

Fakomatozės: nuo odos požymių iki neurologinės diagnozės

Karolina Sučylaitė*

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Mantas Jokubaitis

Vilniaus miesto klinikinė ligoninė

Santrauka. Fakomatozės – tai genetiškai nulemtų multisisteminių ligų, kurioms būdingi odos, akių ir centrinės nervų sistemos bei kitų organų sistemų pažeidimai, grupė. Daugeliui fakomatozių būdingi specifiniai odos pokyčiai, kurių teisingas įvertinimas apžiūros metu gali daug prisidėti prie tikslios diagnozės nustatymo. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti dažniausiai klinikinėje praktikoje pasitaikančias fakomatozes: 1 tipo neurofibromatozę, tuberozinės sklerozės kompleksą, Sturge'o–Weberio sindromą ir ataksiją–telangiektaziją. Straipsnyje aptariama šių ligų epidemiologija, etiologija, naujausi diagnostiniai kriterijai ir klinikiniai požymiai, ypatingą dėmesį skiriant dermatologinėms jų išraiškoms.

Raktažodžiai: fakomatozės, neurokutaniniai sindromai, diagnostika, gydymas.

Phacomatoses: From Cutaneous Signs to Neurological Diagnosis

Summary. Phacomatoses are a group of genetically determined multisystemic conditions that mainly affect the skin, eyes and central nervous system. Many phacomatoses present with specific skin manifestations, whose accurate evaluation can significantly contribute to establishing the correct diagnosis. The aim of this article is to review the most common phacomatoses: neurofibromatosis type 1, tuberous sclerosis complex, Sturge-Weber syndrome, and ataxia–telangiectasia. We discuss their epidemiology, etiology, the latest diagnostic criteria and clinical features with particular emphasis on dermatological manifestations.

Keywords: phacomatoses, neurocutaneous syndromes, diagnostics, treatment.

Įvadas

Fakomatozės, dar vadinamos neurokutaniniais sindromais, yra reta neurologinių sutrikimų grupė, kuriai būdingi odos ir įvairių organų sistemų pažeidimai. Tai, kad fakomatozės dažniausiai pasireiškia odos ir nervų sistemos pažeidimu, lemia bendra šių organų sistemų embrioninė kilmė – ektoderma. Daugumą fakomatozių lemia monogeninės mutacijos, pažeidžiančios intraląstelines kinazes, svarbias ektodermos vystymuisi. Nors didžioji dalis fakomatozių yra paveldimos,

* Adresas: Karolina Sučylaitė, Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius.
El. paštas karolinasucylaitė2002@gmail.com

Received: 28/10/2025. Accepted: 01/11/2025

Copyright © Karolina Sučylaitė, Mantas Jokubaitis, 2025. Published by Vilnius University Press. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

jų atsiradimui didelę įtaką turi ir spontaninės *de novo* mutacijos, mozaicizmas bei penetrantiškumo variabilumas. Dėl šių veiksnių pacientai, turintys tą pačią genetinę mutaciją, gali pasižymėti labai skirtingu fenotipu [1]. Kadangi daugeliu atvejų pirmieji fakomatozių simptomai pasireiškia odos pakitimais, jų atpažinimas tampa esminiu ankstyvos neurologinių sutrikimų diagnostikos žingsniu. Nors fakomatozės dažnai išryškėja vaikystėje, kai kurios iš jų pasireiškia tik vėlesniame amžiuje [2]. Straipsnyje bus apžvelgiamos dažniausiai klinikinėje praktikoje pasitaikančios fakomatozės, aptariama jų epidemiologija, etiologija, naujausi diagnostiniai kriterijai ir klinikiniai požymiai, pateikiama odos pažeidimų pavyzdžių.

1 tipo neurofibromatozė

1 tipo neurofibromatozė (NF1; von Recklinhauseno liga) – dažniausia autosominiu dominantiniu būdu paveldima fakomatozė, kuri pasireiškia gerybinių ir piktybinių navikų formavimusi centrinėje ir periferinėje nervų sistemoje.

Etiologija ir paplitimas

NF1 lemia mutacijos NF1 gene (17q11.2). Normaliai NF1 genas ekspresuoja baltymą neurofibrominą 1, kuris inhibuoja RAS protoonkogeną, taip slopindamas atipinių ląstelių susidarymą ir navikų augimą. Taškinės NF1 geno mutacijos ir mikrolelecijos lemia nefunkcionuojančio neurofibromino 1 sintezę, dėl to sutrinka ląstelių augimo ir dalijimosi ciklas. NF1 paplitimas fiksuojamas 1 iš 2500–3000 žmonių, ir tai nepriklauso nuo lyties ar etninės grupės. Apie 50 proc. NF1 pasireiškia dėl sporadinių *de novo* geno mutacijų, likusios – šeiminiai atvejai [3].

Diagnostiniai kriterijai

1987 metais JAV Nacionalinis sveikatos institutas paskelbė diagnostinius NF1 kriterijus (1 lentelė). Esant dviem ir daugiau išvardytų klinikinių požymių, diagnozuojama 1 tipo neurofibromatozė [4]:

1 lentelė. I tipo neurofibromatozės diagnostiniai kriterijai.

Šešios arba daugiau balintos kavos (pranc. <i>café-au-lait</i>) spalvos dėmės, kurių skersmuo > 5 mm asmenims iki lytinio brendimo ir >15 mm asmenims po lytinio brendimo
Dvi bet kokio tipo neurofibromos arba daugiau jų, arba viena pleksiforminė neurofibroma
Pažastų ar kirkšnių šlakuotumas
Regos kelio gliomos
Du Lischio mazgeliai ar daugiau jų (akies rainelės hamartomos)
Kaulų pažeidimas (ilgųjų kaulų suplonėjimas, pleištakaulio sparno displazija)
Pirmos eilės giminaičiai, kuriems diagnozuota 1 tipo neurofibromatozė naudojant anksčiau išvardytus kriterijus

Klinikinis pasireiškimas odoje

„Balintos kavos“ (pranc. *café-au-lait*) **dėmės** (1 pav., a) – tai dažniausiai pirmasis NF1 klinikinis pasireiškimas, kuris susidaro per pirmuosius 2–3 gyvenimo metus ir aptinkamas 90 % pacientų. Tai odos hiperpigmentinės dėmės, susidariusios lenkiamuosiuose kelių ir alkūnių paviršiuose, krūtinės, pilvo odoje, jos yra netaisyklingos formos, aiškių ribų, šviesiai rudos spalvos. Šios dėmės yra gerybinės, linkusios patamsėti po ekspozicijos ultravioletiniais spinduliais, o su amžiumi blukti.

Odos raukšlių šlakai (1 pav., b) yra 1–2 mm skersmens šviesiai rudos spalvos pigmentinės dėmės, dažniausiai pasireiškiančios vaikams. Šios į strazdanas panašios dėmės dažniausiai susidaro pažasty-

se, kirkšnyse, suaugusiesiems – liemens srityje, moterims – po krūtimis ir rečiau – viršutinio voko srityje. Manoma, kad tokią lokalizaciją lemia didesnė kūno temperatūra ir aktyvesnė prakaito sekrecija.

Neurofibromos (1 pav., c) – gerybiniai Švano ląstelių navikai, susidarę iš fibroblastų, endotelio ir imuninių ląstelių palei periferinius nervus. Dėl neurofibromas infiltruojančių putliųjų ląstelių pacientai neretai jaučia niežulį darinių srityje [5].



1 pav. a) balintos kavos dėmės; b) odos raukšlių šlakai pažasties srityje; c) neurofibromos [3].

Klinikinis pasireiškimas periferinėje nervų sistemoje

90–95 % pacientų aptinkama odos ir poodžio neurofibromų [6]. Šios neurofibromos nėra linkusios virsti piktybiniais navikais ir sukelia tik estetinį diskomfortą. Dėl jautrumo progesteronui ir estrogenui jų ypač padaugėja lytinio brendimo ir nėštumo metu [7]. Odos ir poodžio neurofibromų dažniausiai atsiranda pilvo, nugaros ir veido srityse. Šie dariniai tarpusavyje skiriasi dydžiu ir spalva – būna nuo šviesiai rausvos iki rudos spalvos, palpuojant yra minkštos ir elastingos konsistencijos. Jų bendras skaičius gali varijuoti nuo kelių iki poros tūkstančių. Odos neurofibromoms būdingas patognominis „sagos skylutės“ (angl. *buttonhole*) požymis, kai paspausta neurofibroma invaginuoja į poodį, o atleidus grįžta į pradinę padėtį [8, 9]. Poodžio neurofibromos formuojasi gilesniuose odos sluoksniuose, todėl gali būti sunkiai pastebimos.

Pleksiforminės neurofibromos, priešingai nei odos ir poodžio, linkusios virsti piktybiniais navikais, neurofibrosarkomomis. Manoma, jog pleksiforminės neurofibromos yra įgimtos ir formuojasi iš nervų pluoštelių ar rezginių. Jos gali pasireikšti bet kurioje vietoje tiek kūno viduje, tiek išorėje. Išorinėms pleksiforminėms neurofibromoms būdinga netolygi hiperpigmentacija ir padidėjęs apimtos vietos plaukuotumas. Pleksiforminėms neurofibromoms būdingas augimas infiltruojant aplinkinius audinius, dėl kurio jos gali spausti aplinkinius organus ir nervus, pažeisti kraujagysles bei sukelti kaulų eroziją [10]. Neurofibrosarkomos dažniausiai negali būti radikaliai chirurgiškai pašalinamos ir yra atsparios chemoterapijai.

Klinikinis pasireiškimas centrinėje nervų sistemoje

Regos kelio gliomos (astrocitinės pilocitomos) yra vienos iš ankstyviausių NF1 požymių, pasireiškiančios 15–20 % vaikų, jaunesnių nei septynerių metų. Gliomos gali išsivystyti bet kurioje regos kelio dalyje (optinis nervas, kryžmė, laidas, regos spindulynas) ir, nors dažniausiai yra gerybinės, iki 50 % visų atvejų dėl savo lokalizacijos ir augimo gali sukelti regos, pogumburio ir hipofizės pažeidimus. Pacientams, sergantiems NF1, kyla 5 kartus didesnė rizika, kad išsivystys glioblastomos [11]. Jos dažniausiai pasireiškia jauniems suaugusiesiems, o jų prognozė bloga [12]. NF1 sergantiems pacientams taip pat būdingi kognityviniai ir elgesio sutrikimai. Apie 30–70 % sergančiųjų nusta-

tomi mokymosi sunkumai ir bendro IQ sumažėjimas [13, 14]. Apie pusei sergančiųjų nustatomas aktyvumo ir dėmesio sutrikimas, dažniau pasireiškia autizmo sutrikimo spektro simptomai [15].

Klinikinis pasireiškimas kitose organų sistemose (2 lentelė)

2 lentelė. I tipo neurofibromatozės pažeidžiamos organų sistemos ir jų pažeidimo požymiai.

Organų sistema	Pažeidimo požymiai
Kaulų ir raumenų	Deformuojanti skoliozė, blauzdikaulių, pleištakaulio sparno displazija, priekinės krūtinės ląstos sienelės deformacijos (lot. <i>pectus carinatum</i> , <i>pectus excavatum</i>), osteopenija, osteoporozė, pseudoartrozės
Širdies ir kraujagyslių	Įgimtos širdies ydos: plaučių arterijos stenozė, prieširdžių ir skilvelių pertvaros defektai. Vaskulopatijos: smegenų kraujagyslių aneurizmos, stenozės, okliuzijos, inkstų arterijos stenozė. Hipertenzija

Sturge'o ir Weberio Sindromas

Sturge'o ir Weberio sindromas (SWS) – encefalotrigeminalinė angiomatozė yra įgimtas, nepaveldimas sindromas, kuriam būdingos kraujagyslinės malformacijos (hamartomos) veide, švelniame ir tinkliniame smegenų dangaluose.

Etiologija ir paplitimas

SWS sukelia somatinių ląstelių mozaicizmas dėl mutacijų 9 chromosomoje GNAQ gene, kuris atsakingas už kraujagyslių formavimąsi [16]. Tačiau pastaruoju metu aprašomi ir GNA11 variantai, turintys fenotipinių savitumų. SWS pasireiškia 1 iš 20 000–50 000 gyvų naujagimių, ir tai nepriklauso nuo lyties ir rasės [17].

Diagnostika

„Porto vyno“ (2 pav.) dėmė (angl. *Port-wine stain*) dažnai matoma jau gimimo metu ir yra pirmasis simptomas, kuris gali padėti įtarti sindromą. Sturge'o ir Weberio sindromo diagnozė patvirtinama atlikus smegenų MRT su kontrastine medžiaga, kurioje matoma leptomeninginių kraujagyslių malformacija. Retesniais atvejais nustatomi smegenų pažeidimai, kai odoje nėra pokyčių. Kita vertus, jei vyresniam nei vienerių metų vaikui, turinčiam „Porto vyno“ dėmę, kontrastinėje smegenų MRT pakitimų nenustatoma, ateityje smegenų pažeidimai yra mažai tikėtini [18].



2 pav. a) „Porto vyno“ dėmė, apimanti dešinę kaktos pusę, abu vokus, žandus, smakrą; b) išplitusi į nugarą, dešinę ranką [19]; c) „Porto vyno“ dėmė, apimanti dešinę kaktos pusę, vokus, žandą [20].

Klinikinis pasireiškimas odoje

„Porto vyno“ dėmė yra tipinis dermatologinis šio sindromo pasireiškimas, kuris paprastai matomas išilgai trišakio nervo V1 ir V2 šakų inervuojamose srityse – kaktoje, skruostuose. Tai yra odos kapiliarų malformacija, dažniausiai vienas, matoma jau gimimo metu. „Porto vyno“ dėmės yra netaisyklingos formos, jų spalva kinta nuo rausvos iki raudonos, o paspaudus jos pašviesėja. Su laiku šios dėmės gali pakeisti spalvą nuo tamsiai raudonos iki violetinės. Ši dėmė labai panaši į kūdikių hemangiomą, tačiau ši atsiranda iškart po gimimo ir kinta su amžiumi [21].

Atsižvelgiant į dėmės vietą ir išplitimą, galima įvertinti smegenų ir akių pažeidimo riziką. 50 % rizika susirgti glaukoma, kai dėmė apima viršutinį ir apatinį voką. Be to, 10–35 % vaikų, kuriems dėmė apima kaktą arba viršutinį voką, nustatomi smegenų pažeidimai [22]. Daugiau nei puse atvejų dėmės zonoje oda sustorėja, vystosi audinių hipertrofija, sukelianti ryškią veido asimetriją bei estetinį defektą [23].

Pacientams, kuriems nustatyti GNA11 geno variantai, „Porto vyno“ dėmės yra pilkšvesnio atspalvio ir neretai kartu randami pigmentiniai pakitimai, tokie kaip *nevus anemicus*, balintos kavos dėmės [24]. Svarbu paminėti, jog ne visi pacientai, kuriems susidariusi dėmė, serga Sturge'o ir Weberio sindromu, ir atvirkščiai – apie 10 % pacientų gali turėti izoliuotus smegenų ar akių pažeidimus be „Porto vyno“ dėmės [22].

Klinikinis pasireiškimas centrinėje nervų sistemoje

Leptomeninginių kraujagyslių malformacija dažniausiai susidaro smilkininėje ir pakaušinėse skiltyse ipsilateraliai „Porto vyno“ dėmei. Apie 15 % atvejų smegenų kraujagyslių pažeidimai būna abipusiai – tai lemia sunkesnę protinę atsilikimą, ankstyvą traukulių pradžią ir blogesnę ligos prognozę [24]. Dėl malformacijų sutrinka normali smegenų kraujotaka, vystosi stazė, audinių hipoperfuzija. Tai nulemia lokalią smegenų atrofiją, neuronų žūtį ir kalcifikatų susidarymą. SWS progresuoja sukeldamas vis ryškesnę neurologinę pažaidą.

Dažniausios SWS neurologinės komplikacijos yra epilepsija, į insultą panašūs epizodai, migrena, vystymosi raidos ir protinis atsilikimas [22]. Epilepsijos priepuoliai paprastai yra pirmasis neurologinis SWS požymis. Traukuliai iš pradžių būna židininiai ir neretai sunkiai atpažįstami, tačiau dažnai progresuoja į generalizuotus ir gali komplikuotis epilepsine būkle. Per pirmus gyvenimo metus traukulius patiria apie 75 % pacientų, per pirmus dvejus – 90 %. 15–25 % SWS atvejų gali būti besimptomiai [25]. Sujansky ir kt. atliktame tyrime pažymėta, jog vėlesnė traukulių pradžia yra susijusi su mažesniu protiniu atsilikimu ateityje. Nustatyta, kad tik 6 % vaikų, neturinčių epilepsijos, patiria vystymosi sulėtėjimą ir intelekto negalią [26]. Į insultą panašūs epizodai pasireiškia praeinančiais židininiais neurologiniais simptomais, pavyzdžiui, hemipareze, kuriuos, esant epilepsijai, sunku atskirti nuo Todo paralyžiaus. Nepaisant to, į insultą panašūs epizodai trunka ilgiau nei Todo paralyžius, kartais išlieka visam laikui, o epizodus gali inicijuoti net mėnkos galvos traumos. Nors apie šių epizodų patofiziologiją žinoma nedaug, manoma, kad juos sukelia smegenų hipoperfuzija. Taip pat apie 30 % SWS pacientų serga migrena, kuri neretai yra gana atspari medikamentiniam gydymui [22].

Klinikinis pasireiškimas regos sistemoje

Glaukoma – dažniausia oftalmologinė SWS komplikacija. Pacientams dažniausiai nustatoma atviro kampo glaukoma, kuri gali išsivystyti įvairiame amžiuje, tačiau apie 60 % pasireiškia kūdikystėje ir ankstyvoje vaikystėje, 40 % – vyresniame amžiuje. Atviro kampo glaukoma gali sukelti junginės kraujagyslių išsiplėtimą, akies skausmus, gausią ašarų sekreciją bei regėjimo praradimą dėl regos nervo išemijos [18].

Tuberozinės sklerozės kompleksas

Tuberozinės sklerozės kompleksas (TSK) yra reta multisisteminė genetinė liga, pasireišianti gerbybinių navikų (hamartomų) susidarymu įvairiuose organuose.

Etiologija ir paplitimas

85–90 % TSK sukelia mutacijos viename iš navikus supresuojančių genų – TSC1 (chromosoma 9q34) arba TSC2 (chromosoma 16p13) genuose, kuriuose atitinkamai koduojami hamartinas ir tuberinas. Šie baltymai slopina mTOR (angl. *mamalian target of rapamycin*) kompleksą. Sutrikus TSK baltymų veiklai, vystosi mTOR komplekso hiperfunkcija, kuri lemia nekontroliuojamą ląstelių dauginimąsi, nenormalią diferenciaciją ir hamartomų susidarymą. Liga dažniausiai atsiranda dėl *de novo* mutacijų, tačiau trečdalis mutacijų yra paveldimos autosominiu dominantiniu būdu [27]. Nustatyta, kad mutacija dažniau įvyksta TSC2 gene, tai lemia sunkesnę ligos eigą. Tuberozinė sklerozė pasitaiko apie 1 iš 6 000–10 000 naujagimių [28].

Diagnostika

TSK diagnozė gali būti patvirtinama remiantis tiek genetiniais, tiek klinikiniais diagnostiniais kriterijais (3 lentelė). Neabejotina TSK diagnozė patvirtinama nustatius patogeninę TSC1 ar TSC2 geno mutaciją arba radus 2 didžiuosius / 1 didįjį ir 2 mažuosius klinikinius kriterijus (3 lentelė) [29].

3 lentelė. Tuberozinės sklerozės didieji ir mažieji klinikiniai diagnostiniai kriterijai.

Didieji klinikiniai kriterijai	Mažieji klinikiniai kriterijai
1. Hipomelanotinės dėmės (≥ 3 , bent 5 mm skersmens).	1. Dantų emalio defektai (≥ 3).
2. Veido angiofibromos (≥ 3) ar fibrozinės plokštelės galvoje.	2. „Konfeti“ odos pažeidimas.
3. Apynagių fibromos (≥ 2).	3. Fibromos burnos ertmėje (≥ 2).
4. „Šagrenės“ oda (jungiamojo audinio darinys odoje).	4. Tinklainės achroninė (hipopigmentinė) dėmė.
5. Dauginės tinklainės hamartomos.	5. Dauginės inkstų cistos.
6. Smegenų žievės displazijos (tuberai, radialinės migracijos linijos).	6. Hamartomos kituose organuose, ne inkstuose
7. Subependiminiai mazgai.	
8. Subependiminės gigantiškųjų ląstelių astrocitomos.	
9. Širdies rabdomioma.	
10. Limfangiolejomiomatozė.	
11. Inkstų angiomiolipomos (≥ 2)	

Klinikinis pasireiškimas odoje

Hipopigmentinės dėmės (3 pav., a) yra dažniausias odos požymis, nustatomas 90 % sergančiųjų. Jos matomos jau gimimo metu arba išsivysto kūdikystėje ir išlieka visą gyvenimą. Tipiškai šios dėmės yra lapo formos, didesnės nei 5 mm, išsidėsto pagal dermatomus. Šviesesnės odos pacientams šios dėmės geriausiai vizualizuojamos naudojant Woodo lempą. Rečiau nustatomos „konfeti“ hipopigmentinės odos 1–2 mm dėmelės, kurios simetriškai išsidėsto grupelėmis ant rankų ir kojų [30].

Apynagių fibromos (Koeneno augliai) (3 pav., b) yra rausvos ar odos spalvos mazgeliai nago ložėje arba po nago plokšte, dažniausiai susidarantys aplink kojų nagus. Atsiranda antrame gyvenimo dešimtmetyje ir yra aptinkami 80 % suaugusiųjų, sergančių TSK [31].

Veido angiofibromos (3 pav., c) – tai raudonos spalvos smulkios hamartomos, susidariusios iš nervinių ląstelių, jungiamojo audinio bei kraujagyslių, auga „peteliškės“ pavidalu nosies, skruostų ir smakro srityje. Šie gerybiniai navikai išsivysto maždaug 75 % atvejų ir pasireiškia ankstyvoje vaikystėje. Angiofibromų spalva gali nesiskirti nuo aplinkinės odos spalvos arba būti violetinė – tai priklauso nuo kraujagyslių ir jungiamojo audinio kiekio.

„Šagrenės“ dėmės (3 pav., d) – tai jungiamojo audinio hamartomos. Jų židinių atsiranda pirmajame gyvenimo dešimtmetyje, jie pasireiškia kaip įvairaus dydžio sustorėjusi, iškilusi gelsva oda, primenanti apelsino žievę, dažniausiai lokalizuojami juosmens ir kryžkaulio, kaktos ir sprando srityje [32].

Kaktos ir plaukuotoje skalpo dalyje 25 % pacientų vystosi **fibrozinės plokštelės**.



3 pav. a) hipopigmentinė dėmė; b) apynagių fibromos; c) veido angiofibromos; d) „šagrenės“ dėmės [33].

Klinikinis pasireiškimas centrinėje nervų sistemoje

Centrinės nervų sistemos pažeidimai pasireiškia beveik visiems TSK pacientams ir sukelia sunkias neurologines komplikacijas. Išskiriami trys pagrindiniai TSK smegenų MRT radiniai: židininės žievės displazijos (žievės tuberos, radialinės migracijos linijos), subependiminiai mazgai ir subependiminės gigantiųjų ląstelių astrocitomos (SEGA). TSK pavadinimas siejamas su įgimtomis žievės tuberomis, kurių atsiranda dėl sutrikusios neuronų migracijos embriono vystymosi metu. Šie pažeidimai dažniausiai būna dauginiai ir pasireiškia apie 90 % sergančiųjų. Baltosios smegenų medžiagos radialinės migracijos linijos driekiasi nuo smegenų skilvelių iki žievės. Jos dažnai sietos su epilepsija ir laikomos pagrindiniu TSK požymiu (29). Apie 80–90 % pacientų randama < 5 mm skersmens subependiminių mazgelių galvos smegenų trečiame skilvelyje ir šoninių skilvelių priekinių ragų sienelėse. Jų gali būti aptinkama dar prenataliniu laikotarpiu,

ilgainiui jie kalcifikuojasi. Mazgeliai, kurie lokalizuojasi šalia Monro angos, kaupia kontrastinę medžiagą ir yra didesni nei 5 mm, gali transformuotis į SEGA. SEGA dažniausiai nustatomos 5–15 % TSK pacientų ir nors histologiškai yra gerybiniai dariniai, gali sukelti obstrukcinę hidrocefaliją, ventrikulomegaliją ir elgesio sutrikimus, epilepsijos epizodų sunkėjimą.

Epilepsija nustatoma apie 80 % TSK pacientų ir dažniausiai prasideda iki 2 m. amžiaus. Maždaug 40–50 % TSK sergančių kūdikių atsiranda infantiliniai spazmai, kurie vyresniame amžiuje gali retėti arba išsivystyti į židinius priepuolius, neretai atsparius gydymui [34]. Flotats-Bastardas ir kt. atliktame tyrime nustatyta, kad daugiau nei pusė pacientų, kuriems buvo diagnozuotos SEGA ar epilepsija, turėjo didelį raidos atsilikimą [28, 35]. Taip pat daugeliui turinčiųjų TSK būdingi intelektiniai, elgesio ir psichosocialiniai sutrikimai, kurie nuo 2013 m. apibendrinami terminu TAND (angl. *TSC associated neuropsychiatric disorder*, liet. *TSK, susijęs su neuropsichiatriniais sutrikimais*). Dažniausi elgesio sutrikimai yra agresija, savęs žalojimas, pykčio priepuoliai ir miego sutrikimai. 40–50 % atvejų nustatomas autizmas ir 30 % – aktyvumo ir dėmesio sutrikimas [36].

Klinikinis pasireiškimas kitose organų sistemose (4 lentelė)

4 lentelė. Tuberozinės sklerozės pažeidžiamos organų sistemos ir pažeidimo pobūdis.

Organų sistema	Pažeidimo pobūdis
Regos	Tinklainės ir regimojo nervo hamartoma. Bepigmentinės tinklainės dėmės
Širdies ir kraujagyslių	Rabdomioma – skilveliuose nustatomas miocitų kilmės gerybinis navikas
Šlapimo organų	Angiolipomos – gerybinis mezenchimos kilmės auglys. Dauginės cistos
Kvėpavimo	Limfolejomiomatozė – alveolinio audinio pakeitimas cistomis ir raumeniniu audiniu

Ataksija telangiektazija

Ataksija telangiektazija (AT) (sin. *Louis-Baro liga*) – tai reta autosominiu recesyviuoju būdu paveldima neurodegeneracinė liga, kurios pavadinimas kilo nuo ligai būdingos smegenėlinės ataksijos ir būdingų telangiektazijų akyse ir odoje. Dabar žinoma, kad tai yra multisisteminis sutrikimas, susijęs su pirminiu imunodeficitu (daugiausia humoralinio imuninio atsako), padidėjusia piktybinių navikų rizika ir vėlyvose ligos stadijose išsivystančiu endokrininiu ir kvėpavimo nepakankamumu [36].

Etiologija ir paplitimas

Sindromą sukelia mutacijos ATM gene (11q23), kuris koduoja serino ir treonino kinazę, atsakingą už DNR pažeidimų taisymo mechanizmus. ATM geno mutacijos metu ląstelės tampa pažeidžiamesnės įvairiems patogeniniams veiksniams, sutrinka imunoglobulinų sintezė, spartėja smegenėlių Purkinje ląstelių, galinių smegenų ir odos bei akies junginės endotelinų ląstelių žūtis. Visame pasaulyje AT paplitimas yra nuo 1 iš 40 000 iki 1 iš 100 000 gyvų naujagimių [37].

Diagnostika

AT diagnostika sudėtinga dėl vienodų klinikinių diagnostikos kriterijų nebuvimo. Svarbiausi diagnostiniai aspektai išskiriami remiantis Rothblum-Oviatt ir kt. (5 lentelė) [38].

5 lentelė. Ataksijos telangiektazijos diagnostiniai kriterijai.

Klinikiniai požymiai	Ataksija. Telangiektazijos. Dažnos infekcijos
Laboratoriniai kraujo tyrimai	Imunoglobulinų kiekio sumažėjimas. Padidėjęs alfa fetoproteino kiekis
Instrumentiniai tyrimai	MRT nustatyta smegenėlių atrofija
Genetiniai tyrimai	ATM* aktyvumo sumažėjimo nustatymas. Mutacijų nustatymas ATM gene

*ATM – ataksijos telangiektazijos pakitusi (kinazė) (angl. *ataxia telangiectasia mutated*)

Klinikinis pasireiškimas odoje

Viena pagrindinių AT išraiškų yra telangiektazijos (4 pav.), kurios dažniausiai susidaro akies odoje ir saulės dažnai veikiamoje odoje – ausų kaušeliuose, rečiau nosies ir skruosčių srityje. Šie kapiliariniai dariniai dažniausiai būna tinklinės formos, matinės raudonos ar purpurinės spalvos. Kitos išraiškos pagal dažnį – odos granuliomos, balintos kavos dėmės, hipopigmentinės dėmės, melanocitiniai apgamai, padidėjęs kūno plaukuotumas ir ankstyvas plaukų žilimas [39].

Klinikinis pasireiškimas centrinėje nervų sistemoje

Sergant AT būdinga smegenėlių pusrutulių ir kirmino atrofija. Pacientams ankstyvoje vaikystėje pradeda vystytis ataksija, kurią lydi kiti smegenėlių pažeidimo požymiai: skanduota kalba, disfagija, akių judesių sutrikimai. Ataksijai progresuojant, dauguma pacientų iki 10 metų tampa priklausomi nuo neįgaliojo vežimėlio [41]. Taip pat, nepriklausomai nuo amžiaus, išryškėja ekstrapiramidiniai simptomai: dažniausiai chorėja ir distonija, rečiau – tremoras ir mioklonijos [42]. Sergant AT kognityvinių funkcijų pažeidimas yra retas, tačiau gali pasireikšti vizualinio-erdvinio suvokimo sutrikimas, dėl kurio pacientams sunkiau atpažinti figūras, veidus, erdves. Taip pat gali sutrikti vykdomosios funkcijos, darbinė atmintis, laiko intervalų supratimas. Šie kognityvinio pažeidimo simptomai priskiriami smegenėlių kognityviam ir afektiniam sindromui (angl. *Cerebellar Cognitive Affective Syndrome, CCAS*) [38].



4 pav. Telangiektazija ausies srityje [40].

Klinikinis pasireiškimas kitose organų sistemose (6 lentelė)

6 lentelė. Ataksijos telangiektazijos pažeidžiamos organų sistemos ir jų pažeidimo požymiai.

Organų sistema	Pažeidimo pobūdis
Regos sistema	Telangiektazijos skleroje. Akių motorikos sutrikimai. Vestibulookulinio refleksio sutrikimas
Imuninė sistema	B arba T ląstelių limfopenija, bendra hipogamaglobulinemija, IgA bei IgG poklasių trūkumas

Organų sistema	Pažeidimo pobūdis
Kvėpavimo sistema	Bronhektazės. Pneumonija. Plaučių fibrozė. Intersticinė plaučių liga
Endokrininė sistema	Augimo hormonų disbalansas, lytinių liaukų nepakankamumas. Cukrinis diabetas. Kepenų steatozė

Fakomatozių gydymas

Nustačius diagnozę, pacientą reikia edukuoti, kad fakomatoze yra sergama visą gyvenimą. Pagrindinis šios ligos gydymo tikslas yra progresavimo prevencija ir gretutinių simptomų korekcija. NF1 pacientams odos neurofibromos šalinamos chirurginiu būdu ar pasitelkiant CO₂ lazerinę abliaciją. Simptomines pleksiformines neurofibromas rekomenduojama šalinti chirurginiu būdu, o esant neoperabilioms – skiriamas kinazių inhibitorius selumetinibas [43, 44]. Simptominėms ir progresuojančioms regos kelio gliomoms pirmo pasirinkimo gydymas yra chemoterapija karboplatina ir vinkristinu. Chirurginis gliomų gydymas dėl didelės rizikos sukelti neurologinę žalą taikomas retai. Taip pat klinikiniuose tyrimuose pastebėtas teigiamas selumetinibo poveikis gydant regos kelio gliomas [45]. SWS pacientams įvairaus dydžio, lokalizacijos ir spalvos „Porto vyno“ dėmės rekomenduojama šalinti pulsiniu dažų lazeriu (PDL). Epilepsijos aktyvumui mažinti skiriami vaistai nuo epilepsijos kartu su nedidelėmis aspirino dozėmis atitinkamai epilepsijos priepuolių ir trombozės susidarymo prevencijai. Esant neefektyviam medikamentiniam gydymui gali būti taikomas chirurginis epilepsijos gydymas: patologinio židinio rezekcija, retais atvejais – hemisferektomija, didžiosios smegenų jungties atskyrimas. Be to, pastebėta, kad šiems pacientams skiriant rapamiciną gaunami geresni PDL terapijos ir vaistams atsparios epilepsijos gydymo rezultatai [22, 46]. TSK sindromo atveju infantiliams spazmams ir židiniams epilepsijos priepuoliams gydyti kaip pirmo pasirinkimo vaistas skiriamas vigabatrinas, antro – topiramatas, kortikosteroidai, rečiau – adrenokortikotropinis hormonas. Esant vaistams nuo epilepsijos atspariai epilepsijai gali būti efektyvus chirurginis gydymas ar ketogeninė dieta kartu su klajoklio nervo stimuliacija [47]. Šiuo metu rapamicinas yra sėkmingai naudojamas gydyti su TSK susijusioms komplikacijoms: SEGA, angioliomoms, limfocitiniams navikams [48]. Dėl progresuojančios neurodegeneracijos AT gydymas yra simptominis. Pacientams taikoma fizinė reabilitacija siekiant kuo ilgiau išsaugoti funkcinį aktyvumą. Simptomams, susijusiems su judėjimo sutrikimais, malšinti naudojami ekstrapiramidinę sistemą veikiančys vaistai, dažniausiai amantadinas [38]. Šiuo metu literatūroje aprašomi nauji klinikiniai tyrimai, kuriuose nustatytas teigiamas nikotinamido ribozido poveikis koordinacijai ir akių judesiams [49].

Išvados

Fakomatozės – tai reti vystymosi sutrikimai, kurių pagrindiniai požymiai pasireiškia odos ir nervų sistemos pažeidimais – navikų, kraujagyslinių malformacijų susidarymu ir neurodegeneracija. Odos pakitimai, tokie kaip neurofibromos, balintos kavos dėmės, „Porto vyno“ dėmės, veido angiofibromos ir telangiektazijos, yra ne tik estetinis defektas, bet ir svarbūs simptomai, kurių tikslus įvertinimas palengvina fakomatozių diagnostiką. Ankstyva šių diagnostika, tinkamas ligos valdymas ir daugiadalykis komplikacijų gydymas pagerina paveiktų asmenų išgyvenamumą.

ir gyvenimo kokybę. Nustačius odos pakitimus, būdingus fakomatozėms, pacientui būtina gydytojo neurologo konsultacija detaliam neurologiniam ištyrimui. Pagrindinė fakomatozių gydymo strategija yra simptomų švelninimas ir progresavimo prevencija taikant specifinius chirurginius ir konservatyvius gydymo metodus. Gerėjant supratimui apie fakomatozių patogenezę molekulinio lygmeniu, taikinių terapija selumetiniu ir rapamicinu tampa vis svarbesne fakomatozių gydymo dalimi.

Author contributions

Karolina Sučylaitė: conceptualization, methodology, investigation, writing – original draft.

Mantas Jokubaitis: conceptualization, methodology, supervision, writing – review & editing.

Autorių indėlis

Karolina Sučylaitė: koncepcijos kūrimas, metodika, tyrimas, rašymas – pirminis rankraštis.

Mantas Jokubaitis: koncepcijos kūrimas, metodika, vadovavimas, rašymas – peržiūra ir redagavimas.

Literatūra

1. Klar N, Cohen B, Lin DDM. Neurocutaneous syndromes. *Handb Clin Neurol* 2016; 135: 565–89. doi:10.1016/B978-0-444-53485-9.00027-1
2. Kioutchoukova I, Foster D, Thakkar R, et al. Neurocutaneous diseases: Diagnosis, management, and treatment. *J Clin Med* 2024; 13(6): 1648. doi: 10.3390/jcm13061648
3. Peduto C, Zanobio M, Nigro V, et al. Neurofibromatosis type 1: Pediatric aspects and review of genotype–phenotype correlations. *Cancers* 2023; 15(4): 1217. doi: 10.3390/cancers15041217
4. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: An international consensus recommendation. *Genet Med* 2021; 23(8): 1506–13. doi: 10.1038/s41436-021-01170-5
5. Brenaut E, Nizery-Guermeur C, Audebert-Bellanger S, et al. Clinical characteristics of pruritus in neurofibromatosis 1. *Acta Derm Venereol* 2016; 96(3): 398–9. doi: 10.2340/00015555-2241
6. Ortonne N, Wolkenstein P, Blakeley JO, et al. Cutaneous neurofibromas: Current clinical and pathologic issues. *Neurology* 2018; 91(2 Suppl 1): S5–13. doi: 10.1212/WNL.0000000000005792
7. Kim MJ, Cheon CK. Neurofibromatosis type 1: A single center's experience in Korea. *Korean J Pediatr* 2014; 57(9): 410–5. doi: 10.3345/kjp.2014.57.9.410
8. Ozarslan B, Russo T, Argenziano G, et al. Cutaneous findings in neurofibromatosis type 1. *Cancers* 2021; 13(3): 463. doi: 10.3390/cancers13030463
9. Miraglia E, Moliterni E, Iacovino C. Cutaneous manifestations in neurofibromatosis type 1. *Clin Ter* 2020; 171(5): e371–7. doi: 10.7417/CT.2020.2242
10. Nguyen R, Kluwe L, Fuensterer C, et al. Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: Frequency and associated clinical deficits. *J Pediatr* 2011; 159(4): 652–5.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.04.008
11. Ducatman BS, Scheithauer BW, Piegras DG, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer* 1986; 57(10): 2006–21. doi: 10.1002/1097-0142(19860515)57:10<2006::aid-cnrcr2820571022>3.0.co;2-6
12. Huttner AJ, Kieran MW, Yao X, et al. Clinicopathologic study of glioblastoma in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54(7): 890–6. doi: 10.1002/pbc.22462
13. Payne JM, Moharir MD, Webster R, et al. Brain structure and function in neurofibromatosis type 1: Current concepts and future directions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81(3): 304–9. doi: 10.1136/jnnp.2009.179630
14. Pride NA, Payne JM, North KN. The impact of ADHD on the cognitive and academic functioning of children with NF1. *Dev Neuropsychol* 2012; 37(7): 590–600. doi: 10.1080/87565641.2012.695831

15. Garg S, Green J, Leadbitter K, et al. Neurofibromatosis type 1 and autism spectrum disorder. *Pediatrics* 2013; 132(6): e1642–8. doi: 10.1542/peds.2013-186
16. 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): 1971–9. doi: 10.1056/NEJMoa1213507
17. Thorpe J, Frelin LP, McCann M, et al. Identification of a mosaic activating mutation in *GNA11* in atypical Sturge-Weber syndrome. *J Invest Dermatol* 2021; 141(3): 685–8. doi: 10.1016/j.jid.2020.03.978
18. Comi AM. Presentation, diagnosis, pathophysiology, and treatment of the neurological features of Sturge-Weber syndrome. *Neurologist* 2011; 17(4): 179–84. doi: 10.1097/NRL.0b013e318220c5b6
19. Caldas R, Guimarães M, Ferreira O. Sturge-Weber syndrome: An extensive cutaneous presentation. *Acta Médica Port* 2021; 34(5): 387. doi: 10.20344/amp.12671
20. Abdolrahimzadeh S, Scavella V, Felli L, et al. Ophthalmic alterations in the Sturge-Weber syndrome, Klippel-Trenaunay syndrome, and the phakomatosis pigmentovascularis: An independent group of conditions? *Biomed Res Int* 2015; 2015: 1–11. doi: 10.1155/2015/786519
21. Yeom S, Comi AM. Updates on Sturge-Weber syndrome. *Stroke* 2022; 53(12): 3769–79. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.038585
22. Comi A. Current therapeutic options in Sturge-Weber syndrome. *Semin Pediatr Neurol* 2015; 22(4): 295–301. doi: 10.1016/j.spen.2015.10.005
23. Prather HB, Arndt KA. The development of hypertrophy in port-wine stains, a common phenomenon that affects treatment recommendations. *Dermatol Surg* 2015; 41(11): 1246–8. doi: 10.1097/DSS.0000000000000524
24. Polubothu S, Al-Olabi L, Carmen Del Boente M, et al. *GNA11* mutation as a cause of Sturge-Weber syndrome: Expansion of the phenotypic spectrum of *Gα11* mosaicism and the associated clinical diagnoses. *J Invest Dermatol* 2020; 140(5): 1110–3. doi: 10.1016/j.jid.2019.10.019
25. Sudarsanam A, Ardern-Holmes SL. Sturge-Weber syndrome: From the past to the present. *Eur J Paediatr Neurol* 2014; 18(3): 257–66. doi: 10.1016/j.ejpn.2013.10.003
26. 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(1): 49–58. doi: 10.1177/088307389501000113
27. Niida Y, Lawrence-Smith N, Banwell A, et al. Analysis of both *TSC1* and *TSC2* for germline mutations in 126 unrelated patients with tuberous sclerosis. *Hum Mutat* 1999; 14(5): 412–22. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(199911)14:5<412::AID-HUMU7>3.0.CO;2-K
28. Flotats-Bastardas M, Ebrahimi-Fakhari D, Gortner L, et al. Diagnosis and treatment of tuberous sclerosis manifestations in children: A multicenter study. *Neuropediatrics* 2018; 49(3): 193–9. doi: 10.1055/s-0038-1637738
29. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol* 2021; 123: 50–66. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011
30. Jacks SK, Witman PM. Tuberous sclerosis complex: An update for dermatologists. *Pediatr Dermatol* 2015; 32(5): 563–70. doi: 10.1111/pde.12567
31. Rodrigues DA, Gomes CM, Costa IMC. Tuberous sclerosis complex. *An Bras Dermatol* 2012; 87(2): 184–96. doi: 10.1590/s0365-05962012000200001
32. Haemel AK, O'Brian AL, Teng JM. Topical rapamycin: A novel approach to facial angiofibromas in tuberous sclerosis. *Arch Dermatol* 2010; 146(7): 715–8. doi: 10.1001/archdermatol.2010.125
33. DermNet®. Tuberous sclerosis images. 2023. Available from: <https://dermnetnz.org/topics/tuberous-sclerosis-images>
34. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010; 51(7): 1236–41. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02474.x
35. Go CY, Mackay MT, Weiss SK, et al. Evidence-based guideline update: Medical treatment of infantile spasms [RETIRED]: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2012; 78(24): 1974–80. doi: 10.1212/WNL.0b013e318259e2cf

36. Curatolo P, Moavero R, De Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol* 2015; 14(7): 733–45. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00069-1
37. Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 1995; 268(5218): 1749–53. doi: 10.1126/science.7792600
38. Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, et al. Ataxia telangiectasia: A review. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11(1): 159. doi: 10.1186/s13023-016-0543-7
39. Greenberger S, Berkun Y, Ben-Zeev B, et al. Dermatologic manifestations of ataxia-telangiectasia syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68(6): 932–6. doi: 10.1016/j.jaad.2012.12.950
40. KDP Wiehl. Telangiectasia of the left ear in 13-year-old girl. 2011. Available from: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Teleangiectasie.jpg>
41. Taylor AMR, Lam Z, Last JJ, et al. Ataxia telangiectasia: More variation at clinical and cellular levels. *Clin Genet* 2015; 87(3): 199–208. doi: 10.1111/cge.12453
42. Pearson TS. More than ataxia: Hyperkinetic movement disorders in childhood autosomal recessive ataxia syndromes. *Tremor Other Hyperkinet Mov* 2016; 6: 368. doi: 10.7916/D8H70FSS
43. Karaconji T, Whist E, Jamieson RV, et al. Neurofibromatosis type 1: Review and update on emerging therapies. *Asia-Pac J Ophthalmol* 2019; 8(1): 62–72. doi: 10.22608/APO.2018182
44. Bayat M, Bayat A. Neurological manifestations of neurofibromatosis: A review. *Neurol Sci* 2020; 41(10): 2685–90. doi: 10.1007/s10072-020-04400-x
45. Bergqvist C, Servy A, Valeyrie-Allanore L, et al. Neurofibromatosis 1 french national guidelines based on an extensive literature review since 1966. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15(1): 37. doi: 10.1186/s13023-020-1310-3
46. Marqués L, Núñez-Córdoba JM, Aguado L, et al. Topical rapamycin combined with pulsed dye laser in the treatment of capillary vascular malformations in Sturge-Weber syndrome: Phase II, randomized, double-blind, intraindividual placebo-controlled clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72(1): 151-8.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2014.10.011
47. Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2018; 22(5): 738–48. doi: 10.1016/j.ejpn.2018.05.006
48. Li M, Zhou Y, Chen C, et al. Efficacy and safety of mTOR inhibitors (rapamycin and its analogues) for tuberous sclerosis complex: A meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1): 39. doi: 10.1186/s13023-019-1012-x
49. Presterud R, Deng WH, Wennerström AB, et al. Long-term nicotinamide riboside use improves coordination and eye movements in ataxia telangiectasia. *Mov Disord* 2024; 39(2): 360–9. doi: 10.1002/mds.29645