

Ширалиева Р.К., Асадова У.А.

ТУБЕРОСКЛЕРОЗ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 10-ЛЕТНЕЙ ДЕВОЧКИ

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку, Республика Азербайджан

Цель. Информирование читателей о достижениях генетики, молекулярной биологии, а также о разработке не генетических диагностических критериев туберосклероза, также надежно позволяющих правильно и своевременно поставить диагноз. **Материал и методы.** Представлен ретроспективный анализ собственного 10-летнего наблюдения девочки, страдающей туберосклерозом. Для подтверждения диагноза были использованы анамнестические данные, заключения лабораторных и нейровизуализационных методов исследования, диагностические критерии 2012 г. (TSC Clinical Consensus Conference). **Результаты и обсуждение.** Проведенное клиническое наблюдение представляет собой случай туберозного склероза — редкого генетически обусловленного заболевания из группы факоматозов, наблюдаемого нами в течение 10 лет. Постановке диагноза способствовало наличие задержки речи и психомоторного развития, пирамидной симптоматики, частых судорожных приступов. Обнаруженная мутация в гене (TSC1 или TSC2) с аутосомно-доминантным фенотипом наследования без колебаний подтвердила бы установленный диагноз, однако мать больной отказалась от обследования. Пришлось прибегнуть к другому, не менее достоверному варианту, подтверждающему данный диагноз, — рекомендациям TSC Clinical Consensus Conference 2012 г. и на основании выявленных первичных (ангиофибромы на лице, гипопигментные пятна, корковые узлы, туберы в головном мозге, субependимальные узлы) и вторичных (многочисленные углубления в эмали зубов, множественные кисты почек) клинических признаков, имеющихся у нашей пациентки, установить диагноз. **Выводы.** Представленное клиническое наблюдение указывает на возможность постановки диагноза туберосклероза и без учета генетического обследования. **Ключевые слова:** туберосклероз; критерии TSC (Clinical Consensus Conference); эпилепсия; эверолимус.

Для цитирования: Ширалиева Р.К., Асадова У.А. Туберосклероз. Клиническое наблюдение 10-летней девочки. *Клиническая медицина*. 2023;102(4):355–359. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-355-359>

Для корреспонденции: Асадова Улькер Аскер гызы — e-mail: asadli.u@mail.ru

Rena K. Shiraliyeva, Ulker A. Asadova

TUBEROUS SCLEROSIS: CLINICAL OBSERVATION OF A 10-YEAR-OLD GIRL

Azerbaijan State Institute for Advanced Training of Physicians named after A. Aliyev, Baku, Republic of Azerbaijan

Aim. Informing readers about the achievements of genetics, molecular biology, as well as the development of non-genetic diagnostic criteria for tuberous sclerosis, which reliably allow for a correct and timely diagnosis. **Materials and methods.** A retrospective analysis of our own 10-year observation of a girl suffering from tuberous sclerosis is presented. Anamnestic data, conclusions of laboratory and neuroimaging methods of research, diagnostic criteria from 2012 (TSC Clinical Consensus Conference) were used to confirm the diagnosis. **Results and discussion.** The clinical observation conducted represents a case of tuberous sclerosis, a rare genetically determined disease from the group of phacomatoses, observed for 10 years. The diagnosis was facilitated by the presence of speech and psychomotor development delay, pyramidal symptoms, and frequent seizures. The detected mutation in the gene (TSC1 or TSC2) with an autosomal dominant inheritance phenotype without fluctuations would confirm the established diagnosis, however, the patient's mother refused examination. It was necessary to resort to another, no less reliable option to confirm this diagnosis: the recommendations of the TSC Clinical Consensus Conference 2012 and based on the identified primary (facial angiofibromas, hypopigmented spots, cortical nodes, brain tubers, subependymal nodes) and secondary (numerous enamel pits in teeth, multiple kidney cysts) clinical signs present in our patient to establish the diagnosis. **Conclusions.** The presented clinical observation indicates the possibility of diagnosing tuberous sclerosis without genetic testing.

Key words: tuberous sclerosis; TSC criteria (Clinical Consensus Conference); epilepsy; everolimus.

For citation: Shiraliyeva R.K., Asadova U.A. Tuberous sclerosis. Clinical case (retrospective observation of a 10-year-old girl). *Klinicheskaya meditsina*. 2023;102(4):355–359. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-355-359>

For correspondence: Ulker A. Asadova — e-mail: asadli.u@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 09.11.2023
Accepted 19.12.2023

Туберозный склероз (ТС) — болезнь Бурневилля–Прингла, центральный нейрономатоз, нейрокожный синдром, EPILEPSIA (epilepsy, low intelligence, angiofibroma), синдром себорейной аденомы, судорог и умственной отсталости — является непрерывно прогрессирующим генетически детерминированным заболеванием из группы факоматозов.

Патогенетически заболевание характеризуется нарушением пролиферации, миграции и дифференцировки клеток нейроглии. Болезнь передается аутосомно-доминантным путем, но иногда наблюдаются и спорадические случаи. Частота встречаемости этого редкого орфанного заболевания в популяции составляет 1:10 000 (у новорожденных — 1:6000) [1, 2].

10–30% случаев ТС обусловлено мутациями в гене *TSC1*, локализованном на 9-й хромосоме. Он кодирует белок гамартин. Остальные случаи болезни обусловлены мутациями в гене *TSC2*, локализованном на 16-й хромосоме. А этот ген кодирует белок туберин. *TSC1* и *TSC2* в норме являются естественными генами-супрессорами опухолевого роста, белковые продукты которых способны ингибировать опосредованные комплексом mTORC1 (mammalian Target of Rapamycin Complex 1) сигналы к клеткам.

Мутации в этих генах нарушают функцию гамартина и туберина, что приводит к патологической активации киназы mTOR. Этот ключевой регулятор роста и пролиферации клеток провоцирует развитие множества доброкачественных опухолей (гамартом) в различных органах: головном мозге, глазах, коже, сердце, почках, печени, легких, желудочно-кишечном тракте, эндокринной и костной системе [1, 2].

Для подтверждения диагноза необходимо провести молекулярно-генетическую диагностику с выявлением *TSC1* или *TSC2* генов.

Кроме этого, существуют диагностические критерии, предложенные в 2012 г. (TSC Clinical Consensus Conference), которые состоят из первичных и вторичных признаков.

Так, к первичным (большим) признакам относятся ангиофибромы лица (не менее 3) или фиброзные бляшки на лбу; гипопигментные пятна (не менее 3 и не менее 5 мм в диаметре); нетравматические околоногтевые фибромы (не менее 2); участок «шагреневой кожи»; множественные гамартомы сетчатки; корковые дисплазии (не менее 3); корковые туберы и миграционные тракты в белом веществе головного мозга; субэпендимальные узлы (не менее 2); субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома; рабдомиомы сердца, множественные или одиночные; лимфангиолейомиоматоз легких; множественные ангиомиолипомы почек (не менее 2).

Ко вторичным (малым) признакам относятся многочисленные углубления в эмали зубов (не менее 3); фибромы в полости рта (не менее 2); гамартомы внутренних органов; ахроматический участок сетчатой оболочки глаза; пятна типа конфетти на коже; множественные кисты почек. Ориентируясь на них, также можно подтвердить диагноз: несомненный диагноз ТС устанавливается на основании наличия 2 первичных признаков или 1 первичного и 2 вторичных признаков; возможный диагноз — на основании наличия 1 первичного признака или 1 первичного и 1 вторичного признаков либо 2 (и более) вторичных признаков.

Целью этой статьи является информирование читателей о достижениях генетики, молекулярной биологии, а также о разработке негенетических диагностических критериев туберосклероза, также надежно позволяющих правильно и своевременно поставить диагноз.

Недавние открытия, касающиеся стимуляции роста опухоли, изменили историю этого заболевания, сделав возможным применение в его лечении специфических препаратов (эверолимуса).

Знание вариантов подхода к терапии позволяет лучше лечить больных, поскольку замещение тканей опухолью при этом заболевании может привести к значительной заболеваемости и смертности.

Клинический случай

Представляем ретроспективный анализ собственного десятилетнего наблюдения. Пациентка — девочка 10 лет (03.08.2013 года рождения). Семейный анамнез был собран со слов матери, которая отрицала у себя наличие наследственной отягощенности. Со стороны отца, включая его самого, наследственность была отягощена кожной патологией в форме пятен разной величины и судорожными припадками. Судороги после пубертатного периода не повторялись. В настоящее время он работает на государственной службе и жалоб на здоровье не предъявляет. Его брат и сестра умерли во время эпилептического статуса.

Ребенок с рождения наблюдается у невролога. Из анамнеза, собранного со слов матери, стало известно, что еще в периоде новорожденности ей проводили нейросонографию головного мозга — была обнаружена одиночная киста, которая при последующих повторных исследованиях не наблюдалась.

Затем, в 4-месячном грудном периоде у ребенка начались судорожные припадки. По этому поводу мать обратилась в Детскую неврологическую больницу. Ребенку была назначена антиэпилептическая политерапия. Улучшения не наблюдалось. Припадки учащались.

В 6-месячном возрасте была впервые проведена первая магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (09.02.2014): многочисленные очаговые кальцификации размерами от 5 мм до 1,5 см в разных участках головного мозга (субэпендимальные, сгруппированные с обеих сторон в монровых отверстиях, в области треугольников и тел боковых желудочков, гиппокампов, в субкортикальной белой материи теменных, затылочных, лобных и височных долей); наблюдаются участки тейлоровской дисплазии (церебральные проявления туберозного склероза). По результатам нейровизуализации предположено наличие у ребенка разновидности фактоматоза (рис. 1).

Исследования (МРТ головного мозга) проводились в динамике через каждые 2 года.

27.02.2016: незначительное увеличение размеров кальцификаций в области отверстий Монро, латеральных стенок боковых желудочков, в височных областях.

28.12.2018: во фронтотемпоральных областях обоих полушарий наблюдаются многочисленные туберы разных размеров. В боковых желудочках обнаружены субэпендимальные узлы размерами до 15 мм. В кортикальных и субэпендимальных туберах наблюдаются гипointенсивные очаги кальцификаций (болезнь Бурневилля; рис. 2, см. 3-ю стр. обложки).

В каждом последующем исследовании результат подтверждался.

Кроме нервной системы, для обнаружения проявлений подразумеваемого заболевания, малолетней

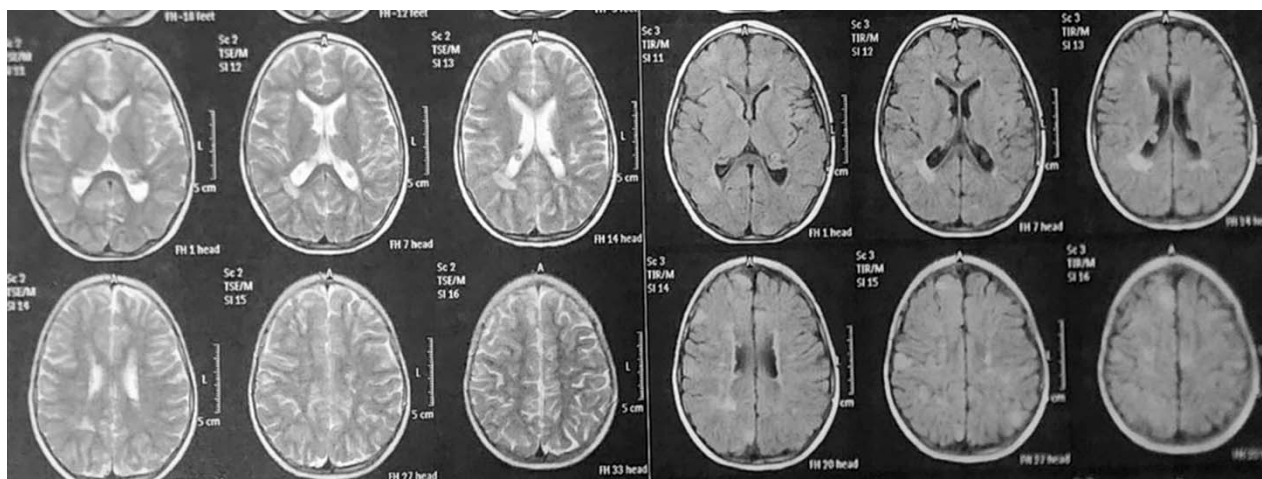


Рис. 1. Многочисленные очаговые кальцификации размерами от 5 мм до 1,5 см в разных участках головного мозга
Fig. 1. Numerous focal calcifications ranging from 5 mm to 1.5 cm in different areas of the brain

пациентке неоднократно проверяли состояние внутренних органов. УЗИ брюшной полости 19.09.2018 выявило многочисленные кисты в обеих почках с максимальным размером 11 мм. КТ почек 28.12.2018: в паренхиме обеих почек обнаружены кортикальные кисты размерами до 13 мм. УЗИ почек 26.04.2021: поликистозность обеих почек с нарастающим размером кист (12 мм, 13 мм, 15 мм). В результате обнаружили что почки очень рано были вовлечены в процесс. Со стороны других органов характерных патологических изменений выявлено не было.

С целью обнаружения одного из ярких клинических проявлений заболевания — рабдомиомы сердца — которая, по данным из литературы, в 30–60% уже с рождения может выявляться и, можно сказать, с высокой вероятностью подтверждает диагноз, проводилось обследование сердца малыша. У нашей пациентки педиатрическая ЭхоКГ 27.02.2018 патологию не выявила.

Ниже представлены результаты многократных исследований в динамике биоэлектрической активности головного мозга девочки.

ЭЭГ в бодрствующем состоянии 10.04.2014: во всех отведениях наблюдались гипсаритмия и паттерны «supression-burst» (180–200 мкВ). Данная картина характерна для синдрома Веста с инфантильными спазмами (рис. 3).

ЭЭГ во время сна 06.09.2014: физиологические ритмы сна и основные ритмы нарушены. Эпиактивность не наблюдается. Динамика положительная.

ЭЭГ во время сна 04.04.2015: физиологические ритмы нарушены.

ЭЭГ во время сна 01.12.2015: физиологические ритмы сна упорядочены, симметричны, в правой центропарietальной зоне наблюдаются пик-островолновые (120–130 мкВ) комплексы, характеризующие фокальный эпилептиформный очаг [рис. 4].

ЭЭГ во время сна 21.05.2015: физиологические ритмы сна упорядочены, периодически в правой центропарietальной зоне наблюдаются пик-островолновые

(130–150 мкВ) комплексы, характеризующие фокальный эпилептиформный очаг.

ЭЭГ во время бодрствования 22.04.2017: формирование корковой ритмики отстает от возрастных нормативов. Наблюдаются умеренные функционально-органические изменения биоэлектрической активности головного мозга. Зарегистрировано периодическое региональное замедление активности до диапазона тета в правой окципитотемпоральной области (рис. 5). В фоне отмечена эпилептиформная активность в виде нерегулярных региональных одиночных разрядов комплексов «острая–медленная волна» в левой окципитотемпоральной области с распространением на левую темпоральную (передневисочную). Иктальный паттерн не зарегистрирован. Диффузных разрядов нет.

ЭЭГ во время бодрствования 04.02.2022: наблюдается центрально-затылочное замедление ритма.

Многогранность заключений также подтверждает очевидность влияния патогенетических механизмов данного типа факотоза, который, раздражая ткани головного мозга, провоцирует судорожные припадки.

Офтальмологическое исследование от 05.05.2021 выявило только нарушение зрения в форме сложного гиперметропического астигматизма и рефракционной амблиопии. Ребенку были выписаны очки.

Для выявления наличия на коже специфических следов болезни ребенок был осмотрен дерматологом, который с помощью лампы Вуда обнаружил депигментированные участки кожи, что также соответствовало патогенетическому механизму развития туберосклероза.

С август 2023 г. у 10-летней пациентки стали вырисовываться множественные мелкие, округлой и овальной формы узелки телесного и желто-розового цвета с гладкой поверхностью без тенденции к слиянию — ангиофибромы в обеих сторонах лица в области носогубных треугольников (рис. 6, см. 3-ю стр. обложки). При осмотре невозможно упустить и оставить без внимания зубы ребенка. Они деформированы, излишне желтоваты, с большими промежутками в межзубных пространствах,

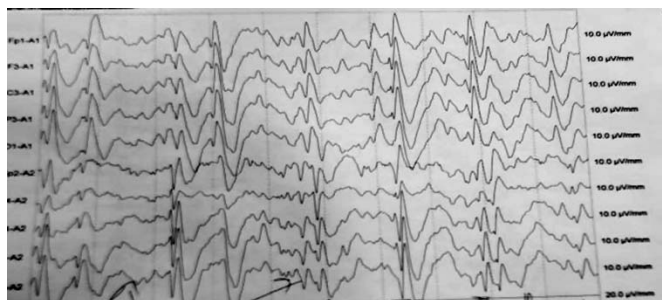


Рис. 3. Гипсаритмия и паттерны «suppression-burst» (180–200 мкВ)

Fig. 3. Gypsarrhythmia and “suppression-burst” patterns (180–200 μV)

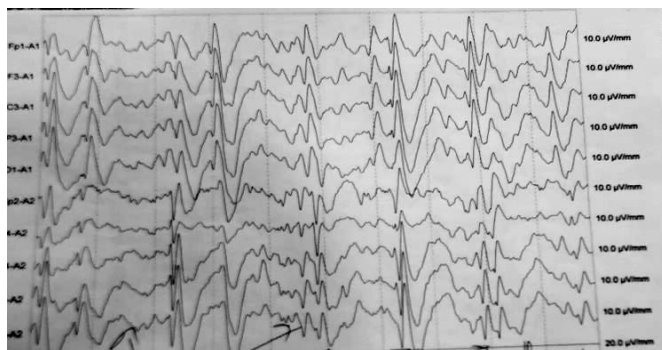


Рис. 4. В правой центропарietальной зоне пик-островолновые (120–130 мкВ) комплексы, характеризующие фокальный эпилептиформный очаг

Fig. 4. Peak-slow wave (120–130 μV) complexes in the right central-parietal zone, indicative of a focal epileptiform focus

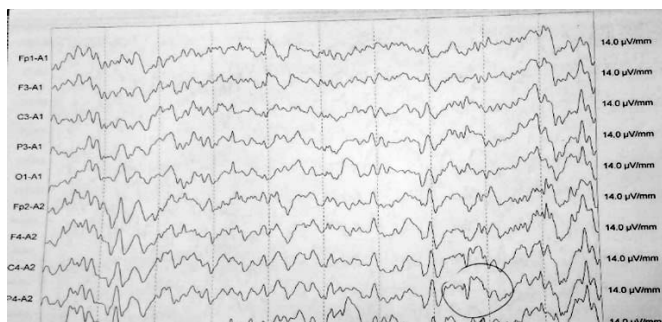


Рис. 5. Периодическое региональное замедление активности до диапазона тета в правой окципитотемпоральной области

Fig. 5. Periodic regional slowing of activity to the theta range in the right occipital-temporal area

с ямками на эмали. Это является одним из вторичных проявлений болезни Бурневиля–Прингла.

Ребенку многократно меняли виды антиэпилептической терапии, припадки недолго купировались, затем вновь повторялись. Девочка сильно отстает в психомоторном развитии. Речь вятная, слегка дизартричная, букву «р» не произносит. Часто нарушается поведение, не слушается, не собранная, отказывается учиться, получать знания.

При исследовании неврологического статуса была выявлена патологическая пирамидная симптоматика, высокие рефлексы с невыраженной легкой асимметрич-

ностью, в нижних конечностях — спастический гипертонус, положительный симптом Бабинского с обеих сторон. Координация и чувствительность без изменений.

После назначения карбамазепина в терапевтической дозировке 300 мг 2 раза в сутки и специфического для этой формы факоматоза препарата, который оказывает влияние на патогенетические механизмы заболевания — эверолимуса, в суточной дозе 0,25 мг однократно с условием постепенного доведения до максимальной полноценной дозировки 5 мг в сутки, приступы у девочки прекратились. Со стороны эверолимуса же наблюдался незначительный его побочный эффект — стоматит, с которым ребенок быстро справился, и препарат не был отменен.

Результаты и обсуждение

Проведенное клиническое наблюдение представляет собой случай туберозного склероза (ТС) — редкого генетически обусловленного заболевания из группы факоматозов, наблюдаемого нами в течение 10 лет. Дерматологические проявления заболевания полностью соответствовали развернутой клинической картине тяжелого фенотипа ТС. Диагноз подтверждали и выявленные за прошедшие годы специфические признаки заболевания: поликистоз обеих почек, множественные кисты, туберы и кальцинаты, субependимальные узлы, головного мозга, выявленные на КТ и МРТ.

Неврологические нарушения, такие как задержка речи и психомоторного развития, множественные эпизоды судорожного синдрома, признаки пирамидных знаков, патологическая ЭЭГ-картина, также сопоставимы с наиболее значимыми клиническими проявлениями ТС [3–5].

Из литературы известно, что болезнь Бурневиля–Прингла генетически детерминирована, передается аутосомно-доминантным путем. Нашей же больной не была проведена молекулярно-генетическая диагностика. Обнаруженная мутация в гене (*TSC1* или *TSC2*) с аутосомно-доминантным фенотипом наследования без колебаний подтвердила бы установленный диагноз, но мать девочки отказалась оплачивать это дорогостоящее исследование.

Тогда мы прибегли к другому, не менее достоверному варианту, подтверждающему данный диагноз. Вместе с данными патоморфологического и иных лабораторно-инструментальных методов обследования мы воспользовались решением TSC Clinical Consensus Conference 2012 г. и на основании выявленных первичных (ангиофибромы на лице, гипопигментные пятна, корковые узлы, туберы в головном мозге, субependимальные узлы) и вторичных (многочисленные углубления в эмали зубов, множественные кисты почек) клинических признаков подтвердили установленный диагноз.

На сегодняшний день состояние ребенка стабильное, приступы простые, фокальные, нечастые (1 раз в 2 нед.) и кратковременные (1–2 с). Она регулярно посещает сеансы психолога, обучается на дому.

Выводы

Представленное клиническое наблюдение указывает на возможность постановки диагноза и без учета генетического обследования.

Участие авторов. Работа была проведена совместно. Ассистент кафедры неврологии Асадова У.А. ответственна за сбор и результаты анализов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Вайсов А.Ш., Чиченина И.В. Болезнь Прингла–Бурневилля. *Вестник дерматовенерологии*. 1991;12:76–78. [Vaisov A.Sh., Chichenina I.V. Pringle–Bourneville disease. *Bulletin of dermatovenerology*. 1991;12:76–78 (In Russian)].
2. Седова Т.Г., Елькин В.Д., Коберник М.Ю., Жукова А.А. Туберозный склероз: обзор литературы и описание клинического случая (ретроспективный анализ 15-летнего наблюдения). *Клиническая дерматология и венерология*. 2021;20(1):136–144. [Sedova T.G., Elkin V.D., Kobernik M.Yu., Jukova A.A. Tuberous sclerosis: literature review and clinical case description (retrospective analysis of 15-year follow-up). *Clinical dermatology and venereology*. 2021;20(1):136–144. (In Russian)]. DOI: 10.17116/klinderma202120011136
3. Ghosh S.K., Bandyopadhyay D., Chatterjee G. et al. Mucocutaneous changes in tuberous sclerosis complex: a clinical profile of 27

Indian patients. *Indian J Dermatol*. 2009;54(3):255–257 DOI: 10.4103/0019-5154.55636

4. Arango L. de J., Lima L.S., Alvarenga T.M. et al. Oral and neurocutaneous phenotypes of familial tuberous sclerosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011;111(1):87–94. DOI: 10.1016/j.tripleo.2010.07.002
5. Davis P.E., Filip-Dhima R., Sideridis M. et al. Presentation and diagnosis of tuberous sclerosis complex in infants. *Pediatrics*. 2017;140(6):e20164040. DOI: 10.1542/peds.2016-4040

Поступила 09.11.2023

Принята в печать 19.12.2023

Информация об авторах

Ширалиева Рена Кязим гызы — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и клинической нейрофизиологии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева, президент Азербайджанской противоэпилептической лиги и Всемирной федерации неврологов

Асадова Улькер Аскер гызы — д-р философии по медицине, невролог, эпилептолог, ассистент кафедры неврологии и клинической нейрофизиологии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева, член Азербайджанской противоэпилептической лиги и Всемирной федерации неврологов

Information about the authors

Rena K. Shiraliev — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology and Clinical Neurophysiology, Azerbaijan State Institute for Advanced Training of Physicians named after A. Aliyev, President of the Azerbaijan Anti-Epileptic League and the World Federation of Neurologists

Ulker A. Asadova — PhD in Medicine, neurologist, epileptologist, assistant at the Department of Neurology and Clinical Neurophysiology of the Azerbaijan State Institute for Advanced Training of Physicians named after A. Aliyev, member of the Azerbaijan Anti-Epileptic League and the World Federation of Neurologists