

Ответ на задачу № 3

Answer to the challenge No.3

Туберозный склероз (ТС) является моногенным ауто-сомно-доминантным заболеванием, характеризующим мультисистемным поражением с формированием гамартром в головном мозге, коже, почках, сердце и легких. Распространенность ТС составляет приблизительно 1 случай на 6 000. Неблагоприятные исходы заболевания чаще связаны с поражением головного мозга и почек. В 67 % случаев ТС имеет наследственно-семейный характер, в $1/3$ случаев семейного анамнеза нет, развитие заболевания связано с мутациями, возникшими *de novo* [1–3].

Развитие ТС опосредовано мутациями в генах *TSC1* и *TSC2*. Ген *TSC1* локализован в хромосоме 9q34.13 и ответственен за синтез белка гамартина. *TSC2* локализован на хромосоме 16p13 и ответственен за синтез белка туберина. Гамартин и туберин образуют комплекс, являющийся негативным регулятором сигнального пути механической мишени рапамицина (mTOR). Мутации в генах гамартина и туберина ведут к нарушению регуляции роста и пролиферации клеток, что, в свою очередь, приводит к образованию гамартром [2].

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) – метастазирующее заболевание, характеризующее инфильтрацией и пролиферацией гладкомышечными клетками неизвестного происхождения паренхимы легких, что приводит к деструкции легочной ткани и формированию кист. Помимо вовлечения легких, наблюдается поражение лимфатической системы и почек с формированием ангиомиолипом. Различаются спорадический ЛАМ (сЛАМ), который наблюдается только у женщин, и ЛАМ, ассоциированный с ТС, который регистрируется и у мужчин, и у женщин. Однако у мужчин с ТС ЛАМ встречается только в 10–38 % случаев, у 80 % женщин с ТС старше 40 лет обнаруживаются кисты в легких. ЛАМ, ассоциированный с ТС, чаще выявляется при мутациях в гене *TSC2*. Потеря контроля над инвазией и пролиферацией гладкомышечных клеток при ЛАМ связана с нарушением регуляции механической мишени рапамицина – mTOR. Поражение легких при ЛАМ характеризуется кистозной трансформацией; из-за наличия кист у 50–80 % пациентов в течение заболевания наблюдается хотя бы 1 эпизод спонтанного пневмоторакса. Вследствие блокады или разрушения ЛАМ клетками грудного лимфатического протока в 10–30 % случаев возможно развитие хилоторакса. Наиболее частой жалобой пациентов с ЛАМ является одышка, обусловленная кистозной трансформацией легочной ткани, поражение дыхательных путей вследствие инвазии опухолевыми клетками и нарушения эластических свойств паренхимы, наличие хилоторакса. Кроме одышки, возможны

боль в груди, кровохарканье, откашливание хилезной мокроты вследствие дренажа в бронхи лимфатических образований [4–6]. В целом течение ЛАМ, ассоциированного с ТС, не отличается от спонтанного ЛАМ, однако по данным некоторых публикаций, при ЛАМ, ассоциированном с ТС, количество кист в легких несколько меньше [7].

Ключом к диагнозу ЛАМ является обнаружение тонкостенных (0,1–2 мм) кист в паренхиме легкого. Типичные кисты при ЛАМ – округлой формы, распределение – диффузное двухстороннее, размеры – 2–30 мм, внутреннее содержимое отсутствует. Несмотря на то, что чувствительность и специфичность наличия типичных кист приближается к 90 %, диагноз ЛАМ не может быть установлен только на основании обнаружения кист. Кисты, обнаруженные по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК), могут присутствовать и при ряде других заболеваний, с которыми и проводится дифференциальная диагностика, – недостаточности α_1 -антитрипсина, ганглиозидоза, синдрома *Birt–Hogg–Dubé*, лимфоидной интерстициальной пневмонии, кистозной дегенерации при ревматических заболеваниях. Единичные (до 4) кисты могут быть самостоятельными находками и не свидетельствовать о наличии какого-либо из указанных заболеваний. Во многих случаях диагноз ЛАМ можно подтвердить на основании клинических критериев без проведения биопсии легочной ткани. Обнаружения > 10 типичных кист по данным КТ ОГК у пациентов с установленным диагнозом ТС достаточно для подтверждения диагноза ЛАМ [4–6].

Также при ТС возможно обнаружение на КТ ОГК мультифокальной микронодулярной гиперплазии пневмоцитов 2-го типа, что проявляется случайно распределенными в легких очагами диаметром 1–8 мм. Данные очаги представляют собой гамартромы, они обычно не малигнизируются и существенно не влияют на самочувствие и прогноз пациентов [8].

Другой причиной обнаружения очагов по данным КТ ОГК при ЛАМ является инвазия и пролиферация гладких мышц в паренхиме и дыхательных путях.

Диагноз ТС может быть установлен на основании как генетического исследования, так и в соответствии с клиническими критериями. Критерии для диагностики ТС согласованы в 2012 г. на международной конференции по ТС (см. таблицу) и обновлены в 2021 г.

Определенный диагноз ТС устанавливается при наличии 2 больших критериев или 1 большого и 2 малых; возможный ТС – 1 большого или ≥ 2 малых критериев.

Таблица
Клинические критерии диагностики туберозного склероза
Table
Clinical criteria for the diagnosis of tuberous sclerosis

Большие критерии:
• гипопигментные пятна на коже (≥ 3 , минимум 5 мм в диаметре)
• ангиофибромы (≥ 3)
• околоногтевые фибромы (≥ 2)
• участки «шагреновой кожи»
• множественные ретинальные гаматромы
• кортикальная дисплазия (туберы и миграционные тракты в корковом веществе головного мозга)
• субэпидимальные узлы
• субэпидимальная гигантоклеточная астроцитома
• рабдомиома сердечной мышцы
• лимфангиолейомиоматоз*
• ангиомиолипома (≥ 2)*
Малые критерии:
• гипопигментные пятна на коже (1–2 мм)
• углубления в эмали зубов (≥ 3)
• фибромы в полости рта (≥ 2)
• неренальные гамартромы внутренних органов
• ахроматический участок сетчатой оболочки глаз
• множественные кисты почек
• склеротические изменения костей

Примечание: * – при сочетании ангиолипом с лимфангиолейомиоматозом в отсутствие других признаков устанавливается диагноз спорадический лимфангиолейомиоматоз, а не туберозный склероз.

Note: *, when an angioliopoma is combined with lymphangiomyomatosis in the absence of other signs, the diagnosis is sporadic lymphangiomyomatosis, and not tuberous sclerosis.

Ренальные ангиомиолипомы представляют собой гамартромы, включающие сосудистый, миелоидный и жировой компоненты. Ангиомиолипомы могут наблюдаться как при ТС, так и при сЛАМ. Частота обнаружения ангиомиолипом при ТС составляет 80 %, при сЛАМ – 30 %. На фоне ТС чаще наблюдаются двусторонние множественные ангиомиолипомы, нередко больших размеров, чем при сЛАМ [7, 8].

В представленной клинической задаче диагноз ТС установлен пациентке в возрасте 15 лет. Далее был рекомендован прием эверолимуса, который пациентка получает более 10 лет. При приеме эверолимуса – ингибитора сигнального пути mTOR – наблюдается иммуносупрессивное, противоопухолевое действие, уменьшается тяжесть судорожного синдрома, замедляется рост гигантоклеточных астроцитов, ангиомиолипом в почках, ангиофибром лица. По результатам небольших исследований показано влияние эверолимуса на замедление снижения легочной функции при ЛАМ, ассоциированном с ТС [2, 3, 7, 9].

Несмотря на длительную терапию эверолимусом, на момент обращения к пульмонологу у пациентки отчетливо регистрировались следующие большие критерии диагностики ТС:

- ангиофибромы лица, гипопигментные пятна;
- околоногтевые фибромы;
- кортикальная дисплазия;
- гигантоклеточная астроцитома;
- множественные ангиомиолипомы и кисты почек, кисты в легких.

На рис. 3 (см. описание клинического наблюдения на с. ???) представлены не самые типичные ангиомиолипомы почек, в образовании преобладает липоматоз, а роль сосудистого компонента относительно невелика. Можно предположить, что так реализуется многолетний прием эверолимуса.

Таким образом, определенный диагноз ТС в данном клиническом примере не вызывает сомнений. По данным КТ ОГК у пациентки имеются типичные округлые тонкостенные кисты, соответствующие критериям диагностики ЛАМ. Подобная КТ-картина у пациента с установленным диагнозом ТС позволяет, не прибегая к другим диагностическим методам, диагностировать ЛАМ, ассоциированный с ТС. Помимо кист, у пациентки выявлено большое количество очагов, генез которых можно рассматривать как в контексте пролиферации гладких мышц, так и с точки зрения развития мультифокальной микронодулярной гиперплазии альвеолоцитов 2-го типа. Интересно, что каких-либо клинических проявлений поражения дыхательной системы у пациентки не отмечается, количество кист небольшое, признаков дыхательной недостаточности нет. Сложно однозначно ответить, что является причиной столь мягкого течения ЛАМ. Возможно, имеет значение относительно молодой возраст, потенциально более легкое течение ЛАМ, ассоциированного с ТС, длительная терапия эверолимусом, отсутствие вредных привычек, профессиональных вредностей, беременностей.

К сожалению, известно, что поражение легких наряду с поражением почек является основной причиной смерти пациентов с ТС старше 40 лет. Поэтому всем женщинам старше 18 лет даже в отсутствие симптомов показано проведение КТ ОГК. При отсутствии кист КТ следует выполнять через 5–7 лет, при наличии кист режим динамического наблюдения подбирается индивидуально [2]. Рекомендуется проведение спирометрии и исследования диффузионной способности легких, по крайней мере, ежегодно [2]. У пациентки М. вследствие когнитивной дисфункции проведение функциональных исследований оказалось невозможным, при этом фактически отслеживать динамику состояния дыхательной системы позволит только КТ ОГК. Очевидно, что по совокупности поражения органов и систем и данных о хорошей индивидуальной переносимости эверолимуса большой следует продолжить прием этого препарата.

В представленном клиническом наблюдении продемонстрирован относительно нетрудный путь диагностики ЛАМ, развившегося, несмотря на многолетнее медикаментозное лечение ТС.

В данной ситуации подчеркивается необходимость проведения скрининговых КТ ОГК у всех женщин с ТС старше 18 лет, даже при отсутствии симптомов

поражения легких. При наличии кист в легких важно информировать о рисках пневмотораксов. Кроме того, следует иметь в виду вариабельность течения ТС и вероятность встретиться с кистозными изменениями легких у пациентов, страдающих ТС, диагноз у которых не установлен. В подобных случаях следует обращать внимание на поражение кожи, нервной системы, глаз и почек.

Правильный ответ на клиническую задачу

Дополнительных обследований не требуется, диагноз может быть установлен на основании представленной информации.

Литература / References

1. Marom D. Genetics of tuberous sclerosis complex: an update. *Childs Nerv. Syst.* 2020; 36 (10): 2489–2496. DOI: 10.1007/s00381-020-04726-z.
2. Northrup H., Aronow M.E., Bebin E.M. 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.
3. Islam M.P. Tuberous sclerosis complex. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2021; 37: 100875. DOI: 10.1016/j.spen.2021.100875.
4. O'Mahony A.M., Lynn E., Murphy D.J. et al. Lymphangioleiomyomatosis: a clinical review. *Breathe (Sheff.)*. 2020; 16 (2): 200007. DOI: 10.1183/20734735.0007-2020.
5. McCarthy C., Gupta N., Johnson S.R. et al. Lymphangioleiomyomatosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (11): 1313–1327. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00228-9.
6. UpToDate. McCormack F.X., Gupta N. Sporadic lymphangioleiomyomatosis: Clinical presentation and diagnostic evaluation. Updated: December 21, 2022. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/sporadic-lymphangioleiomyomatosis-clinical-presentation-and-diagnostic-evaluation/print>
7. UpToDate. King T.E., Henske E. Tuberous sclerosis complex associated lymphangioleiomyomatosis in adults. Updated: October 26, 2021. Available at: https://www.uptodate.com/contents/tuberous-sclerosis-complex-associated-lymphangioleiomyomatosis-in-adults?topicRef=107651&source=see_link
8. Gupta S., Kang H.C., Faria S.C. et al. Tuberous sclerosis complex (TSC): renal and extrarenal imaging. *Acad. Radiol.* 2022; 29 (3): 439–449. DOI: 10.1016/j.acra.2020.12.019.
9. Salussolia C.L., Klonowska K., Kwiatkowski D.J., Sahin M. Genetic etiologies, diagnosis, and treatment of tuberous sclerosis complex. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2019; 20: 217–240. DOI: 10.1146/annurev-genom-083118-015354.

Информация об авторах / Authors Information

Бродская Ольга Наумовна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (916) 614-56-96; e-mail: brodskaya@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4695-7866>; SPIN-код: 8394-5765)

Olga N. Brodskaya, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (916) 614-56-96; e-mail: brodskaya@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4695-7866>; SPIN code: 8394-5765)

Солдатов Дмитрий Германович — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (925) 744-72-98; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

Dmitry G. Soldatov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of

Russia; tel.: (925) 744-72-98; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

Макарова Марина Алексеевна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: mma123@list.ru

Marina A. Makarova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: mma123@list.ru

Бухтоярова Наталья Анатольевна — врач-рентгенолог, заведующая рентгенологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 965-38-02; e-mail: x_nataliya@mail.ru

Natalya A. Bukhtoyarova, Radiologist, Head of the Radiology Department, State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of the Department of Health of Moscow City”; tel.: (495) 965-38-02; e-mail: x_nataliya@mail.ru