exon 17 de novo интелекта е в норма /с дискретни обучителни затруднения/ и без епилепсия, но със сериозно бъбречно засягане.

При други 2 деца TSC2 мутация – frameshift duplication в Екзон 26 /брат и сестра при засегнат баща/ с дискретно изявена клиниката - с известни поведенчески особености

и липса на пристъпи на фона на отдавна спряно АК лечение. При този тип мутация се очаква по-сериозна фенотипна изява.

При един фамилен случай на 2 братя, унаследили TSC2 missense мутация в Екзон 42 от своята майка – и при двамата е налице тежък епилептичен синдром, тежко УИ с аутистични елементи, при единия брат и с данни за бъбречно засягане с кисти и AML, SEGA, както и тежки мозъчни увреди с голям брой, пръснати, разнокалибрени тубери, някои от които с калциеви отлагания или наподобяващи „black holes“. Missense мутациите в литературата се асоциират с изява на лек фенотип.

Тези примери дават основание и ние, както и в предходни проучвания да търсим **корелация не само между засегнатия ген (Табл.32), но и връзка с типа мутация (Табл.33) и нейното разположение в гена.** От друга страна към всички тези анализи следва да се вземе предвид и изявата на съответната мутация като *de novo* или *унаследена*, което обяснява и многообразието на клиничната картина и прави установяването на еднозначни генотип-фенотипни корелации. В изследваната от нас група пациенти установихме статистическа значимост на тежестта на клиничната изява от засегнатия ген ($p < 0.05$) (Табл.32). Липсва такава по отношение на типа мутация (Табл.33) ($p > 0.05$). В процентно измерение данните са също изцяло в подкрепа на досега известното в литературата становище за изява на **по-тежък фенотип при пациенти с TSC2 спрямо тези с TSC1 мутация: С лека фенотипна изява са 75% (n=3) от TSC1 и само 25% (n=1) от TSC2 пациентите. С умерена и тежка фенотипна изява са респ. 54,5% и 73,3% от TSC2 пациентите и 45,5% и 26,7% от TSC1. И докато стойностите при умерената степен са близки, то при тежкия фенотип пациентите с TSC2 мутация са почти три пъти повече от тези с TSC1 - 73.3% (n=11) спрямо 26,7% (n=4).**

Табл.32. Корелация между засегнат ген и тежест на клиничната изява

TSC1/TSC2		Обща оценка на тежестта на клиничното протичане			Общо	p
		Леко	Умерено	Тежко		
TSC1	N	3	5	4	12	0,041
	%	75,0%	45,5%	26,7%	40,0%	
TSC2	N	1	6	11	18	
	%	25,0%	54,5%	73,3%	60,0%	
Общо	N	4	11	15	30	

Табл. 33 Корелация между тип мутация и тежест на клиничната изява

тип мутация		Обща оценка на тежестта на клиничното протичане			Общо	p
		Леко	Умерено	Тежко		
Не изследван+NM O	N	1	10	17	28	0,310
	%	20,0%	47,6%	53,1%	48,3%	
nonsense	N	2	3	3	9	
	%	40,0%	14,3%	9,4%	15,5%	
missense	N	1	2	7	10	
	%	20,0%	9,5%	21,9%	17,2%	
del	N	0	5	4	9	
	%	0,0%	23,8%	12,5%	15,5%	
dupl	N	1	1	0	2	
	%	20,0%	4,8%	0,0%	3,4%	
Общо	N	5	21	32	58	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Всички тези данни дават основание да се направи извод, че клиничната картина при заболяването не може да се определи еднозначно само във връзка с анализирането на един критерий, т.е. тежестта на фенотипната изява е сложна и многофакторно обусловена – **тип мутация, локализация в гена** (мутации в GAP-домена на туберин имат ниска GAP активност и невъзможност за инхибиране на Rheb, причиняващи високи нива на mTORC1 сигнализация, което би обяснило по-тежка клиника [Jones *et al.*, 1999; Costa-Mattioli and Monteggia, 2013], **както и засегнат ген – TSC 1 или TSC 2**. Всички тези фактори поотделно и заедно водят до разнообразни мутации в двата белтъка – туберин и хамартин респ. в туберин-хамартиновия комплекс, което е в основата на нарушените сигнални пътища за регулация на клетъчния растеж, миграция и пролиферация.

Независимо от това всички провеждани до момента големи проучвания категорично показват значително по-тежкия фенотип у пациенти с TSC2 мутации (46, 95, 335)

Установили сме статистическа значимост между мутация и поставяне на диагноза преди 2 г. възраст ($p < 0.05$) (Табл.34). Ранна диагноза имаме при 61,1% ($n=11$) от пациентите с TSC2 мутация и едва при 1 пациент с TSC1, което е обусловено от **по-ранния и по-тежък фенотип при пациентите с мутация в TSC2 гена.**

Табл.34. Диагностициране на TСК под 2 г. възраст и мутации в TSC1 и TSC1 гените

Възраст при диагностициране под 2 г. възраст		TSC1	TSC2	Общо	p
Не	N	11	7	18	0,007
	%	91,7%	38,9%	60,0%	
Да	N	1	11	12	
	%	8,3%	61,1%	40,0%	
Общо	N	12	18	30	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Статистическа значимост се установява и по-отношение на поставянето на ранна диагноза, което обичайно се дължи на значителни нарушения и изява на множество симптоми още от ранна възраст, определящо и по-неблагоприятен ход на заболяването ($p < 0.05$) (Табл.35)

Табл. 35. Тежест на заболяването и диагностициране под 2 г.възраст

Обща оценка на тежестта на клиничното протичане		Възраст при диагностициране под 2 год		Общо	p
		Не	Да		
Леко	N	5	0	5	0,030
	%	13,2%	0,0%	8,6%	
Умерено	N	16	5	21	
	%	42,1%	25,0%	36,2%	
Тежко	N	17	15	32	
	%	44,7%	75,0%	55,2%	
Общо	N	38	20	58	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Кожните прояви у изследваните от нас пациенти са подобни на досега публикуваните по отношение на честота: 100% от нашите пациенти са с хипопигментации, а при онези от тях с генетично изследване стойностите са близки при двата гена: 89% при TSC2 мутация и 92% при TSC1 мутация т.е. липсва сигурна статистическа зависимост. Лицеви ангиофиброми установихме в 69%, също без сигурна зависимост от гена, при онези от децата с установена мутация. Шагреново петно се

установява при 33% (n=19), унгуални 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), като TSC 2 мутация има при 3 от тях (n=3), при едно е установена TSC1 мутация, а при другите 2 няма провеждано генетично изследвани.

Наличие на *епилептични пристъпи* се установи при 94,8% от изследваните пациенти, което е сравнимо с предходните проучвания, при които честота на този симптом е 85-90% и повече. На този етап не може да се установи статистическа значимост за връзката между мутация в един от двата гена и наличието на епилепсия ($p>0.05$), поради относително малкия брой сравнявани пациенти и сравнително близките данни в сравняваните групи (Табл.36). *Епилептични пристъпи има при 83,3% (n=10) от децата с TSC1 мутация и при 94,4% от децата с TSC2 мутация (n=17).*

Табл. 36 Корелация между наличие на епилепсия и мутация в един от двата гена

Наличие на епилепсия		TSC1	TSC2	Общо	p
Не	N	2	1	3	0,342
	%	16,7%	5,6%	10%	
Да	N	10	17	27	
	%	83,3%	94,4%	90%	
Общо	N	12	18	30	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Не така стои въпроса от гледна точка на тежестта на епилептичния синдром, съотнесен към установената мутация: с относително по-лек ход, редки пристъпи и добър терапевтичен контрол са 50% (n=6/10) от децата с TSC1 и с епилепсия (две от децата с тази мутация нямат епилепсия), докато при мутация в TSC2 гена относително „доброкачествен ход“ има при едва 16,6% (n=3/17 – едно от децата с тази мутация няма епилепсия). С неблагоприятен ход – чести, полиморфни пристъпи с труден контрол или фармакорезистентност при мутация в TSC1 гена са 40% (n=4/10), докато при мутация в TSC2 гена те са 77,7% или 14 от общо 17^{те} деца с епилепсия. Установихме и статистическа значимост между мутация в TSC2 и тежестта на епилепсията – $p<0.05$ (Табл.37).

Табл. 37. Тежест на епилептичния синдром при мутациите в TSC1 гена и TSC2 гена

Тежест на епилептичния синдром		TSC1	TSC2	Общо	р
лека изява на епилепсия	N	6	3	9	0,039
	%	60,0%	17,6%	33,3%	
тежък епилеп. синдром	N	4	14	18	
	%	40,0%	82,4%	66,7%	
Общо	N	10	17	27	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Статистическа значимост установихме и по отношение на изявата на епилептичните пристъпи рано в живота на пациентите, съотнесена към тежестта на епилептичния синдром. Известно е, че ранните пристъпи са винаги с по-неблагоприятна прогноза, което е видно и за нашата изследвана група болни – $p < 0.05$ (Табл.38)

Табл.38. Тежест на епилептичния синдром при ранно начало на епилепсията (преди 2 г. възраст) при пациенти с TSC

Тежест на епилептичния синдром		Преди 2 годишна възраст	След 2 годишна възраст	Общо	р
лека изява на епилепсия	N	8	8	16	0,016
	%	20,0%	57,1%	29,6%	
тежък епилеп. синдром	N	32	6	38	
	%	80,0%	42,9%	70,4%	
Общо	N	40	14	54	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Подобно и на изнесените до момента данни по отношение на епилептичните пристъпи най-чести са:

- ФП (с или без ВГТКП) – в 40% (n=22) от пациентите
- Синдром на West- в 31% (n=17) от пациентите.
- КПП с или без атипични абсанси се отчитат в 20% (n=11)
- ГТКП при 9% (n=5) като при последните изявата е обичайно при фебрилитет и първоначално са приемани за фебрилен гърч (ФГ)

В хода на еволюцията на епилептичния синдром се наблюдава нередко усложняване на състоянието с изява на разнообразен тип пристъпи при един и същи пациент. При нашите пациенти с ФП (с или без ВГТКП) са 45% (n=25); комплексни парциални пристъпи (КПП) с или без атипични абсанси се отчитат в 40% (n=22); пристъпи с характер на ГТКП при 16% (n=9). При 11% (n=6) се отчита еволюция от West синдром към LGS. При едно от децата епилептичните спазми персистират и след 5 г. възраст, а при друго се явиха за пръв път след 3 г. възраст. Броят на така описаните деца надхвърля n=55, а % са над 100% поради наличие на повече от един тип пристъпи у някои от децата.

Липсва сигурна корелация и при анализиране възрастта на изява на епилепсията и ранното диагностициране на ТСК ($p>0.05$) (Табл.39). Това потвърждава и данните от клиничната практика, че независимо от ранната изява на пристъпи заболяването може дълго да остане недиагностицирано като такова, а да се према само като наличие на епилепсия. От таблицата е видно, че при 94,7% (n=36) деца с данни за пристъпи и наличие на ТСК, диагнозата не е поставена преди 2 г. възраст, но все пак при 95% (n=19) от децата с епилепсия са с поставена диагноза преди 2г възраст.

Табл. 39. Ранна изява на епилептичен синдром и диагностициране на ТСК преди 2 г. възраст

Наличие на епилепсия		Възраст при диагноза под 2 год		Общо	p
		Не	Да		
Не	N	2	1	3	1,000
	%	5,3%	5,0%	5,2%	
Да	N	36	19	55	
	%	94,7%	95,0%	94,8%	
Общо	N	38	20	58	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Установихме статистическа значимост ($p<0.05$) между наличието на интелектуален дефицит и ранно поставяне на диагнозата преди 2 г възраст. (Табл.40)

Табл.40. Ранна изява на интелектуален дефицит и диагностициране на ТСК преди 2 г. възраст

Наличие на интелектуален дефицит		Възраст при Диагноза Под 2 год		Общо	p
		Не	Да		
Не	N	16	0	16	<0,001

	%	42,1%	0,0%	27,6%
Да	N	22	20	42
	%	57,9%	100,0%	72,4%
Общо	N	38	20	58
	%	100,0%	100,0%	100,0%

При сравнение между групите с и без епилепсия във връзка с наличие на голям брой тубери липсва сигурна корелация ($p > 0.05$) (**Табл.41**). Епилепсия имат 22 от общо 24 от пациентите с неголям брой тубери (91,7%), както и 33 от 34 (97,1%) с установен голям брой тубери. Факта, че туберите са основния субстрат за възникване и генериране на епилептична активност обяснява в известна степен наличието на симптома и в двете групи. В нашето клинично наблюдение има голям брой пациенти, при които се установяват малобройни и малокалибрани тубери и/или единични RMLs, независимо от което децата са с епилептичен синдром с различна тежест, т.е. наличието на тубери само по себе си навярно е достатъчно основание за епилептогенност.

Табл. 41. Множествени тубери и наличие на епилепсия при децата с ТСК

Наличие на епилепсия		Множествени тубери		Общо	p
		Не	Да		
Не	N	2	1	3	0,297
	%	8,3%	2,9%	5,2%	
Да	N	22	33	55	
	%	91,7%	97,1%	94,6%	
Общо	N	24	34	58	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Налице е обаче корелация между големия брой тубери и трудния контрол върху пристъпите т.е. постигане на контрол над пристъпите е по-трудно при множествени тубери ($p < 0.05$) (**Табл.42**), вероятно поради обусловената от множествените лезии мултифокалност на епилептичната активност.

Табл. 42. Множествени тубери и терапевтична резистентност при пациентите с ТСК

Труден контрол/политерапия-чести пристъпи		Множествени тубери		Общо	p
		Не	Да		
Не	N	14	9	23	0,006
	%	66,7%	27,3%	42,6%	
Да	N	7	24	31	

	%	33,3%	72,7%	57,4%
Общо	N	21	33	54
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Установява се статистическа значимост на наличието на множествени тубери ($p < 0.05$) (Табл.43 и Табл.44) като фактор, оказващ влияние както върху интелектуалното функциониране, така и върху ранната възраст при диагностицирането. Това е свързано най-вече с факта, че туберите са субстрат на мозъчната увреда и са категоричен фактор за нормалното функциониране.

Табл. 43. Множествени тубери и наличие на интелектуален дефицит при децата с ТСК

Наличие на интелектуален дефицит		Множествени тубери		Общо	p
		Не	Да		
Не	N	14	2	16	<0,001
	%	58,3%	5,9%	27,6%	
Да	N	10	32	42	
	%	41,7%	94,1%	72,4%	
Общо	N	24	34	58	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Табл. 44. Множествени тубери и диагностициране на ТСК под 2 г. възраст

Възраст при диагноза под 2 год		Множествени тубери		Общо	p
		Не	Да		
Не	N	22	16	38	0,001
	%	91,7%	47,1%	65,5%	
Да	N	2	18	20	
	%	8,3%	52,9%	34,5%	
Общо	N	24	34	58	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Наличието на епилепсия е един от основните фактори, определящи тежкия и неблагоприятен ход на заболяването и оказва значимо влияние по отношение на общото функциониране и качеството на живот. Установява се статистическа значимост между наличието на епилепсия и тежестта на клиничното протичане на заболяването ($p < 0.05$) (Табл.45)

Табл.45. Корелация между наличие на епилепсия и тежест на клиничното протичане на ТСК

Обща оценка на тежестта на клиничното протичане		Наличие на епилепсия		Общо	p
		Не	Да		
Леко	N	1	4	5	0,048
	%	25,0%	7,4%	8,6%	
Умерено	N	3	18	21	
	%	75,0%	33,3%	36,2%	
Тежко	N	0	32	32	
	%	0,0%	59,3%	55,2%	
Общо	N	4	54	58	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Друг основен фактор, оказващ значимо влияние по отношение хода, тежестта и качеството на живот е наличието на различен по тежест интелектуален дефицит, като и тук установяване статистическа значимост на наличието му по отношение на общата оценка на тежестта на проявите и хода на заболяването ($p < 0.05$) (Табл.46)

Табл.46. Корелация между наличие на интелектуален дефицит и тежест на клиничното протичане на ТСК

Обща оценка на тежестта на клиничното протичане		Наличие на интелектуален дефицит		Общо	p
		Не	Да		
Леко	N	5	0	5	<0,001
	%	31,3%	0,0%	8,6%	
Умерено	N	10	11	21	
	%	62,5%	26,2%	36,2%	
Тежко	N	1	31	32	
	%	6,3%	73,8%	55,2%	
Общо	N	16	42	58	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Не се установява статистическа значимост ($p > 0.05$) (Табл.47) между наличието на епилепсия и наличието на интелектуален дефицит поради малкия брой ($n=3$) в групата на пациенти без епилепсия, независимо от значимата разлика в процентно съотношение между пациентите с епилепсия и без интелектуален дефицит 25,9% ($n=14$) и тези с епилепсия и с наличие на различно по тежест УИ 74,1% ($n=41$).

Табл. 47. Корелация между наличието на епилепсия и на интелектуален дефицит при ТСК

Наличие на интелектуален дефицит/ УИ		Наличие на епилепсия		Общо	p
		Не	Да		
Не	N	2	14	16	0,303
	%	66,7%	25,9%	27,6%	
Да	N	1	41	42	
	%	33,3%	74,1%	72,4%	
Общо	N	3	55	58	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Подобно и на други проучвания установихме статистическа значимост между интелектуалния дефицит и наличие на мутация в TSC2 ($p < 0.05$) (Табл.48)

Табл. 48. Интелектуалния дефицит и наличие на мутация в TSC1 и TSC2 гените

Наличие на интелектуален дефицит		TSC1	TSC2	Общо	p
Не	N	6	2	8	0,034
	%	50,0%	11,1%	26,7%	
Да	N	6	16	22	
	%	50,0%	88,9%	73,3%	
Общо	N	12	18	30	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Не се установява статистическа значимост на големия брой хипопигментни петна като прогностичен фактор, определящ тежестта на клиничната изява ($p > 0.05$) (Табл.49)

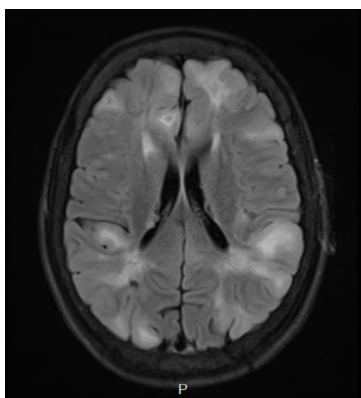
Табл.49. Кожни хипопигментни петна и тежестта на клиничната изява при ТСК

Обща оценка на тежестта на клиничното протичане		Множествени - 4 и повече		Общо	p
		Не	Да		
0	N	1	4	5	1,000
	%	10,0%	8,3%	8,6%	
1	N	4	17	21	
	%	40,0%	35,4%	36,2%	
2	N	5	27	32	
	%	50,0%	56,3%	55,2%	
Общо	N	10	48	58	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

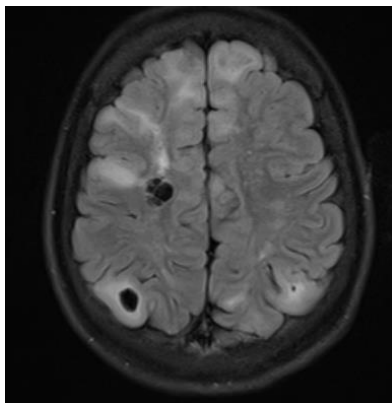
Установи се статистическа значимост ($p < 0.05$) (Табл.50) между **TSC2** мутация и множествените тубери (Фиг. 54, 55, 56), с което се придържаме към досега известните данни (280) .

Табл. 50. TSC2 мутация и множествените тубери при ТСК

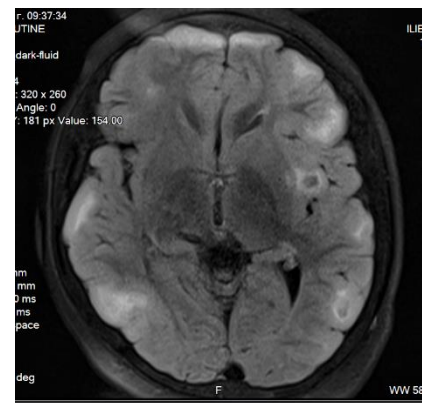
Множествени тубери		TSC1	TSC2	Общо	p
Не	N	10	4	14	0,002
	%	83,3%	22,2%	46,7%	
Да	N	2	14	16	
	%	16,7%	77,8%	53,3%	
Общо	N	12	18	30	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	



Фиг. 54



Фиг. 55

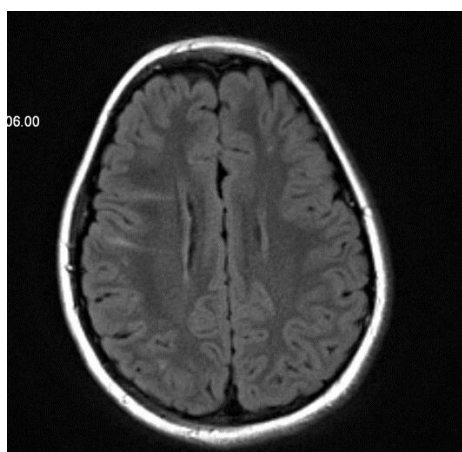


Фиг.56

Особен интерес представляват получените от нас данни при изследване и анализ на пациенти с *TSC1* мутация и установяване при тях в МРТ на *радиални миграционни линии (RMLs)* при 91,7%, като едновременно с това при същите се отчитат по-малобройни и с по-малки размери тубери. Установява се статистическа значимост с $p < 0.001$ (Табл.51, Фиг. 57)

Табл.51. Радиални миграционни линии и мутации в *TSC1* гените в сравнение с *TSC2* гените

Радиални миграционни линии		TSC1	TSC2	Общо	p
Не	N	1	17	18	<0,001
	%	8,3%	94,4%	60,0%	
Да	N	11	1	12	
	%	91,7%	5,6%	40,0%	
Общо	N	12	18	30	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

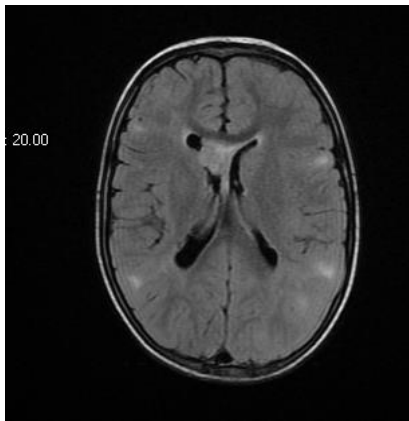


Фиг. 57. Типична МРТ на главен мозък при TSC1 мутация – нличие на RML и малък брой тубери с малки размери

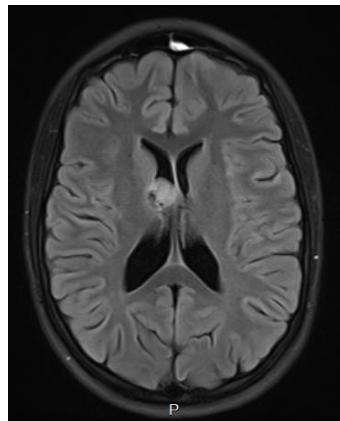
Установи се статистическа значимост ($p < 0.05$) и между TSC2 мутация и наличие на SEGA, с което също се придържахме към данните, публикувани до момента в TOSCA. (Табл.52, Фиг. 58 и 59)

Табл.52. Корелация между наличие на SEGA и мутации в TSC2 гена в сравнение с TSC2 гена

SEGA		TSC1	TSC2	Общо	p
Не	N	11	8	19	0,018
	%	91,7%	44,4%	63,3%	
Да	N	1	10	11	
	%	8,3%	55,6%	36,7%	
Общо	N	12	18	30	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	



Фиг.58



Фиг.59

Фиг. 58 и 59 Типична МРТ на главен мозък при TSC2 мутация с наличие на SEGA и тубери

Единични са публикациите, коментиращи строго мозъчните абнормности при TSC и взаимовръзката им с установената мутация. В публикация с преглед върху 64 деца на възраст от 1,4 до 17,9 г. се отбелязват повече на брой тубери, SEGAs, RMLs и SENs при мутация в TSC2 спрямо пациенти с TSC1 мутация.(280)

Van Eagheden et al., 2013 (376) публикува данни за анализ на 30 деца с МРТ данни за RML и с извод, че наличието им се свързва с по-ранна изява на епилептичния синдром, по-тежък дефицит в интелектуалното функциониране и по-често наличие на аутистичните феномени без да се коментира наличието на уточнен генетичен дефект. По отношение брой, големина, кистична трансформация и Ca отлагания нашите данни кореспондират с досега известните при TSC2, свързани с по-големия брой лезии и при тази мутация.

По отношение на получените от нас резултати, свързани с установяване на зависимост между мутация и **наличие на RMLs** се установи, че такива са налице почти изключително само **при пациенти с TSC1 мутация**, каквито съобщения в литературата засега липсват.

По отношение на наличието на AML ($p < 0.05$) и бъбречни кисти ($p < 0.05$) предимно при пациенти с TSC2 мутация също установихме статистическа значимост (**Табл.53 и 54**), а на **Фиг. 60, 61 и 62** са представени няколко от изследваните от наш пациенти с данни за TSC2 мутация и тежко бъбречно засягане . множество кисти и AML.

Табл.53. Корелация между честотата на AML и мутациите в TSC1 и TSC2 гените

AML		TSC1	TSC2	Общо	p
Не	N	11	7	18	0,007
	%	91,7%	38,9%	60,0%	

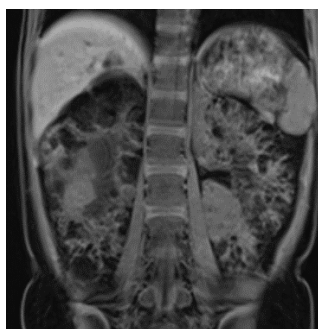
Да	N	1	11	12
	%	8,3%	61,1%	40,0%
Общо	N	12	18	30
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Табл.54. Корелация между наличието на бъбречни кисти при пациенти с мутации в TSC1 и TSC2 гените

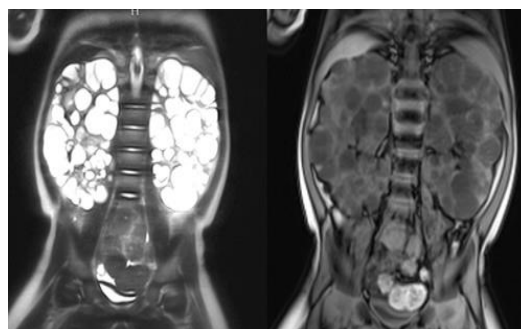
Бъбречни кисти		TSC1	TSC2	Общо	p
Не	N	12	10	22	0,010
	%	100,0%	55,6%	73,3%	
Да	N	0	8	8	
	%	0,0%	44,4%	26,7%	
Общо	N	12	18	30	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	



Фиг.60



Фиг.61



Фиг.62

На **Табл. 55** са представени обобщени данни за честотата на основните клинични белези при TSC при изследвания от нас контингент пациенти, в сравнение с база-данни TOSCA, както и още 2 големи проучвания. С „N“ е означен общият брой на изследваните в съответното проучване, а с „n“ – броя на пациентите с наличие на съответния белег. Стойността в % отразява честотата на клиничния признак у позитивните за него, като при част от проявите не са изследвани всички участници в групите.

Табл. 55. Сравнение на основните клинични и генетични белези между настоящата дисертация и данните от 3 големи проучвания.

	TOSCA(185) N=2093	Au et all.,2007(41) N=325	Dabora et all.,2001(90) N=224	Дисертационен труд – М.Колева N=58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<i>Мъже</i>	1009 (48,2%)	n.o.	n.o.	30 (51,7%)
<i>Жени</i>	1084 (51,8%)	n.o.	n.o.	28 (48,3%)
<i>Средна възраст при Д</i>	1(0-69)	10(0-64)	10(1-51)	4,74(0,8-16,00)
Кожни прояви				
➤ <i>XII>3</i>	1399 (66,8%)	286 (89,1%)	202 (92%)	48 (82,8%)
➤ <i>ЛА</i>	1199 (57,3%)	191 (60,1%)	155 (75%)	40 (69%)
➤ <i>УФ</i>	350 (16,7%)	72 (24,2%)	39 (18%)	10 (17%)
➤ <i>ШП</i>	573 (27,4%)	118 (38,9%)	100 (48%)	19 (33%)
Неврологични прояви				
➤ <i>Пристъпи</i>	1748 (83,5%)	243 (74,8%)	202 (93%)	55 (94,8%)
➤ <i>Фокални</i>	1169 (66,9%)	n.o	n.o.	22;30* (33%- 60%*)
➤ <i>Инфантилни спазми</i>	679 (38,8%)	52 (32,7%)	n.o.	17 (31%)
➤ <i>УИ</i>	451 (54,9%)	112 (46,5%)	102 (66%)	42 (72,4%)
➤ <i>SEN</i>	1636 (78,2%)	231 (83,4%)	177 (92%)	56 (96,5%)
➤ <i>SEGA</i>	510 (24,4%)	45 (18,0%)	23 (11%)	14 (24%)
➤ <i>Тубери>10</i>	1721 (82,2%)	220 (84%)	40 (51%)	34 (60,7%)
➤ <i>RML</i>	429 (20,5%)	9 (28,1%)	n.o.	13 (28%)
Бъбречно засягане				

➤ <i>Кисти</i>	477 (22,8%)	60 (24,8%)	87 (42%)	13 (22,4%)
➤ <i>AML</i>	987 (47,2%)	109 (46,6%)	113 (55%)	15 (26%)
Други				
➤ <i>Рабдомиоми</i>	717 (34,3%)	114 (46,2%)	100 (51%)	14 (24%)
Наследственост				
➤ <i>Фамилност</i>	290/п.о	68 (21%)	38 (17%)	14 (24,1%)
➤ <i>De novo</i>	п.о.	257 (79%)	186 (83%)	39 (67,2%)
➤ <i>Няма данни</i>	п.о	-	-	5 (8,6%)
Мутация				
➤ <i>Изследвани</i>	902 (43,1%)	325 (100%)	224 (100%)	31 (53,4%)
- <i>TSC1</i>	178 (19,7%)	55 (17%)	28 (12,5%)	12 (38,7%)
- <i>TSC2</i>	571 (63,3%)	163 (50%)	158 (70,6%)	18 (58,1%)
- <i>NMI</i>	125 (13,9%)	94 (29%)**	38 (16,9%)	1 (3,2%)
➤ <i>Неизследвани</i>	1191 (56,9%)	-	-	27 (46,6%)

Легенда: * - сумиран брой пациенти, респ. % при обединяване на ФП с КПП и АТА

** - сумарно % на TSC1, TSC2 и NMI \neq 100% поради наличие на 4% (n=13) пациенти с патогенни варианти в процес на потвърждаване към момента на изследването

п.о. – няма данни

Така разглеждани, нашите данни спрямо сравняваните, показват както редица сходства с данните от по-многочислени проучвания, така и някои особености. Липсва доминация на пациенти по белег „пол“ т.е. потвърждава се факта, че ТСК не засяга предилекционно един от двата пола.

Установяваме високи % стойности на всички от сравняваните кожни прояви, сходни с останалите. По отношение на неврологичното засягане се наблюдава и внашата група много висока честота на епилептичния синдром при сходно на известните досега разпределения между най-честите типове пристъпи – инфантилни спазми и фокални

пристъпи. Отчитаме висок процент на УИ, както и на SEN, и сходен на останалите източници % за пациенти с налични SEGA. По отношение на наличието на тубери и RML нашите данни също показват сходни стойности.

AML в изследваната от нас група са почни два пъти по-редки, което има своето обяснение с обстоятелството, че тези лезии са по-характерни с напредване на възрастта, а изследвания от нас контингент пациенти е в детска възраст.

Честотата на сърдечните рабдомиоми е най-ниска в изследваната от нас група пациенти, като липсват такива, при които те да са отчетени още пренатално.

По отношение на съотношението между фамилни и de novo случаи нашия контингент се отличава с по-голям брой фамилни случаи. Също за разлика от досега провежданите проучвания, в настоящото се отчита значителна разлика в процентната стойност на TSC1 и TSC2- висок процент на пациенти с по-благоприятната мутация, и респ. по-нисък на тези с мутацията, обуславяща по-тежък фенотип. Друга особеност е изключително niskият процент на NMI – едва 3,2% (n=1), при средна стойност 10-15 и дори до 20%. Това показва изключително правилно подбрани и клинично потвърдени пациенти с TСК, а също и високата успеваемост на проведените генетични изследвания.

ИЗВОДИ за проучването при TСК:

TСК е АД заболяване, характеризиращо се със значима клинична и генетична хетерогенност. За пръв път в България се представя и анализира толкова голяма група от пациенти (n=58), като нашите данни показват значимо сходство с досега публикуваните. Независимо, че при някои сравнявани параметри не се постига статистическа значимост, от математическа гледна точка данните са убедителни, а именно: липсва сигурна предилекция на засягане по отношение на пол, както и връзка на големия брой хипопигментин петна (основен диагностичен критерий) с тежестта на клиничната картина. Установява се много висока честота на пациентите с епилепсия и различни невропсихиатрични симптоми, с превес у пациентите с TSC2 мутация, за която всички провеждани досега генотип-фенотипни анализи потвърждават, че се асоциира със значимо по-тежък фенотип, спрямо мутация в TSC1. 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 редица други прояви на заболяването – тубери, бъбречни кисти и AML, SEGA, като обикновено всички тези прояви определят и

поставяне на по-ранна диагноза, от което зависи и последващия правилен терапевтичен подход. От друга страна пациентите с TSC1 мутации са с по-благоприятен ход на заболяването и по-лека фенотипна изява.

В нашето изследване освен детайлен анализ на клиничната симптоматика и хода и тежестта на заболяването бяха установени и **общо 6 нови мутации – 2 в TSC1 и 4 в TSC2 гена**. Също така интерес представляват нашите резултати по отношение на МРТ находките във връзка с наличието на радиални миграционни линии строго доминантно у пациентите с TSC1 мутации /както и при изследвани родители при фамилните случаи, когато същите са били наалиични/, каквито доклади в литературата до този момент липсват. Отчита се много добър ефект – намаляване на размерите на SEGA и AML, от провежданото лечение с еверолимус при всички 10 пациента, като ефекта е по-значим при по-дълго приложение. Пациентите на това лечение са редовно проследявани с необходимите лабораторни изследвания и контролни МРТ на главен мозък и абдомен, според приетия в България Консенсус за ТСК(18).

4.2 НЕВРОФИБРОМАТОЗА тип I - РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

4.2.1 ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ И КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.2.1.1 Епидемиологични данни

Изследването ни обхваща 40 деца от 37 несвързани помежду си фамилии. При 3 от фамилиите сме изследвали и второ дете в семейството с данни за НФ1. Момчетата в групата са 17 (42,5%) със средна възраст при диагностициране 6,48г. , а момчетата – 23 (57,5%), със средна възраст при поставяне на диагнозата 5,29г. (**Табл.56, 57**). Диагнозата е поставена преди 2 г.възраст при едва 6 от пациентите (15%) (**Табл.58**).

Табл. 56. Разпределение на пациентите по пол

Пол	N	%
Момчета	17	42,5
Момчета	23	57,5
Общо	40	100,0

Табл. 57. Разпределение на пациентите по пол при диагностициране на НФ 1

Пол	N	Възраст при диагностициране			
		Mean	SD	Min	Max
Момичета	17	6,48	4,83	1,16	17,00
Момчета	23	5,29	4,08	0,66	16,50
Общо	40	5,80	4,40	0,66	17,00

Табл. 58. Възраст при диагностициране на НФ1

Възраст при Диагностициране Под 2 год	N	%
Не	34	85,0
Да	6	15,0
Общо	40	100,0

От представените общо 40 пациенти налачие на фамилност т.е. засегнат член на семейството се установява при 21 от децата (**Табл.59**), като мутацията е унаследена от майка или баба (т.е. от женския пол) в 81% (n=17), а от баща или дядо в 19% (n=4) (**Табл.60**)

Табл.59. Фамилност при НФ 1

Фамилност	N	%
Не	19	47,5
Да	21	52,5
Общо	40	100,0

Табл.60. Унаследяване при НФ 1

Унаследяване от	N	%
от майка/баба	17	81,0
баща, дядо	4	19,0
Общо	21	100,0

4.2.1.2 Клинични данни

НФ 1 се характеризира с изключителна клинична вариабилност както при отделните пациенти с de novo мутации, така дори и у членове на фамилии с установено

носителство на една и съща мутация. Освен това локализацията в гена, типа мутация и антиципацията като феномен на усложнена клинична картина при следващото поколение са също фактори, определящи тежестта на изява на симптомите. Върху клиничната изява със сигурност влияние оказват и редица епигенетични и стохастични фактори, с което до известна степен би могло да се обясни липсата на катерогични генотип-фенотипни корелации, независимо, че от генетична гледна точка са известни условията, които в най-голяма степен биха определили по-тежка форма на заболяването. При НФ, също както и при ТСК някои от клиничните симптоми са също време зависими, т.е. с изява в определена възраст.

В изследвана от нас група пациенти в различни възрасти установихме наличие на повече от 6 от типичните CAL петна у 97,5% (n=39) (Табл.61) и кожни неврофиброми самостоятелно или при наличие и на плексиформени неврофиброми при 22,5% т.е. при n=9 (Табл.62) . Само при едно от децата към момента на диагностицирането са били налични по-малко от 6 петна, но с множество други прояви на заболяването. Поне при 3 от децата са установени и плексиформени неврофиброми с локализация по гръбвочно-мозъчните коренчета.

Табл.61. Честота на café-au-lait петната при пациентите с НФ1

≥6 cafe-au-lait	N	%
Не	1	2,5
Да	39	97,5
Общо	40	100,0

Табл. 62. Честота на кожните фиброми при пациентите с НФ1

Кожни фиброми/плексиформени	N	%
Не	31	77,5
Да	9	22,5
Общо	40	100,0

С наличие на епилепсия са 27,5% т.е. n=11(Табл.63), а с изява на единствен гърч, но при Т, поради което е отчетен само като единичен фебрилен гърч, без последващи данни за епилепсия е едно дете.

Табл.63. Честота на епилепсията при пациентите с НФ1

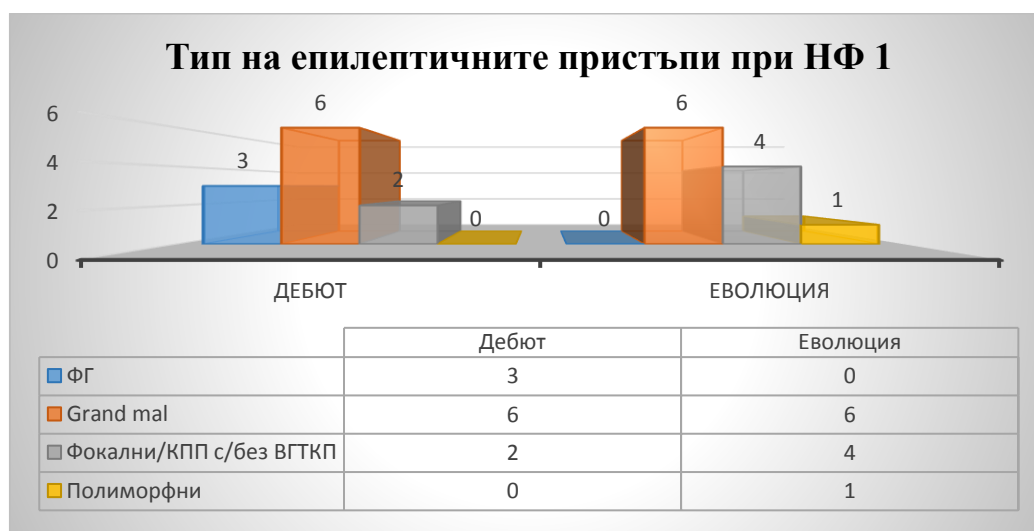
Наличие на епилепсия	N	%
Не	29	72,5
Да	11	27,5
Общо	40	100,0

Дебют на епилептичните пристъпите преди 2 г. възраст отчетохме при 45,5% или n=5, а при останалите 6 деца или 54,5% пристъпите са с начало след 2 г възраст (**Табл.64**)

Табл.64. Честота на дебюта на епилептичните пристъпи във възрастта под 2г

Дебют на епилептичните пристъпи преди 2 г възраст	N	%
Не	6	54.5%
Да	5	45,5%
Общо	11	100,0

На **Фиг. 63** е представено разпределението на епилептичните пристъпите по вид при дебюта на заболяването, както и разпределението им в хода на еволюцията на епилептичния синдром.



Фиг. 63

С добър контрол на пристъпите са 45,5%, а при останалите се отчита трудно повлияване (**Табл.65**).

Табл.65. Съотношение на пациентите с НФ 1 с и без постигнат контрол върху пристъпите

Добър контрол/без пристъпи	N	%
Не	6	54,5%
Да	5	45,5%
Общо	11	100,0

С наличие на различна по степен умствена изостаналост са 22,5% (n=9), а с граничен интелект 17,5% (n=7) (**Табл.66** и **Табл.67**)

Табл.66. Честота на граничния интелект при пациентите с НФ1

Граничен интелект	N	%
Не	33	82,5
Да	7	17,5
Общо	40	100,0

Табл.67. Честота на умствената изостаналост при пациентите с НФ1

Наличие на УИ	N	%
Не	31	77,5
Да	9	22,5
Общо	40	100,0

От децата с УИ се установяват по равен дял – 10% с лека и с тежка УИ, т.е. по 4 деца, а едно и с данни за умерено изоставане (**Табл.68**). С аутистично поведение и едно от децата (**Табл.69**) с хипеактивност – 12 деца (**Табл.70**), а с различни говорни нарушения – предимно в експресивната реч и дефектно звукопроизношение – общо 15 деца (**Табл.71**)

Табл.68. Честота и тежест на умствената изостаналост (УИ) при пациентите с НФ1

Наличие на УИ	N	%
Не	31	77,5
Лека	4	10,0
Умерена	1	2,5
Тежка	4	10,0
Общо	40	100,0

Табл.69. Честота на пациентите с НФ1 с проява на аутистични елементи в поведението

Аутистични елементи	N	%
Не	39	97,5
Да	1	2,5
Общо	40	100,0

Табл.70. Честота на хиперактивното поведение при пациентите с НФ1

Хиперактивност	N	%
Не	28	70,0
Да	12	30,0
Общо	40	100,0

Табл.71. Честота на говорните нарушения при пациентите с НФ1

Говорни нарушения	N	%
Не	25	62,5
Да	15	37,5
Общо	40	100,0

С данни за оптични глиоми са 30% или n=12 от изследваните. (Табл.72)

Табл.72. Честота на оптичните глиоми при пациентите с НФ1

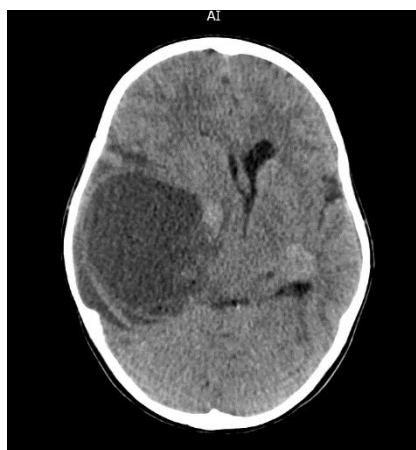
Оптичен глиом/и	N	%
Не	28	70,0
Да	12	30,0
Общо	40	100,0

С данни за други туморни формации (Ту) – най-често в областта на главата – мозъчни или подкожни – са 25% или n=10. Известна е повишената склонност към туморогенеза при това заболяване. (Табл.73) На Фиг.64 е представен МРТ на дете с по-хиперактивно поведение и говорна задръжка, но без какъвто и да било двигателен дефицит и с единствен латерализиран в леви крайнии епилептичен пристъп, наложил

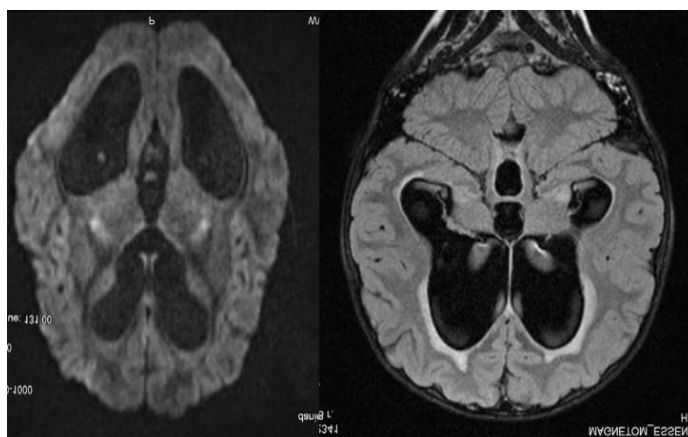
провеждане на невроизобразяване. Наблюдавахме и случай на дете с изходно нормално ранно двигателно и интелектуално развитие, недиагностицирано за НФ1 независимо от големия брой CAL петна и с бърза прогресия до значима вътрешна хидроцефалия и в резултат на акведуктална стеноза и Ту със съответната локализация. Независимо от поставената ВПА и краткотрайния ефект, детето е с прогресиращо влошаване и напредване на хидроцефалията, в кома и децереберация – **Фиг. 65**.

Табл.73 Честота на наличие на туморни формации при пациентите с НФ1

Ту формация	N	%
Не	30	75,0
Да	10	25,0
Общо	40	100,0



Фиг. 64. Голям интракраниален тумор у 3-годишно дете с NF1 при наличие и на NBOs



Фиг. 65. Бързо прогресираща хидроцефалия и NBOs у дете с множество CAL, но недиагностицирано с NF1 до момента на влошаване на НС

Макроцефалията е също нередка находка при НФ1, като при нашите пациенти такава установихме при 25% или n=10. (**Табл.74**)

Табл.74. Честота на макроцефалията при пациентите с НФ1

Макроцефалия	N	%
Не	30	75,0
Да	10	25,0

Общо	40	100,0
------	----	-------

С главоболие – предимно от тензионен тип са 30% от изследваните. (Табл.75)

Табл.75. Честота на тензионното главоболие при пациентите с НФ1

Главоболие	N	%
Не	28	70,0
Да	12	30,0
Общо	40	100,0

Само при едно дете се установиха завишени стойности на артериалното налягане (АН), налагащи при това момиче и антихипертензивна терапия. (Табл.76)

Табл.76. Честота на повишеното АН при пациентите с НФ1

Повишено АН	N	%
Не	39	97,5
Да	1	2,5
Общо	40	100,0

Сколиоза се установи у 20% от нашите пациенти, като при поне 3 от тях се е наложила оперативна корекция поради сравнително бързата и прогресия и влошаване на качество на живот и риск за виталните функции. (Табл.77)

Табл.77. Честота на сколиозата при пациентите с НФ1

Сколиоза	N	%
Не	32	80,0
Да	8	20,0
Общо	40	100,0

С данни за закъсняващо или изпреварващо съответните възрастови норми развитие са 20% от децата – n=8, като при повечето от тях това нарушение е свързано и с по-нисък или по-висок за възрастта ръст (Табл.78)

Табл.78. Честота на пубертетните нарушения при пациентите с НФ1

Пубертетни нарушения(ръст, полово развитие)	N	%
Не	32	80,0
Да	8	20,0
Общо	40	100,0

Независимо, че са патогномоничен белег, нодули на Lish са видими по-добре при светлооки хора. В нашата популация не сме намерили такива пациенти. (Табл.79)

Табл.79. Честота на нодулите на Lish при пациентите с НФ1

Нодули на Lish	N	%
Не	40	100,0
Да	0	0,0
Общо	40	100,0

Невроизобразяващо изследване - МРТ на главен мозък, е проведено при 70% от пациентите (Табл.80) с оглед установяване на типичните за детската възраст NBOs, както и за уточняване наличие или липса на оптични глиоми или други мозъчни тумори.

Табл.80. Честота на проведените МРТ на главен мозък при пациентите с НФ1

Проведена МРТ на главен мозък	N	%
Не	12	30,0
Да	28	70,0
Общо	40	100,0

NBOs са установени при 85,7% у изследваните, което потвърждава високата им честота в детска възраст (Табл.81). Обсъждано е да бъдат добавени към диагностичните критерии, но на този етап те не са част от тях.

Табл.81. Честота на NBOs при пациентите с НФ1

NBOs	N	%
Не	4	14,3
Да	24	85,7
Общо	28	100,0

С неблагоприятен ход на заболяването са 15% или n= 6 от нашите пациенти, предимно за сметка на онези от тях с установени мозъчни Ту формации или тежък и трудно контролиран епилептичен синдром. С леко клинично протичане са n=12 или 30% - такива с предимно кожно засягане като единствена манифестация и без съществени други симптоми или отклонения в соматичния или неврологичен статус. При 55% или n=22 от пациентите е налице по-усложнен ход с известни когнитивни или обучителни нарушения свързани и нерядко с УИ, наличие на епилептични пристъпи, оптичен глиом, пубертетни нарушения и др. (Табл.82).

Табл.82. Обща оценка на тежестта на клиничното протичане

Обща оценка на тежестта на клиничното протичане	N	%
Леко	12	30,0
Умерно	22	55,0
Тежко	6	15,0
Общо	40	100,0

4.2.2. ГЕНЕТИКА

От анализираната група пациенти (n=40) генетично изследване има при 37,5% (n=15)(Табл.83, Табл. 85). На Табл.84 е показана честотата на мутациите, установени при изследваните деца – най-много (n=5) са делециите – 33,%, следвани от равен брой (n=3) splice site и nonsense – по 20% и missense - 26,7% (n=4) (Фиг.66, 67). По литературни данни разпределението на мутации в *NF1* гена е както следва: 5-10% от случаите са големи делеции, а 85-90% са точкови мутации включващи *missense*, *nonsense*, *splice site* и *frameshift* мутации (108, 112, 140, 330, 390).

Табл.83. Честота на пациентите с уточнена генетична мутация в *NF1* гена

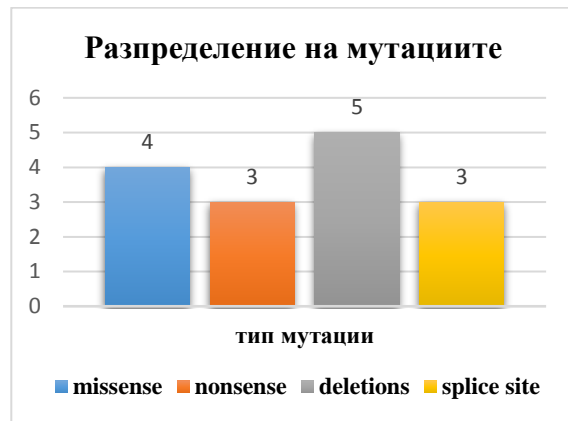
Уточнен ген	N	%
Не	25	62,5
Да	15	37,5
Общо	40	100,0

Табл.84. Разпределение на мутациите по тип у пациентите с генетично изследване

Тип мутация	N	%
nonsense	3	20
missense	4	26,7
del	5	33,3
splice	3	20
Общо	15	100,0

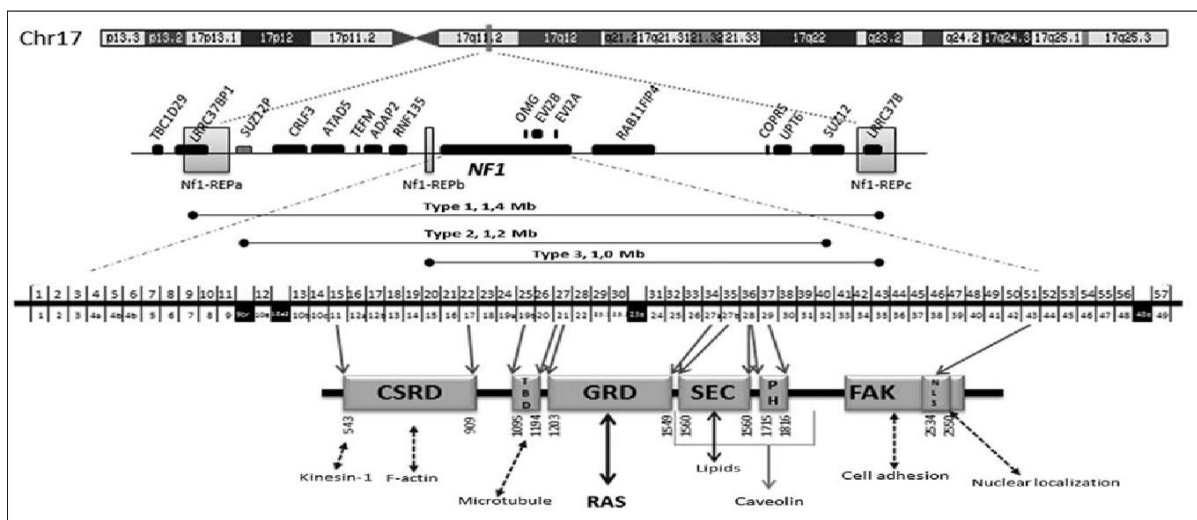


Фиг. 66. Генетична верификация



Фиг.67. Разпределение на мутациите по тип

Връзката между тежестта на фенотипната изява и типа мутация винаги е представлявала интерес за дискусия. И при NF гена (Фиг.68) обаче наличието на обособени райони с по-важна функция следва да се има предвид при това обсъждане, а именно, че не само типа мутация е от значение, но и това в кой домен/екзон/интрон попада. Към тези данни следва да се добави и ефекта на антиципация, който допълнително би могъл да доведе до изява на по-тежък фенотип.



Фиг.68 Структура на NF1 ген

На **Табл. 85** са подробно представени пациентите с проведени генетични изследвания, описани с Анамнеза и уточнена мутация. В хода на изследванията освен известни мутации беше установена и **нова**, неописвана досега в световните бази данни **splice site мутация – c.2990+2T>G (15,140)**.

Табл.85. Резултати от проведените генетични изследвания при 15 от пациентите с НФ1. С **червено** са отбелязани новите мутации.

пациент	клиника	екзон/интрон NF ген	мутация	тип мутация
1	café-au-lait петна; макроцефалия; глиом на десен оптичен нерв и НСО; граничен към лек инт. дефицит; брат на П2	Екзон 17	c.1885G>A, p.Gly629Arg	missense
2	café-au-lait петна; макроцефалия; НСО; хиперактивен - брат на П1	Екзон 17	c.1885G>A, p.Gly629Arg	missense
3	гърчове и изоставане от кърмачески период; café-au-lait петна; алалия, фармакорезистентна епилепсия; НСО и глиом на ляв оптикус; тежка УИ	Екзон 21	c.2540T>C, p.Leu847Pro	missense
4	café-au-lait петна; глиом на десен оптичен нерв; често тензионно главоболие; лумбален плексиформен неврофибром и сколиоза; нормален интелект	Екзон 38	c.5270T>A, p.Val1757Asp	missense
5	café-au-lait петна; епилепсия с ГТКП, нормален интелект	Екзон 16	c.1756_1759delACTA, p.Thr586Valfs*17	frame shift deletion
6	café-au-lait петна; торако-лумбална сколиоза с плексиформен неврофибром и НСО; нормален интелект	Екзон 5	c.574C>T, p.Arg192*	nonsnce
7	café-au-lait петна; епилепсия с абсанси и ГТКП; мигрена; нормален интелект	Екзон 8	c.823_827delATCTT, p.Leu276ValfsTer14	deletion
8	café-au-lait петна; лека говорна задръжка; НСО и суспектни глиоми на двата очни нерва	Интрон 22	c.2990+2T>G (new)	splice-site
9	café-au-lait петна, лека УИ; мигренозно главоболие; конвергентен страбизъм; НСО	Интрон 22	c.2990+2T>G (new)	splice-site
10	café-au-lait петна и подкожни фибромчета; макроцефалия; сколиоза; тензионно главоболие и арт хипертония; нормален интелект; НСО	Екзон 28	c.3721C>T, p. Arg1241*	nonsnse
11	café-au-lait петна; макроцефалия; говорна задръжка; глиоми на двата оптични нерва; лека УИ с по-хиперактивно и невротично поведение; симпт епилепсия с КПП при Ту церебри и НСО	Екзон 26	c.3456_3459delACTC, p.Leu1153Metfs*4	frame shift deletion
12	café-au-lait петна; нормален интелект	Интрон 45	c.6820-3A>G	splice-site
13	café-au-lait петна; изоставащо говорно развитие, хиперактивно поведение с аут. елементи; рецидивирац миксом на нервните обвивки; НСО	Екзон 40	c.5902C>T, p.Arg1968*	nonsnse
14	café-au-lait петна; сколиоза; оптичен глиом; НСО; нормален интелект	Екзон 9	c.906_908delTCT; p.Ser302_Leu303 delins Arg	deletion /indel
15	café-au-lait петна; фиброми; оптичен глиом; НСО; говорна задръжка	Екзон 5	c.494delC; p.Thr165MetfsTer13	deletion

Пример за казаното е един от нашите пациенти (**Фиг.69**) с изява на необичайно тежък фенотип – ранен епилептичен синдром, значимо умствено изоставане, множество CAL

петна, глиом на оптичния нерв. Пациента има майка с НФ1 с изразена кожна форма (**Фиг.70**), особено след бременността си, т.е. тежкия фенотип би могъл да се обсъжда като свързан с наследствеността и то по майчина линия, за което някои автори съобщават също като фактор. От друга страна уточнената в този фамилен случай мутация е missense (т.е. с очаквано по лек фенотип), но тя засяга Екзон 21 който попада в един от двата много важни домена на неврофибромин, а именно **GRD домена**, обхващащ 21-27 екзон. Другият, също много важен в структурно и функционално отношение е **CSRD домена**, кодиран от 11 до 17 екзон. В него попадат 2 от нашите пациенти, които са братя, с наличие също на missense мутация в екзон 17, но с по лека фенотипна изява (**Фиг.69**).



Фиг. 69



Фиг.70

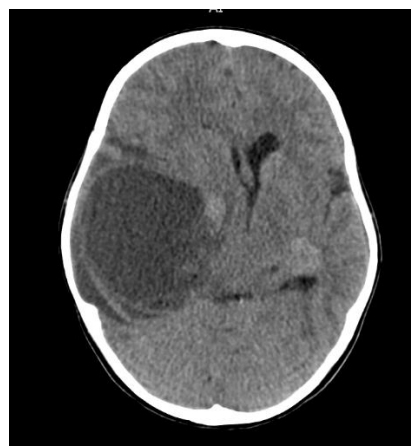
Също с изява на необичайно тежък фенотип е момиче на 3г възраст с frameshift deletion в Екзон 26, т.е. **отново в GRD домена** на НФ гена. Момичето е с множество CAL петна (**Фиг.71**), изоставащо интелектуално развитие и към настоящия момент – на възраст бг. Детето беше диагностицирано генетично към 3 год възраст и сащо тогава, поради единствен дълъг, латерализиран в леви крайници епилептичен припадък със следова пареза се проведе КТ на главен мозък с данни за Ту формация в дясно темпорално с размери 72/69мм (**Фиг.73**), както и се визуализираха двустранни глиоми на оптичните нерви (**Фиг.72**).



Фиг.71

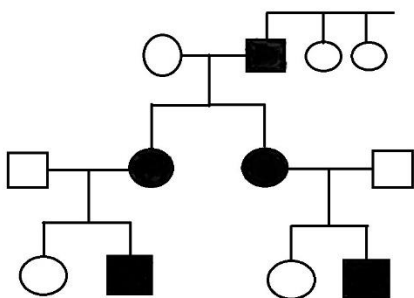


Фиг.72

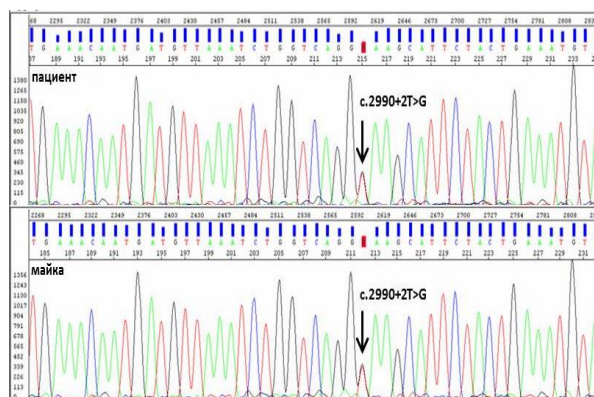


Фиг.73

С изключение на една мутация, установена в семейство с множество засегнати членове, всички останали пациенти са носители на известни, описвани досега мутации. Мутацията *c.2990+2T>G* е нова, неописвана досега в базите данни (15,140). Засегната е голяма фамилия с презентация в 3 поколения (Фиг.74), като клиничната изява е съществена при второ и трето поколение засегнати. За засегнатия от първо поколение се знае, че е имал множество café-au-lait петна, както и две сестри, за които нямаме данни за носителство. Във второ поколение са засегнати двете дъщери, с предимно кожна манифестация – множество café-au-lait петна и значимо нарастване на брой и размери на кожните фиброми. При една от засегнатите има и установени т.нар. Тарлови кисти (асоциирани и с НФ) (Фиг.79) със сакрална локализация, докато при другата засегната освен кожните прояви е налице и значима сколиоза (Фиг.78), но без да са установени плексиформени неврофиброми като причина за нея. И двете сестри имат по една здрава дъщеря и по един болен син – съответно на 12г (Фиг.76) и на 3г (Фиг.77). Изявата и при двамата е свързана с множество café-au-lait петна, малобройни кожни фиброми, отчетено лекостепенно умствено изоставане и наличие и при двамата на типичните за детска възраст NBOs (Фиг. 80, 81 и 82) Сенвенционният анализ е представен на Фиг.75.



Фиг.74



Фиг.75



Фиг. 76



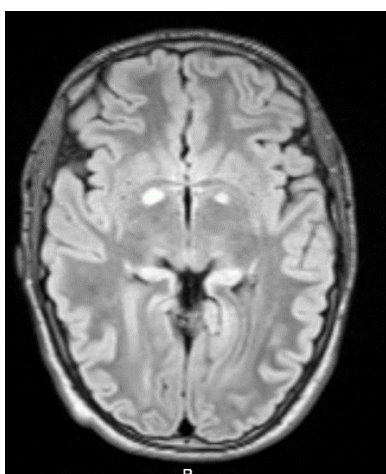
Фиг.77



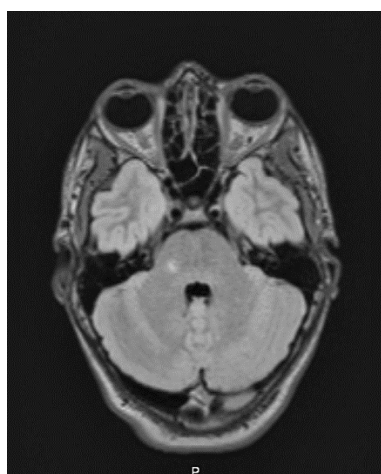
Фиг.78



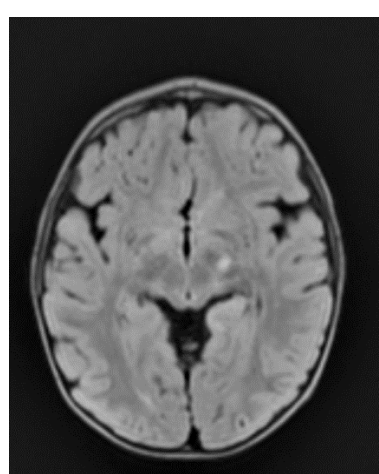
Фиг.79



Фиг.80



Фиг.81



Фиг.82

Към момента в двете основни бази данни LOVD (Leiden Open Variant Database) и HGMD (Human Gene Mutation Database) са описани близо 2800 мутации в NF1 гена, както и още над 6000 възможно патогенни варианта, което е свързано с изключителната мутагенност на този ген.

Опитите за установяване на категорични генотип-фенотипни корелации са без съществен успех, поради изключителна клинична вариабилност не само между несвързани индивиди, но и сред засегнатите индивиди в рамките на едно семейство, а дори и в рамките на един човек с NF1 през различни периоди от живота. Установени са само няколко ясни корелации между конкретни патогенни алели на NF1 и последователни клинични фенотипове :

- Делецията целия ген на NF1 е свързана с голям брой и ранно появяване на кожни неврофиброми, по-чести и по-тежки когнитивни нарушения, соматичен свръхрастеж, големи ръце и крака и дисморфични черти на лицето(238,289).

- 3-bp in-frame делециите на екзон 17 (с.2970-2972 delAAT) (номенклатура на NF Consortium; екзон 22 от номенклатурата на NCBI) са свързани с типични пигментни характеристики на NF1, но без кожни или повърхностни плексиформни неврофиброми [Uradhyaya et al 2007].
- Missense мутации, засягащи NF1 кодон Arg1809 в екзон 29 (номенклатура на NF Consortium; екзон 38 от номенклатурата на NCBI), е свързан с множество CAL, обучителни затруднения, нисък ръст и белодробна стеноза, но с липса на кожни неврофиброми или клинично очевидни плексиформни неврофиброми (298).
- Има единични съобщения за корелация между някои типове мутации и по-висок рист за рак на гърдата, но с коментар, че е нужно и проспективно изследване(388)
- Hutter et al. 2016 съобщават, че липсва корелация между НФ мутации и оптични глиоми

В наскоро публикувано проучване на Barrea et al. (146), обхващащо група от 52 деца от 45 фамилии се дискутира липсата на конкретни генотип-фенотипни корелации.

Изключителната клинична вариабилност на NF1 предполага, че случайните събития са важни при определянето на фенотипа на засегнатите индивиди. Доказателство в подкрепа на това тълкуване се предоставя от появата на придобити варианти на т.нар "second hit" или загуба на хетерозиготност в локуса на NF1 при някои неврофиброми, злокачествени тумори на периферната нервна обвивка, феохромоцитомы, астроцитомы, стомашно-чревни стромални тумори, миелоидни злокачествени заболявания, мандибуларни гигантоклетъчни грануломи и гломусни тумори от пациенти с NF1.

От всичко изброено по-горе изглежда, че клиничната хетерогенност на NF1 е резултат от комбинация от генетични, негенетични и стохастични фактори. Такава сложност и разнообразието от конституционални патогенни варианти на NF1, които се срещат при това заболяване, ще продължат да затрудняват генотип-фенотипа.

4.2.3. ДИАГНОСТИЦИРАНЕ

НФ1 е заболяване с вариабилна експресивност. В детска възраст обичайно деагнозата се поставя на база на множеството CAL петна, обичайно преди 8г възраст, нерядко и още в

първата година от живота. Има и редица случаи, при които или тя бива пропускана и типичните хиперпигментации приемани само като козметичен дефект, или петната са малобройни и липсват други видими белези. При наличие на фамиленост обикновено е лесна, но при de novo пациентите може да се окаже и по-трудна. Диагнозата при НФ1 най-често се поставя на база на клиничните белези, но при някои случаи генетичното изследване е наложително. Провеждане на МРТ на главен мозък за търсене на оптични глиоми и NBOs е също с висока диагностична стойност.

При един от нашите пациенти клинично диагнозата беше поставена при наличие на множество хиперпигментни петна и рецидивираща Ту формация окципитално. Поради семейни причини се наложи провеждане на генетично изследване за верифициране на диагнозата, но докато то се изработваше се представи проведен МРТ на главен мозък с данни за NBOs, което потвърди диагнозата още преди генетичните резултати. При друга пациентка, трето поколение носител на заболяването диагнозата беше поставена при случаен преглед на бабата-носител. Оказа се, че нейните дъщеря и внучка са също с множество CAL петна, в резултат на което се проведе генетично изследване, подвърждаващо наличие на мутация в НФ гена.

Всичко гореизложено показва важността както на клиничната симптоматика и обстояния соматичен и неврологиче статус, така и на осъществяване на подробни невроизобразяващи и при възможност генетични изследвания.

4.2.4 ЛЕЧЕНИЕ

НФ 1 е генетично обусловено заболяване и на този етап липсва специфично лечение. Провежда се симптоматично, съобразено с възрастта и клиничните прояви у всеки пациент терапевтично поведение:

- ✓ Лечение на епилептичните пристъпи с правилно подбрани и дозирани спрямо възраст, пол, телесно тегло и тип пристъпи антиконвулсанти.
- ✓ При наличие на УИ и/или обучителни и поведенчески проблеми се налага специализирана терапия и поодкрепа
- ✓ Логопедични заничания при говорни нарушения
- ✓ Консултации с офталмолог /оптични глиоми/ , ендокринолог /пубертетни отклонения/, ортопед /костни аномалии, сколиоза/ според необходимостта
- ✓ Редовно МРТ проследяване при наличие на оптични глиоми или NBOs

- ✓ Дерматолог и/или хирург при нарастване на неврофибромите и преценка необходимостта от отстраняване на рискови или създаващи дискомфорт.

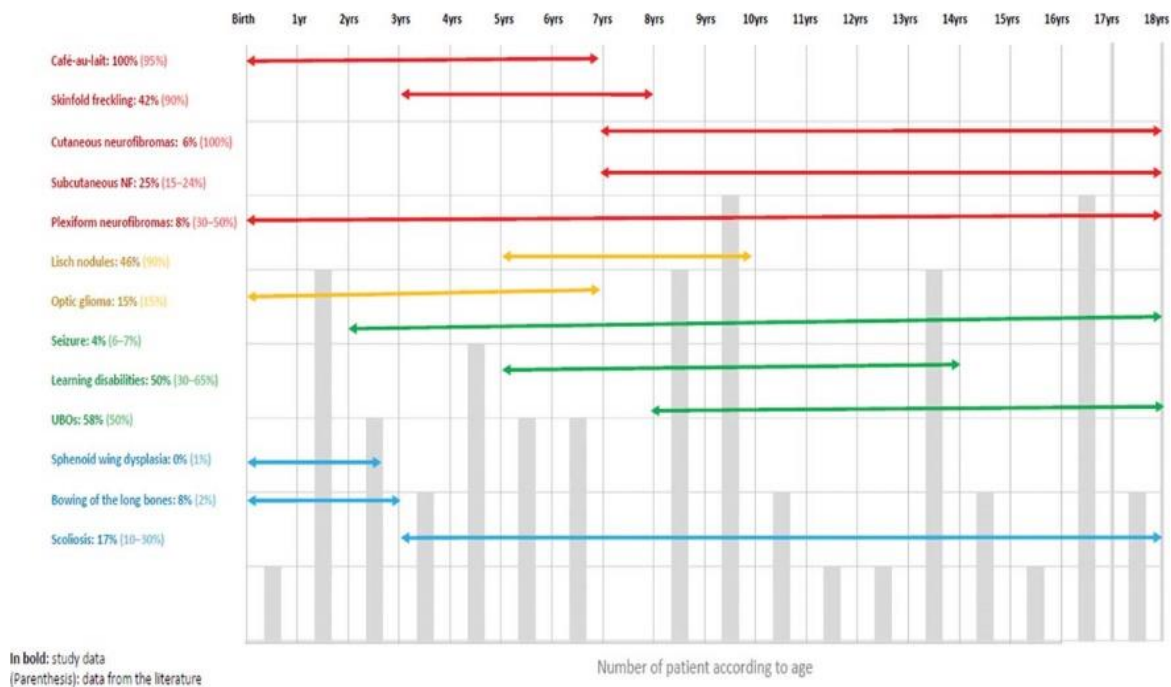
През 2006 г. в САЩ е създаден Neurofibromatosis Clinical Trial Consortium (NFCTC) в резултат на което има вече завършени множество проучвания за деца и възрастни с неврофиброматоза тип 1 и плексиформни неврофиброми, неврокогнитивни нарушения, нискостепенни глиоми и злокачествени тумори на периферната нервна обвивка

- ❖ Плексиформни неврофиброми – проучвания са провеждани с mTor – киназен инхибитор – сиролимус; MEK – инхибитор; ranibizumab; multiple receptor tyrosine inhibitor – cabozantinib; обсъжда се проучване и с imatinib mesylate; завършени проучвания с topical diclofenac и topical imiquimod – очакват се резултати
- ❖ Неврокогнитивни проблеми – опити с ловастатин не са показали ефикасност; обсъждат се опити с метилфенидат; завършило е проучване с lamotrigine – очакват се резултати
- ❖ Нискостепенни глиоми – лечението е проблематично – радио/лъчелечение са възможно ефективни, но с висок риск от потенциране на карциногенеза и зрителни нарушения; химиотерапия с карбоплатина винкрестин е също със значими НЛР; има опити със sirolimus и MEK-inhibitors.

В редица други университетски клинични центрове са провеждани и продължават редица проучвания, предимно с медикаменти от групата на тирозин киназните инхибитори clinicaltrials.gov (CTRg)

4.2.5. КЛИНИКО – ГЕНЕТИЧНИ КОРЕЛАЦИИ И ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

НФ 1 се отличава със значителна вариабилност и хетерогенност по отношение на клиничната изява и тежестта на протичане, като са установени и редица възрастово специфични особености. На **Фиг. 83** Barrea et al. е представено обобщение на данните от досегашни анализи по отношение на честотата и възрастовата изява на клиничните симптоми при НФ1.



Фиг. 83 Характерно възрастово разпределение на клиничните симптоми при НФ 1

Множество са публикациите, охарактеризиращи фенотипните изяви, като се прави и опит за установяване на връзката им с дадена генетична мутация.

По отношение на основните симптоми на заболяването нашите данни са сходни с досега публикуваните (103,120). Разпределението по пол е приблизително равно т.е. липсват данни за предилекционно засягане на пол: момичета:момчета=17:23. Възрастта на диагностициране варира в широки граници и за двата пола - от 0,66г до 17г. Фамилните случаи и тези с de novo мутации са също близко до приетите около 50% при двата типа унаследяване.

Кожните промени – CAL петна (около 94% от децата) и кожните неврофиброми и плексиформени неврофиброми също показват честота, сходна на досега докладваната. Важно е да се отбележи значително малобройното количество неврофиброми в детска възраст, увеличаващо се с времето и особено у жени след бременност(326).

Оптичните глиоми обикновено се явяват във възрастта до около 6г и имат склонност с времето да involюират – около 20% от децата и едва около 5% от възрастните имат такива находки (222,263,345). В нашата популация 30% или n=12 деца са с данни за оптични глиоми, като при 2 от децата те са двустранни.

Според Pride & North et al. (306) и Lehtonen et al 2013 (212) повечето от пациентите са с нормален интелект, но 50%-80% от децата са с различни обучителни затруднения и

поведенчески прояви. Нашите данни показват около 30-37% поведенчески и когнитивни нарушения и 22,5% наличие на различна по степен УИ.

Епилептични пристъпи също се срещат с по-голяма честота у пациентите с НФ спрямо общата популация, като в нашето изследване те са 27,5% или n=11. Основен тип пристъпи са фокалните и ГТКП, подобно да докладваното от Hsieh et al (160), Ostendorf et al. (279).

След оптичните глиоми другите най-чести Ту формации са церебралните глиоми, както и неврофибромите на гръбначномозъчните коренчета (57, 129, 285, 302) Общо 25% или n=10 от нашите пациенти имат други тумори, различни от оптичните глиоми. При две от тях се касае за плексиформен неврофибром на гръбначномозъчни коренчета, при едно дете е хистологично верифициран пилоцитен астроцитом, а при друго – рецидивиращ миксом. При останалите липсват данни за хистологичните варианти, но са най-вероятни глиоми. Известен е факта, че лъчелечението повишава риска за нова туморогенеза.

Освен оптични глиоми и церебрални тумори още редица особености и нарушения в мозъчната структура биха могли да са налични у пациентите с НФ. Типична находка за детската възраст са т.нар. неврофиброматозни светли обекти – NBOs. Представяват зони на хиперхидратация, хиперинтензни на T2, с типична локализация в базални ганглии, стрвол и церебелум и по-рядко в други области. Налични са при около 50% от децата (129), като обичайно се явяват около 3-4г възраст, могат да се увеличат по брой и размер, след което да инволюират към 10-12 годишна възраст. В редки случаи могат да търпят малигна трансформация. В нашето изследване с NBOs са 85,7% или общо 24 от децата, при които има наличен проведен МРТ (n=28), като тези резултати са значимо по-високи от докладваните, но са и в пряка зависимост от възрастта при изследваните деца. Липсва сигурна връзка между наличието на тези обекти и епилепсия (160), както и връзката им с обучителни нарушения или поведенчески отклонения (118, 327).

Virdis et al., 2000, Virdis et al, 2003 (384, 385) съобщават за по-висока честота на пубертетните отклонения – закъсняващ или преждевременен пубертет, каквито са и нашите данни – 20% или n=8 от пациентите имат такъв тип нарушение.

В следващите няколко таблици са представени обобщени данни за проведените анализи по отношение на наличие на корелационни зависимости на някои от по-важните симптоми и прояви при пациенти с НФ1.

В единични обсъждания за по-тежък фенотип при момчета, особено при такива с унаследена мутация от майката, но на този етап липсват категорични публикувани данни. В нашето проучване обаче се установи статистическа значимост по отношение на значително по-леката фенотипна изява у женския спрямо мъжкия пол – $p < 0.05$ (Табл.86)

Табл. 86. Корелация между пол на пациентите с НФ и тежестта на заболяването

Пол		Обща оценка на тежестта на клиничното протичане			Общо	p
		Леко	Умерено	Тежко		
Момичета	N	10	5	2	17	0,002
	%	83,3%	22,7%	33,3%	42,5%	
Момчета	N	2	17	4	23	
	%	16,7%	77,3%	66,7%	57,5%	
Общо	N	12	22	6	40	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Проведохме анализ на наличието на унаследяване според пола на носителя на мутацията, като не се установи статистическа значимост – $p > 0.05$, т.е. не се установява сигурна връзка между унаследяване от определен пол (Табл.87).

Табл.87. Корелация между общата оценка на тежестта на клиниката в зависимост от пола на унаследяване

Унаследяване от		Обща оценка на тежестта на клиничното протичане			Общо	p
		Леко	Умерено	Тежко		
Липса на наследственост	N	5	10	4	19	0,896
	%	41,7%	45,5%	66,7%	47,5%	
майка/баба	N	6	9	2	17	
	%	50,0%	40,9%	33,3%	42,5%	
баща, дядо	N	1	3	0	4	
	%	8,3%	13,6%	0,0%	10,0%	
Общо	N	12	22	6	40	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Не се установява статистическа значимост на тежестта на клиничното протичане и зависимостта и от наличие на фамилност или не при засегнатите пациенти (Табл.88).

Табл. 88. Корелация между общата оценка на тежестта на клиниката и наличието на фамилност

Фамилност		Обща оценка на тежестта на клиничното протичане			Общо	p
		Леко	Умерено	Тежко		
Не	N	5	10	4	19	0,689
	%	41,7%	45,5%	66,7%	47,5%	
Да	N	7	12	2	21	
	%	58,3%	54,5%	33,3%	52,5%	
Общо	N	12	22	6	40	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Не се установява статистическа значимост и в зависимост от установения тип мутация у изследваните пациенти спрямо тежестта на клиничната изява. (Табл.89).

Табл. 89. Корелация между общата оценка на тежестта на клиниката и типа на установена мутация

Тип мутация		Обща оценка на тежестта на клиничното протичане			Общо	p
		Леко	Умерено	Тежко		
неуточнена	N	6	15	4	25	0,426
	%	50,0%	68,2%	66,7%	62,5%	
nonsense	N	2	1	0	3	
	%	16,7%	4,5%	0,0%	7,5%	
missense	N	0	3	1	4	
	%	0,0%	13,6%	16,7%	10,0%	
del	N	3	1	1	5	
	%	25,0%	4,5%	16,7%	12,5%	
splice	N	1	2	0	3	
	%	8,3%	9,1%	0,0%	7,5%	
Общо	N	12	22	6	40	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Установихме статистическа зависимост между липсата на епилепсия и липсата на умствено изоставане – $p < 0,05$. От данните е видно, че 86,2% от пациентите ($n=25$) едновременно нямат епилепсия и нямат и УИ, следователно липсата на епилепсия в голяма степен определя и интелектуалното функциониране и по-конкретно нормален интелект. (Табл.90).

Табл.90. Корелация между наличие на УИ и наличие на епилепсия

		Наличие на епилепсия	Общо	p
--	--	----------------------	------	---

Наличие на УИ		Не	Да		
Не	N	25	6	31	0,032
	%	86,2%	54,5%	77,5%	
Да	N	4	5	9	
	%	13,8%	45,5%	22,5%	
Общо	N	29	11	40	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Не се установява статистическа зависимост и между наличие на УИ или епилепсия върху тежестта на клиничната симптоматика. (Табл.91 и Табл.92).

Табл. 91. Корелация между наличие на УИ и общата оценка на тежестта на клиниката

Наличие на УИ		Обща оценка на тежестта на клиничното протичане			Общо	p
		Леко	Умерено	Тежко		
Не	N	11	17	3	31	0,097
	%	91,7%	77,3%	50,0%	77,5%	
Лека	N	1	3	0	4	
	%	8,3%	13,6%	0,0%	10,0%	
Умерена	N	0	0	1	1	
	%	0,0%	0,0%	16,7%	2,5%	
Тежка	N	0	2	2	4	
	%	0,0%	9,1%	33,3%	10,0%	
Общо	N	12	22	6	40	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Табл. 92. Корелация между наличие на епилепсия и общата оценка на тежестта на клиниката

Наличие на епилепсия		Обща оценка на тежестта на клиничното протичане			Общо	p
		Леко	Умерено	Тежко		
Не	N	8	18	3	29	0,267
	%	66,7%	81,8%	50,0%	72,5%	
Да	N	4	4	3	11	
	%	33,3%	18,2%	50,0%	27,5%	
Общо	N	12	22	6	40	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Наличие на по-голям брой café-au-lait петна не се свързва с по-тежък фенотип – $p > 0.05$ (Табл.93).

Табл. 93. Корелация между общата оценка на тежестта на клиниката и наличието на голям брой café-au-lait петна

≥6 café-au-lait		Обща оценка на тежестта на клиничното протичане			Общо	p
		Леко	Умерено	Тежко		
Не	N	0	1	1	2	0,365
	%	0,0%	4,5%	16,7%	5,0%	
Да	N	12	21	5	38	
	%	100,0%	95,5%	83,3%	95,0%	
Общо	N	12	22	6	40	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

В изследваната от нас група пациенти, подобно на литературните данни липсва статистическа зависимост между наличието на NBOs и епилепсия или УИ у пациентите – $p > 0.05$ (Табл.94 и Табл.95), т.е. наличието на тези типични за детската възраст лезии, не е фактор за изява или тежест на другите два симптома.

Табл.94. Корелация между наличие на NBOs и наличие на епилепсия

Наличие на епилепсия		NBOs		Общо	p
		Не	Да		
Не	N	12	17	29	1,000
	%	75,0%	70,8%	72,5%	
Да	N	4	7	11	
	%	25,0%	29,2%	27,5%	
Общо	N	16	24	40	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Табл.95. Корелация между наличие на NBOs и наличие на УИ

Наличие на УИ		NBOs		Общо	p
		Не	Да		
Не	N	11	20	31	0,414
	%	68,8%	83,3%	77,5%	
Лека	N	2	2	4	
	%	12,5%	8,3%	10,0%	
Умерена	N	0	1	1	
	%	0,0%	4,2%	2,5%	
Тежка	N	3	1	4	

	%	18,8%	4,2%	10,0%
Общо	N	16	24	40
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Не се установи статистическа значимост между ранното поставяне на диагнозата и по-тежката изява на клиничната картина, т.е. ранната диагноза не е обусловена от влошено общо състояние или значимо изоставане в двигателното и интелектуално развитие (**Табл.96**).

Табл.96. Корелация между общата оценка на тежестта на клиниката и поставне на диагнозата преди 2г възраст

Възраст при диагноза под 2 год		Обща оценка на тежестта на клиничното протичане			Общо	p
		Леко	Умерено	Тежко		
Не	N	9	19	6	34	0,578
	%	75,0%	86,4%	100,0%	85,0%	
Да	N	3	3	0	6	
	%	25,0%	13,6%	0,0%	15,0%	
Общо	N	12	22	6	40	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Не се установи статистическа значимост между диагностицирането и НФ и установяването на NBOs, което кореспондира с факта, че тези находки са типични във възрастта след 2,5 – 3г възраст. (**Табл.97**).

Табл.97. Корелация между наличие на NBOs и поставне на диагнозата преди 2г възраст

Възраст при диагноза под 2 год		NBOs		Общо	p
		Не	Да		
Не	N	12	22	34	0,195
	%	75,0%	91,7%	85,0%	
Да	N	4	2	6	
	%	25,0%	8,3%	15,0%	
Общо	N	16	24	40	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

ИЗВОД:

Неврофиброматоза тип 1 е най-честата от познатите и описани 8 типа - т.нар. „периферна неврофиброматоза“ – NF 1 (болест на Recklinghausen), неврофиброматоза тип 2 (NF 2), позната още като „централна неврофиброматоза“, която е около 10-20 пъти по-рядка. Останалите типове се срещат много рядко.

Описани случаи на пациенти с NF 1 има още от началото на XVIII век, но подробно заболяването е описано и обособено като нозологична единица от Friederich Daniel Von Recklinghausen през 1882 г. Неврофиброматоза I тип е най-честото моногенно наследствено заболяване с честота от 1:2500 до около 1:4000-1:5000, с автозомно-доминантно унаследяване, 100% пенетрантност и вариабилна експресивност. Мутацията в NF1 гена, локализиран на дългото рамо на 17 хромозома в (17q11.2) и води до дефицит на цитоплазмения протеин - неврофибромин, туморен супресор на RAS онкогена, който позволява растежа на тумори, т.е. клиничната изява при това заболяване е в резултат на дисрегулация на туморната супресия. NF1 се характеризира с кожни пигментации café-au-lait, множество тумори в централна и периферна нервна система, лезии на съдовата система и вътрешните органи, скелетни деформации, както и склонност на различни тъкани към малигнена трансформация. При някои от пациентите могат да се наблюдават различни по степен когнитивни нарушения.

В настоящия труд за пръв път в България се представя толкова голяма група от пациенти с това заболяване – с подробно описание и анализ на клиничната симптоматика, съпоставена и с досега известните в литературата данни. При 37,5% от пациентите диагнозата е подкрепена и с генетично изследване, с оглед и на търсене на възможни корелации между генетичната и клиничната характеристика на пациентите, а при една фамилия с поне 5 засегнати члена от 3 поколения се установи и нова, неописвана досега мутация в NF- гена. Проведени бяха и статистически анализи на резултатите, от които не се установяват сигурни клинични корелации, както това е описано и в досега проведените множество подобни опити. Този факт още веднъж показват както сходството на нашите данни с досега известните, така и изключителната клинична и генетична хетерогенност на заболяването, като нерядко то се манифестира с различна клинична картина дори и у сибси. Диагнозата обичайно не представлява трудност, когато пациента бъде подробно соматично и неврологично изследван. Има случаи, обичайно при малки деца, при които може да има пропуски поради неразгърнатата клиника. Провеждане на генетично изследване би улеснило лекаря, а наличието на

установена мутация е от решаващо значение за възможностите на провеждане на генетична консултация и пренатална диагностика. Лечението е симптоматично, като прогнозата при болшинството от пациентите е благоприятна.

4.3 СИНДРОМ НА LOUIS-BAR / ATAXIA-TELANGIECTASIA SYNDROME

Синдром на Louis-Bar (Louis-Bar syndrome, LBS) или ataxia-telangiectasia syndrome (A-T) е рядко автозомно-рецесивно заболяване, принадлежащо както към факоматозите, така и към групата на невродегенеративните заболявания. Причинява се от мутации в АТМ-гена, каквито в хетерозиготно състояние са налични с висока честота сред населението. Честотата на хомозиготното носителство, причиняващо заболяването се определя от 1:40 000 до 1:300 000 (rare diseases database)

4.3.1 Епидемиологични данни

Представят се резултати на общо 13 деца, диагностицирани и проследявани в Клиниката по детска неврология към УМБАЛНП „Св. Наум“. Те са от общо 12 несвързани помежду си фамилии, като при една от тях има засегнати двама братя.

От засегнатите деца 77% или n=10 са момчета, а момчетата са 23% или n=3. В литературата липсват данни за преваляване на единия от двата пола при засягането. Диагнозата е поставена при средна възраст 7,58г (Min=3.5, Max=10).

4.3.2 Клинична характеристика

Типични конюктивални телеангиектазии (Фиг.84) са налични у 100% от изследваните или n=13.

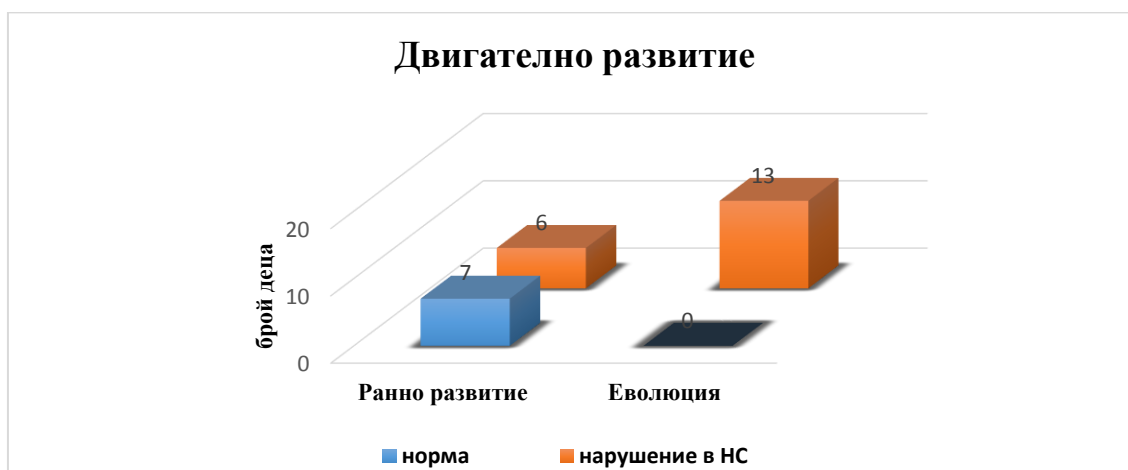


Фиг.84. Конюктивални телеангиектазии



Фиг.85. Целебеларна хипоплазия

При 46% или n=6 деца е отчетено ранно изоставане в двигателните умения и закъсняващо прохождение, а при останалите n=7 или 54% двигателните функции се определят като съответни за възрастта, с навременно прохождение. С напредване на възрастта при 100% от децата се отчита влошаване в състоянието и неврологичния статус с изява и постепенна прогресия на координационната симптоматика – нестабилна походка, залитане и падане, титубацио, промяна в говора - дизартрия, дисметрия и тремор при изпълняване на НПП, хореоатетозни хиперкинези. Обичайно се отчита и напредване на малкомозъчната атрофия (Фиг.85).



Фиг.86. Еволюция на двигателното развитие при пациентите с LBS

С ранното интелектуално развитие 30,7% или n=4 деца са били с изоставащо, а останалите 9 деца – с нормално ранно развитие. В хода на прогресията на заболяването 84,6% или n=11 деца са с изоставащо развитие, предимно в сферата на лекостепенното, за сметка предимно на говорни умения и училищна успеваемост (Фиг. 87).



Фиг.87. Еволюция на интелектуалното развитие при пациентите с LBS

Честото боледуване в резултат на типичния за заболяването имунен дефицит се отчита при поне 54% от пациентите. Данни за IgA имаме при 77% или n=10 деца от общо 13^{те}. При 100% т.е. и при десетте пациента IgA са значимо поднормени до липсващи.

Само при 38% или n=5 деца има данни за изследван α -фетопротеин, като при всички той е значително завишен – патогномоничен показател за заболяването.

Епилептичните припадъци не са характерни за това заболяване, като в нашия контингент са налични само у две деца – 15,3%

За разлика от тях, повишена склонност към тумори, особено В-клетъчни лимфоми, левкемии и рак на гърдата. При двама от нашите пациенти – 15,3% - се установи наличие на лимфобластни лимфоми (**Фиг.88**). При едно от децата диагнозата е поставена покъсно, поради което е провело лъчелечение – неподходящо поради високия риск от нови нео-процеси.



Фиг.88. Остра левкоза у пациент с LBS

4.3.3 Невроизобразяване

КТ или МРТ на главен мозък е проведено при общо 9 деца, като в 100% от тези изследвания се установява малкомозъчна атрофия, хипопластични малкомозъчни хемисфери и вермис, широк IV-ти вентрикул – т.е. установена е типичната мозъчна патология (**Фиг.85**).

4.3.4 Генетични изследвания

При общо 5 от пациентите са проведени генетични изследвания, с установяване на мутация в ATM-гена, потвърждаващо диагнозата. При 1 от децата с установена хомозиготна мутация се установи хетерозиготно носителство и у двамата родители. При едно от децата с доказана мутация, никой от изследваните 2 родители и 2 сибси не е носител. Двама от генетично верифицираните пациенти са братя, с потвърдено хетерозиготно ноосителство и у двамата родители.

ИЗВОД

При всички 13 пациенти с LBS е налице типичната клинична картина за заболяването – прогресираща неврологична симптоматика с изява на палео- и неоцеребеларни симптоми, като атаксия, мускулна хипотония, дисметрия, тремор, титубацио, дизатричен говор. Наличието на характерните конюнктивални, а понякога и кожни телангиектазии и данните за „често боледуване“ правят клиничната диагноза лесна. При установени ниски стойности на поне един от класовете Ig, завишен алфа-фетопротейн и наличие на прогресираща малкомозъчна атрофия следва да се обсъжда Атаксия-телангиектазия. При подозрения за диагнозата и непълно разгърната клинична картина генетичното изследване ще я потвърди. Синдромът на Louis-Bar е втората по честота причина за атаксия след Фридрайховата атаксия у деца и не бива да се бърка с атактична форма на ДЦП, каквито случаи има рядко. ДЦП е непрогресиращо състояние за разлика от LBS, при който в рамките на няколко години обикновено децата стигат до тежка инвалидизация. Прогнозата, предвид характера на дегенеративно и прогресиращо заболяване е сериозна, а още по-сериозна е и при наличие на неоплазии. Поради малкия брой включени в тази група пациенти не може да се осъществи статистически анализ.

4.4 STURGE-WEBER СИНДРОМ

Синдромът на Sturge-Weber или още Енцефалотригеминална ангиоматоза е третото по честота заболяване от групата на неврокутанните синдроми след Туберозна склероза и Неврофиброматоза. Засяга 1:20 000 до 1:50 000 деца. Заболяването няма наследствен характер, засяга еднакво двата пола и всички раси. Типичната клинична изява на този синдром е свързана с лицеви, лептоменингеални и хориоидни хемангиоми, епилептични пристъпи, контралатерална хемипареза и хемихипотрофия, интелектуален дефицит, глаукома. През 2013 г. е установена мутация в GNAQ ген, свързваща се със заболяването. Диагнозата се основава както на типичните клинични белези, така и на характерните находки в невроизобразяващите изследвания. Лечението на заболяването е симптоматично с подходящи антиконвулсанти според типа пристъпи, лечение на глаукомата, лазерно лечение на лицевите хемангиоми и неврохирургия при необходимост.

4.4.1 Епидемиологични данни

Представят се резултати на общо 9 деца, диагностицирани и проследявани в Клиниката по детска неврология към УМБАЛНП „Св. Наум“.

Заболяването се дължи на спонтанни, соматични мутации т.е. нямаме данни за наличие на фамилност.

От общо 9 деца, включени в нашето наблюдавани момичетата са 33,3% или $n=3$, а момчетата – 66,7% или $n=6$. Средната възраст при поставяне на диагнозата е 6,6г., при минимална 1,5 и максимална 11,25г.

4.4.2 Клинични данни

С *лицева хемангиоматоза* (Фиг.89) са 77,8% от изследваните – $n=7$, а при само 22,2% т.е. при $n=2$ деца такава липсва и при тях се установяват само типични образни данни за синдрома. При тези две деца липсва хемипареза или хемихипотрофия. При останалите 7 се отчитат хемипаретични и хипопластични крайници, контралатерално на лицевата хемангиоматоза. При 5 от 7те деца с лицев хемангиом локализацията е само челна, т.е. само по V1, което в литературата се свързва с по-висок риск от значимо неврологично засягане (109,242,299). Нашите данни потвърждават тази хипотеза, като и при 5-те деца е налице хемипареза, телесна хемихипотрофия и епилепсия.

Обиколката на главата е долногранична или с данни за микроцефалия при 88,9% или $n=8$ деца.



Фиг.89 Лицева хемангиоматоза при SWS

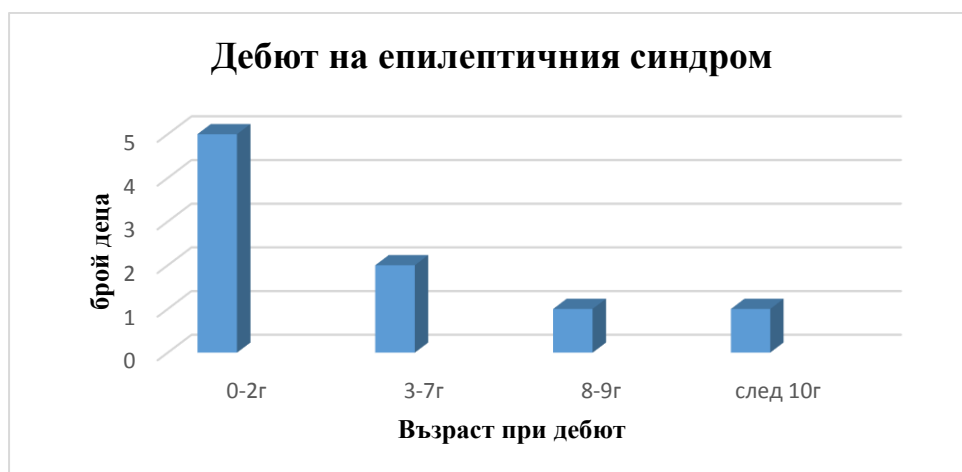
При едно от децата, което е и едно от двете без лицева хемангиоматоза се отчита липса на двигателно или интелектуално изоставане. При още едно също не се отчита изоставане в ННР, при наличие на *neavus flammeus* – т.е. при 2 от 9те деца (или 22,2%) няма интелектуален или двигателен дефицит. При останалите 77,8% или $n=7$ се отчита освен двигателен дефицит – контралатерална хемипареза и УИ в различна степен: умерена УИ – $n=5$ или 55,6%, а с леко УИ са $n=2$ или 22,2%. Обичайно интелектуалния

дефицит е свързан и с различна по тежест говорна задръжка и обучителни нарушения. На **Фиг.90** е представено разпределението на пациентите по този критерий.



Фиг.90. Наличие и тежест на интелектуалния дефицит при пациенти с LBS

Епилептични пристъпи се отчитат при 100% от децата, като пристъпите са с обичайна характеристика на фокални с или без ВГТКП, при 3 от децата и с наличие на КПП. На **Фиг.91** е представено разпределение по възраст на изява на епилептичния синдром, като е видно, че 55,5% от децата (n=5) са с начало до 2г възраст. Средната възраст при дебют е 2,67г (Мин – 50дневна възраст; Макс – 10г възраст). Наблюдаваната от нас честота е доста по-висока в сравнение с някои описания за до 75% епилепсия при едностранно мозъчно засягане и около 95% при двустранно такова. В свои изследвания от 2002, 2005 и 2009 г. Kossoff et al. (193, 194) съобщават за наличие на връзка между ранното начало на пристъпите (преди 6 мес възраст) и развитие на хемипареза, което се потвърждава и при нашите 4 деца с дебют до около бти месец.



Фиг.91

При 44,4% или n=4 деца пристъпите са редки и контрол е постигнат само с монотерапия с валпроат. При останалите 55,6% или n=5 деца пристъпите персистират, със склонност да се видоизменят във времето. Всички тези деца са на тройна АК терапия, без достатъчен ефект и изява на пристъпи през различно дълъг „светъл период“. Именно те са и 5те деца с данни за умерена УИ. Персистиране на пристъпите е известно и от литературата, че обичайно води до влошаване на интелекта (259, 309, 406).

За заболяването е характерно и **често мигренозно главоболние**, нерядко с характер на мигренозно. При 33,3% или n=3 деца се наблюдава наличие на такъв тип главоболние.

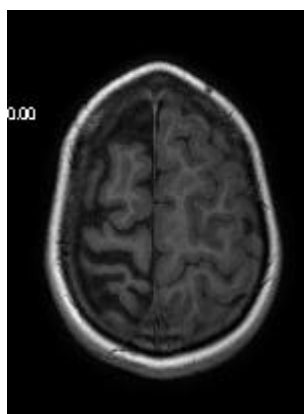
Очният статус е в норма при 88,8% т.е. при n=8 от децата, като само при едно от тях се установи хиперметропия и астигматизъм.

4.4.3 Невроизобразяване

КТ на главен мозък е проведена при всички 9 от изследваните т.е. 100%, а с проведена КТ и МРТ са 55,6% или n=5 от децата. Типичните за заболяването калцификати се установиха в 100% от изследваните с КТ на главния мозък, а при n=7 от децата с наличие и на хемипареза се установи хипопластична мозъчна хемисфера, контралатерално на паретичните и хипопластични крайници и/или лице (Фиг.92, 93, 94, 95 и 96). Проведените невроизобразяващи изследвания при двете деца без лицева ангиоматоза всъщност се явяват диагностични. От анализираниите деца 100% (n=9) са с едностранно мозъчно засягане.



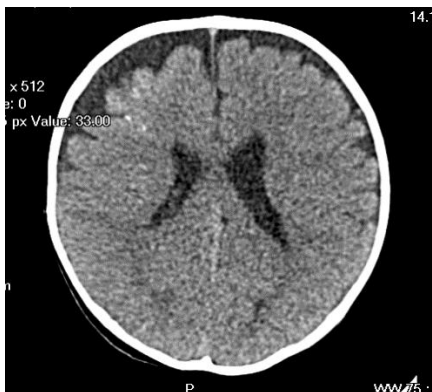
Фиг.92



Фиг.93



Фиг.94



Фиг.95



Фиг.96

ИЗВОД:

Представените от нас пациенти със SWS са с типична презентация и комбинация от лицева ангиоматоза, контралатерален неврологичен дефицит – хемипареза, хемихипестезия, лицева и телесна хемихипотрофия, пирамидна симптоматика по хемипили квадри тип, в съчетание с много висок процент епилепсия и интелектуално развитие. В нашата група липсват пациенти с очно засягане, както и със сигурни stroke-like епизоди, а с главоболие, предимно с мигренозен характер са $n=3$ деца, т.е. около 33%. Макар и малка група от изследвани, и при нашите пациенти се потвърждават основни свързаности на симптоматика, а именно между двигателен, интелектуален дефицит и епилептични пристъпи. Поради малкия брой включени в тази група пациенти не може да се осъществи статистически анализ.

4.5 ДРУГИ, ПО-РЕДКИ ФАКОМАТОЗИ

В тази група са включени общо 9 пациента с данни за 4 много редки факоматози:

- ✓ Епидермален невусен синдром – общо 4 деца
- ✓ Хипомеланоза на Ito – общо 2 деца
- ✓ Klippel-Trenaunay-Weber синдром – общо 2 деца
- ✓ Incontinentia pigmenti – общо 1 дете

Включените в тази група пациенти са с изключително разнородна клинична картина – от само кожни прояви с козметичен характер до дълбока умствена

изостаналост с фармакорезистентни епилепсични пристъпи. Пациентите ще бъдат представени с основните данни от анамнеза, статус и проведени инструментални изследвания, след което данните ще се обобщят по основните за факоматозите симптоми като наличие и тип на кожно засягане; неврологична симптоматика – епилепсии, двигателен дефицит, интелектуално функциониране; невроизобразяване и др с оглед възможност на следващ етап да се сравнят с останалите групи заболявания, разгледани в предходните глави на настоящия труд.

4.5.1 ЕПИДЕРМАЛЕН НЕВУСЕН СИНДРОМ (ENS)

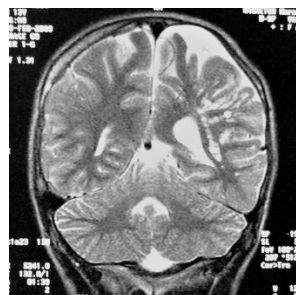
- Пациент на 13 г. с ENS, с нормално НПР, без епилепсия, само с два епизода, оценени като ТИА. Момчето е с 3 лезии по типа на невус себацеус в ляво и срединно парието-окципитално по скалпа; хипотрихоза с алопеция в околната част на капилициума (Фиг.97); ефелиди около ляв устен ъгъл. Хипертрофия на лява черепна и лицева половина с вродена птоза, микроофталмия и липодермия в ляво (Фиг.98) . От неврологичния статус с изключение на амблиопия на недоразвитото ляво око останалия е в норма, без интелектуални нарушения. Проведена ЕЕГ с интерхемисфериална асиметрия с бавновълнова активност в ляво с регионален максимум центро-парието-темпорално, без епилептиформена активност и МРТ с данни за хипопластична лява мозъчна хемисфера с микрокистозни и глиозни изменения (Фиг.99)(8).



Фиг.97



Фиг.98



Фиг.99

- Момиче на 6 г., с ENS, с установени от раждането малформативни кожни, очни и скелетни промени (предимно в ляво). От ранна кърмаческа възраст е с тежко забавено психомоторно развитие, в следствие установен и дълбок интелектуален дефицит. От 4 мес. възраст получава епилептични пристъпи - инфантилни спазми при синдром на West с установена хипсаритмия в ЕЕГ. На 6 г. възраст е отчетена подутина с твърда

консистенция в лява максиларна област, както и слузно-кръвенисти секрети от ипсилатералната ноздра с периодичен фебрилитет. Детето е с микроцефалия, лицева и телесна хемихипертрофия в ляво (**Фиг.100, 102**) и с множествени невуси по лицето и тялото по хеми тип в ляво; микрофталмия с вродена фтиза в ляво око; дясно око – микрокорнея и липодермоид, атрофия на зрителния нерв (**Фиг.100,101**). В лява максиларна област - оток с твърда консистенция периназално, без възпалителни промени в надлежащата кожа, но при КТ и МРТ данни за Ту формация в подлежащия максиларен синус. Установява се тежка генерализирана мускулна хипотония, квадрипирамиден синдром, повече в дясно; Не задържа глава; не може да седи самостоятелно; няма опора на краката; Амавроза в ляво и тежка амблиопия в дясно око. КТ и МРТ на главен мозък с данни за атрофия на лява мозъчна хемисфера; микрофталмия в ляво и вкалцяване на левия очен нерв интраорбитално; окръглена туморна формация в левия максиларен синус с масивно маргинално вкалцяване (8).



Фиг.100

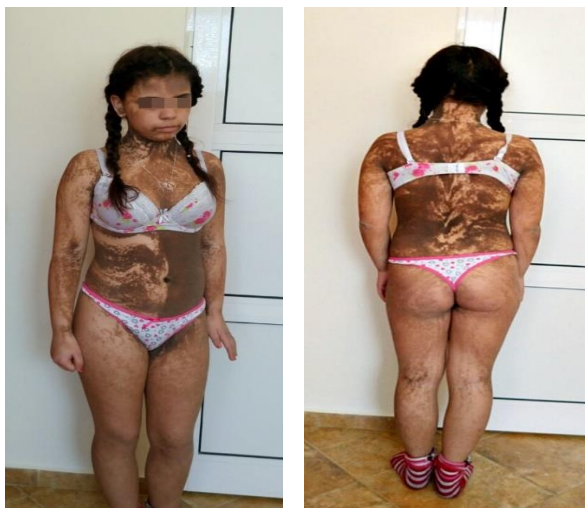


Фиг.101



Фиг.102

- Момиче на 14 г с ENS, с нормално ранно развитие и гърчови прояви от кърмаческа възраст, обсъждан синдром на West, лекувана до 11мес възраст. С много дълъг безпристъпен период до около 13г възраст, когато получила 2 ГТКП при ЕЕГ данни за ИГЕ с ФПО, с нормално интелектуално развитие. Неврологичен статус също в норма. КТ в норма. С множество хиперкератозни и хиперпигментозни лезии по цялото тяло с ивицест характер по линиите на Blashko (**Фиг.103**).



Фиг.103 Хиперкератозни хиперпигментации по лицето и тялото на пациентката с ивицест характер и следващи линиите на Blascko.

- Момче на 3г 7мес с ENS, с данни за умствено изоставане в сферата на умерената степен, без данни за епилепсия или двигателен дефицит. С епидермален невус по десен крак, гръб, корем, врат и лице. ЕЕГ и КТ на главен мозък в норма.

4.5.2 ХИПОМЕЛАНОЗА НА ИТО (HI)

- Момиче на 3г възраст с линейни зони на хипопигментации по десен крак, дясна глутеална област и дясна подмишница и ивицески такива по дясната половина на гърба, инфраскапуларно. Със закъсняващо двигателно развитие, но проходила към 1г 10мес, с оскъдна реч, оценена с Умерено умствено изоставане. КТ на главен мозък – в норма. Проведено генетично изследване с установена **нова, неописвана досега в литературата мутация, потвърждаваща диагнозата Хипомеланоза на Ito (Фиг.104)** (249):

46, XX, dup(15)(q11q13) – (15q11.2q13.3) – дупликация на дълото рамо на 15та хромозома



Фиг.104 Типични кожни линейни хипопигментации у дете с Хипомеланоза на Ito

➤ Адоптирано дете, на 15г възраст със закъсняващо двигателно и говорно развитие, с депигментации по кожата в дясна телесна половина при десностранна хемихипертрофия. Първи епилептичен гърч преди 2г възраст – фокален, нелекувана до 7г възраст, когато поставена диагноза ТСК? и назначен Тегретол, но без ефект – персистират дневни и се явяват нощни фокални пристъпи с латерализация в леви крайници и лява лицева половина. На 12г възраст уточнена с Хипомеланоза на Ito в клиника по генетика. Лекувана с Ривотрил, топирамат, валпроат, габапентин, карбамазепин – с минимален ефект и кратки безпристъпни епизоди. От проведената МРТ с данни за хемимегаленцефалия вдясно. ЕЕГ също с десностранни бавновълнови и епилептиформани промени в дясно при амплитудна асиметрия. С умерена към тежка УИ.

4.5.3 СИНДРОМ НА KLIPPEL – TRENAUNAY- WEBER (КТW СИНДРОМ)

➤ Момиче на 11 г. с установени от раждането множествени кожни хемангиоми по лице, тяло и крайници, лицева асиметрия с проминараща дясна буза и вдясно по гърба (кавернозни хемангиоми), десностранна хемихипертрофия, повече за крака. С два ГТКП на около 12г възраст, провеждала лечение с валпроат. МРТ с данни за „смущения в развитието на лява ГМХ и ММХ от конгенитален тип; хемимегаленцефалия вдясно и субкортикални хиперинтензни на FLAIR лезии в бялото вещество“. С обезитас, макроцефалия и изразена десностранна лицева и телесна хемихипертрофия. С множество обширни плоски капилярни хемангиоми в дясна лицева половина и по тялото (по дерматоми Th3-Th10 в дясно, Th12-L1 в ляво и отпред двустранно), плоски линейни невуси и хиперпигментации по шията , хипертрихоза в лумбална област (**Фиг. 105,106 и 107**) Оценена като умерена УИ.



Фиг.105



Фиг. 106



Фиг.107

- Момиче на 12 г. с установени от раждането множество хемангиоми по цялото тяло, а към 5 г. възраст била с лицева асиметрия и отчетлива разлика в дължината на двата крака – ляв < десен, проведена оперативна корекция. Провеждани артерио и флебография с противоречиви данни – отхвърлят, но по-късно потвърждават наличие на артерио-венозна аномалия на ляв крак. Консултирана и в клиника по генетика с потвърдена диагнозата. Детето е с по-голяма лява лицева половина, по-къс десен крак и по-голямо ляво стъпало, като и двете стъпала са с малформативни пръсти (Фиг. 108, 109, 110 и 111), липсват интелектуални нарушения или неврологичен дефицит.



Фиг. 108



Фиг.109



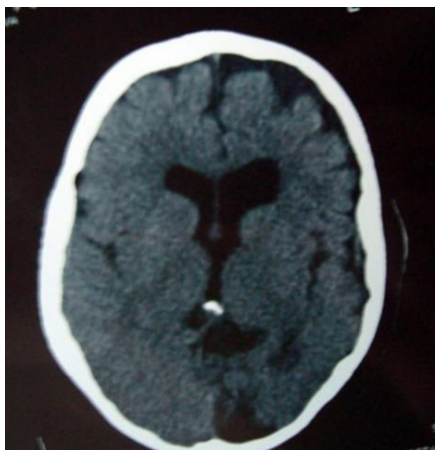
Фиг.110



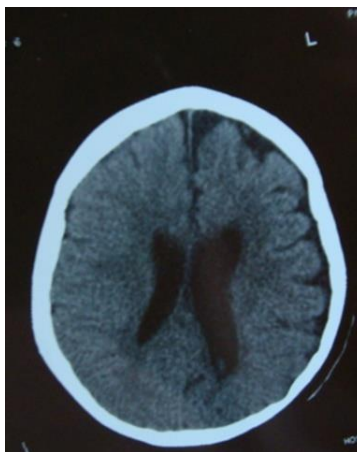
Фиг.111

4.5.4 INCONTINENTIO PIGMENTI (IP)

- Момиче на 6 г. възраст с установени от раждането неврокутанен синдром, с множествени невуси по ляв хемитип, алопеция, микрофталмия с фтиза за ляво око. С ранно и тежко изоставащо ННР, с тежка към дълбока умствена изостаналост и еретично поведение. От 4мес. възраст с изява на инфантилни спазми, налични и до 6г. и възраст. На 1г. възраст ЕЕГ с хипсаритмия, лекувана неефективно и с некорегирани за теглото ниски дози ВПА. Микроцефална, ДЦП – смесена форма, симптоматичен West, КТ с данни за хипопластична и малформативна лява ГМХ (Фиг.112 и 113). ЕЕГ – грубо абнормна, с двустранни огнищни епилептиформни промени.



Фиг.112



Фиг.113

ОБОБЩЕНИЕ:

Представените случаи демонстрират клинични особености в посочените заболявания, като е налице отново известна вариабилност по отношение на клиничната картина.

Кожните лезии са постоянен и задължителен белег и са налични в 100% или $n=9$ от изследваните в групата.

С епилептични пристъпи са 55,5% или $n=5$ деца, като с лесно повлияване и редки пристъпи са 2, а при другите 3 е налице тежък и ранен епилептичен синдром с налична фармакорезистентност (Фиг.114).

Само 3 от изследваните или 33,3% са с нормален интелект, докато при останалите 6 деца се отчита умерена ($n=3$), тежка ($n=1$) или дълбока ($n=2$) УИ, като едва 2 от децата са едновременно без епилепсия и без УИ, а само с клинична изява от кожни лезии (Фиг.115). При 3 от децата не се установява мозъчна патология от проведените невроизобразяващи изследвания, при едно липсват данни, а при останалите 5 деца е налице такава. Само при едно от тях обаче липсва както УИ, така и епилепсия. Едно от децата е с данни и за Ту формация с максиларна локализация.



Фиг.114



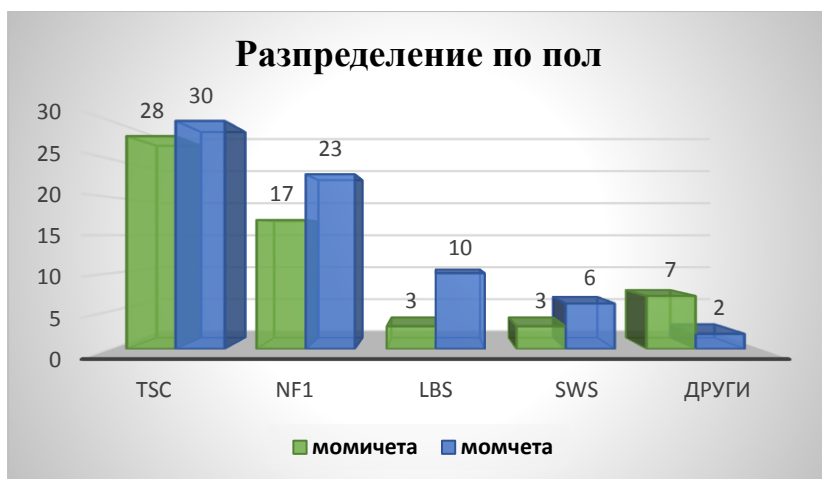
Фиг.115

Интересен факт е, че в трите групи с по повече от 1 пациент, а именно ENS, HI и KTW синдром има представители с разнообразна клиника, демонстриращи както възможно леко засягане – без епилепсия или УИ, така и с фармакорезистентни пристъпи и тежка/дълбока УИ. Това е поредно доказателство за изключително вариабилната клинична изява при факоматозите.

4.6 . ОБСЪЖДАНЕ ЗА ИЗСЛЕДВАНИЯ ВЪРХУ ФАКОМАТОЗИТЕ С ИЗЯВА В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ

4.6.1 Епидемиология и Унаследяемост

В изследваната от нас група пациенти с факоматози от общо 129 деца момчетата са n=71, а момичетата са n=58. Разпределението по нозологии е представено на **Фиг. 116**. Прави впечатление относително близкия брой на момичетата и момчетата в двете най-големи групи изследвани и значително превалиране на момчетата при SWS и LBS. Липсват сигурни данни за превалиране на пола при разглежданите заболявания.



Фиг. 116

НФ и ТСК са заболявания с АД тип на унаследяване, поради което всеки засегнат индивид има 50% риск да предаде в поколението си патогенната мутацията. LBS е заболяване с автозомно рецесивно унаследяване и е констатирано значително висока честота на здрави, хетерозиготни носители на патогенни мутации (Табл.98). Останалите, включени в настоящия труд заболявания нямат фамилна характеристика, а се дължат на спонтанни мутации (с изключение на IP, при която са установени мутации в X-хромозомата, а момчетата с такива мутации обикновено загиват вътреутробно)

От изследвания контингент пациенти при общо 37 има данни за наличие на засегнат член на семейството – родител / и негови родители и роднини/ или сибси.

В групата от 14 деца с фамилност за ТСК имаме 2 двойки сибси, с данни за болен родител; в групата на деца с НФ общо 3 също с данни за болен родител, а при LBS – 1 двойка – братя с доказана мутация и хетерозиготно носителство на родителите, както и още едно момиче, също с доказано хетерозиготно носителство у родителите.

Табл.98. Разпределение на пациентите по отношение установеното наличие на наследственост

ФАКОМАТОЗА	ФАМИЛНОСТ	СПОНТАННА МУТАЦИЯ	НЕЯСНА НАСЛЕДСТВЕНОСТ
Неврофиброматоза	21	19	-
Туберозна склероза	14	39	5
Синдром на Sturge-Weber	-	9	-
Синдром на Louis-Bar	3	10	-

Други	-	9	-
-------	---	---	---

От данните е видна високата честота на фамилните случаи (52.5%) при НФ, което е свързано с по-благоприятния ход на това заболяване, по-ниската честота на епилепсия, умствено изоставане и тежка полиорганна патология, възможна при останалите. Оттук следва и извода, че репродуктивната възможност е по-малко засегната и особено при наличие само на кожна форма заболяването обичайно се приема като козметична особеност. Не така е при ТСК, при която също има значим процент наследствени случаи – 24,1%, но предвид значимо по-тежкия ход на заболяването, особено при TSC2 пациентите, възможността за реално създаване на поколение е по-ограничена, а второ поколение с ТСК е със значимо по-тежък фенотип, с изключение на единични случаи с TSC1 мутация, когато е възможно по-благоприятно протичане. С изключение на LBS, при който честотата на заболелите е доста по-малка, но пък с висок процент на хетерозиготно здраво носителство, при останалите включени в наблюденията ни заболявания липсват условия за фамилност и се касае предимно за спонтанни мутации.

4.6.2. Диагноза

Факоматозите са заболявания с мултиорганно засягане и често пъти поставят значителни диагностични трудности, особено при ненапълно представена клинична картина, особено в по-малката възраст. Независимо от голямата честота на налични кожни лезии при/скоро след раждането често пъти за поставяне/изключване на диагнозата е необходимо провеждането на редица изследвания, с оглед необходимостта на установяване на типични и характерни прояви при съответното заболяване. Това особено важи за провеждане на невроизобразяващи изследвания, поради наличие на характерна патология при повечето от заболяванията:

- КТ/МРТ със специфични при ТСК тубери, SEGA, RML, перивентрикулни и/или интрацеребрални калцификати
- МРТ със специфични за детската възраст NBOs при НФ,
- КТ/МРТ с типични данни за мозъчна хемиатрофия и наличие на калцификати при SWS;
- КТ/МРТ с данни за малкомозъчна атрофия с честа прогресия във времето при LBS
- МРТ на абдомент, с акцент върху бъбреци при пациентите с Туберозна склероза

Провеждане на генетично изследване с оглед верификация на диагнозата е винаги желателно, но поради високата цена не всички пациенти могат да бъдат изследвани. Наличието на генетично установена конкретна патогенна мутация дава възможност за последваща пренатална диагностика (**Табл.99**). Провеждане на ЕЕГ при данни за пристъпи, както и психологична оценка са също от особено значение.

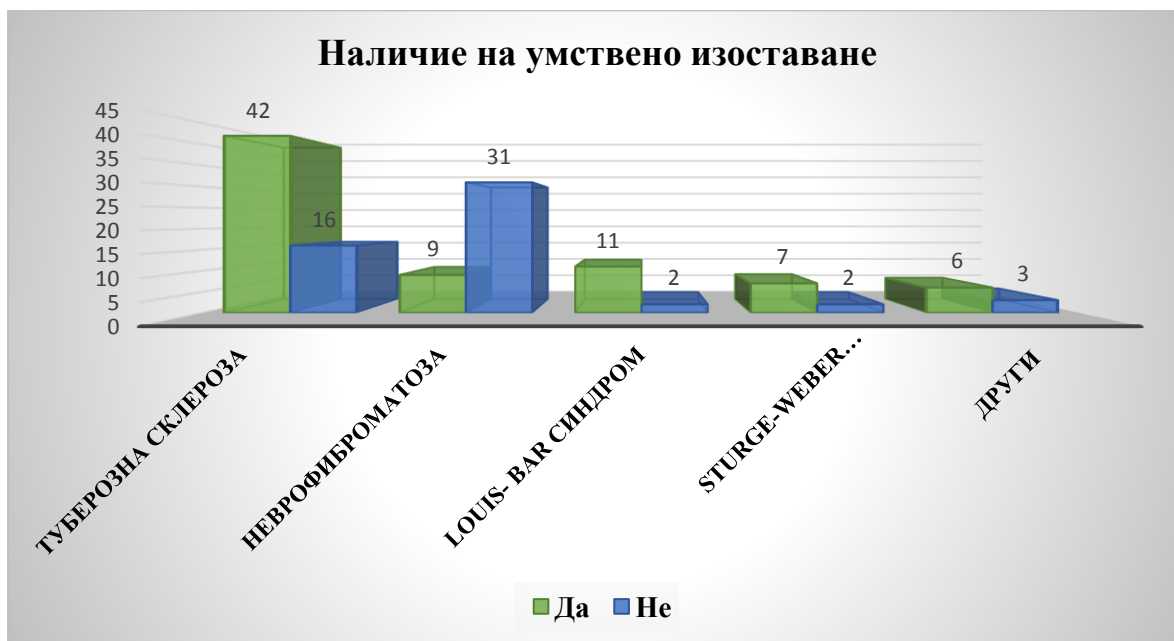
Табл.99 . Проведени изследвания в контингента от болни

Факоматоза	Анамнеза Статус	КТ/МРТ	ЕЕГ	Генетично Изследване	Невропсихологично Изследване
Неврофиброматоза	40	38/28	20	15	40
Туберозна склероза	58	56/46	58	31*	58
Синдром на Sturge-Weber	9	9/5	9	-	9
Синдром на Louis-Bar	13	9/9	6	5	13
Други	9	5/4	7	1	5

4.6.3 Интелектуално функциониране

От изследвания контингент болни (**Фиг. 117** и **Фиг.118**):

- Пациентите с **ТСК** показват **най-значителни и тежки интелектуални отклонения** – **72,4%**, като 10 от децата са и с поведение с аутистични елементи. 27,6% са в норма.
- 77,5% от децата с **НФ** са с нормален интелект, а при 22,5% се отчитат нарушения, но предимно от сферата на лека УИ/само 1 дете с данни за аутизъм/
- Пациентите със **синдром на Луи-Бар** са с нарушение в интелекта в 84,6%, но то е предимно в сферата на лекостепенното умствено изоставане към момента на изследване. Предвид прогресирация, невродегенеративен ход на заболяването е възможно част от пациентите към по-късна визраст да са с по-значимо изоставане.
- Пациентите със **синдром на Sturge-Weber** са с нарушение в интелекта в 77,8%, предимно в сферата на умерено умствено изоставане.
- Пациентка с **Incontinentio pigmenti** и един от пациентите с **ENS** са с данни за дълбока УИ, каквато не се установява при нито едно от останалите заболявания, с изключение на също 2 деца с TSC.



Фиг.117 Честота на интелектуалния дефицит при различните факоматози



Фиг.118 Тежест на интелектуалния дефицит при различните факоматози

4.6.4 Епилептичен синдром (ЕС)

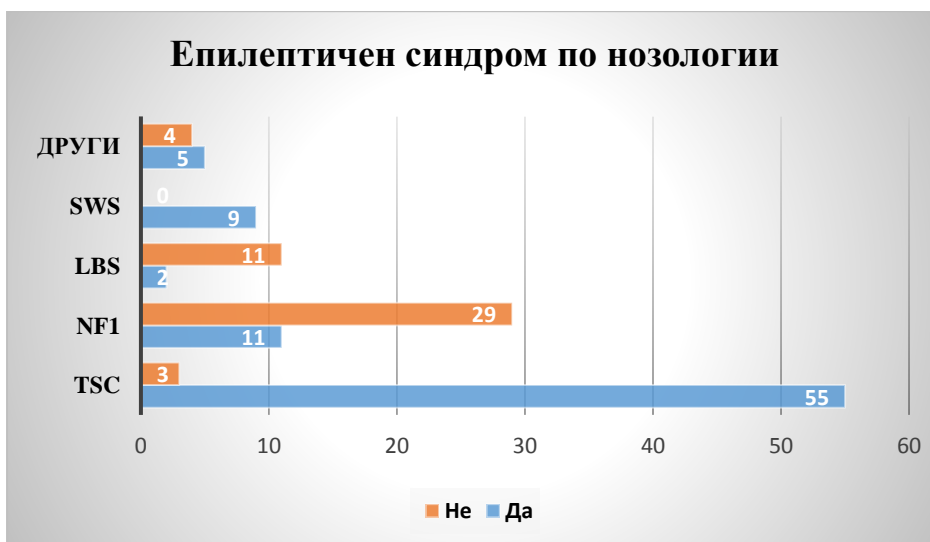
4.6.4.1 Наличие на ЕС



Фиг.119 Честота на епилепсията при изследвания контингент болни с факоматози

От контингента изследвани болни (Фиг.119):

- С епилептични пристъпи са 82 деца/ 64%
- Без епилептични пристъпи са 47 деца/ 36%



Фиг.120 Честота на епилептичния синдром при различните факоматози

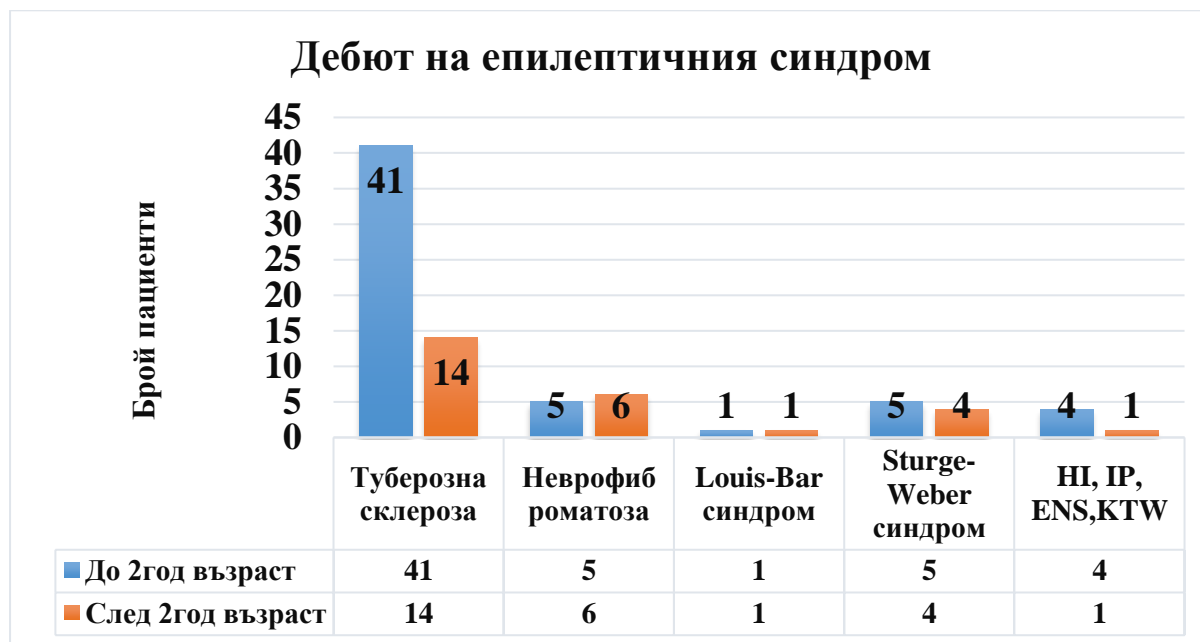
Сравняваните групи се различават съществено по броя на пациенти във всяка една от тях, поради което сравняване на числовата стойност не е достатъчно обективно. Най-висока е честотата на епилепсия при пациентите пациентите със SWS, при които 9 от общо 9 деца са с данни за пристъпи т.е. имаме 100% честота на епилепсия.

На второ място са пациентите с ТСК – 55 от общо 58 изследвани деца т.е. 94,8% от нашия контингент е с данни за епилепсия.

При 5 от общо 9 деца (55,5%) с данни за по-редки факоматози (ENS, IP, HI, KTW) също се установява епилепсия.

При 27.5% (11 от 40) от децата с НФ има епилептичен синдром, а най-ниска е честотата на епилепсия при децата с LBS , като само 2 от общо 13 деца – около 15,4% (**Фиг.120**)

4.6.4.2. Възраст на пациентите при дебюта на ЕС



Фиг.121 Честота на епилептичните пристъпи преди 2г възраст

Пациентите с TCS са с най-висока честота на изява на пристъпи до 2год възраст – 41 деца от общо 55 с ЕС или 74,5%. На второ място са децата с SWS, като при 5 от общо 9 с ЕС пристъпите са се изявили преди 2-год възраст - 55,5%. При децата с НФ процента на ранни епилептични пристъпи е 45,4% или 5 от общо 11деца. Стойностите при останалите заболявания са отразени на **Фиг.121** , като при тях независимо от голямата стойност на % съотношение реално се обхващат единични пациенти.

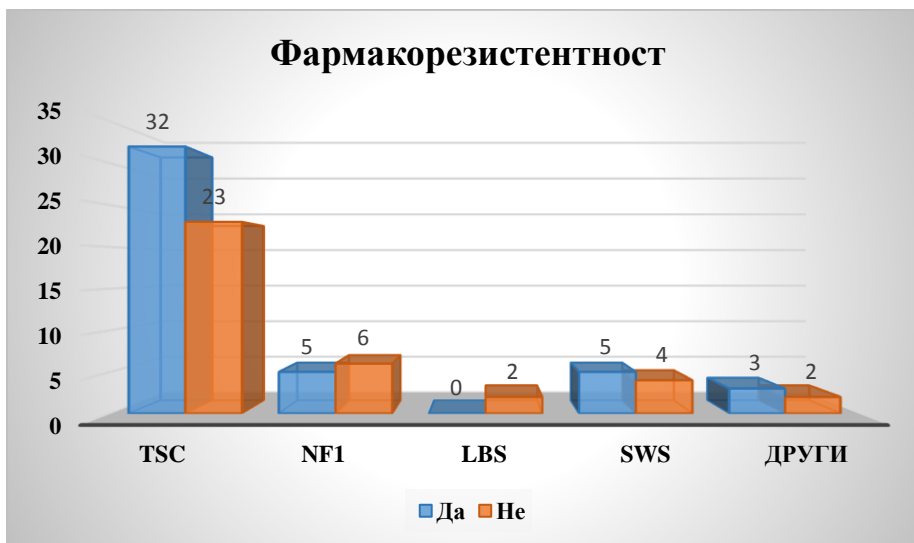
4.6.4.3 Тип на пристъпите при дебюта на ЕС:

На **Фиг.122** е представено обобщено разпределението на пристъпите в числова и процентна стойност по тип при дебюта на епилептичния синдром у разглежданите групи заболявания.



Фиг.122 Тип на епилептичните пристъпи при дебюта на епилептичния синдром у всички изследвани деца

4.6.4.4 Фармакорезистентност (Фиг.123):



Фиг.123 Честота на фармакорезистентността при различните факоматози

От изследвания контингент болни:

- **94.8%** от пациентите с ТСК са с епилептичен синдром (n=55), в 74.5% с начало преди 2 год възраст (n=41 деца), с най-висока честота на синдром на Уест (n=17) и висока честота на фармакорезистентност – 58,2% (n=32).
- **27,5%** от Пациентите с НФ са с епилепсия /ГТКП, Фокални с вторична генерализация/. Пристъпите са с начало в детска/юношеска възраст, няма деца с

Уест с-м или друга тежка епилептична енцефалопатия. Пристъпите са обичайно редки и с лесно повлияване от терапия, но и тук има деца с фармакорезистентност.

- **100% от изследваните в нашата група със с-м на Sturge-Weber (n=9)** са с епилептичен с-м: 5 от тях (55,5%) са с изява преди, а другите 4 деца (45,5%) – след 2год възраст; пристъпите са фокални с вторична генерализация, при почти всички деца често с флукуиращ ход, но и тук с над 50% фармакорезистентност;
- **Със значима вариабилност** е епилептичния синдром в групата, обединяваща пациентите с ENS, HI, IP KTW – 3 от общо 9те деца са с начален West синдром т.е. с тежка епилептична енцефалопатия и значим когнитивен дефицит, в противоположност на други 4, при които изобщо няма епилепсия и са с предимно нормален интелект (n=3)

4.6.5. Туморогенеза

Предвид общия патогенетичен механизъм на дисрагулация между процесите на туморогенеза и тумороинхибиция при неврокутанните синдроми склонността към туморообразуване при тези пациенти е значително по-висока. Наблюдват се специфични за отделните заболявания, предимно доброкачествени по хистология тумори, с различен подход при всеки от тях и в зависимост от наличието или не на клинична изява.

4.6.5.1. Тумори при ТСК

При това заболяване се наблюдават разнообразни по вид тумори. Установени са някои възрастови и полови зависимости при изявата им, както връзка с гена, чиято мутация причинява заболяването.

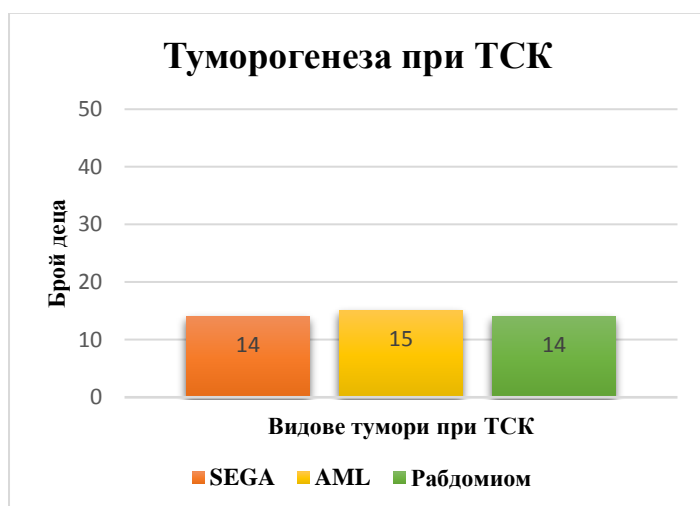
Най-рано във възрастта на децата с ТСК могат да се установят сърдечни рабдомиоми, като нерядко те се визуализират при УЗ изследване още пренатално. Могат да доведат до ритъмни и/или проводни нарушения, поради което подлежат на проследяване. В по-голямата част от пациентите тези формации търпят спонтанен регрес и в детска възраст обичайно изчезват.

SEGA са интравентрикулно разположени образувания, които могат да доведат до хидроцефалия при нарастване и обструкция във вентрикулната система, а сами по себе си нямат конкретна клинична изява. Обичайно подлежат на проследяване и спрямо тях не се прилагат химио- и лъчетерапии, поради липса на ефект. Понякога може да се опитва неврохирургия. Еверолимус е перорален mTOR инхибитор, който е метод на избор при тези образувания – с добра поносимост и с добър ефект по отношение на намаляване обема на SEGAs. Има ефект и спрямо бъбречните ангиомиолиптоми (AML), а според последни проучвания (Exist - III) и по отношение на епилептичния синдром, в комбинация с подходящи антиепилептични медикаменти.

Освен SEGA и бъбречните AML, при пациентите предимно от женски пол и предимно във възрастта след 35-40год се наблюдават и белодробни лимфангиолейомиоми (LAM), а рядко и чернодробни туморни образувания.

От нашия контингент от 58 деца с ТСК при общо 14 деца (около 24%) са установени сърдечни рабдомиоми пренатално или още в първите дни след раждането. Всички те се контролират ежегодно от детски кардиолог. Също при 14 деца (около 24%) са с МРТ данни за SEGA, а при 15 деца (почти 26%) - има установени бъбречни AML (Фиг.124).

Интерес представляват 7 от изследваните деца (около 12%) поради данни за 3 вида тумори – SEGA, AML и сърдечни рабдомиоми. При други 8 (13,8%) деца има данни за наличие на два вида тумори в различни комбинации.



Фиг.124

4.6.5.2 Тумори при НФ-1

След типичните хиперпигментни café-au-lait петна най-честите прояви на заболяването са кожните тумори – неврофиброми и плексиформени неврофиброми, налични при почти всички пациенти в по-големите възрастови групи. При деца доминират хиперпигментациите при 100% от нашите пациенти, а кожни неврофиброми се установяват при 9 от тях (около 22,5%), като при 3 от тях са налице гръбначномозъчни плексиформени неврофиброми, ангажиращи коренчета на няколко нива и причиняващи сколиоза. При останалите деца тяхната изява е вероятна в по-голямата възраст и те се проследяват.

С голяма честота при децата с НФ са туморите по хода на зрителния анализатор, като най-чести от тях са глиомите на нервус оптикус. Могат да бъдат едностранни или двустранни и най-често се явяват до към 6-7годишна възраст, като също имат известна склонност да иволюират. В хода на съществуването си се проследяват регулярно. Могат да причинят намаляване на зрителната острота, както и екзофталм или страбизъм на засегнатия булб. Не се подлагат на оперативно отстраняване, поради обичайно доброкачествения им характер и склонността им да се образуват повторно на същото място. От изследваните деца МРТ-данни за глиоми на оптичните нерви има при 12 деца (около 30%), като при две от тях те са двустранни.

При 10 от децата се установиха други тумори в областта на главата, като при 9 от тях се касае за интракраниални тумори (1 с хистологичен резултат пилоцитарен астроцитом и два с неизвестна хистология, но с макроскопска характеристика на глиоми), а при едно дете – окципитално разположен подкожен миксом. На следващата **Фиг.125** са представени графично туморите при НФ1, като при поне 4 от тях към момента на изследване са налични 2 типа Ту формации.



Фиг. 125
Тумори при
НФ 1

4.6.5.3 Други тумори

От останалия изследван контингент Ту формации се установиха при 2 от децата с АТ – данни за лимфоми, както и при едно от децата с ENS.

Всичко гореизложено потвърждава данните за клиничната вариабилност на факоматозите, като с подчертано изразен, тежък фенотип са предимно пациентите с ТСК – с голяма честота на епилепсията – с ранни, полиморфни пристъпи, най-честа причина за симптоматичен синдром на West, значима фармакорезистентност. Отчита се и най-висока честота на значим интелектуален дефицит – умерен, тежък, дълбок, както и висока честота на аутизъм -17,2% (n=10). Съществен е и % на различни Ту формации, които се установяват при заболяването – по 24% за сърдечните рабдомиоми и SEGA и малко по-висок процент за AML като всеки един от тях може да бъде потенциално застрашаващ живота, независимо от бенигнения им хистологичен характер. Особено неблагоприятна е ситуацията при наличие на 2, а при някои пациенти и на 3 Ту формации. Необходимо е познаване и редовно проследяване в зависимост от симптоматиката към момента на изследване на пациентите, предвид изменчивостта и в различните възрастови групи. Лечението е симптоматично – АК при наличие на епилепсия, Еверолимус при данни за SEGA и AML, психолог, психиатър и др.

SWS е също факоматоза с висока честота на епилептичния синдром и значима фармакорезистентност, както и значим когнитивен дефицит, съчетан в над 77% (n=7) и с двигателен такъв, най-често хемипареза или асиметричен квадрипаретичен синдром, с по-изразена паретичност в контралатералните на мозъчната увреда крайници. Прогнозата е винаги сериозна и се определя както от тежестта на епилептичния синдром, интелектуалния и двигателен дефицита, така и от характерните stroke-like епизоди, водещи често до прогресиращ неврологичен дефицит. Лечението е симптоматично с АК.

При NF1 честотата на ранната, тежка и/или фармакорезистентна епилепсия, както и значим интелектуален дефицит са представени в доста по-малко съотношение, спрямо останалите синдроми и заболяването се възприема като такова с „по-доброкачествен ход“ и по-благоприятна дългосрочна прогноза, освен в случаите с данни за Ту формации,

с оглед както възможните зрителни нарушения (при оптични глиоми), но най-много при интракраниална локализация и на хистологично доброкачествени туморни формации.

Синдромът на Louis-Bar не се свързва с кожни лезии, но има характерно очно засягане и прогресиращ и значително инвалидизиращ ход, при нерядко привидно нормално ранно развитие. Прогнозата се определя от значимия имунен дефицит и често и по-тежко боледуване, но също така и от завишената честота и склонност за неоплазии – най-често левкемии, лимфоми и млечна жлеза. Епилепсията тук не е характерен симптом, но прогресиращият двигателен и интелектуален дефицит, кореспондиращи с напредващата церебеларна атрофия влошават съществено качеството на живот.

Изводи

1. Неврокутанните синдроми са голяма група от заболявания, при които въпреки патогенетично обусловените общи механизми на засягане на кожа, ЦНС, очи и често пъти допълнително вътрешни органи, се характеризира с изключително многообразие по отношение тежестта на протичане при отделните пациенти.
2. До момента не са провеждани системни, комплексни проучвания в България за факоматозите - клиничните прояви, дебют, еволюция, проследяване, диагностициране чрез клинични, генетични, лабораторни, образни изследвания и генотип-фенотипните корелации, лечение.
3. От изследвания контингент пациенти с най-тежко засягане са тези с Туберозна склероза - с най-висока честота на ранна изява на епилептични пристъпи, персистиране на пристъпите, често с фармакорезистентност, както и със значителен интелектуален дефицит. Пациентите със SWS са също с данни за висок относителен дял на епилептични пристъпи и със значим двигателен дефицит, а тези със синдром на Louis-Bar често с прогресиращ влошаване на интелект и двигателни умения, при възможно и често изходно нормален статус.
4. Отчитат се данни, сходни на представените до момента в литературата за относително по-благоприятен ход на ТСК при пациенти с мутация в TSC1 гена, респ. по-тежък фенотип при пациенти с TSC2 мутация.
5. При почти всички пациенти с ТСК, които са с данни за засегнат родител е налице значително по-тежко протичане при детето спрямо родителя – антиипация.
6. Групата с пациенти с НФ се отличава с по-доброкачествен ход на заболяването, по отношение на по-рядка изява на епилептичен синдром и значително по-леко интелектуално засягане.
7. Високата честота и разнообразието от различни хамартоми /макар и повечето от тях с доброкачествен хистологичен тип/ потвърждава склонността към туморогенеза, поради нарушена регулация на растеж и диференциация и липса на ефективно тумороподтискане (TSC, NF1,LBS)
8. При 85,7% от децата с НФ и с проведено МРТ се установяват специфичните за детска възраст неврофиброматозни светли обекти (НСО). Тези лезии не са включени в диагностичните критерии, но са от особена полза и важност поради

възможността да се верифицира диагнозата и поради риска от малигена трансформация.

9. При 10-те деца с ТСК, провеждащи специфично лечение с Еверолимус е отчетен ефект по отношение намаляване размерите на SEGA, както и бъбречните ангиомиолиптоми.

Приноси

1. За първи път в България е осъществено подробно комплексно изследване на най-често срещаните факоматози и са проучени генотип-фенотипни корелациите при тях.
2. Проучена е вариабилността в клиничното протичане на изследваните факоматози и е проведен сравнителен анализ между тях по отношение на степента на изоставане в умственото развитие, честотата и фармакорезистентността на епилептичните синдроми и туморогенеза.
3. Описани са осем нови мутации за първи път в света, публикувани в списания с Impact Factor (140,141,249)
 - **4 нови мутации в TSC2 гена**
 - **2 нови мутации в TSC1 гена**
 - **1 нова мутация в NF1 гена**
 - **1 нова мутация при пациент с Хипомеланоза на Ito**
4. Проучен е невропсихологичният профил на децата с факоматози, като най-значими и с най-голяма честота интелектуални нарушения се установяват при туберозната склероза комплекс и те корелират с броя и локализацията на туберите и наличието на ранен и терапевтично-резистентен епилептичен синдром.
5. Разработен е молекулно-генетични подход за идентификация на патологични варианти в *NF1*, *TSC2* и *TSC1* гените с цел за генетично верифициране на пациенти с Неврофиброматоза тип 1 и Комплекс туберозна склероза

Литература:

1. Божинова, В., Белопитова, Л., Хаджидеков В. По някои въпроси на клиниката и диагностиката на мозъчните прояви при синдрома на Sturge - Weber в детската възраст. Педиатрия, 1989, 28 (2), 41-46.
2. Божинова, В., Димова, П., Белопитова Л. По въпроса за клиничната изява на мозъчно-съдовите хипоплазии в детската възраст. Педиатрия, 1998,38 (1), 21-25.
3. Божинова В. Смущения в развитието на нервната система. Неврология. Ив.Миланов и Ст.Янчева, ред. София, Мед. и Физк. 2007.
4. Божинова В. Церебеларни дегенеративни заболявания. Неврология. Ив.Миланов и Ст.Янчева, ред. София, Мед. и Физк. 2007.
5. Божинова В. Факоматози - клиника и диагностика в детската възраст. Национална конференция по детска неврология, психиатрия и психология на развитието с международно участие, 18-20.10.2012, София, „Парк Хотел Москва”. Програма и резюмета, 38-39.
6. Божинова, В., Колева М. Терапевтични предизвикателства и резултати от клиничната практика на пациенти с комплекс Туберозна склероза. Профилактика, диагностика и терапия в детско-юношеската възраст. 2019,91-116
7. Божинова, В., Денева, Д., Томов, В., Славкова, Е., Миланов Ив. Туберозна склероза комплекс (TSC) – нови диагностични критерии и правила за проследяване и лечение Честота и клинична характеристика на българските пациенти с TSC. Педиатрия, 2015,55,1,26-30.
8. Димова, П., Сарайлиева, Г., Божинова В. Epidermal nevus syndrome - рядка факоматоза с различна неврологична манифестация при две деца. Педиатрия, 2009, 49, 4, 27-31
9. Колева, М., Божинова В. Неврофиброматозни светли обекти при деца с неврофиброматоза - еволюция на промените. Представяне на клиничен случай. Педиатрия, 2015, 55(2), 37-42.
10. Колева, М., Божинова, В., Топалов Н. МРТ-лезии и неврофиброматозни светли обекти(NBO) при деца с неврофиброматоза тип 1. Педиатрия 2016, 56 (4), 45-47
11. Колева, М., Божинова, В., Савов А. Случай на Атаксия-телеангиектазия у 5-годишно момиче с не-Ходжкинов лимфом. Педиатрия 2017, 57(1),54-57

12. Колева, М., Божинова, В., Денева, Д., Асенова, А., Топалов Н. Комплексът туберозна склероза – клинична характеристика, диагностициране и лечение. Педиатрия 2017, 57(2), 35-40
13. Колева, М., Божинова В. Неврофиброматоза тип 1 – клинична характеристика, диагностициране и лечение. Педиатрия 2017, 57(3), 12-15
14. Колева, М., Божинова В. Sturge-weber syndrome – клинична характеристика, диагноза и лечение. Педиатрия 2017, 57(3), 16-20
15. Колева, М., Божинова, В., Славкова, Е., Родопска, Е., Илиева, П. и съавт. Представяне на фамилен, клинично и генетично верифициран случай на неврофиброматоза тип 1 с установена нова мутация. Българска неврология, 2017, 18(2), 170-178
16. Колева, М., Божинова, В., Денева, Д., Глушкова, М., Тодоров, Т. и съавт. Генотип-фенотипни корелации при българските пациенти с туберозна склероза. Българска неврология. 2019, 19, 3, 105-110
17. Колева, М., Божинова, В., Денева, Д., Александрова И. и съавт. Туберозна склероза комплекс – познавате ли това заболяване? GP news. 2019, 3 (226), 43-46
18. Миланов, Ив., Божинов, В., Паскалев Е. Национален консенсус за диагностика, лечение и проследяване на пациентите с Туберозна склероза-комплекс в България. Българска Неврология, 2019, Супл.6, 1-18
19. Миланов, Ив., Захариев, З., Божинова В. Национален консенсус за диагностика и лечение на епилепсиите. Българска неврология 2019, 20, 1, 1 - 27
20. Миланова, А., Миланов И. 20.4. Encephalotrigeminal angiomatosis (Sturge-Weber-Dimitri синдром). Неврология. П.р. И.Миланов, Медицина и физкултура, София, 2012, 947-949.
21. Миланова, А., Ив. Миланов. 20.1. Неврофиброматоза. Неврология. Медицина и физкултура, София 2012, 926-936.
22. Миланова А. 20.2. Tuberos sclerosi complex (Bourneville Pringle S phacomatosis, TSC). Неврология. Медицина и физкултура, София, 2012, 937-994.
23. Сарайлиева, Г., Тодорова Д., Божинова В. Неврофиброматоза I Тип в детска възраст - Магнитно-резонансно томографски промени и неврологични прояви. Педиатрия 2010, 50 (4) 9-13

24. Сарайлиева, Г., Тодорова, Д., Божинова В. Неврофиброматоза I тип в детска възраст и МРТ промени в ЦНС-описание на два случая. Българска неврология 2010, 10, 137-142
25. Тодорова, Д., Божинова, В., Томов В. Случай на атаксия- телеангиектазия у момче с детска церебрална парализа, симптоматична фокална епилепсия и умствена изостаналост. Педиатрия 2007, 47 (4),33-35.
26. Abdelhalim, AN., Moritani, T., Richfield, E., Ekholm, SE., Westesson PL. Epidermal nevus syndrome: megalencephaly with bihemispheric and cerebellar involvement: imaging and neuropathologic correlation. J Comput Assist Tomogr 2003, 27, 534-537.
27. Adriaensen, MEAPM., Schaefer-Prokop, CM., Stijnen, T., Duyndam, DAC., Zonnenberg, BA., Prokop M. Prevalence of subependymal giant cell tumors in patients with tuberous sclerosis and a review of the literature. Eur J Neurol. 2009,16,691–696.
28. Adrian, RM., Baden, HP., Allison, MA., Dunn, CL., Pedersen RC. What syndrome is this? Epidermal nevus syndrome: a neurologic variant with hemimegalencephaly, facial hemihypertrophy and gyral malformation. *Pediatr Dermatol* 1998,15, 59-61.
29. Akcali, C., Inaloz, S., Kirtak, N., Ozkur, A., Inaloz S. A case of Klippel-Trenaunay syndrome involving only upper limbs. *G Ital Dermatol Venereol.* 2008, 143(4), 267-269
30. Albuja, AC., Shrivastava, A., Khan GQ. Manifestations of hypomelanosis of Ito. *Pediatr Neonatol.* 2018.
31. Alkonyi, B., Chugani, HT., Karia, S., Behen, ME., Juhász C. Clinical outcomes in bilateral Sturge-Weber syndrome. *Pediatr Neurol.* 2011, 44(6), 443-449.
32. Al-Maawali, A., Blaser, S., Yoon G. Diagnostic approach to childhood-onset cerebellar atrophy: a 10-year retrospective study of 300 patients. *J Child Neurol.* 2012,27,1121–1132.
33. Andreasen, KR., Tabor, A., Weber T. Klippel-Trenaunay-Weber syndrome in pregnancy and at delivery. *J Obstet Gynaecol.* 1999, 19(1),78-79.
34. Ardern-Holmes, SL., North KN. Therapeutics for childhood neurofibromatosis type 1 and type 2. *Curr Treat Options Neurol.* 2011,13,529–543.
35. Arrington, DK., Danehy, AR., Peleggi, A., Proctor, MR., Irons, MB., Ullrich NJ. Calvarial defects and skeletal dysplasia in patients with neurofibromatosis Type 1. *J Neurosurg Pediatr.* 2013,11,410–416.
36. Arzimanoglou, A., Aicardi J. The epilepsy of Sturge-Weber syndrome: clinical features and treatment in 23 patients. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1992,140,18–22.

37. Arzimanoglou, AA., Andermann, F., Aicardi J, et al. Sturge-Weber syndrome: indications and results of surgery in 20 patients. *Neurology*. 2000,55,1472–1479.
38. Assogba, K., Ferlazzo, E., Striano, P., Calarese, T., Villeneuve, N., Ivanov I. et al. Heterogeneous seizure manifestations in Hypomelanosis of Ito: report of four new cases and review of the literature. *Neurol Sci*. 2010, 31(1), 9-16.
39. Astrinidis, A., Senapedis, W., Coleman, TR., Henske EP. Cell cycle-regulated phosphorylation of hamartin, the product of the tuberous sclerosis complex 1 gene, by cyclin-dependent kinase 1/cyclin B. *J Biol Chem*. 2003, 278, 51372–51379.
40. Au, KS., Williams, AT., Gambello, MJ., Northrup H. Molecular genetic basis of tuberous sclerosis complex: from bench to bedside. *J Child Neurol*. 2004,19, 699–709.
41. Au, KS., Williams, AT., Roach, ES., Batchelor, L., Sparagana, SP., Delgado MR et al. Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. *Genet Med*. 2007, 9, 88–100
42. Audren, F., Abitbol, O., Dureau P. et al. Non-penetrating deep sclerectomy for glaucoma associated with Sturge-Weber syndrome. *Acta Ophthamol Scand*. 2006, 84,656–6,60
43. Avery, RA., Katowitz, JA., Fisher, MJ., Heidary, G., Dombi, E., Packer, RJ., Widemann BC. et al. Orbital/periorbital plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: multidisciplinary recommendations for care. *Ophthalmology*. 2017,124,123–132.
44. Avgeris S et al. Mutational analysis of TSC1 and TSC2 genes I tuberous sclerosis complex patients from Greece. *Scientific reports*, 1
45. Bacci, C., Sestini, R., Ammannati, F., Bianchini, E., Palladino, T., Carella, M., Melchionda, S., Zelante, L., Papi L. Multiple spinal ganglioneuromas in a patient harboring a pathogenic NF1 mutation. *Clin Genet*. 2010, 77, 293–297.
46. Barrea, C., Vaessen, S., Bulk, S., Harvenqt, J., Misson JP. Phenotype-Genotype Correlation in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Neuropediatrics*. 2018, 49, 3,180-184
47. Baskerville, PA., Ackroyd, JS., Browse NL. The etiology of the Klippel-Trenaunay syndrome. *Ann Surg*. 1985, 202(5), 624-627.
48. Basler, L., Sowka J. Sturge-Weber syndrome and glaucoma. *Optometry*. 2011, 82(5), 306–309.
49. Baujat, B., Krastinova-Lolov, D., Blumen, M., Baglin, AC., Coquille, F., Chabolle F. Radiofrequency in the treatment of craniofacial plexiform neurofibromatosis: a pilot study. *Plast Reconstr Surg*. 2006, 117, 1261–1268.

50. Baumgartner, JE., Wheless, JW., Kulkarni, S., Northrup, H., Au ,KS., Smith, A., Brookshire B. On the surgical treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Pediatr Neurosurg.* 1997, 27, 311–318.
51. Bebin, EM., Gomez MR. Prognosis in Sturge-Weber disease: comparison of unihemispheric and bihemispheric involvement. *J Child Neurol.* 1988,3,81–184
52. Becker-Catania, SG., Chen, G., Hwang, MJ., Wang, Z., Sun, X., Sanal O et al. Ataxia-telangiectasia: phenotype/genotype studies of ATM protein expression, mutations, and radiosensitivity. *Mol Genet Metab.* 2000, 70(2),122-133.
53. Bhat, L., Bisht, S., Khanijo K. Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome with Kasabach-Merritt Coagulopathy and Hydronephrosis. *Indian Pediatr.* 2015, 52 (11), 987-988.
54. Bhatt, JM., Bush, A., van Gerven, M., Nissenkorn, A., Renke M. Et al. ERS statement on the multidisciplinary respiratory management of ataxia telangiectasia. *Eur Respir Rev.* 2015,24,565–581.
55. Billiet, T., Mädler, B., D'Arco, F., Peeters, R., Deprez, S., Plasschaert E et al. Characterizing the microstructural basis of "unidentified bright objects" in neurofibromatosis type 1: a combined in vivo multicomponent T2 relaxation and multi-shell diffusion MRI analysis. *Neuroimage Clin.* 2014,4,649–658.
56. Bissler, J. , Kingswood, C. , Radzikowska , E., Zonnenberg, B., Belousova E et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 2013,381, 9869, 817-824
57. Blakeley, JO., Plotkin SR. Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis. *Neuro-oncology.* 2016, 18(5),624-638
58. Bojinova, V., Dimova P., Belopitova L. Clinical manifestations of the cerebrovascular hypoplasias in childhood. *J. Child Neurol*, 2000,15 (3), 166-171.
59. Bolton, PF., Clifford, M., Tye, C., Maclean, C., Humphrey, A., le Marechal K. Et al. The Tuberous Sclerosis 200 Study Group, Yates JRW. Intellectual abilities in tuberous sclerosis complex: risk factors and correlates from the Tuberous Sclerosis 2000 Study. *Psychol Med.* 2015,45,2321–2331.
60. Bolton, PF., Park, RJ., Higgins, JN., Griffiths, PD., Pickles A. Neuro-epileptic determinants of autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Brain.* 2002,125,1247–1255.

61. Bombardieri, R., Pinci, M., Moavero, R., Cerminara, C., Curatolo P. Early control of seizures improves long-term outcome in children with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010,14,146–149
62. Borkowska, J., Schwartz, RA., Kotulska, K., Jozwiak S. Tuberous sclerosis complex: tumors and tumorigenesis. *Int J Dermatol.* 2011,50,13–20.
63. Bouchard-Fortier, G., El-Chaar, D., Hawrylyshyn, P., Kingdom, J., Lyons E. Klippel-Trenaunay-Weber syndrome-associated arterial and venous malformations in the lower uterine segment. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014,36(8),665-666.
64. Boulanger, JM., Larbrisseau A. Neurofibromatosis type 1 in a pediatric population: Ste-Justine's experience. *Can J Neurol Sci.* 2005,32,225–231.
65. Bourgeois, M., Crimmins, DW., de Oliveira RS. et al. Surgical treatment of epilepsy in Sturge-Weber syndrome in children. *J Neurosurg.* 2007,106,1,20–28.
66. Burkitt, Wright, EM., Sach, E., Sharif, S., Quarrell, O., Carroll T. Can the diagnosis of NF1 be excluded clinically? A lack of pigmentary findings in families with spinal neurofibromatosis demonstrates a limitation of clinical diagnosis. *J Med Genet.* 2013,50,606–613.
67. Buske, A., Gewies, A., Lehmann, R., Rütger, K., Algermissen, B., Nürnberg, P., Tinschert S. Recurrent NF1 gene mutation in a patient with oligosymptomatic neurofibromatosis type 1 (NF1). *Am J Med Genet.* 1999,86,328–330.
68. Byrd, PJ., Srinivasan, V., Last, JL., Smith, A., Biggs, P., Carner, EF., Exley, A., Abson, C., Stewart, GS., Izatt, L., Taylor AM. Severe reaction to radiotherapy for breast cancer as the presenting feature of ataxia telangiectasia. *Brit J Cancer.* 2012,106,262–268
69. Calonje, E., Brenn, T., Lazar, AJ., McKee PH. Disorders of Pigmentation. Elsevier/Saunders. McKee's Pathology of the Skin: With Clinical Correlations. 4th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2011.
70. Campos, B., Balmaña, J., Gardenyes, J., Valenzuela, I., Abad, O., Fàbregas, P., Volpini, V., Díez O. Germline mutations in NF1 and BRCA1 in a family with neurofibromatosis type 1 and early-onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013,139,597–602.
71. Camposano, SE., Major, P., Halpern, E., Thiele EA. Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsy: a retrospective chart review of efficacy and safety profile. *Epilepsia.* 2008,49,1186–1891.
72. Canyigit, M., Oguz KK. Epidermal nevus syndrome with internal carotid artery occlusion and intracranial and orbital lipomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006, 27,1559-1561.

73. Capal, J.K., Bernardino-Cuesta, B., Horn, P.S., Murray, D., Byars, A.W., Bing N.M. Influence of seizures on early development in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy & Behavior*. 2017,70,245–252.
74. Carcavilla, A., Pinto, I., Muñoz-Pacheco, R., Barrio, R., Martín-Frías, M., Ezquieta B. LEOPARD syndrome (PTPN11, T468M) in three boys fulfilling neurofibromatosis type 1 clinical criteria. *Eur J Pediatr*. 2011,170,1069–1074.
75. Carsillo, T., Astrinidis, A., Henske EP. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangiomyomatosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000,97,6085–6090.
76. Bachur, C., Comi AM. Sturge-Weber Syndrome. *Curr Treat Options Neurol*. 2013, 15(5), 607–617
77. Ceballos-Quintal, JM., Pinto-Escalante, D., Castillo-Zapata I. A new case of Klippel-Trenaunay-Weber (KTW) syndrome: evidence of autosomal dominant inheritance. *Am J Med Genet*. 1996,63(3),426-427.
78. Chabernaud, C., Sirinelli, D., Barbier C et al. Thalamo-striatal T2-weighted hyperintensities (unidentified bright objects) correlate with cognitive impairments in neurofibromatosis type 1 during childhood. *Dev Neuropsychol*. 2009,34,736–748.
79. Chapieski, L., Friedman, D., Lachar D. Psychological functioning in children and adolescents with Sturge-Weber syndrome. *J Child Neurol*. 2000,15(10),660–665.
80. Chenbhanich, J., Leelayuwatanakul, N., Phowthongkum P. Klippel-Trenaunay-Weber syndrome as a cause of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *BMJ Case Rep*. 2018
81. Choi, JE., Chae, JH., Hwang, YS., Kim KJ. Mutational analysis of TSC1 and TSC2 in Korean patients with tuberous sclerosis complex. *Brain Dev*. 2006,28,440–446.
82. Chung, TK., Lynch, ER., Fiser, CJ., Nelson, DA., Agricola, K., Tudor, C., Franz, DN., Krueger DA. Psychiatric comorbidity and treatment response in patients with tuberous sclerosis complex. *Ann Clin Psychiatry*. 2011,23,263–269.
83. Cohen, J. , Shahrokh, K., Cohen B. Analysis of 36 cases of Blaschkoid dyspigmentation: reading between the lines of Blaschko. *Pediatr Dermatol*. 2014,31(4),471-6.
84. Comi AC. Presentation, diagnosis, pathophysiology, and treatment of the neurological features of Sturge-Weber syndrome. *Neurologist*. 2011,17(4),179–184.
85. Consugar, MB., Wong, WC., Lundquist, PA., Rossetti, S., Kubly, VJ., Walker DL. et al. Characterization of large rearrangements in autosomal dominant polycystic kidney disease and the PKD1/TSC2 contiguous gene syndrome. *Kidney Int*. 2008,74,1468–1479.

86. Crawford, TO., Skolasky, RL., Fernandez, R., Rosquist, KJ., Lederman HM. Survival probability in ataxia telangiectasia. *Arch. Dis. Child.* 2006,91(7),610-611
87. Curatolo, P., Jóźwiak, S., Nabbout R. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012, 16,582–586.
88. Curatolo, P., Moavero, R., de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol.* 2015,14,733–745.
89. Curatolo, P., Porfirio, MC., Manzi, B., Seri S. Autism in tuberous sclerosis. *Europ. Journal of Ped. Neurology.* 2004, 8, 327-332
90. Dabora, SL., Jozwiak, S., Franz, DN., Roberts, PS., Nieto, A., Chung J. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet.* 2001,68,64–80
91. Davis, PE., Dhima, RF., Sideridis, G., Peters, JM., Au, K.S., Northrup H. et al. Presentation and diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex in infants. *Pediatrics* 2017, 140, 6
92. de Vries, PJ., Gardiner, J., Bolton PF. Neuropsychological attention deficits in tuberous sclerosis complex (TSC). *Am J Med Genet A.* 2009,149A,387–395.
93. de Vries, PJ., Whittemore, VH., Leclezio, L., Byars, AW., Dunn, D., Ess KC. Et al. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatr Neurol.* 2015, 52, 25–35
94. de Vries PJ. Targeted treatments for cognitive and neurodevelopmental disorders in tuberous sclerosis complex. *Neurotherapeutics.* 2010b,7,275–282.
95. de Vries PJ. Neurodevelopmental, psychiatric, and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. In: Kwiatkowski DJ, Whittemore VH, Thiele EA, eds. *Tuberous Sclerosis Complex: Genes, Clinical Features, and Therapeutics.* Weinheim, Germany: Wiley-Blackwell,2010a,229-267.
96. DeBella, K., Poskitt, K., Szudek, J., Friedman JM. Use of "unidentified bright objects" on MRI for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Neurology.* 2000a,54,1646–1651.
97. DeBella, K., Szudek, J., Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics.* 2000b,105,608–614.
98. Degerliyurt, A., Kantar, A., Ceylaner, S., Aysun S. Hypomelanosis of Ito and Sturge-Weber Syndrome Without Facial Nevus: An Association or a New Syndrome?. *Pediatr Neurol.* 2009,40(5),395-397
99. Devillers, C., Quatresooz, P., Hermanns-Lê, T., Szepetiuk, G., Lemaire, R., Piérard-Franchimont C. et al. Hypomelanosis of Ito: pigmentary mosaicism with immature melanosome in keratinocytes. *Int J Dermatol.* 2011,50 (10),1234-1239.

100. DiPaolo, DP., Zimmerman, RA., Rorke, LB., Zackai, EH., Bilaniuk, LT., Yachnis AT. Neurofibromatosis type 1: pathologic substrate of high-signal-intensity foci in the brain. *Radiology*. 1995,195,721–724.
101. Dogan, V., Yesil, S., Kayali, S., Beken, S., Ozgur, S., Ertugrul, I., Bozkurt, C., Orun UA., Karademir S. J Regression of symptomatic multiple cardiac rhabdomyomas associated with tuberous sclerosis complex in a newborn receiving everolimus *Trop Pediatr* 2015,61,74-77.
102. Dombi, E., Solomon, J., Gillespie, AJ., Fox, E., Balis, FM., Patronas, N., Korf, BR. NF1 plexiform neurofibroma growth rate by volumetric MRI: relationship to age and body weight. *Neurology*. 2007,68,643–647.
103. Dunning-Davies, BM., Parker AP. Annual review of children with neurofibromatosis type 1. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2016,101,102–111.
104. Dworakowska, D., Grossman AB. Are neuroendocrine tumours a feature of tuberous sclerosis? A systematic review. *Endocr Relat Cancer*. 2009,16,45–58.
105. Ekvall, S., Sjörs, K., Jonzon, A., Vihinen, M., Annerén, G., Bondeson ML. Novel association of neurofibromatosis type 1-causing mutations in families with neurofibromatosis-Noonan syndrome. *Am J Med Genet A*. 2014,164A,579–587.
106. El-Hashemite, N., Zhang, H., Henske, EP., Kwiatkowski DJ. Mutation in TSC2 and activation of mammalian target of rapamycin signalling pathway in renal angiomyolipoma. *Lancet*. 2003,361,1348–1349.
107. El-Shanti, H., Bell, WE., Waziri MH. Epidermal nevus syndrome: subgroup with neuronal migration defects. *J Child Neurol*. 1992, 7, 29-34.
108. Emmerich, D., Zemojtel, T., Hecht, J., Krawitz, P., Spielmann, M., Kühnisch J. Et al. Somatic neurofibromatosis type 1 (NF1) inactivation events in cutaneous neurofibromas of a single NF1 patient. *Eur J Hum Genet*. 2015,23,870–873.
109. Enjolras, O., Riche, MC., Merland JJ. Facial port-wine stains and Sturge-Weber syndrome. *Pediatrics*. 1985,76,48–51.
110. Ertan, G., Zan, E., Yousem, DM., Ceritoglu, C., Tekes, A., Poretti, A., Huisman TA. Diffusion tensor imaging of neurofibromatosis bright objects in children with neurofibromatosis type 1. *Neuroradiol J*. 2014,27,616–626.
111. Esposito, T., Piluso, G., Saracino, D., Uccello, R., Schettino, C., Dato C et al. A novel diagnostic method to detect truncated neurofibromin in neurofibromatosis 1. *J Neurochem*. 2015,135,1123–1128.

112. Evans, DG., Bowers, N., Burkitt-Wright, E., Miles, E., Garg, S., Scott-Kitching, V., Penman-Splitt M. Et al. NF1 Research Network, Huson SM. Comprehensive RNA analysis of the NF1 gene in classically affected NF1 affected individuals meeting NIH criteria has high sensitivity and mutation negative testing is reassuring in isolated cases with pigmentary features only. *EBioMedicine*. 2016,7,212–220.
113. Ewalt, DH., Sheffield, E., Sparagana, SP., Delgado, MR., Roach ES. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. *J Urol*. 1998,160,141–145
114. Ewen, JB., Kossoff, EH., Crone NE, et al. Use of quantitative EEG in infants with port-wine birthmark to assess for Sturge-Weber brain involvement. *Clin Neurophysiol*. 2009,120(8),1433–1440
115. Fakir, E., Roberts, T., Stephen, L., Beighton P. Klippel-Trenaunay-Weber syndrome: orodental manifestations and management considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009,107(6),754-758.
116. Farach, LS., Gibson, WT., Sparagana, SP., Nellist, M., Stumpel, CT., Hietala M. TSC2 c.1864C>T variant associated with mild cases of tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet A*. 2017,173,771–775.
117. Farr, AK., Shalev, B., Crawford, TO., Lederman, HM., Winkelstein, JA., Repka MX. Ocular manifestations of ataxia-telangiectasia. *Am J Ophthalmol*. 2002,134,891–896
118. Feldmann, R., Schuierer, G., Wessel, A., Neveling, N., Weglage J. Development of MRI T2 hyperintensities and cognitive functioning in patients with neurofibromatosis type 1. *Acta Paediatr*. 2010,99,1657–1660.
119. Fernandez, AM., Carro, EM., Lopez-Lopez, C., Torres-Aleman I. Insulin-like growth factor I treatment for cerebellar ataxia: addressing a common pathway in the pathological cascade? *Brain Res Brain Res Rev*. 2005,50,134–141.
120. Ferner, RE., Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management. *Handb Clin Neurol*. 2013,115,939–955.
121. Ferraz-Filho, JR., da Rocha, AJ., Muniz, MP., Souza, AS., Goloni-Bertollo, EM., Pavarino-Bertelli EC. Unidentified bright objects in neurofibromatosis type 1: conventional MRI in the follow-up and correlation of microstructural lesions on diffusion tensor images. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012a,16,42–47.
122. Ferraz-Filho, JR., da Rocha, AJ., Muniz, MP., Souza, AS., Goloni-Bertollo, EM., Pavarino-Bertelli EC. Diffusion tensor MR imaging in neurofibromatosis type 1: expanding the knowledge of microstructural brain abnormalities. *Pediatr Radiol*. 2012b,42,449–454.

123. Fisher, MJ., Loguidice, M., Gutmann, DH., Listernick, R., Ferner, RE., Ullrich NJ, et al. Visual outcomes in children with neurofibromatosis type 1-associated optic pathway glioma following chemotherapy: a multicenter retrospective analysis. *Neuro Oncol.* 2012,14,790–797.
124. Franz, DN., Belousova, E., Sparagana, S., Bebin, EM., Frost, M., Kuperman R et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2013 Jan 12,381(9861),125-132
125. French, J.A., Lawson, J.A., Ikeda, H., Polster, T., Curatolo P. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-oncet seizures associated with tuberous sclerosis (Exist-3): a phase 3, randomisedq double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*, 388, 10056, 2153-2163.
126. Fricke, BL., Donnelly, LF., Casper, KA., Bissler JJ. Frequency and imaging appearance of hepatic angiomyolipomas in pediatric and adult patients with tuberous sclerosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2004,182,1027–1230
127. Friedman, JM., Arbiser, J., Epstein, JA., Gutmann, DH., Huot, SJ., Lin, AE., McManus, B., Korf BR. Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: report of the NF1 Cardiovascular Task Force. *Genet Med.* 2002,4,105–111.
128. Friedrich, RE., Hartmann, M., Mautner VF. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) in NF1-affected children. *Anticancer Res.* 2007,27,1957–1960.
129. Friedrich, RE., Nuding MA. Optic pathway glioma and cerebral focal abnormal signal intensity in patients with neurofibromatosis type 1: characteristics, treatment choices and follow-up in 134 affected individuals and a brief review of the literature. *Anticancer Res.* 2016,36,4095–4121.
130. Funayama, E., Sasaki, S., Oyama, A., Furukawa, H., Hayashi, T., Yamamoto Y. How do the type and location of a vascular malformation influence growth in Klippel-Trénaunay syndrome?. *Plast Reconstr Surg.* 2011,127(1),340-6.
131. Furness, PD. 3rd., Barqawi, AZ., Bisignani, G., Decter RM. Klippel-Trénaunay syndrome: 2 case reports and a review of genitourinary manifestations. *J Urol.* 2001,166(4),1418-1420.
132. Gales., J., Prayson RA. Hippocampal sclerosis and associated focal cortical dysplasia-related epilepsy in neurofibromatosis type I. *J Clin Neurosci.* 2017,37,15–19.
133. Garg, A., Trent, ME., Strouse, JJ., Mitchell, SE., Rowe PC. Delayed diagnosis of iliac vein thrombus in a sexually-active adolescent with Klippel-Trénaunay syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2009,22(3),29-32.

134. Garg, S., Green, J., Leadbitter, K., Emsley, R., Lehtonen, A., Evans, DG., Huson SM. Neurofibromatosis type 1 and autism spectrum disorder. *Pediatrics*. 2013a,132,e1642–1648.
135. Garg, S., Lehtonen, A., Huson, SM., Emsley, R., Trump, D., Evans, DG., Green J. Autism and other psychiatric comorbidity in neurofibromatosis type 1: evidence from a population-based study. *Dev Med Child Neurol*. 2013b,55,139–145.
136. Garzon, MC., Huang, JT., Enjolras O, et al. Vascular malformations: Part I. *J Am Acad Dermatol*. 2007,56(3),371–374.
137. Gilad, S., Chessa, L., Khosravi, R., Russell, P., Galanty, Y., Piane, M., Gatti, RA., Jorgensen, TJ., Shiloh, Y., Bar-Shira A. Genotype-phenotype relationships in ataxia-telangiectasia and variants. *Am J Hum Genet*. 1998,62,551–561.
138. Girard, C., Guillot, B., Rivier, F., Dalla, F., Bessis D. Trisomy 20 mosaicism revealed by pigmentary mosaicism of the Ito-type. *Ann Dermatol Venereol*. 2005,132,151-153.
139. Glover, MT., Brett, EM., Atherton DJ. Hypomelanosis of Ito: spectrum of the disease. *J Pediatr*. 1989,115(1),75-80.
140. Glushkova, M., Yordanova, I., Todorov, T., Bojinova, V., Koleva, M., Dimova, P., Turnev, I., Angelova, L., Todorova, A., Mitev V. Three novel NF1 gene mutations in a cohort of Bulgaria neurofibromatosis patients. *Russian Journal of Genetics*. 2018,54, 1, 110-116
141. Glushkova, M., Bojinova, V., Koleva, M., Dimova, P., Bojidarova, M., Litvinenko I. et al. Molecular-genetic diagnostics of Tuberous sclerosis complex (TSC) in Bulgaria: six novel mutations in the TSC1 and TSC2 genes. *Journal of Genetics*. 2018,97, 2, 419-427
142. Goh, S., Kwiatkowski, DJ., Dorer, DJ., Thiele EA. Infantile spasms and intellectual outcomes in children with tuberous sclerosis complex. *Neurology*. 2005,65,235–238.
143. Goodden, J., Pizer, B., Pettorini, B., Williams, D., Blair, J., Didi, M., Thorp, N., Mallucci C. The role of surgery in optic pathway/hypothalamic gliomas in children. *J Neurosurg Pediatr*. 2014,13,1–12.
144. Goyer, I., Dahdah, N., Major P. Use of mTOR inhibitor everolimus in three neonates for treatment of tumors associated with tuberous sclerosis complex. *Pediatr Neurol*. 2015,52,450–453.
145. Granström, S., Friedrich, RE., Langenbruch, AK., Augustin, M., Mautner VF. Influence of learning disabilities on the tumour predisposition syndrome NF1--survey from adult patients' perspective. *Anticancer Res*. 2014,34,3675–3681.

146. Grebe, TA., Rimsza, ME., Richter, SF., Hansen, RC., Hoyme HE. Further delineation of the epidermal nevus syndrome: two cases with new findings and literature review. *Am J Med Genet* 1993,47, 24–30.
147. Greenberger, S., Berkun, Y., Ben-Zeev, B., Levi, YB., Barzilai, A., Nissenkorn A. Dermatologic manifestations of ataxia-telangiectasia syndrome. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013,68(6),932-936
148. Greenwood, RS., Tupler, LA., Whitt, JK., Buu, A., Dombeck, CB., Harp, AG. Et al. Brain morphometry, T2-weighted hyperintensities, and IQ in children with neurofibromatosis type 1. *Arch Neurol.* 200,62,1904–1908.
149. Hager, BC., Dyme, IZ., Guertin SR, et al. Linear nevus sebaceous syndrome: megalencephaly and heterotopic gray matter. *Pediatr Neurol* 1991, 7, 45–49.
150. Happle R. How many epidermal nevus syndromes exist? A clinicogenetic classification. *J Am Acad Dermatol* 1991,25, 550-556.
151. Hatfield LA, Crone NE, Kossoff EH, et al. Quantitative EEG asymmetry correlates with clinical severity in unilateral Sturge-Weber syndrome. *Epilepsia.* 2007;48(1):191–5.
152. Heervä, E., Huilaja, L., Leinonen, P., Peltonen, S., Peltonen J. Follow-up of six patients with neurofibromatosis 1-related osteoporosis treated with alendronate for 23 months. *Calcif Tissue Int.* 2014,94,608–612.
153. Henske, EP., Józwiak, S., Kingswood, JC., Sampson, JR., Thiele EA. Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers.* 2016,2,16035.
154. Hergesell, K., Kroger, K., Petruschkat, S., Santosa, F., Herborn, C., Rudofsky G. Klippel-Trenaunay syndrome and pregnancy. *Int Angiol.* 2003,22(2),194-198.
155. Hirbe, AC., Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol.* 2014,13,834–843.
156. Hofer, T., Frank, J., Itin PH. Klippel-Trenaunay syndrome in a monozygotic male twin: supportive evidence for the concept of paradominant inheritance. *Eur J Dermatol.* 2005,15(5),341-343.
157. Hoogeveen-Westerveld, M., Ekong, R., Povey, S., Karbassi, I., Batish, SD., den Dunnen JT, et al. Functional assessment of TSC1 missense variants identified in individuals with tuberous sclerosis complex. *Hum Mutat.* 2012,33,476–479.
158. Hoogeveen-Westerveld, M., Ekong, R., Povey, S., Mayer, K., Lannoy, N., Elmslie F. et al. Functional assessment of TSC2 variants identified in individuals with tuberous sclerosis complex. *Hum Mutat.* 2013,34,167–175.

159. Howell, SJ., Hockenhull, K., Salih, Z., Evans DG. Increased risk of breast cancer in neurofibromatosis type 1: current insights. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2017,9,531–536
160. Hsieh, HY., Fung, HC., Wang, CJ., Chin, SC., Wu T. Epileptic seizures in neurofibromatosis type 1 are related to intracranial tumors but not to neurofibromatosis bright objects. *Seizure*. 2011,20,606–611.
161. Hu, Y., Li, L., Seidelmann SB, et al. Identification of association of common AGGF1 variants with susceptibility for Klippel-Trenaunay syndrome using the structure association program. *Ann Hum Genet*. 2008, 72,636-643.
162. Hu, Z., Liu, Z., Qiu, Y., Xu, L., Yan, H., Zhu Z. Morphological differences in the vertebrae of scoliosis secondary to neurofibromatosis type 1 with and without paraspinal neurofibromas. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016,41,598–602
163. Huang, Y., Jiang, M., Li, W., Lu, X., Huang, X., Lu M. Endovenous laser treatment combined with a surgical strategy for treatment of venous insufficiency in lower extremity: a report of 208 cases. *J Vasc Surg*. 2005, 42(3),494-501
164. Humphrey, A., MacLean, C., Ploubidis, GB., Granader, Y., Clifford, M., Haslop, M., Neville, BG., Yates, JR., Bolton PF. Tuberous Sclerosis 2000 Study Group. Intellectual development before and after the onset of infantile spasms: a controlled prospective longitudinal study in tuberous sclerosis. *Epilepsia*. 2014,55,108–116.
165. Hwang, SK., Lee, JH., Yang, J., Lim, CS., Lee, JA., Lee, YS., Lee, K., Kaang BK. Everolimus improves neuropsychiatric symptoms in a patient with tuberous sclerosis carrying a novel TSC2 mutation. *Mol Brain*. 2016,9,56.
166. Hyman, SL., Gill, DS., Shores, EA., Steinberg, A., North KN. T2 hyperintensities in children with neurofibromatosis type 1 and their relationship to cognitive functioning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007,78,1088–1091.
167. Inoue, M., Fukuda, M., Ishii, E., Sayama K. Linear Leukoplakia and Central Nervous System Lesions: A Clinical Clue to the Diagnosis of Hypomelanosis of Ito. *J Pediatr*. 2015,167(3),771-771.
168. Ito M. A singular case of naevus depigmentosus systematicus bilateralis. *Jpn J Dermatol*. 1951. 61,31-32.
169. Iype, M., Iype, T., Geetha, S., Retnakumar J. Hypomelanosis of Ito with cerebral malformation. *Indian J Pediatr*. 2007,74(11),1044-1045
170. Jansen, C., Belousova, E., Benedik, MP., Carter, T., Cottin, V., Curatolo P. et al. Newly diagnosed and growing subependymal giant cell astrocytoma in adults with tuberous sclerosis complex: results from the international TOSCA study. *Front Neurol*. 2019,10,821.

171. Jansen, AC., Sancak, O., D'Agostino, MD., Badhwar, A., Roberts, P., Gobbi G. et al. Unusually mild tuberous sclerosis phenotype is associated with TSC2 R905Q mutation. *Ann Neurol.* 2006,60,528–539.
172. Jeste, SS., Varcin, KJ., Hellemann, GS., Gulrud, AC., Bhatt, R., Kasari, C., Wu, JY., Sahin, M., Nelson CA. Symptom profiles of autism spectrum disorder in tuberous sclerosis complex. *Neurology.* 2016,87,766–772.
173. Johnson, SR., Clelland, CA., Ronan, J., Tattersfield, AE., Knox AJ. The TSC-2 product tuberin is expressed in lymphangi leiomyomatosis and angiomyolipoma. *Histopathology.* 2002,40,458–463.
174. Joinson, C., O'Callaghan, FJ., Osborne, JP., Martyn, C., Harris, T., Bolton PF. Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex. *Psychol Med.* 2003,33,335–344.
175. Jones, AC., Daniells, CE., Snell, RG., Tachataki, M., Idziaszczyk, SA., Krawczak, M., Sampson, JR., Cheadle JP. Molecular genetic and phenotypic analysis reveals differences between TSC1 and TSC2 associated familial and sporadic tuberous sclerosis. *Hum Mol Genet.* 1997,6,2155–2161.
176. Jones, AC., Shyamsundar, MM., Thomas, MW., Maynard, J., Idziaszczyk, S., Tomkins, S., Sampson, JR., Cheadle JP. Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2-and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. *Am J Hum Genet.* 1999,64,1305–1315.
177. Józwiak, S., Kotulska, K., Domańska-Pakieła, D., Łojarczyk, B., Syczewska, M., Chmielewski D. et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011,15,424–431.
178. Józwiak, S., Sadowski, K., Kotulska, K., Schwartz RA. Topical use of mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors in tuberous sclerosis complex—a comprehensive review of the literature. *Pediatric Neurol.* 2016, 61,21–27.
179. Juhasz, C., Lai, C., Behen ME, et al. White matter volume as a major predictor of cognitive function in Sturge-Weber syndrome. *Arch Neurol.* 2007,64(8),1169–1174.
180. Karajannis, MA., Ferner RE. Neurofibromatosis-related tumors: emerging biology and therapies. *Current opinion in pediatrics.* 2015,2(1), 26-33
181. Karunamurthy, A., Pantanowitz, L., Lepe, JG., Reyes-Múgica M. Lethal outcomes in Klippel-Trenaunay-Weber syndrome (KTS). *Pediatr Dev Pathol.* 2013 Aug

182. Kihiczak, GG., Meine, JG., Schwartz, RA., Janniger CK. Klippel-Trenaunay syndrome: a multisystem disorder possibly resulting from a pathogenic gene for vascular and tissue overgrowth. *Int J Dermatol.* 2006,45(8),883-890.
183. Kilincaslan, A., Kok, BE., Tekturk, P., Yalcinkaya, C., Ozkara, C., Yapici Z. Beneficial effects of everolimus on autism and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in a group of patients with tuberous sclerosis complex. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2017,27,383–388.
184. Kingswood, C., Bolton, P., Crawford, P., Harland, C., Johnson, SR., Sampson JR. et al. The clinical profile of tuberous sclerosis complex (TSC) in the United Kingdom: a retrospective cohort study in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Eur J Paediatr Neurol.* 2016,20,296–308.
185. Kingswood et al. Tuberous sclerosis registry to increase disease awareness (TOSCA) – baseline data on 2093 patients. *Orphanet journal of rare diseases.* 2017, 12, 2, 1-13 3
186. Kingswood, JC., Belousova, E., Benedik, MP., Carter, T., Cottin, V., Curatolo P. et al. Renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex: findings from the tuberous sclerosis registry to increase disease Awareness. *Nephrol Dial Transplant.* 2019,34,502–508.
187. Kleinerman RA. Radiation-sensitive genetically susceptible pediatric sub-populations. *Pediatr Radiol.* 2009,39,1,27–31.
188. Klose, A., Peters, H., Hoffmeyer, S., Buske, A., Lüder, A., Hess, D., Lehmann, R., Nürnberg P, Tinschert S. Two independent mutations in a family with neurofibromatosis type 1 (NF1). *Am J Med Genet.* 1999,83,6–12.
189. Koenig, MK., Bell, CS., Hebert, AA., Roberson, J., Samuels, JA., Slopis JM. et al. Efficacy and safety of topical rapamycin in patients with facial angiofibromas secondary to tuberous sclerosis complex the TREATMENT randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2018,154,773–780.
190. Kohrman M. Emerging treatments in the management of tuberous sclerosis complex. *Pediatric neurology.* 2012, 46, 267-275
191. Koss, M., Scott, RM., Irons, MB., Smith, ER., Ullrich NJ. Moyamoya syndrome associated with neurofibromatosis Type 1: perioperative and long-term outcome after surgical revascularization. *J Neurosurg Pediatr.* 2013,11,417–425.
192. Kossoff, EH., Borsage, JL., Comi AM. A pilot study of the modified Atkins diet for Sturge-Weber Syndrome. *Epilepsy Res.* 2010,92(2-3),240–243.
193. Kossoff, EH., Buck, C., Freeman JM. Outcomes of 32 hemispherectomies for Sturge-Weber syndrome worldwide. *Neurology.* 2002,59(11),1735–1738.

194. Kossoff, EH., Hatfield, LA., Ball KL. et al. Comorbidity of epilepsy and headache in patients with Sturge-Weber syndrome. *J Child Neurol.* 2005,20(8),678–682.
195. Kothare, SV., Singh, K., Chalifoux, JR., Staley, BA., Weiner, HL., Menzer, K., Devinsky O. Severity of manifestations in tuberous sclerosis complex in relation to genotype. *Epilepsia.* 2014,55, 7, 1025–1029
196. Kriechbaumer, LK., Susani, M., Kircher, SG., Distelmaier, K., Happak W. Comparative study of CO₂- and Er:YAG laser ablation of multiple cutaneous neurofibromas in von Recklinghausen's disease. *Lasers Med Sci.* 2014,29,1083–1091.
197. Krueger, DA., Care, MM., Holland, K., Agricola, K., Tudor, C., Mangeshkar, P., Wilson, KA., Byars, A., Sahmoud, T., Franz DN. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med.* 2010,363,1801–1811.
198. Krueger, DA., Northrup, H., International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. 2013a,49,255-265.
199. Krueger, DA., Wilfong, AA., Holland-Bouley, K., Anderson, AE., Agricola, K., Tudor, C., Mays, M., Lopez, CM., Kim, M-O., Franz DN. Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol.* 2013b,74,679–687.
200. Krueger DA. Management of CNS-related disease manifestations in patients with tuberous sclerosis complex. *Curr Treat Options Neurol.* 2013,15,618–633
201. Kumar, KR., Hon, K., Schultz D. et al. Transient changes on brain magnetic resonance imaging in a patient with sturge-weber syndrome presenting with hemiparesis. *Neurologist.* 2009,15(6),351–354.
202. Kwiatkowski DJ. Genetics of tuberous sclerosis complex. In: Kwiatkowski DJ, Whittemore VH, Thiele EA, eds. *Tuberous Sclerosis Complex: Genes, Clinical Features, and Therapeutics.* Weinheim. 2010,29-57.
203. Lam, SM., Williams, EF., 3rd Practical considerations in the treatment of capillary vascular malformations, or port wine stains. *Facial Plast Surg.* 2004,20(1),71–76.
204. Lama, G., Graziano, L., Calabrese, E., Grassia, C., Rambaldi, PF., Cioce, F., Tedesco, MA., Di Salvo, G., Esposito-Salsano M. Blood pressure and cardiovascular involvement in children with neurofibromatosis type1. *Pediatr Nephrol.* 2004,19,413–418.
205. Lance, EI., Lanier, KE., Zabel, TA., Comi AC. Stimulant Use in Patients with Sturge-Weber Syndrome: Safety and Efficacy. Abstract presented at Child Neurology Society, 2012.
206. Lance, EI., Sreenivasan, AK., Zabel TA, et al. Aspirin use in Sturge-Weber syndrome: side effects and clinical outcomes. *J Child Neurol.* 2012,28(2),213–218.

207. Laycock-van Spyk, S., Thomas, N., Cooper, DN., Upadhyaya M. Neurofibromatosis type 1-associated tumours: their somatic mutational spectrum and pathogenesis. *Hum Genomics*. 2011,5,623–690
208. Le Ber, I., Dürr, A., Brice A. Autosomal recessive cerebellar ataxias with oculomotor apraxia. *Handb Clin Neurol*. 2012,103,333-341
209. Leclezio, L., de Vries PJ. Advances in the treatment of tuberous sclerosis complex. *Curr Opin Psychiatry*. 2015,28,113–120.
210. Lee, A., Driscoll, D., Gloviczki, P., Clay, R., Shaughnessy, W., Stans A. Evaluation and management of pain in patients with Klippel-Trenaunay syndrome: a review. *Pediatrics*. 2005,115(3),744-749.
211. Lefton-Greif, MA., Crawford, TO., Winkelstein, JA., Loughlin, GM., Koerner, CB., Zahurak, M., Lederman HM. Oropharyngeal dysphagia and aspiration in patients with ataxia-telangiectasia. *J Pediatr*. 2000,136,225–231
212. Lehtonen, A., Howie, E., Trump, D., Huson SM. Behaviour in children with neurofibromatosis type 1: cognition, executive function, attention, emotion, and social competence. *Dev Med Child Neurol*. 2013,55,111–125
213. Lennert, B., Farrelly, E., Sacco, P., Pira, G., Frost M. Resource utilization in children with tuberous sclerosis complex and associated seizures: a retrospective chart review study. *J Child Neurol*. 2013,28,461–469.
214. Lewis, WW., Sahin, M., Scherrer, B., Peters, JM., Suarez, RO., Vogel-Farley VK. Impaired language pathways in tuberous sclerosis complex patients with autism spectrum disorders. *Cereb Cortex*. 2013,23,1526–1532.
215. Li, LH., Li, N., Zhao, JY., Fei, P., Zhang, GM., Mao, JB., Rychwalski PJ. Findings of perinatal ocular examination performed on 3573, healthy full-term newborns. *Br J Ophthalmol*. 2013,97,588–591.
216. Li, X., Tian J. Multidetector row computed tomography arteriography in the preoperative assessment of patients with Klippel-Trénaunay syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2009,60(2),345-346
217. Li, Y., Corradetti, MN., Inoki, K., Guan KL. TSC2: filling the GAP in the mTOR signaling pathway. *Trends Biochem Sci*. 2004,29,32–38.
218. Liberzon, E., Avigad, S., Stark, B., Zilberstein, J., Freedman, L., Gorfine, M., Gavriel, H., Cohen, IJ., Goshen, Y., Yaniv, I., Zaizov R. Germ-line ATM gene alterations are associated with susceptibility to sporadic T-cell acute lymphoblastic leukemia in children. *Genes Chromosomes Cancer*. 2004,39,161–166

219. Licis, AK., Vallorani, A., Gao, F., Chen, C., Lenox, J., Yamada, KA., Duntley, SP., Gutmann DH. Prevalence of Sleep Disturbances in Children With Neurofibromatosis Type 1. *J Child Neurol*. 2013,28,1400–1405
220. Lin, N., Baird, L., Koss, M., Kopecky, KE., Gone, E., Ullrich, NJ., Scott, RM., Smith ER. Discovery of asymptomatic moyamoya arteriopathy in pediatric syndromic populations: radiographic and clinical progression. *Neurosurg Focus*. 2011,31,E6.
221. Lion-François, L., Gueyffier, F., Mercier, C., Gérard, D., Herbillon, V., Kemlin, I., Rodriguez, D. The effect of methylphenidate on neurofibromatosis type 1: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Orphanet J Rare Dis*. 2014,9,142.
222. Listernick, R., Ferner, RE., Liu, GT., Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. *Ann Neurol*. 2007,61,189–198
223. Liu, NF., Lu, Q., Yan ZX. Lymphatic malformation is a common component of Klippel-Trenaunay syndrome. *J Vasc Surg*. 2010,52(6),1557-1563.
224. Lo, W., Marchuck, DA., Ball KL. et al. Updates and future horizons on the understanding, diagnosis, and treatment of Sturge-Weber syndrome brain involvement. *Dev Med Child Neurol*. 2012,54,214–223.
225. Loddenkemper, T., Alexopoulos, AV., Kotagal P. et al. Epilepsy surgery in epidermal nevus syndrome variant with hemimegalencephaly and intractable seizures. *J Neurol* 2008,255, 1829–1831.
226. Lohmann, E., Krüger, S., Hauser, AK., Hanagasi, H., Guven, G., Erginel-Unaltuna, N., Biskup, S., Gasser T. Clinical variability in ataxia-telangiectasia. *J. Neurol*. 2015,262(7),1724-1727.
227. Lohmann, E., Krüger, S., Hauser, AK., Hanagasi, H., Guven, G., Erginel-Unaltuna, N., Biskup, S., Gasser T. Clinical variability in ataxia-telangiectasia. *J. Neurol*. 2015,262(7),1724-1727.
228. Luks VL et al. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. *J Pediatr*. 2015,166(4),1048-1054.
229. Madanikia, SA., Bergner, A., Ye, X., Blakeley JO. Increased risk of breast cancer in women with NF1. *Am J Med Genet A*. 2012,158A,3056–3060
230. Mak, BC., Yeung RS. The tuberous sclerosis complex genes in tumor development. *Cancer Invest*. 2004,22,588–603.
231. Mandiwanza, T., Kaliaperumal, C., Khalil, A., Sattar, M., Crimmins, D., Caird J. Suprasellar pilocytic astrocytoma: one national centre's experience. *Childs Nerv Syst*. 2014,30,1243–1248.

232. Margariti, PN., Blekas, K., Katzioti, FG., Zikou, AK., Tzoufi, M., Argyropoulou MI. Magnetization transfer ratio and volumetric analysis of the brain in macrocephalic patients with neurofibromatosis type 1. *Eur Radiol.* 2007,17,433–438.
233. Maria, BL., Neufeld, JA., Rosainz LC. et al. Central nervous system structure and function in Sturge-Weber syndrome: evidence of neurologic and radiologic progression. *J Child Neurol.* 1998,13(12),606–618.
234. Marques R. et al. Treatment Patterns and Use of Resources in Patients With Tuberous Sclerosis Complex: Insights From the TOSCA Registry. *Frontiers in neurology.* 2019,
235. Martignoni, G., Bonetti, F., Pea, M., Tardanico, R., Brunelli, M., Eble JN. Renal disease in adults with TSC2/PKD1 contiguous gene syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2002,26,198–205.
236. Maruoka, R., Takenouchi, T., Torii, C., Shimizu, A., Misu, K., Higasa, K., Matsuda, F., Ot, A. The use of next-generation sequencing in molecular diagnosis of neurofibromatosis type 1: a validation study. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2014,18,722–735
237. Mautner, VF., Asuagbor, FA., Dombi, E., Fünsterer, C., Kluwe, L., Wenzel, R. Et al. Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol.* 2008,10,593–598.
238. Mautner, VF., Kluwe, L., Friedrich, RE., Roehl, AC., Bammert, S., Högel, J., Spöri, H., Cooper, DN., Kehrer-Sawatzki H. Clinical characterisation of 29 neurofibromatosis type-1 patients with molecularly ascertained 1.4 Mb type-1 NF1 deletions. *J Med Genet.* 2010,47,623–630.
239. McDonald, NM., Varcin, KJ., Bhatt, R., Wu, JY., Sahin, M., Nelson, CA., Jeste SS. Early autism symptoms in infants with tuberous sclerosis complex. *Autism Research.* 2017,10,1981–1990.
240. McEwing, RL., Joelle, R., Mohlo, M., Bernard, JP., Hillion, Y., Ville Y. Prenatal diagnosis of neurofibromatosis type 1: sonographic and MRI findings. *Prenat Diagn.* 2006,26,1110–1114.
241. McGrath-Morrow, SA., Lederman, HM., Aherrera, AD., Lefton-Greif, MA., Crawford, TO., Ryan, T., Wright, J., Collaco JM. Pulmonary function in children and young adults with ataxia telangiectasia. *Pediatr. Pulmonol.* 2014,49(1),84-90.
242. Melancon, JM., Dohil, MA., Eichenfield LF. Facial port-wine stain: When to worry? *Pediatr Dermatol.* 2012,29(1),131–133.
243. Menascu, S., Donner EJ. Linear nevus sebaceous syndrome: case reports and review of the literature. *Pediatr Neurol* 2008, 38, 207-210.

244. Merker, VL., Bredella, MA., Cai, W., Kassarian, A., Harris, GJ., Muzikansky, A., Nguyen, R., Mautner, VF., Plotkin SR. Relationship between whole-body tumor burden, clinical phenotype, and quality of life in patients with neurofibromatosis. *Am J Med Genet A*. 2014,164A,1431–1437.
245. Merker, VL., Murphy, TP., Hughes, JB., Muzikansky, A., Hughes, MR., Souter, I., Plotkin SR. Outcomes of preimplantation genetic diagnosis in neurofibromatosis type 1. *Fertil Steril*. 2015,103,761–768.
246. Miettinen, M., Fetsch, JF., Sobin, LH., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am J Surg Pathol*. 2006,30,90–96.
247. Mijke, M. M., Verhagen, JI., Last, Fr., Hogervorst D. et al. Presence of ATM protein and residual kinase activity correlates with the phenotype in ataxia- telangiectasia: A genotype–phenotype study. *Human Mutation*. 2012, 33, 3, 561-571
248. Miller, DT., Freedenberg, D., Schorry, E., Ullrich, NJ., Viskochil, D., Korf BR, et al. Health supervision for children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics*. 2019,143
249. Mladenova, M., **Koleva**, M., Rodopska, E., Alexandrova, I., Bojinova, V., Plaseska-Karanfilska D. et al. Hypomelanosis of Ito and De novo Interstitial 15q11.2q13.3 triplication in Bulgarian Family. *Journal of Clinical & Medical Genomics*. 2019, 7, 1
250. Mlczoch, E., Hanslik, A., Luckner, D., Kitzmüller, E., Prayer, D., Michel-Behnke I. Prenatal diagnosis of giant cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis complex: a new therapeutic option with everolimus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015,45,618–621.
251. Moavero R. et al. Early Clinical Predictors of Autism Spectrum Disorder in Infants with Tuberous Sclerosis Complex: Results from the EPISTOP Study. *J Clin Med*. 2019, 8(6), 788
252. Moles,KJ., Gowans, GC., Gedela, S., Beversdorf, D., Yu, A., Seaver, LH. NF1 microduplications: identification of seven nonrelated individuals provides further characterization of the phenotype. *Genet Med*. 2012,14,508–514
253. Molho-Pessach, V., Schaffer JV. Blaschko lines and other patterns of cutaneous mosaicism. *Clin Dermatol*. 2011,29,205-225.
254. Monteiro T et al. Tuberous sclerosis: Clinical characteristics and their relationship to genotype/phenotype. *Anales de pediatria*. 2014, 1, 5, 289-296
255. Morris, SM., Acosta, MT., Garg, S., Green. J., Huson, S., Legius, E., North KN et al. Disease burden and symptom structure of autism in neurofibromatosis type 1: a study of the International NF1-ASD Consortium Team (INFACT). *JAMA Psychiatry*. 2016,73,1276–1284.

256. Muzykewicz, DA., Costello, DJ., Halpern, EF., Thiele EA. Infantile spasms in tuberous sclerosis complex: prognostic utility of EEG. *Epilepsia*. 2009a,50,290–296.
257. Muzykewicz, DA., Newberry, P., Danforth, N., Halpern, EF., Thiele EA. Psychiatric comorbid conditions in a clinic population of 241 patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav*. 2007,11,506–513.
258. Nabbout, R., Juhasz C. Sturge-Weber syndrome. *Hand Clin Neurol*. 2013,111,315–321.
259. Namer, JJ., Battaglia, F., Hirsch E, et al. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI (SISCOM) in Sturge-Weber syndrome. *Clin Nucl Med*. 2005,30,39–44.
260. Nellist, M., Brouwer, RW., Kockx, CE., van Veghel-Plandsoen, M., Withagen-Hermans, C., Prins-Bakker L, et al. Targeted Next Generation Sequencing reveals previously unidentified TSC1 and TSC2 mutations. *BMC Med Genet*. 2015,16,10.
261. Nguyen, R., Ibrahim, C., Friedrich, RE., Westphal, M., Schuhmann, M., Mautner VF. Growth behavior of plexiform neurofibromas after surgery. *Genet Med*. 2013a,15,691–697.
262. Nicita, F., Di Biasi, C., Sollaku, S., Cecchini, S., Salpietro, V., Pittalis, A., Papetti, L. Et al. A Evaluation of the basal ganglia in neurofibromatosis type 1. *Childs Nerv Syst*. 2014,30,319–325.
263. Nicolin, G., Parkin, P., Mabbott, D., Hargrave, D., Bartels, U., Tabori, U., Rutka, J., Buncic, JR., Bouffet E. Natural history and outcome of optic pathway gliomas in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2009,53,1231–1237.
264. Nishida, T., Tsujimoto, M., Takahashi, T., Hirota, S., Blay, JY., Wataya-Kaneda M. Gastrointestinal stromal tumors in Japanese patients with neurofibromatosis type I. *J Gastroenterol*. 2016,51,571–578.
265. Nissenkorn, A., Hassin-Baer, S., Lerman, SF., Levi, YB., Tzadok, M., Ben-Zeev B. Movement disorder in ataxia-telangiectasia: treatment with amantadine sulfate. *J Child Neurol*. 2013,28,155–160.
- 266.
267. Nissenkorn, A., Levi, YB., Vilozni, D., Berkun, Y., Efrati O. Et al. Neurologic presentation in children with ataxia-telangiectasia: is small head circumference a hallmark of the disease? *J. Pediatr*. 2011,159(3),466-471.
268. Northrup, H., Krueger DA. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. 2013, 49, 243–254

269. Nowak-Wegrzyn, A., Crawford, TO., Winkelstein, JA., Carson, KA., Lederman HM. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr.* 2004,144,505–511
270. Numis, AL., Major, P., Montenegro, MA., Muzykewicz, DA., Pulsifer, MB., Thiele EA. Identification of risk factors for autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Neurology.* 2011,76,981–987.
271. Nunley, KS., Gao, F., Albers, AC., Bayliss, SJ., Gutmann DH. Predictive value of café au lait macules at initial consultation in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *Arch Dermatol.* 2009,145,883–887.
272. Oakes WJ. The natural history of patients with the Sturge-Weber syndrome. *Pediatr Neurosurg.* 1992,18,287–290.
273. O'Connor, SE., Kwiatkowski, DJ., Roberts, PS., Wollmann, RL., Huttenlocher PR. A family with seizures and minor features of tuberous sclerosis and a novel TSC2 mutation. *Neurology.* 2003,61,409–412.
274. Okanari, K., Miyahara, H., Itoh, M., Takahashi, A., Aizaki, K., Nakagawa E. et al. Hemimegalencephaly in a Patient With Coexisting Trisomy 21 and Hypomelanosis of Ito. *J Child Neurol.* 2014,29,3,415-420
275. Olsen, JH., Hahnemann JM., Børresen-Dale, AL., Brøndum-Nielsen K. Et al. Cancer in patients with ataxia-telangiectasia and in their relatives in the nordic countries. *J. Natl. Cancer Inst.* 2001,17,93(2),121-127
276. Ong, T., Chia, A., Nischal KK. Latanoprost in port-wine stain related pediatric glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2003,87,1091–1093.
277. Onoda, S., Komagoe S. Lymphaticovenular anastomosis for Klippel-Trenaunay-Weber syndrome. *Int J Surg Case Rep.* 2019, 58,67-69.
278. Opendakker, O., Renson, T., Walle JV. Vesical Hemangioma in a Patient with Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome. *J Pediatr.* 2019, 208,293-293.
279. Ostendorf, AP., Gutmann, DH., Weisenberg JL. Epilepsy in individuals with neurofibromatosis type 1. *Epilepsia.* 2013,54,1810–1814.
280. Overwater et al. Genotype and brain pathology phenotype in children with tuberous sclerosis complex. *European journal of human genetics.* 2016, 1-8
281. Özkiris, A., Evereklioglu, C., Kula M. et al. Tc-99m HMPAO brain SPECT in linear nevus sebaceous syndrome. *Ann Nuc Med* 2003, 17,703–706.
282. Palau F, Espinós C. Autosomal recessive cerebellar ataxias. *Orphanet J Rare Dis.* 2006,17,1,47.

283. Parisi, L., Di Filippo, T., Roccella M. Hypomelanosis of Ito: neurological and psychiatric pictures in developmental age. *Minerva Pediatr.* 2012,64(1),65-70.
284. Park, JM., Kim, HJ., Kim, T., Chae, HW., Kim, DH., Lee MG. Sexual precocity in hypomelanosis of Ito: mosaicism-associated case report and literature review. *Int J Dermatol.* 2011,50(2),168-174.
285. Parkhurst, E., Abboy S. Optic gliomas in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2016,53,334–338.
286. Pascual-Castroviejo, I., Lopez-Rodriguez, L., de la Cruz Medina, M., Salamanca-Maesso, C., Roche Herrero C. Hypomelanosis of Ito. Neurological complications in 34 cases. *Can J Neurol Sci.* 1988,15(2),124-129.
287. Pascual-Castroviejo, I., Roche, C., Martinez-Bermejo A. et al. Hypomelanosis of ITO. A study of 76 infantile cases. *Brain Dev.* 1998,20(1),36-43.
288. Pasmant, E., Parfait, B., Luscan, A., Goussard P. Et al. Neurofibromatosis type 1 molecular diagnosis: what can NGS do for you when you have a large gene with loss of function mutations? *Eur J Hum Genet.* 2015,23,596–601.
289. Pasmant, E., Sabbagh, A., Spurlock, G., Laurendeau, I., Grillo E. Et al. NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *Hum Mutat.* 2010,31,1506–1518.
290. Pasmant, E., Vidaud, M., Vidaud, D., Wolkenstein P. Neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *J Med Genet.* 2012,49,483–489.
291. Patel, U., Simpson, E., Kingswood, JC., Sagggar-Malik, AK. Tuberosc sclerosis complex: analysis of growth rates aids differentiation of renal cell carcinoma from atypical or minimal-fat-containing angiomyolipoma. *Clin Radiol.* 2005,60,665–673.
292. Patrianakos, TD., Nagao, K., Walton DS. Surgical management of glaucoma with the Sturge-Weber syndrome. *Int Ophthalmol Clin.* 2008,48,63–78.
293. Pavone, L., Curatolo, P., Rizzo, R., Micali, G., Incorpora, G., Garg BP. et al. Epidermal nevus syndrome: a neurologic variant with hemimegalencephaly, gyral malformation, mental retardation, seizures, and facial hemihypertrophy. *Neurology* 1991, 41, 266-271.
294. Pavone, V., Signorelli, SS., Praticò, AD., Corsello, G., Savasta, S., Falsaperla R. et al. Total Hemi-overgrowth in Pigmentary Mosaicism of the (Hypomelanosis of) Ito Type: Eight Case Reports. *Medicine (Baltimore).* 2016, 95 (10),2705.
295. Pea, M., Bonetti, F., Martignoni, G., Henske, EP., Manfrin, E., Colato, C., Bernstein J. Apparent renal cell carcinomas in tuberous sclerosis are heterogeneous: the identification of malignant epithelioid angiomyolipoma. *Am J Surg Pathol.* 1998,22,180–187.

296. Pemov, A., Sung, H., Hyland, PL., Sloan, JL., Ruppert, SL., Baldwin, AM., Boland, JF., Bass, SE., Lee, HJ., Jones, KM., Zhang X. et al. Genetic modifiers of neurofibromatosis type 1-associated café-au-lait macule count identified using multi-platform analysis. *PLoS Genet.* 2014,10,1004575.
297. Pinho, RS., Fusão, EF., Paschoal, JK., Caran, EM., Minett, TS., Vilanova, LC., Masruha MR. Migraine is frequent in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Int.* 2014,56,865–867.
298. Pinna, V., Lanari, V., Daniele, P., Consoli, F., Agolini, E., Margiotti, K., et al. p. Arg1809Cys substitution in neurofibromin is associated with a distinctive NF1 phenotype without neurofibromas. *Eur J Hum Genet.* 2015,23,1068–1071.
299. Piram, M., Lorette, G., Sirinelli D. et al. Sturge-Weber syndrome in patients with facial port-wine stain. *Pediatr Dermatol.* 2012,29(1),32–37.
300. Ploegmakers, MJ., Pruszczynski, M., De Rooy, J., Kusters, B., Veth RP. Angiosarcoma with malignant peripheral nerve sheath tumour developing in a patient with klippel-trénaunay-weber syndrome. *Sarcoma.* 2005,9(3-4),137-140.
301. Ponti, G., Pellacani, G., Tomasi, A., Percesepe, A., Guarneri, C., Guerra A. et al. Hypomelanosis of Ito with a trisomy 2 mosaicism: a case report. *J Med Case Rep.* 2014,8(1),333.
302. Prada, CE., Hufnagel, RB., Hummel, TR., Lovell, AM., Hopkin, RJ., Saal, HM., Schorry EK. The use of magnetic resonance imaging screening for optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr.* 2015,167,851–856
303. Prather, P., de Vries PJ. Behavioral and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 2004,19,666–674.
304. Prayson R. Epidermal Nevus Syndrome. B: *NORD Guide to rare disorders* 2003,105-106.
305. Prayson, RA., Kotagal, P., Wyllie, E., Bingaman W. Linear epidermal nevus and nevus sebaceus syndromes: a clinicopathologic study of 3 patients. *Arch Pathol Lab Med* 1999,123, 301-305.
306. Pride, NA., North KN. The cognitive profile of NF1 children: therapeutic implications. In: Upadhyaya M, Cooper DN, eds. *Neurofibromatosis Type 1.* Berlin, Germany: Springer-Verlag,2012,55-69.
307. Pymar, LS., Platt, FM., Askham, JM., Morrison, EE., Knowles MA. Bladder tumour-derived somatic TSC1 missense mutations cause loss of function via distinct mechanisms. *Hum Mol Genet.* 2008,17,2006–2017.

308. Qi, HT., Wang, XM., Zhang, XD., Zhang, MH., Li, CM., Bao, SG. et al. The role of colour Doppler sonography in the diagnosis of lower limb Klippel-Trénaunay syndrome. *Clin Radiol.* 2013,68(7),716-720.
309. Raches, D., Hiscock, M., Chapieski L. Behavioral and academic problems in children with Sturge-Weber syndrome: differences between children with and without seizures. *Epilepsy Behav.* 2012,25(3),457-463.
310. Ratner, N., Miller SJ. A RASopathy gene commonly mutated in cancer: the neurofibromatosis type 1 tumour suppressor. *Nature review. Cancer.* 2015, 15, 5, 290-301
311. Ream M. Hypomelanosis of Ito. *Handb Clin Neurol.* 2015,132,281-290
312. Redondo, P., Bastarrika, G., Aguado L. et al. Foot or hand malformations related to deep venous system anomalies of the lower limb in Klippel-Trénaunay syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2009,61(4),621-628.
313. Reesman, J., Gray, R., Suskauer SJ. et al. Hemiparesis is a clinical correlate of general adaptive dysfunction in children and adolescents with Sturge-Weber syndrome. *J Child Neurol.* 2009,24,701-708.
314. Regueiro, JR., Porras, O., Lavin, M., Gatti RA. Ataxia-telangiectasia: a primary immunodeficiency revisited. *Immunology & Allergy Clinics.* 2000,20,177-206.
315. Renard, D., Larue, A., Taieb, G., Jeanjean, L., Labauge P. Recurrent cerebral infarction in Klippel-Trenaunay-Weber syndrome. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012
316. Rendtorff, ND., Bjerregaard, B., Frödin, M., Kjaergaard, S., Hove, H., Skovby, F., Brøndum-Nielsen, K., Schwartz M. Danish Tuberous Sclerosis Group. Analysis of 65 tuberous sclerosis complex (TSC) patients by TSC2 DGGE, TSC1/TSC2 MLPA, and TSC1 long-range PCR sequencing, and report of 28 novel mutations. *Hum Mutat.* 2005,26,374-383.
317. Renwick, A., Thompson, D., Seal, S., Kelly, P., Chagtai T. Et al. D. Breast Cancer Susceptibility Collaboration (UK), Easton DF, Stratton MR, Rahman N. ATM mutations that cause ataxia-telangiectasia are breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet.* 2006,38,873-875.
318. Reyes-Capó, D., Cavuoto, KM., Chang TC. Outcomes of Infantile-Onset Glaucoma Associated With Port Wine Birthmarks and Other Periocular Cutaneous Vascular Malformation. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2018, 7 (2),95-98.
319. Rogers, M., McCrossin, J., Commens C. Epidermal naevi and the epidermal nevus syndrome. A review of 131 cases. *J Am Acad Dermatol* 1989, 20,476-488.
320. Romanelli, P., Verdecchia, M., Rodas, R., Seri, S., Curatolo P. Epilepsy surgery for tuberous sclerosis. *Pediatr Neurol.* 2004,31,239-247.

321. Rosenbaum, T., Wimmer K. Neurofibromatosis type 1 (NF1) and associated tumors. *Klin Padiatr.* 2014,226,309–315.
322. Rosenfeld, A., Listernick, R., Charrow, J., Goldman S. Neurofibromatosis type 1 and high-grade tumors of the central nervous system. *Childs Nerv Syst.* 2010,26,663–667.
323. Rosman NP. Incontinentia Pigmenti. Gomez MR, ed. *Neurocutaneous Diseases: A Practical Approach.* Boston: Butterworths; 1987, 294-300.
324. Rosset C et al. Molecular analysis of TSC1 and TSC2 genes and phenotypic correlations in Brazilian families with tuberous sclerosis. *Plos One.* 2017, 12, 10
325. Rosset, C., Netto, CBO., Ashton-Prolla P. TSC1 and TSC2 gene mutations and their implication for treatment in Tuberous sclerosis complex: a review. *Genetics and molecular biology.* 2014,40, 1, 69-79
326. Roth, J., Roach, ES., Bartels, U., Jóźwiak, S., Koenig, MK., Weiner HL. et al. Subependymal giant cell astrocytoma: diagnosis, screening, and treatment. Recommendations from the international tuberous sclerosis complex consensus conference 2012. *Pediatr Neurol.* 2013,49,439–444.
327. Roy, A., Barbarot, S., Charbonnier, V., Gayet-Delacroix, M., Stalder, JF., Roulin, JL., Le Gall D. Examining the frontal subcortical brain vulnerability hypothesis in children with neurofibromatosis type 1: Are T2-weighted hyperintensities related to executive dysfunction? *Neuropsychology.* 2015,29,473–484.
328. Ruggieri, M., Castroveijo, P., Di Rocco C. *Neurocutaneous disorders. Phacomatoses and hamartoneoplastic syndromes.* Springer, 2008
329. Ruiz-Maldonado, R., Toussaint, S., Tamayo, L., Laterza, A., del Castillo V. Hypomelanosis of Ito: diagnostic criteria and report of 41 cases. *Pediatr Dermatol.* 1992,9(1),1-10.
330. Sabbagh, A., Pasmant, E., Imbard, A., Luscan, A., Soares, M., Blanché H. et al. NF1 molecular characterization and neurofibromatosis type I genotype-phenotype correlation: the French experience. *Hum Mutat.* 2013,34,1510–1518.
331. Saddique, L., Sreenivasan, A., Comi AM. et al. Importance of utilizing a sensitive free thyroxine assay in Sturge-Weber syndrome. *J Child Neurol.* 2013,28(2),269–274.
332. Saltzmann, RM., Reinecke, S., Lin X. et al. Long-term outcomes of a pseudo 360-degree trabeculotomy ab externo technique for congenital glaucoma at children's medical center. *Clin Ophthalmol.* 2012,6,289–298

333. Sampson, JR., Maheshwar, MM., Aspinwall, R., Thompson, P., Cheadle JP. Et al. Renal cystic disease in tuberous sclerosis: role of the polycystic kidney disease 1 gene. *Am J Hum Genet.* 199,61,843–851.
334. Sampson, JR., Scahill, SJ., Stephenson, JB., Mann, L., Connor JM. Genetic aspects of tuberous sclerosis in the west of Scotland. *J Med Genet.* 1989,26,28–31.
335. Sancak, O., Nellist M. Et al. Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype--phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in Tuberous Sclerosis Complex. *Eur J Hum Genet.* 2005,13,731–741
336. Sarwar, M., Schafer ME. Brain malformations in linear nevus sebaceous syndrome: an MR study. *J Comput Assist Tomogr* 1988, 12, 338–340.
337. Satgé, D., Sasco, AJ., Goldgar, D., Vekemans, M., Réthoré MO. A. 23-year-old woman with Down syndrome, type 1 neurofibromatosis, and breast carcinoma. *Am J Med Genet A.* 2004,125A,94–96.
338. Saunders-Pullman, RJ., Gatti R. Ataxia-telangiectasia: without ataxia or telangiectasia? *Neurology.* 2009,73,414–415.
339. Saviozzi, S., Saluto, A., Taylor, AM., Last JJ. Et al. A late onset variant of ataxia-telangiectasia with a compound heterozygous genotype, A8030G/7481insA. *J Med Genet.* 2002,39,57–61
340. Schramm, J., Kuczaty, S., Sassen R. et al. Pediatric functional hemispherectomy: outcome in 92 patients. *Acta Neurochir.* 2012,154(11),2017–2028
341. Schwartz, RA., Jozwiak S. Epidermal Nevus Syndrome. <http://emedicine.medscape.com/> 2008 May.
342. Seminog, OO., Goldacre MJ. Age-specific risk of breast cancer in women with neurofibromatosis type 1. *Br J Cancer.* 2015,112,1546–1548.
343. Seminog, OO., Goldacre MJ. Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study. *Br J Cancer.* 2013,108,193–198.
344. Sfaihi, L., Aissa, K., Fourati, H., Kamoun, F., Mnif, Z., Kamoun T. et al. Klippel Trenaunay syndrome in association with Sturge Weber syndrome about one case. *Tunis Med.* 2014,92(2),173-174.
345. Shamji, MF., Benoit BG. Syndromic and sporadic pediatric optic pathway gliomas: review of clinical and histopathological differences and treatment implications. *Neurosurg Focus.* 2007,23,3.

346. Shepherd, CW., Gomez, MR., Lie, JT., Crowson CS. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc.* 1991,66,792–796.
347. Shields, JA., Eagle, RC Jr., Shields, CL., Marr BP. Aggressive retinal astrocytomas in four patients with tuberous sclerosis complex. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2004,102,139–147.
348. Shirley, MD., Tang, H., Gallione, CJ. et al. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N Engl J Med.* 2013,368(21),1971–1979.
349. Souza, PV., Pinto, WB., Calente, FG., Burlin, S., Pedroso, JL., Oliveira AS. et al. Hypomelanosis of Ito presenting with adult-onset dementia and marked enlarged Virchow-Robin spaces. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015,73,4,366-368.
350. Stavrianeas, NG., Kakepis ME. Epidermal Nevus syndrome. *Orphanet Encyclopedia*; April, 2004
351. Stewart, GS., Last, J.I., Stankovic T. et al. Residual ataxia telangiectasia mutated protein function in cells from ataxia telangiectasia patients, with 576ins137 and 7271T-G mutations, showing a less severe phenotype. *J Biol Chem.* 2001,276,30133–30141.
352. Sugarman, JL., Frieden IJ. Epidermal nevus syndrome. B: Roach ES, Miller Van S. (eds) *Neurocutaneous Disorders.* New York, Cambridge University Press, 2004,1, 88-104.
353. Sujansky, E., Conradi S. Outcome of Sturge-Weber syndrome in 52 adults. *Am J Med Genet.* 1995,57(1),35–45.
354. Sujansky, E., Conradi S. Sturge-Weber syndrome: Age of onset of seizures and glaucoma and the prognosis for affected children. *J Child Neurol.* 1995,10,49–58.
355. Summers, MA., Quinlan, KG., Payne, JM., Little, DG., North, KN., Schindeler A. Skeletal muscle and motor deficits in neurofibromatosis type 1. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2015,15,161–170.
356. Sung, HM., Chung, HY., Lee, SJ., Lee, JM., Huh, S., Lee, JW. et al. Clinical Experience of the Klippel-Trenaunay Syndrome. *Arch Plast Surg.* 2015, 42(5),552-558.
357. Suskauer, SJ., Trovato, MK., Zabel TA, et al. Physiatric findings in individuals with Sturge-Weber syndrome. *Am J Phys Med Rehabil.* 2010,89(4),323–330
358. Sybert, VP., Pagon, RA., Donlan, M., Bradley CM. Pigmentary abnormalities and mosaicism for chromosomal aberration: association with clinical features similar to hypomelanosis of Ito. *J Pediatr.* 1990,116(4),581-586.
359. Tallman, B., Tan, OT., Morelli JG. et al. Location of port-wine stains and the likelihood of ophthalmic and/or central nervous system complications. *Pediatrics.* 1991,87,323–327.
360. Tan, W., Jia, W., Sun V. et al. Topical rapamycin suppresses the angiogenesis pathways induced by pulsed dye laser: molecular mechanisms of inhibition of regeneration and

- revascularization of photocoagulated cutaneous blood vessels. *Lasers Surg Med.* 2012,44(10),796–804.
361. Taylor, AM., Byrd PJ. Molecular pathology of ataxia telangiectasia. *J Clin Pathol.* 2005,58,1009–1015
362. Taylor, AM., Groom, A., Byrd PJ. Ataxia-telangiectasia-like disorder (ATLD)-its clinical presentation and molecular basis. *DNA Repair (Amst.)*. 2004,3(8-9),1219-12-25.
363. Tiberio, D., Franz, DN., Phillips JR. Regression of a cardiac rhabdomyoma in a patient receiving everolimus. *Pediatrics.* 2011,127,1335–1337.
364. Tierney, KM., McCartney, DL., Serfontein, JR., de Vries PJ. Neuropsychological attention skills and related behaviours in adults with tuberous sclerosis complex. *Behav Genet.* 2011,41,437–444.
365. Traub, R., Riley, C., Horvath S. Teaching NeuroImages: Sturge-Weber syndrome presenting in a 58-year old woman with seizures. *Neurology.* 2010,75(12),52
366. Tuxhorn, IE., Pannek HW. Epilepsy surgery in bilateral Sturge-Weber syndrome. *Pediatr Neurol.* 2002,26(5),394–397
367. Udani, V., Pujar, S., Munot P. et al. Natural history and magnetic resonance imaging follow-up in 9 Sturge-Weber syndrome patients and clinical correlation. *J Child Neurol.* 2007,22(4),479–483.
368. Ullah, F., Schwartz RA. Nevus depigmentosus: review of a mark of distinction. *Int J Dermatol.* 2019
369. Upadhyay, H., Sherani, K., Vakil, A., Babury M. A case of recurrent massive pulmonary embolism in Klippel-Trenaunay-Weber syndrome treated with thrombolytics. *Respir Med Case Rep.* 2016,17,68-70.
370. Vahidnezhad, H., Youssefian, L., Uitto J. Klippel-Trenaunay syndrome belongs to the PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Exp Dermatol.* 2016,25(1),17-19
371. Vainionpaa, LK., Mikkonen, K., Rattya J. et al. Thyroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine and valproate. *Pediatr Int.* 2004,45,197–203.
372. van de Warrenburg, BP., van Gulik, S., Renier, WO., Lammens, M., Doelman JC. The linear naevus sebaceus syndrome. *Clin Neurol Neurosurg* 1998,100,126–132.
373. van der Loo, LE., Beckervordersandforth, J., Colon, AJ., Schijns OE. Growing skull hemangioma: first and unique description in a patient with Klippel-Trénaunay-Weber syndrome. *Acta Neurochir (Wien).* 2017,159 (2),397-400.

374. van der Vaart, T., Rietman, AB., Plasschaert, E., Legius, E., Elgersma, Y., Moll HA. et al. Behavioral and cognitive outcomes for clinical trials in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*. 2016,86,154–160.
375. van Eeghen, AM., Black, ME., Pulsifer, MB., Kwiatkowski, DJ., Thiele EA. Genotype and cognitive phenotype of patients with tuberous sclerosis complex. *Eur J Hum Genet*. 2012,20,510–515.
376. van Eeghen, AM., Teran, L. O., Johnson, J., Pulsifer MB, Thiele EA, Caruso P. The neuroanatomical phenotype of tuberous sclerosis complex: focus on radial migration lines. *Neuroradiology*. 2013, 55, 1007-1014
377. van Os, NJH., Haaxma, CA., van der Flier, M., Merkus, PJFM., van Deuren M. et al. Ataxia-telangiectasia: recommendations for multidisciplinary treatment. *Dev Med Child Neurol*. 2017,59(7),680-689.
378. Vecchio, D., Frosina G. Targeting the Ataxia Telangiectasia Mutated Protein in Cancer Therapy. *Curr Drug Targets*. 2016,17(2),139-153.
379. Vergine, G., Mencarelli, F., Diomedi-Camassei F. et al. Glomerulocystic kidney disease in hypomelanosis of Ito. *Pediatr Nephrol*. 2008, 23(7),1183-1187
380. Verhagen, MM., Last, JJ., Hogervorst FBL. et al. Presence of ATM protein and residual kinase activity correlates with the phenotype in ataxia-telangiectasia: A genotype-phenotype study. *Hum Mutat*. 2012,33,561–571.
381. Verhagen, MM., Martin, JJ., van Deuren M. Et al. Neuropathology in classical and variant ataxia-telangiectasia. *Neuropathology*. 2012,32(3),234-234
382. Vidaurri-de la Cruz, H., Tamayo-Sánchez, L., Durán-McKinster, C., de la Luz Orozco-Covarrubias, M., Ruiz-Maldonado R. Epidermal nevus syndromes: clinical findings in 35 patients. *Pediatr Dermatol* 2004,21,432-439.
383. Ville, D., Enjolras, O., Chiron C. et al. Prophylactic antiepileptic treatment in Sturge-Weber disease. *Seizure*. 2002,11(3),145–150.
384. Viridis, R., Sigorini, M., Laiolo, A., Lorenzetti, E., Street, ME., Villani, AR., Donadio, A., Pisani, F., Terzi, C., Garavelli L. Neurofibromatosis type 1 and precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000,13, 1, 841–844.
385. Viridis, R., Street, ME., Bandello, MA., Tripodi, C., Donadio, A., Villani, AR., Cagozzi, L., Garavelli, L., Bernasconi S. Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003,16,2,289–292.

386. Voss, S., Pietzner, J., Hoche, F., Taylor, AMR., Last, JI., Schubert, R., Zielen S. Growth retardation and growth hormone deficiency in patients with ataxia telangiectasia. *Growth Factors*. 2014,32,123–129.
387. Vranceanu, AM., Merker, VL., Park, ER., Plotkin SR. Quality of life among children and adolescents with neurofibromatosis 1: a systematic review of the literature. *J Neurooncol*. 2015,122,219–228.
388. Walker, L., Thompson, D., Easton, D., Ponder, B., Ponder, M., Frayling, I., Baralle D. A prospective study of neurofibromatosis type 1 cancer incidence in the UK. *Br J Cancer*. 2006,95,233–238.
389. Walsh, KS., Vélez, JI., Kardel, PG., Imas, DM., Muenke, M., Packer, RJ., Castellanos, FX., Acosta MT. Symptomatology of autism spectrum disorder in a population with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol*. 2013,55,131–138.
390. Yap, YS., McPherson, JR., Ong, CK., Rozen, SG., The, BT., Lee, AS., Callen DF. The NF1 gene revisited - from bench to bedside. *Oncotarget*. 2014,5,5873–5892.
391. Weiner, HL., Carlson, C., Ridgway, EB., Zaroff, CM., Miles, D., LaJoie, J., Devinsky O. Epilepsy surgery in young children with tuberous sclerosis: results of a novel approach. *Pediatrics*. 2006,117,1494–1502.
392. Whitney, R., Jan, S., Zak, M., McCoy B. The utility of surveillance electroencephalography to guide early antiepileptic drug therapy in infants with tuberous sclerosis complex. *Pediatr Neurol*. 2017,72,76–80.
393. Wiebe, S., Berg AT. Big epilepsy surgery for little people: what's the full story on hemispherectomy? *Neurology*. 2013,80(3),232–233.
394. Willis-Owen, CA., Cobb JP. Total hip arthroplasty in Klippel-Trenaunay syndrome. *Ann R Coll Surg Engl*. 2009,90(8),6-8.
395. Winston, KR., Kang, J., Laoprasert, P., Kleinschmidt-DeMasters BK. Hemispherectomy in a premature neonate with linear sebaceous nevus syndrome. *Pediatr Neurosurg* 2008,44,159-164.
396. Wong V. Study of the relationship between tuberous sclerosis complex and autistic disorder. *J Child Neurol*. 2006,21,199–204.
397. Wu, JY., Peters, JM., Goyal, M., Krueger, D., Sahin, M., Northrup H. et al. Clinical electroencephalographic biomarker for impending epilepsy in asymptomatic tuberous sclerosis complex infants. *Pediatr Neurol*. 2016,54,29–34.
398. Yang, CB., Freedman, SF., Myers JS. et al. Use of latanoprost in the treatment of glaucoma associated with Sturge-Weber syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1998,126,600–602.

399. Yang, P., Cornejo, KM., Sadow, PM., Cheng, L., Wang, M., Xiao Y. et al. Renal cell carcinoma in tuberous sclerosis complex. *Am J Surg Pathol.* 2014,38,895–909.
400. Yaqub, Y., Suarez, J., Perez-Verdia, A., Arvandi, A., Nugent KM. Klippel-Trenaunay syndrome and radial artery coronary graft spasm. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2009, 19(10),658-660.
401. Yildiz, F., Yilmaz, M., Cengiz M, et al. Radiotherapy in the management of Klippel-Trénaunay-Weber syndrome: report of two cases. *Ann Vasc Surg.* 2005,19(4)566-571.
402. Yilmaz, T., Cikla, U., Kirst, A., Baskaya MK. Glioblastoma multiforme in Klippel-Trenaunay-Weber syndrome: a case report. *J Med Case Rep.* 2015, 9,83.
403. Zaki-Dizaji, M., Akrami, SM., Abolhassani, H., Rezaei, N., Aghamohammadi A. Ataxia telangiectasia syndrome: moonlighting ATM. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017,13(12),1155-1172.
404. Zhang, J., Tong, H., Fu, X., Zhang, Y., Liu, J., Cheng R. et al. Molecular characterization of NF1 and neurofibromatosis type 1 genotype-phenotype correlations in a Chinese population. *Sci Rep.* 2015,5,11291.
405. Zhang, W., Simos, PG., Ishibashi H. et al. Neuroimaging Features of Epidermal Nevus Syndrome; *AJNR Am J Neuroradiol* 2003,24,1468–1470
406. Zolkipli, Z., Aylett, S., Rankin PM. et al. Transient exacerbation of hemiplegia following minor head trauma in Sturge-Weber syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2007,49,697–699

Електронни източници:

1. Human Genome Variation Society(HGVS). <http://www.hgvs.org/mutnomen/>
2. Leiden Open Variation Database (LOVD) <http://www.lovd.nl>
3. The Human Gene Mutation Database(HGMD). <http://www.hgmd.org/>
4. [National Organization of rare disorders \(NORD\) https://rarediseases.org](https://rarediseases.org)
5. [Genetics Home Reference\(GHR\) https://ghr.nlm.nih.gov/](https://ghr.nlm.nih.gov/)
6. Online Mendelian Inheritance in Man[®] An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders (OMIM) <https://www.omim.org/>
7. [Mayo Clinic \(MC\) https://www.mayoclinic.org/](https://www.mayoclinic.org/)
8. Clinicaltrials.gov (CTRg) - <https://clinicaltrials.gov/>

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ I

Публикации и научни съобщения във връзка с дисертационния труд

Публикации в списания

1. **Колева М.**, В.Божинава. Неврофиброматозни светли обекти при деца с неврофиброматоза- еволюция на промените. Представяне на клиничен случай. Педиатрия, 2015: 55 (2), 37-42.
2. **Колева М.**, В.Божинава, Н.Топалов. МРТ-лезии и неврофиброматозни светли обекти (НВО) при деца с неврофиброматоза тип 1. Педиатрия 2016, 56 (4), 45-47
3. **Колева М.**, В. Божинава, А. Савов. Случай на Атаксия-телеангиектазия у 5-годишно момиче с не-Ходжкинов лимфом. Педиатрия 2017, 57(1),54-57
4. **Колева М.**, В.Божинава, Д.Денева, А.Асенова, Н.Топалов. Комплексът туберозна склероза – клинична характеристика, диагностициране и лечение. Педиатрия 2017, 57(2), 35-40
5. **Колева М.**, В.Божинава. Неврофиброматоза тип 1 – клинична характеристика, диагностициране и лечение. Педиатрия 2017, 57(3), 12-15
6. **Колева М.**, В.Божинава. Sturge-weber syndrome – клинична характеристика, диагноза и лечение. Педиатрия 2017, 57(3), 16-20
7. **Колева М.**, В. Божинава, Е.Славкова, Е. Родопска, П. Илиева, Д. Богданова, Н.Топалов, И.Миланов, М.Глушкова, Т.Тодоров, А.Тодорова, В.Митев. Представяне на фамилен, клинично и генетично верифициран случай на неврофиброматоза тип1 с установена нова мутация. Българска неврология, 2017, 18(2), 170-178
8. Glushkova M, Yordanova I, Todorov T, Bojinova V, **Koleva M**, Dimova P, Turnev I, Angelova L, Todorova A, Mitev V. Three novel NF1 gene mutations in a cohort of Bulgaria neurofibromatosis patients. Russian Journal of Genetics. 2018, Vol 54, 1, 110-116 – **ИМАКТ F 2016 – 0.550**
9. Maria Glushkova, MSc; Veneta Bojinova; **Maya Koleva**; Petia Dimova; Maria Bojidarova; Ivan Litvinenko; Tihomir Todorov; Dana Craiu; Vanyo Mitev; Albena Todorova. Molecular-genetic diagnostics of Tuberous sclerosis complex (TSC) in Bulgaria: six novel mutations in the TSC1 and TSC2 genes. Journal of Genetics. 2018, Vol.97, 2, 419-427 – **ИМАКТ 2016 – 0.995**

10. **М. Колева**, В. Божинова, Д. Денева, М. Глушкова, Т. Тодоров, А. Тодорова, П. Димова, Е. Славкова, И. Александрова, Е. Родопска, А.Асенова, В. Томов, Н. Топалов. Генотип-фенотипни корелации при българските пациенти с туберозна склероза. Българска неврология. 2019, 19, 3, 105-110
11. M.Mladenova, **М. Koleva**, E.Rodopska, I. Alexandrova, V. Vojinova, D. Plaseska-Karanfilska, G. Bozinovski, A. Todorova, V. Mitev. Hypomelanosis of Ito and De novo Interstitial 15q11.2q13.3 triplication in Bulgarian Family. Journal of Clinical & Medical Genomics. 2019, vol.7, issue 1 – Impact 1.85

Научни съобщения

Постери и орални презентации

1. **Колева М.** , Божинова В, Топалов Н, Шокова А. Представяне на случай с неврофиброматоза с редки множествени увреждания на ЦНС и ПНС. Българска неврология 2015; 16, 1, Супл. 1, 94-95.
2. **Колева, М.**, В.Божидарова, Н.Топалов . МРТ-лезии и неврофиброматозни светли обекти (NBO) при деца с неврофиброматоза тип 1. Българска неврология 2016, 17, Супл.1, 94.
3. **Колева, М.**, В.Божидарова, Н.Топалов. МРТ-лезии и неврофиброматозни светли обекти (NBO) при деца с неврофиброматоза тип 1. Национална конференция по неврология, психиатрия и психология на развитието, София Парк хотел Москва, 20-22.10.2016 . Резюмета, 80
4. **Колева, М.**, В.Божидарова. Невропсихиатрични разстройства при български пациенти с туберозна склероза. XVI национален конгрес по неврология с международно участие. Българска неврология 2017, 18, 1, Супл.1, 91.
5. **Колева, М.**, В.Божидарова. Епилептични синдроми при български пациенти с туберозна склероза. XVI национален конгрес по неврология с международно участие. Българска неврология 2017, 18, 1, Супл.1, 93.
6. Glushkova M, Vojinova V, **Koleva M**, Dimova P, Vojidarova M, Litvinenko I, Todorov T, Mitev V, Todorova A. Genetically verified tuberous sclerosis complex (TSC) in a cohort of fifteen Bulgarian families. 12th Balkan congress of human Genetic. September 8-10, 2017, Plovdiv, Bulgaria. Session 8-II, Hall Plovdiv 1. **Oral presentation**

7. **Колева, М.**, В. Божинова, Д. Денева, М. Глушкова, Т. Тодоров. Генотип-фенотипен анализ на български пациенти с Туберозна склероза. Българска Неврология, 2018, 19, 2, 57
8. Божинова, В., **М. Колева**. Туберозна склероза и неврофиброматоза – клинична характеристика, диагностициране и лечение. XIX^{та} Национална Конференция за ОПЛ и педиатри с международно участие. Слънчев бряг, 18-20.05.2018г, VI^{та} сесия. Програма резюмета. Страница 33. **Орална презентация**
9. **Колева, М.**, Божинова, В., Александрова, И. Субependимни гигантоклетъчни астроцитомии при Туберозна склероза. IX^{та} национална конференция за редки болести и лекарства сираци. Пловдив, 31.08-01.09.2018г, научна сесия V. **Орална презентация.**
10. **Колева, М.**, Божинова, В. Клинико-генетични корелации при някои по-чести факоматози. XIV национален конгрес по педиатрия с международно участие. Боровец, 27-30.09.2018г. **Орална презентация.**
11. Тихомир Тодоров, М. Глушкова, В. Божинова, **М. Колева**, П. Димова, М. Божидарова, И. Литвиненко, И. Търнев, А. Тодорова. Системен ход за молекулно-генетична диагностика при пациенти с диагноза комплекс туберозна склероза в България. Национална конференция по неврология, психиатрия и психология на развитието, София Парк хотел Москва, 11-12.10.2018 . Резюмета, 51. **Орална презентация.**
12. **Мая Колева**, В. Божинова, Д. Денева, М. Глушкова, Т. Тодоров, А. Тодорова, Е. Славкова, И. Александрова, Е. Родопска, А. Асенова, В. Томов, Н. Топалов. Генотип-фенотипни корелации при българските пациенти с туберозна склероза. Национална конференция по неврология, психиатрия и психология на развитието, София Парк хотел Москва, 11-12.10.2018 . Резюмета, 52. **Орална презентация.**
13. **Мая Колева**, В. Божинова, Д. Денева, М. Глушкова, Т. Тодоров, А. Тодорова, Е. Славкова, И. Александрова, Е. Родопска, А. Асенова, В. Томов, Н. Топалов. Неврофиброматоза тип I клинична характеристика и генетични изследвания при български пациенти. Национална конференция по неврология, психиатрия и психология на развитието, София Парк хотел Москва, 11-12.10.2018 . Резюмета, 99. **Орална презентация.**
14. **Мая Колева**, В. Божинова, Е. Славкова, Е. Родопска, П. Илиева, Д. Богданова, Н. Топалов, И. Миланов, М. Глушкова, Т. Тодоров, А. Тодорова, В. Митев. Представяне на фамилен, клинично и генетично верифициран случай на неврофиброматоза тип 1 с установена

нова мутация. Национална конференция по неврология, психиатрия и психология на развитието, София Парк хотел Москва, 11-12.10.2018 . Резюме, 123.

15. **Колева М.**, Глушкова М., Денева Д., Александрова И., Тодоров Т., Тодорова А., Божинова В. Туберозна склероза - клинични, гетнетични изследвания и резултати от патогенетичното лечение. Научно-практическа конференция „Ден на редките болести в България“ 28-29.02.2020г София – **Орална презентация**
16. **М. Колева**, М. Младенова, Е. Родопска, И. Александрова, Т.Тодоров, А. Тодорова, В. Божинова. Генетично верифициран случай на дете с Хипомеланоза на Ito с установена неописвана досега мутация. Научно-практическа конференция „Ден на редките болести в България“ 28-29.02.2020г София – **Орална презентация**

THE TAND CHECKLIST

Lifetime version (TAND-L)

US English version

Tuberous Sclerosis Complex (TSC) is associated with a range of neuropsychiatric disorders which we refer to as **TAND (TSC-Associated-Neuropsychiatric-Disorders)**. All people with TSC are at risk of having some of these difficulties. Some people with TSC have very few, while others will have many of them.

Each person with TSC will therefore have their own TAND profile, and this profile may change over time.

This checklist was developed to help clinical teams, individuals with TSC and their families

a) screen for TAND at every clinic visit and b) prioritize what to do next.

Instructions for use

The TAND Checklist was designed to be completed by a clinician with relevant knowledge and experience in TSC, in partnership with individuals with TSC or their parents/carers.

The Checklist should take about 10 minutes to complete.

Where individuals answer YES to an item, the clinician should explore the difficulty in sufficient detail to help guide decisions about further evaluation or treatment. All items should be completed.

About the interview

Name of TSC Subject: DOB: / / Age:

Name of Interviewer: Date of interview: / /

Name of interviewee: Self / Parent / Carer / Other (circle)

Let's begin

As you will know, the majority of people with TSC have some difficulty in learning, behavior, mental health, specific aspects of their development and so on. We are going to use this checklist to help us check for these kinds of difficulties. I am going to ask you a number of questions.

Some may be directly relevant; some might not be relevant at all. Just answer as best as you can.

At the end I will check to see if there are any additional difficulties we didn't talk about.

For parents/carers of individuals with TSC, please start with question 1.

For individuals with TSC who complete this about themselves, please start with question 3.

01

Let's begin by talking about [subject]'s development to get a sense of where they are at. How old was [subject] when he/she:

- | | | |
|---|---------------------------|-----------------------------------|
| a. First smiled? | Age: <input type="text"/> | Not yet: <input type="checkbox"/> |
| b. Sat without support? | Age: <input type="text"/> | Not yet: <input type="checkbox"/> |
| c. Walked without holding on? | Age: <input type="text"/> | Not yet: <input type="checkbox"/> |
| d. Used single words other than "mama" or "dada"? | Age: <input type="text"/> | Not yet: <input type="checkbox"/> |
| e. Used two words/short phrases? | Age: <input type="text"/> | Not yet: <input type="checkbox"/> |
| f. Was toilet trained during the day? | Age: <input type="text"/> | Not yet: <input type="checkbox"/> |
| g. Was toilet trained at night? | Age: <input type="text"/> | Not yet: <input type="checkbox"/> |

02

What is [subject]'s current level of (please tick):

- a. Language: non-verbal simple language fluent
b. Self-care: dependent on others some self-care skills independent
c. Mobility: wheelchair needs significant support some difficulty completely mobile

03

Let's talk about behaviors causing concern to you or to other people.

Have/has [subject] ever had difficulty with any of the following?

- a. Anxiety NO YES
b. Depressed mood NO YES
c. Extreme shyness NO YES
d. Mood swings NO YES
e. Aggressive outbursts NO YES
f. Temper Tantrums NO YES
g. Self-injury, such as hitting self, biting self, scratching self NO YES
h. Absent or delayed onset of language to communicate NO YES
i. Repeating words or phrases over and over again NO YES
j. Poor eye contact NO YES
k. Difficulties getting on with other people of similar age NO YES
l. Repetitive behaviors, such as doing the same thing over and over again NO YES
m. Very rigid or inflexible about how to do things or not liking change in routines NO YES
n. Overactivity/hyperactivity, such as being constantly on the go NO YES
o. Difficulty paying attention or concentrating NO YES
p. Restlessness or fidgetiness, such as wriggling or squirming NO YES
q. Impulsivity, such as butting in, not waiting turn NO YES
r. Difficulties with eating, such as eating too much, too little, unusual things NO YES
s. Sleep difficulties, such as with falling asleep or waking NO YES

If you answered YES to any of the above:

- Have you had further evaluation or support for it? NO YES
Would you like to have further evaluation or support for it? NO YES

04

Problem behaviors may add up to meet criteria for specific psychiatric disorders.

Have/has [subject] ever received a diagnosis of:

- a. Autism Spectrum Disorder (ASD), including autism, Asperger's NO YES
b. Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) NO YES
c. Anxiety Disorder, including as panic, phobia, separation anxiety disorder NO YES
d. Depressive Disorder NO YES
e. Obsessive Compulsive Disorder NO YES
f. Psychotic Disorder, including schizophrenia NO YES

If you answered YES to any of the above

- Have you had further evaluation or support for it? NO YES
Would you like to have further evaluation or support for it? NO YES

05 About half of people with TSC will have significant difficulties in their overall intellectual development and may have 'intellectual disability'.

- a. Have you ever been concerned about this for [subject]? NO YES
- b. Have/has [subject] ever had a formal evaluation of intelligence by a professional using IQ tests? NO YES
 If YES, what did results show?
 Normal Intellectual Ability (IQ > 80)
 Borderline Intellectual Ability (IQ 70-80)
 Mild Intellectual Disability (IQ 50-69)
 Moderate Intellectual Disability (IQ 35-49)
 Severe Intellectual Disability (IQ 21-34)
 Profound Intellectual Disability (IQ <20)
- c. What is your view of [subject]'s intellectual ability? Normal Intellectual Ability
 Mild-Moderate Intellectual Disability
 Severe - Profound Intellectual Disability
- d. Would you like to have further evaluation or support for it? NO YES

06 Many people with TSC who are of school age will have difficulty in school.

[For individuals of school age]: Does/do [subject] have any difficulty with any of the following:
 [For individuals after school age]: Did [subject] have any difficulty with any of the following:

- a. Reading N/A NO YES
- b. Writing N/A NO YES
- c. Spelling N/A NO YES
- d. Mathematics N/A NO YES

If you answered YES to any of the above

- Have/has [subject] had further evaluation or support for it? NO YES
- Have/has [subject] been considered for any additional support in school such as extra help or an Individual Educational Plan (IEP)? NO YES
- Would you like to have further evaluation or support for [subject]? NO YES

07 The majority of people with TSC will have some difficulties in some specific brain skills. Do/does [subject] have difficulty with any of the following:

- a. Memory, such as remembering things that have happened NO YES
- b. Attention, such as concentrating well, not getting distracted NO YES
- c. Dual-tasking/ Multi-tasking, such as doing 2 tasks at the same time NO YES
- d. Visuo-spatial tasks, such as solving puzzles or using building blocks NO YES
- e. Executive skills, such as planning, organizing, flexible thinking NO YES
- f. Getting disoriented, such as not knowing the date or where you are NO YES

If you answered YES to any of the above

- Have/has [subject] had further evaluation or support for it? NO YES
- Would you like to have further evaluation or support for these difficulties? NO YES

08 Apart from the challenges listed above, TSC can have a big impact on people's lives in other ways. Have/has [subject] had any difficulties with:

a. Low self-esteem NO YES

b. Very high levels of stress in families, for instance between *siblings* NO YES

c. Very high levels of stress between *parents* leading to significant relationship difficulties NO YES

If you answered YES to any of the above
Have/has [subject] and/or your family had further evaluation or support for it? NO YES

Would you like to have further evaluation or support for it? NO YES

09 Taking together all the difficulties discussed above, how much have these bothered, troubled or distressed you/your child/family?

Not at all 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extremely

10 Of all the concerns listed above, what are your top priorities to work on next?

a.

.....

b.

.....

c.

.....

11 Do you have any other worries about TAND for [subject] that we have not talked about as we went through the checklist?

NO YES If YES, please list:.....

.....

.....

.....

.....

.....

Thank You!

12 Interviewer's judgment of impact/burden on the individual/child/family.

Not at all 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extremely

