

УДК 616.831-004.4

**В.М. Дудник<sup>1</sup>, Г.Ю. Звенігородська<sup>1</sup>, І.І. Андрікевич<sup>1</sup>,  
Г.І. Мантак<sup>1</sup>, Г.С. Гумінська<sup>2</sup>, Т.П. Степанкевич<sup>2</sup>**

## **Туберозний склероз: клінічний випадок у практиці дитячого нефролога**

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

<sup>2</sup>КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня», Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.2(106):100-103; doi 10.15574/SP.2020.106.100

**For citation:** Dudnyk V, Zvenigorodska G, Andrikevych I, Mantak H et al. (2020). Tuberous sclerosis: a clinical case in practice of pediatric nephrologist. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(106): 100-103. doi 10.15574/SP.2020.106.100

Туберозний склероз — генетичне захворювання з мультиорганичним ураженням та утворенням доброякісних пухлин. Діагностичні труднощі пов'язані з варіабельністю проявів.

**Клінічний випадок.** Наведено власне клінічне спостереження дитини, хворої на туберозний склероз з переважним ураженням нирок, печінки, центральної нервової системи і шкіри.

Інформованість лікарів про первинні і вторинні критерії діагностики, застосування додаткових інструментальних методів і медико-генетичне консультування сприяють ранній діагностиці захворювання та запобігають розвитку ускладнень.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду пацієнта.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** туберозний склероз, пухлини, діти, критерії діагностики.

### **Tuberous sclerosis: a clinical case in practice of pediatric nephrologist**

**V. Dudnyk<sup>1</sup>, G. Zvenigorodska<sup>1</sup>, I. Andrikevych<sup>1</sup>, H. Mantak<sup>1</sup>, H. Guminska<sup>2</sup>, T. Stepankevych<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

<sup>2</sup>Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital, Ukraine

Tuberous sclerosis is a genetic disease with multiple organs involvement and the formation of benign tumors. Diagnostic difficulties are associated with variability of clinical manifestations.

**Clinical case.** The own clinical observation of a patient with tuberous sclerosis with predominant lesions of the kidneys, liver, central nervous system and skin is presented. Physicians' awareness of primary and secondary diagnostic criteria, the use of additional instrumental methods, and genetic counseling contribute to the early diagnosis of the disease and prevent the development of complications.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** tuberous sclerosis, tumors, children, diagnostic criteria.

### **Туберозный склероз: клинический случай в практике детского нефролога**

**В.М. Дудник<sup>1</sup>, А.Ю. Звенігородська<sup>1</sup>, І.І. Андрікевич<sup>1</sup>, Г.І. Мантак<sup>1</sup>, Г.С. Гумінська<sup>2</sup>, Т.П. Степанкевич<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені Н.І. Пирогова, Україна

<sup>2</sup>КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня», г. Вінниця, Україна

Туберозний склероз — генетическое заболевание с мультиорганным поражением и образованием доброкачественных опухолей. Диагностические сложности связаны с вариабельностью проявлений.

**Клинический случай.** Представлено собственное клиническое наблюдение ребенка, больного туберозным склерозом с преимущественным поражением почек, печени, центральной нервной системы и кожи.

Информированность врачей о первичных и вторичных критериях диагностики, применение дополнительных инструментальных методов и медико-генетическое консультирование способствуют ранней диагностике заболевания и предотвращению его осложнений.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом всех участвующих учреждений. На проведение исследований было получено информированное согласие пациента.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** туберозный склероз, опухоли, дети, критерии диагностики.

Туберозний склерозний комплекс (ТСК), або туберозний склероз, є клінічно варіабельною хворобою, що може вразити будь-який орган тіла людини. Вперше він був описаний фон Реклінхаузенем у 1862 р. Найбільш поширеними ознаками ТСК є доброякісні пухлини шкіри, мозку, нирок, легень і серця, які призводять до зниження або втрати їх функцій. Маніфестація захворювання в різних органах і системах може значно відрізнятися навіть у родичів. Частота даної патології у популяції варіює від 1:6000 до 1:10000 живих новонароджених [5].

Туберозний склероз належить до генетичних захворювань, його спричиняє мутація генів TSC1 (розташований у 9 хромосомі) та TSC2 (розташований у 16 хромосомі), які рекомендовано до визначення при генетичному дослідженні. Гамартин і туберин є білками, які кодуються TSC1 і TSC2 відповідно. Похідні гамартину і туберину є природними супресорами пухлинного росту, інгібуючи mTOR-кіназу, яка бере участь у проліферації і міграції нейронів, збільшенні клітин, що лежить в основі патогенезу даного захворювання [11].

Класично ТСК включав тріаду симптомів — епілепсію, розумову відсталість та ангіофіброми обличчя. Із розвитком науки, генетичних досліджень, методів нейровізуалізації стало зрозуміло, що цьому захворюванню притаманний поліморфізм клінічних проявів. Основні критерії та рекомендації щодо ведення пацієнтів із туберозним склерозом були переглянуті та доповнені у 2012 р. на 2-й Міжнародній Консенсусній конференції з туберозного склерозу у Вашингтоні (TSC Clinical Consensus Conference) [12].

Великі критерії ТСК включають:

- ангіофіброми обличчя (більше 3) або фіброзні бляшки на голові;
- гіпопигментні плями (більше 3, не менше 5 мм у діаметрі);
- ділянка «шагреневої шкіри»;
- множинні гамартоми сітківки;
- кортикальна дисплазія, коркові утворення і міграційні тракти в білій речовині головного мозку;
- субependимальні вузли;
- субependимальна гігантоклітинна астроцитоза;
- рабдоміоми серця;
- лімфангіолейоміоматоз;
- множинні ангіоміоліпоми (не менше 2-х);
- нетравматичні навколонігтьові фіброми (не менше 2-х).

Малі ознаки ТСК:

- плями типу «конфеті» на шкірі;
- поглиблення в емалі зубів (більше 3-х);
- фіброми в порожнині рота (більше 2-х);
- ахроматичні ділянки сітківки;
- множинні кісти нирок;
- гамартоми внутрішніх органів.

Клінічні критерії використовуються як додаткові при генетично встановленому ТСК, а також самостійно за наявності двох великих або одного в поєднанні із двома і більше малими ознаками [1,12].

Слід зазначити, що підтверджена патогенна мутація TSC1 або TSC2 є найголовнішим критерієм, достатнім для постановки діагнозу ТСК [1].

Дерматологічні зміни найчастіше представлені гіпопигментними плямами (у кількості більше 3-х, не менше 5 мм у діаметрі), які зустрічаються у 90% хворих на ТСК. Як правило, гіпопигментні плями з'являються одразу після народження і можуть бути дебютним симптомом ТСК. Ділянки гіпомеланозу волосся також було включено до даного критерію [9].

Ангіофіброми обличчя зустрічаються приблизно у 75% пацієнтів із ТСК, що виникають у віці 2–5 років на носі і щоках, по типу «метелика». Патогномонічними критеріями є також фіброзні бляшки на лобі і волосистій частині голови, які можуть бути виявлені у чверті хворих.

У половини хворих із ТСК будуть виявлені асиметричні ділянки «шагреневої шкіри», що розташовуються в ділянці спини, попереку і нагадують шкірку апельсина. Плями типу «конфеті» на шкірі являють собою множинні гіпопигментні плями розміром 1–3 мм, які переважно локалізуються на кінцівках.

У більшості пацієнтів відмічаються в ротовій порожнині фіброми (більше 2-х) та заглибини в емалі зубів (у кількості більше 3-х) [7,13]. До офтальмологічних ознак ТСК відносять множинні гамартоми сітківки та ахроматичні ділянки сітківки. Гамартоми сітківки мають схожі гістологічні ознаки із пухлинами ЦНС при туберозному склерозі. Дані пошкодження сітківки не впливають на зір і є достовірними маркерами хвороби.

Найвагомішими для прогнозу захворювання і життя при ТСК є залучення ЦНС, яке зустрічається у більшості пацієнтів із туберозним склерозом [14]. Ураження ЦНС представлене змінами структури речовини мозку (кортикальна дисплазія, коркові утворення і міграційні тракти в білій речовині головного мозку, субependимальні вузли, субependимальна гігантоклітинна астроцитоза), епілепсією та нейропсихічними розладами, асоційованими із ТСК. Субependимальна гігантоклітинна астроцитоза діагностується у 5–15% хворих переважно у дитячому і підлітковому віці [2,4].

Рабдоміоми серця — це доброякісні пухлини серця, які здебільшого асоційовані з ТСК. Пухлини найчастіше локалізовані у шлуночках серця та можуть зумовити обструкцію вихідного тракту, можуть бути діагностовані пренатально [6].

Лімфангіолейоміоматоз легень належить до великих критеріїв ТСК, являє собою інфільтрати гладкої мускулатури в інтерстиції обох легень, частіше зустрічається у жінок і клінічно характеризується прогресуючою задишкою та рецидивними пневмотораксами [10].

Ангіоміоліпоми нирок являють собою доброякісні пухлини із судин, гладкої мускулатури та жирової тканини і виявляються у 80% пацієнтів із ТСК. Ангіоміоліпоми нирок можуть ускладнитися нирковою кровотечею та



Рис. 1. Ангіофіброми



Рис. 2. Гіпопігментні плями

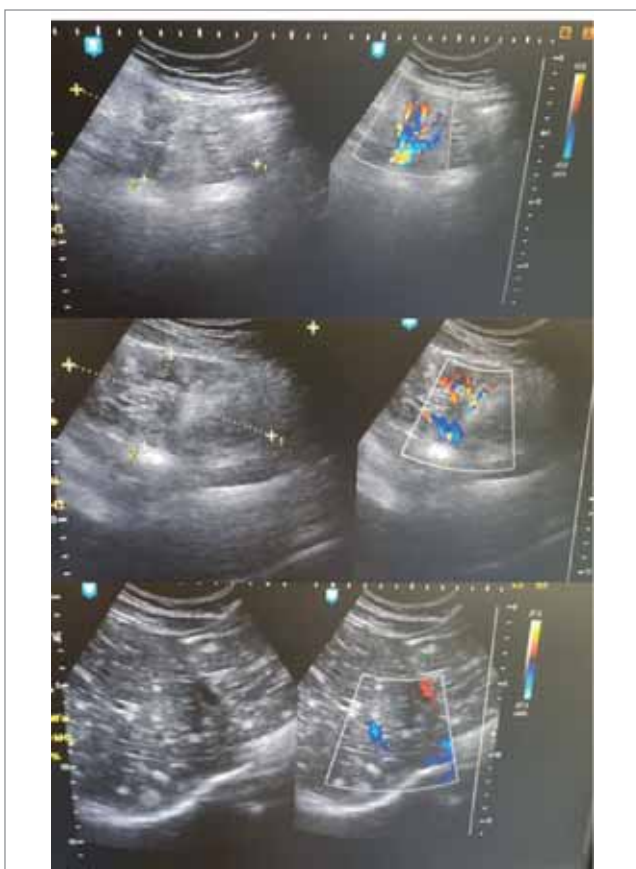


Рис. 3. Ангіоміоліноми нирок і печінки

з часом — зниженням функції нирок з потребою у нирковозамісній терапії. Крім ангіоміоліпом нирок у хворих на ТСК можуть бути множинні кісти нирок. Ураження системи ШКТ при ТСК представлено ангіоміоліпомами печінки та поліпами кишечника і мають місце у 10–25% випадків [3,8].

Таким чином, варіабельність дебюту симптомів, виразний клінічний поліморфізм, необхідність специфічних обстежень приз-

водять до труднощів діагностики та вимагають мультидисциплінарного підходу в постановці діагнозу туберозного склерозу.

### Клінічний випадок

У педіатричне відділення звернулася дівчина на віком 16 років зі скаргами на появу болю у попереку ниючого характеру, періодичне підвищення артеріального тиску. Дані скарги турбують кілька місяців.

З анамнезу відомо, що дівчина з 1,5-річного віку страждає на епілепсію (дебют — тоніко-клонічні скорочення кінцівок). Тривалий час отримувала протисудомні препарати, клінічна ремісія з 4-х років. Спостерігалася виключно неврологами, обстежень інших органів і систем не проводилося. З раннього віку відмічається прогресуюча двобічна сенсоневральна приглухуватість. Зі шкільного віку — когнітивні порушення. У зв'язку з погіршенням когнітивного статусу в 15 років дівчині проведена МРТ головного мозку та діагностовано субепідуральні гігантклітинні астроцитомы бокових шлуночків, а також УЗД внутрішніх органів, де виявлені зміни в нирках і печінці. Хвора почала отримувати патогенетичну терапію еверолімусом 5 мг/д. Спадковий анамнез — у батька є схожі утворення на шкірі та внутрішніх органах, не обстежувався.

При об'єктивному огляді на шкірі обличчя та шиї виявлені дрібні шкірні утворення (фіброзні бляшки, ангіофіброми) (рис. 1), а на шкірі кінцівок, передній черевній стінці, ділянці попереку розташовані множинні гіпопігментні плями розміром 1–3 мм за типом «конфеті» та плями розміром 5 мм, що виникли з народження (рис. 2). При огляді ротової порожнини виявлені фіброми ясен. При дослідженні вітальних функцій діагностовано підвищений артеріальний тиск (140/80 мм рт. ст.).

Найвагомішими у діагностиці даної хвороби є методи візуалізації. На МРТ головного мозку ознаки субепідуральних гігантклітинних астроцитом бокових шлуночків головного мозку.

УЗД нирок — виразна дифузна неоднорідність перенхіми обох нирок за рахунок множинних включень — ангіоміоліпом, розмірами 10x6 см максимально справа та до 5 см у діаметрі зліва. УЗД печінки — структура неоднорідна за рахунок множинних включень із чіткими контурами від 0,5 до 2 см у діаметрі (ангіоміоліпоми) (рис. 3).

ЕхоКГ — змін не виявлено.

У результаті проведеного обстеження, даних анамнезу у пацієнтки виявлено діагностичні кри-

терії туберозного склерозу: ангіофіброми обличчя, гіпопигментні плями, субependімальна гігантоклітинна астроцитома бокових шлуночків головного мозку та множинні ангіоміоліптоми, плями типу «конфеті» на шкірі та фіброми в порожнині рота.

Дівчині встановлено діагноз: «Туберозний склероз, субependімальна гігантоклітинна астроцитома. Множинні ангіоміоліптоми нирок, печінки. Когнітивні порушення». За життєвими показаннями пацієнтці призначено патогенетичну терапію еверолімусом (замінений в подальшому на сіролімус), інгібітор mTORC1 для перорального прийому. Еверолімус — сильнодіючий інгібітор росту та проліферації пухлинних клітин, клітин ендотелію, фібробластів та гладком'язових клітин кровоносних судин, пригнічує активність комплексу mTOR1. Показанням до призначення еверолімусу є наявність субependімальної гігантоклітинної астроцитоми та ниркових ангіоміоліптом великих розмірів.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду хворої.

Хвора потребує тривалого моніторингу та контролю показників життєво важливих

органів з метою зниження захворюваності та смертності при ТСК. Рекомендовано контролювати артеріальний тиск (призначено іАПФ — еналаприл 10 мг/д з гіпотензивною та ренопротекторною метою), ШКФ, УЗД внутрішніх органів та МРТ черевної порожнини та головного мозку раз на 1–3 роки, спостереження командою спеціалістів (медичний генетик, нефролог, невролог, кардіолог, дерматолог).

### Висновки

ТСК — рідкісне генетичне захворювання з поліорганним ураженням множинними доброякісними пухлинами, які поступово порушують функцію органів.

Лікарі усіх спеціальностей повинні знати основні симптоми захворювання, великі і малі діагностичні критерії з метою своєчасної діагностики та лікування. Вчасно поставлений діагноз та якісний контроль запобігають ускладненням та допомагають пацієнту стати повносправним членом суспільства. Саме мультидисциплінарний підхід, включаючи медико-генетичне консультування, є основним напрямком ведення хворих на ТСК.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Amin S, Kingswood JC, Bolton PF et al. (2019). The UK guidelines for management and surveillance of Tuberous Sclerosis Complex. An International Journal of Medicine. 5: 171–182.
- Amin S, Lux A, Calder N et al. (2017). Causes of mortality in individuals with tuberous sclerosis complex. Dev Med Child Neurol. 59: 612–617.
- Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E et al. (2013). Everolimus for angiofibroma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled trial. Lancet. 381: 817–24.
- Cao Y et al. (2017). Radiological appearance of tuberous sclerosis complex: a case report and review of literature. International Journal of Clinical and Experimental Medicine. 10;5: 8282–8287.
- Cheng TS. (2012). Tuberous sclerosis complex: An update. Hong Kong J Dermatol Venereol. 20: 61–65.
- Demir HA, Ekici F, Yazal Erdem A et al. (2012). Everolimus: a challenging drug in the treatment of multifocal inoperable cardiac rhabdomyoma. Pediatrics. 130: e243–7.
- Harutunian K, Figueiredo R, Gay-Escoda C. (2011). Tuberous sclerosis complex with oral manifestations: A case report and literature review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 16: e478–81.
- Jankar AN, Palange PB, Purandare VC. (2014). Tuberous sclerosis — A case report. Int J Biomed Res. 5: 649–50.
- Koenig MK, Bell CS, Hebert AA et al. (2018). Efficacy and safety of topical rapamycin in patients with facial angiofibromas secondary to tuberous sclerosis complex: the TREATMENT randomized clinical trial. JAMA Dermatol. 154: 773–80.
- McCormack FX, Inoue Y, Moss J et al. (2011). Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. N Engl J Med. 364: 1595–606.
- Milunsky AI, Ito M, Maher TA et al. (2009). Prenatal molecular diagnosis of tuberous sclerosis complex. Am J Obstet Gynecol. 200;321: e1–6.
- Northrup H, Krueger DA. (2013). Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: Recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. Pediatr Neurol. 49: 243–54.
- Sarkar S et al. (2016). Tuberous sclerosis complex: A case report. Contemporary Clinical Dentistry. 7;2: 236–239.
- Vries PJ, Whittemore VH, Leclézio L et al. (2015). Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND checklist. Pediatr Neurol. 52(1): 25–35.

### Відомості про авторів:

**Дудник Вероніка Михайлівна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-003-2164-8204>  
**Звенигородська Ганна Юрївна** — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0002-0111-6051>  
**Андрікевич Ірина Іванівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0002-4954-6800>

**Мантак Галина Іванівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-1083-7122>

**Гумінська Галина Станіславівна** - зав. педіатричного відділення №1 КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня». Адреса: м. Вінниця, Хмельницьке шосе, 108.

**Степанкевич Тетяна Павлівна** — лікар-нефролог КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня». Адреса: м. Вінниця, Хмельницьке шосе, 108.

Стаття надійшла до редакції 04.11.2019 р.; прийнята до друку 20.02.2020 р.