

УДК 616.831-004.4:616.61-006.326
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2023-11-1-165-170>



Семейный случай туберозного склероза с ангиомиолипомами почек

© Артем А. Кельн^{1,2}, Екатерина В. Семенова¹, Ольга Л. Кельн³, Максим С. Шведский¹

¹ Тюменский государственный медицинский университет [Тюмень, Россия]

² Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город» [Тюмень, Россия]

³ Группа компаний «Мать и дитя» [Тюмень, Россия]

Аннотация

Туберозный склероз — одна из форм моногенной наследственной патологии, относящейся к нейрокожным заболеваниям (факоматозам). Трудности диагностики связаны с выраженным клиническим полиморфизмом и возраст-зависимым дебютом симптомов. В статье изложены современные данные о распространённости и клинических проявлениях туберозного склероза. Приведено клиническое наблюдение проявлении туберозного склероза у нескольких поколений одной семьи.

Ключевые слова: туберозный склероз; дети; взрослые; ангиомиолипумы

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Информированное согласие.** Пациентка подписала информированное согласие на обработку и публикацию данных. **Вклад авторов.** А.А. Кельн — концепция исследования, критический обзор, научное редактирование; О.Л. Кельн — обзор литературы; Е.В. Семенова, М.С. Шведский — написание текста рукописи.

✉ **Корреспондирующий автор:** Артём Александрович Кельн; e-mail: artyom-keln@yandex.ru

Поступила в редакцию: 16.11.2022. **Принята к публикации:** 10.01.2023. **Опубликована:** 26.03.2023.

Для цитирования: Кельн А.А., Семенова Е.В., Кельн О.Л., Шведский М.С. Семейный случай туберозного склероза с ангиомиолипомами почек. *Вестник урологии.* 2023;11(1):165-170. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-1-165-170.

Tuberous sclerosis with kidneys angiomyolipomas: a family case

© Artyom A. Keln^{1,2}, Ekaterina V. Semenova¹, Olga L. Keln³, Maxim S. Shvedskiy¹

¹ Tyumen State Medical University [Tyumen, Russian Federation]

² Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City" [Tyumen, Russian Federation]

³ Enterprise group "Mother and Child" [Tyumen, Russian Federation]

Abstract

Tuberous sclerosis is one of the forms of monogenic hereditary pathology related to neurocutaneous diseases (phacomatoses). Diagnostic difficulties are associated with pronounced clinical polymorphism and age-dependent onset of symptoms. The article presents current data on the prevalence and clinical manifestations of tuberous sclerosis. A clinical case of tuberous sclerosis is given in several generations of the same family.

Keywords: tuberous sclerosis; children; adults; angiomyolipomas

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interests.** The authors declare no conflicts of interest. **Informed consent.** The patient signed an informed consent for the publication of her data. **Authors' contribution.** A.A. Keln — study concept, critical review, scientific editing; E.V. Semenova — literature review; O.L. Keln, M.S. Shvedskiy — drafting the manuscript.

✉ **Corresponding author:** Artyom A. Keln; e-mail: artyom-keln@yandex.ru

Received: 11/16/2022. **Accepted:** 01/10/2023. **Published:** 03/26/2023.

For citation: Keln A.A., Semenova E.V., Keln O.L., Shvedskiy M.S. Tuberous sclerosis with kidneys angiomyolipomas: a family case. *Urology Herald.* 2023;11(1):165-170. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-1-165-170.

Введение

Туберозный склероз (факоматоз Pringle-Bourneville) представляет собой мульти-системное генетическое заболевание с аутосомно-доминантным наследованием с частотой 1 на 6 000 – 10 000 населения [1]. Данное заболевание одинаково часто встречается у представителей мужского и женского полов и всех этнических групп. Туберозный склероз (ТС) характеризуется почти 100% пенетрантностью [2] и высокой варьирующей экспрессивностью, что затрудняет его диагностику [3, 4]. Характеризуется появлением доброкачественных гамартом, которые поражают изолированно или синхронно кожу, центральную нервную систему, сердце, лёгкие и почки [5]. Популяционные исследования в Объединённом Королевстве показали частоту от 1 : 12 000 до 1 : 14 000 у детей в возрасте до 10 лет [6, 7]. В настоящее время считается, что частота ТС составляет 1 : 30 000 населения. Распространённость среди новорождённых варьируется от 1 : 6 000 до 1 : 10 000. Примерно в 80% случаев болезнь является следствием спорадических мутации. При спорадическом ТС риск повторного рождения больного ребёнка составляет 2%, при наследственном — 50%. В 3 – 4 месяца внутриутробного развития происходит закладка многих тканей организма, а реализация генной мутации вызывает повреждение нескольких органов. Подтверждённый наследственный тип ТС является основанием для проведения инвазивной пренатальной диагностики. При выявлении органических изменений в органах-мишенях и при ретроспективном анализе у профильного врача нескольких поколений одного и того же пациента могут быть выявлены схожие симптомы в нескольких поколениях [8]. При выраженных клинических проявлениях диагностика ТС не вызывает значительных сложностей, однако относительно распространены стёртые формы, распознаваемые далеко не всегда. Так, в одном из исследований у 6% больных ТС не было обнаружено ни одного признака из «триады Фогта» [9].

В базе данных ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город» г. Тюмень в период с 2010 по 2021 годы были отобраны все случаи установленного диагноза «Туберкулезный склероз с наличием множественных ангиомиолипом почек (АМЛ)». Всего найдено

7 случаев: 4 у лиц мужского пола и 3 женского пола, 1 случай — у ребёнка 2 лет, 5 случаев — у лиц от 18 до 27 лет, 1 случай — у пациента в возрасте 53 лет. Одним из самых наглядных случаев является ретроспективное наблюдение за семьёй.

Цель исследования: описать клинический случай семейного заболевания туберозным склерозом с АМЛ почек в трёх поколениях.

Клиническое наблюдение

Пациентка Б., 26 лет. При обследовании в марте 2021 года выявлены образования обеих почек. Жалоб на момент осмотра не отмечает.

При осмотре и обследовании у пациентки выявлены первичные признаки ТС:

1. Участки «шагреневой кожи» на коже лица размерами до 3,5 см, плотной консистенции, розового цвета, умеренно выступающие над поверхностью окружающей кожи. Данные изменения появились в возрасте 14 лет.

2. Множественные АМЛ почек. При обследовании, по данным компьютерной томографии органов брюшной полости и органов малого таза (КТ ОБП и ОМТ) с внутривенным контрастированием, в паренхиме почек множественные АМЛ (почки обычно расположены, не увеличены, структура диффузно неоднородная за счёт множественных образований жировой плотности на фоне изменения паренхимы). В левой почке солидное образование 36 × 44 мм, накапливает контрастное вещество, с перегородками, подозрительное на злокачественную опухоль.

Для исключения злокачественного новообразования левой почки выполнена перкутанная биопсия образования левой почки. По данным морфологического заключения, картина ангиомиолипомы почки, в исследуемом материале признаков злокачественного роста нет (в препаратах три столбика опухолевой ткани стромальной природы представлены переплетающимися вокруг сосудов пучками гладкомышечных волокон; в одном из столбиков по краю выявлен небольшой очаг паренхимы почки, в опухоли включения зрелой жировой ткани; митозы не визуализируются).

По данным КТ ОБП и ОМТ с внутривенным контрастированием, диагностированы вторичные признаки ТС: гамартмы вну-

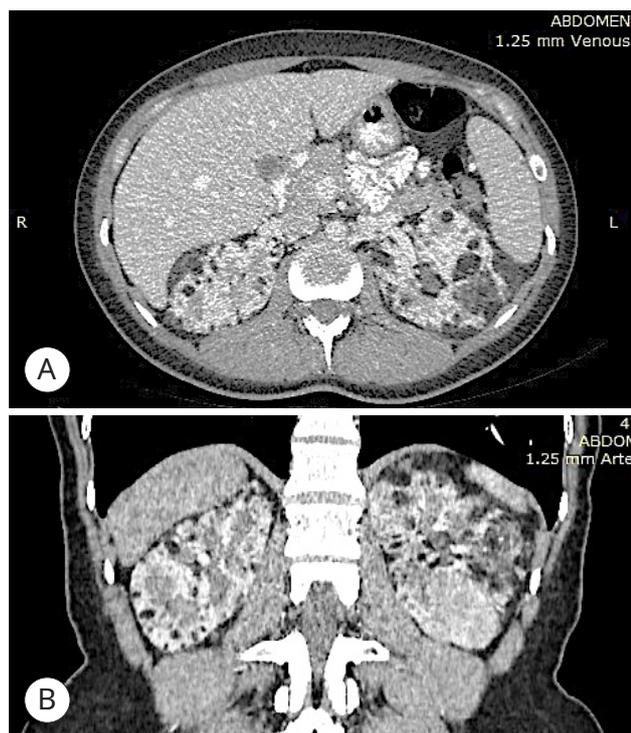


Рисунок 1. Компьютерные томограммы органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием: А — аксиальная проекция; В — коронарная проекция
Figure 1. Abdominal contrast-enhanced CT scans: A — axial; B — coronal

тренных органов и очаги склероза в костях. В S4, 5, 7 сегментах печени определяются единичные образования округлой формы с чётким, ровным контуром, диаметром до 6 мм, жировой плотности, без накопления контрастного вещества. В костях скелета множество склеротических очагов различного размера (округлой и неправильной формы от 5 до 20 мм).

Из семейного анамнеза: у отца в возрасте 53 лет диагностированы двусторонние множественные АМЛ почек, у дочери пациентки на первом году жизни диагностирован туберозный склероз, множественные рабдомиомы, множественные очаги в головном мозге, эпилептическая энцефалопатия, синдром West, задержка развития. В настоящее время дочери пациентки 2 года.

Из первичной медицинской документации стало известно: ребёнок от 1-й беременности, 1-х срочных родов. Масса при рождении — 3150 г, длина тела — 52 см, оценка по шкале Аргар — 8/9 баллов. В возрасте 7 месяцев зарегистрированы приступы — эпилептические спазмы. Неврологом

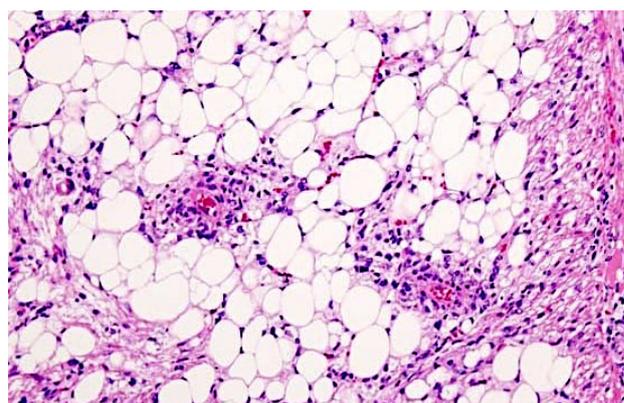


Рисунок 2. Морфологическая картина ангиомиолипомы почки (окраска гематоксилином и эозином, ув. ×500)
Figure 2. Pathomorphological view of kidney angiomyolipomas (Hematoxylin-eosin, magn. ×500)

был выставлен диагноз — «Синдром West». Отмечается задержка психоречевого развития. Принимает антиконвульсанты.

При тщательном ретроспективном анализе истории болезни ребёнка были идентифицированы первичные признаки ТС:

1) множественные гипопигментные пятна на коже спины и ног асимметрично расположенные на туловище размерами до 6 мм;

2) множественные кальцифицированные корковые туберы в лобных и теменных областях с двух сторон, кортикально, субкортикально и в проекции базальных ядер визуализируются множественные зоны различной формы без чётких контуров размерами от 4 до 10 мм;

3) множественные рабдомиомы левого желудочка округлой формы размерами 5 – 8 мм, по данным Эхо-КГ. По ЭКГ нарушений ритма сердца нет. По данным видео-ЭЭГ-мониторинга, на фоне терапии замедление основной активности, регистрируется пароксизмальная активность в виде разрядов спайк-волн с максимумом в правых височно-теменных отведениях;

4) с помощью КТ ОБП с контрастным усилением диагностированы множественные АМЛ почек размерами от 5 до 15 мм.

Также у ребёнка имеются вторичные признаки ТС: гамартумы внутренних органов (по данным КТ ОБП в печени размерами от 3 до 10 мм), при офтальмоскопии обнаружен ахроматический участок сетчатой оболочки глаза.

Пациентке и её дочери назначено патогенетическое лечение ингибиторами

mTOR. Данное лекарственное вещество показало эффективность для лечения ТС с поражением кожи (гипопигментные пятна, ангиофибромы, фиброзные бляшки), с опухолями в центральной нервной системе (субэпендимальный гигантоклеточный астроцитом головного мозга) и почках (ангиомиолипомы).

Обсуждение

Проявления ТС значительно варьируются и находятся в зависимости от многих факторов, таких как число, локализация и размер гамартром, клиника отличается в разных возрастном периодах, начиная с внутриутробного периода развития с 20-й недели, что создаёт трудности своевременной диагностики заболевания. Частота отдельных клинических симптомов ТС в популяции следующая: гипопигментные пятна — 90%, ангиофибромы лица — 75%, околоногтевые фибромы — 52%, гамартромы сетчатой оболочки и диска зрительного нерва — 50%, остеопатия, кисты, очаги склероза в костях — 45%, участки «шагреневой кожи» — 45%, фиброзные бляшки и мягкие фибромы — 30%, рабдомиомы сердца — 60 – 20%, множественные кисты почек — 18 – 35%, ангиомиолипомы почек — 28%, гамартромы печени — 25%, кисты и ангиомиолипомы почек — 9 – 17%, лимфангиолейомиоматоз лёгких — 1% [2].

У многих пациентов с ТС не отмечено полного набора типичных клинических симптомов, и в таких случаях диагноз подтверждается генетическими исследованиями, патологические мутации в которых идентифицируются у 80 % пациентов [10]. Ведением пациентов с подозрением на ТС должна заниматься мультидисциплинарная команда, состоящая из различных специалистов (неврологов, психиатров, нефрологов, дерматологов, кардиологов, офтальмологов, пульмонологов, стоматологов) [11]. При необходимости у данных пациентов должны быть применены нейрорадиологические методы исследования (КТ, МРТ, ЭЭГ, ЭЭГ-картирование, ЭХО-КГ), что позволяет вовремя выявить и отслеживать динамику развития гамартром. Для диагностирования новых симптомов или своевременного выявления осложнений болезни необходимо динамическое наблюдение за состоянием пациентов.

Патология почек при ТС часто — про-

грессирующая, она ведёт к формированию хронической почечной недостаточности и занимает 2-е место в смертности после патологии нервной системы. Типичным поражением почек служат солидные образования — ангиомиолипомы и кисты почек. АМЛ почек — наиболее частая патология почек при ТС, выявляющееся примерно у 75% детей и 80% взрослых. АМЛ представляют собой доброкачественные опухоли, они редко выявляются при рождении и обычно диагностируются в возрасте 5 – 10 лет. Риск значительного кровоизлияния связан со степенью разветвлённости сосудистой сети, размером АМЛ и размером аневризм внутри неё. Выраженный ангиогенез и / или размер аневризмы 15 мм и более связаны с повышенным риском разрыва АМЛ. Риск кровотечения может повышаться во время беременности, возможно, из-за быстрого роста, вызванного гормональными изменениями и / или увеличением объёма крови [12]. В отличие от обычно доброкачественного прогноза классических АМЛ почек, эпителиоидные варианты могут подвергаться злокачественной трансформации, хотя это происходит нечасто. Злокачественная трансформация проявляется локальным рецидивом и / или дистальными метастазами. Относительный риск выше у пациентов с ТС, но у большинства пациентов со злокачественной трансформацией наблюдаются спорадические АМЛ почек [13].

Кистозная болезнь почек является вторым по частоте почечным проявлением ТС после АМЛ и регистрируется у 14 – 47% пациентов с ТС. Одиночные или множественные кисты почек ассоциированы с синдромом смежного гена TSC2/PKD1 и гломерулокистозной болезнью почек (т.е. клубочковые кисты). Гломерулокистозная болезнь почек — это редкая патология, которая обычно диагностируется в период новорождённости. Распространённость кист почек увеличивается с возрастом, они чаще встречаются у мужчин, чем у женщин. Кисты не требуют регулярного наблюдения и КТ-исследований. Тем не менее, пациенты с ТС нуждаются в рутинной наблюдательной визуализации для выявления АМЛ, поскольку у большинства из них АМЛ развиваются с возрастом.

Пациенты с ТС могут подвергаться повышенному риску развития почечно-

клеточного рака (ПКР), чаще всего светлоклеточного типа [14]. В литературе описан «ТС-ассоциированный папиллярный ПКР» с отчётливым морфологическим, иммунологическим и молекулярным профилем. Этот профиль включает в себя выраженную папиллярную архитектуру и равномерно недостаточную экспрессию субъединицы сукцинатдегидрогеназы В [15]. ПКР у пациентов с ТСК часто бывает мультифокальным и двусторонним. Этот вид рака развивается в раннем возрасте. Риск, по-видимому, выше у пациентов с мутациями TC2, чем у пациентов с мутациями TC1, пациенты с синдромом смежного гена могут подвергаться наибольшему риску.

Почечные онкоцитомы представляют собой доброкачественные опухоли, состоящие из многоугольных клеток с обильной,

мелкозернистой, эозинофильной цитоплазмой и плотно упакованными митохондриями. Почечные онкоцитомы являются более частой причиной почечно-клеточных новообразований у пациентов с ТС, чем в общей популяции [16].

Заключение

Туберозный склероз является наследственным прогрессирующим заболеванием с разными формами течения болезни и отсутствием характерной клинической картины, при котором в течение жизни пациента в различных органах могут развиваться множественные доброкачественные опухоли. Стёртые формы туберозного склероза проявляются у взрослых лиц. Для детей характерна полиорганность проявления гамартом с явной неврологической, кар-

Список литературы | References

1. Roach ES. Applying the Lessons of Tuberous Sclerosis: The 2015 Hower Award Lecture. *Pediatr Neurol.* 2016;63:6-22. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.07.003
2. Евтушенко С.К., Гагара Д.А. Туберозный склероз как междисциплинарная проблема в нейрорепедиатрии (научный обзор и личные наблюдения). *Международный неврологический журнал.* 2015;(6):12-22. Yevtushenko S.K., Gagara D.A. Tuberous Sclerosis As An Interdisciplinary Problem In Neuropediatrics (Scientific Review And Personal Observations). *International neurological journal.* 2015;(6):12-22. (In Russian). eLIBRARY ID: 25848748; EDN: TPCEDN
3. Sadowski K, Kotulska K, Schwartz RA, Jóźwiak S. Systemic effects of treatment with mTOR inhibitors in tuberous sclerosis complex: a comprehensive review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(4):586-94. DOI: 10.1111/jdv.13356
4. DiMario FJ Jr, Sahin M, Ebrahimi-Fakhari D. Tuberous sclerosis complex. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(3):633-48. DOI: 10.1016/j.pcl.2015.03.005
5. Curatolo P. Tuberous Sclerosis Complex: from basic science to clinical phenotypes. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2005;47:189-189. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2005.tb01114.x
6. O'Callaghan FJ, Shiell AW, Osborne JP, Martyn CN. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet.* 1998;351(9114):1490. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)78872-3
7. Keln A, Schmidt S, Alifov DG. Observation of radiopaque renal lesions. *Journal of endourology.* 2021;35(S1): MP07-18. DOI: 10.1089/end.2021.35001.abstracts
8. Curatolo P. Mechanistic target of rapamycin (mTOR) in tuberous sclerosis complex-associated epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2015;52(3):281-9. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.028
9. Кельн А.А., Шмидт С.С., Купчин А.В., Бердичевский Б.А. Активное наблюдение опухолей почки, накапливающих контрастное вещество. *Вестник урологии.* 2020;8(4):53-61. Keln A.A., Schmidt S.S., Kupchin A.V., Berdichevsky B.A. Active monitoring of contrast-accumulating kidney tumours. *Urology Herald.* 2020;8(4):53-61. (In Russian). DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-4-53-61
10. Шелковский В.И., Студеникин В.М., Маслова О.И. Туберозный склероз: особенности клинических проявлений, диагностики и терапии у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2003;2(6):46-52. Shelkovskiy V.I., Studenikin V.M., Maslova O.I. Tuberous sclerosis: peculiarities of clinical manifestations, diagnosis and treatment in children. *Current pediatrics (Moscow).* 2003;2(6):46-52. (In Russian). eLIBRARY ID: 17911322; EDN: PBYUJZ
11. Wataya-Kaneda M, Uemura M, Fujita K, Hirata H, Osuga K, Kagitani-Shimono K, Nonomura N; Tuberous Sclerosis Complex Board of Osaka University Hospital. Tuberous sclerosis complex: Recent advances in manifestations and therapy. *Int J Urol.* 2017;24(9):681-691. DOI: 10.1111/iju.13390
12. Zapardiel I, Delafuente-Valero J, Bajo-Arenas JM. Renal angiomyolipoma during pregnancy: review of the literature. *Gynecol Obstet Invest.* 2011;72(4):217-9. DOI: 10.1159/000329328
13. Nese N, Martignoni G, Fletcher CD, Gupta R, Pan CC, Kim H, Ro JY, Hwang IS, Sato K, Bonetti F, Pea M, Amin MB, Hes O, Svec A, Kida M, Vankalakunti M, Berel D, Rogatko A, Gown AM, Amin MB. Pure epithelioid PEComas (so-called epithelioid angiomyolipoma) of the kidney: A clinicopathologic study of 41 cases: detailed assessment of morphology and risk stratification. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(2):161-76. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318206f2a9
14. Henske EP. The genetic basis of kidney cancer: why is tuberous sclerosis complex often overlooked? *Curr Mol*

Med. 2004;4(8):825-31.

DOI: 10.2174/1566524043359610

15. Yang P, Cornejo KM, Sadow PM, Cheng L, Wang M, Xiao Y, Jiang Z, Oliva E, Jozwiak S, Nussbaum RL, Feldman AS, Paul E, Thiele EA, Yu JJ, Henske EP, Kwiatkowski DJ, Young RH, Wu CL. Renal cell carcinoma in tuberous sclerosis complex. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(7):895-909.

DOI: 10.1097/PAS.0000000000000237

16. Jimenez RE, Eble JN, Reuter VE, Epstein JI, Folpe AL, de Peralta-Venturina M, Tamboli P, Ansell ID, Grignon DJ, Young RH, Amin MB. Concurrent angiomyolipoma and renal cell neoplasia: a study of 36 cases. *Mod Pathol.* 2001;14(3):157-63.
DOI: 10.1038/modpathol.3880275

Сведения об авторах

Артем Александрович Кельн — кандидат медицинских наук; доцент кафедры онкологии, радиологии и радиотерапии Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России; врач-онколог, уролог поликлинического отделения ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город»»

г. Тюмень, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-5071-0604>

artyom-keln@yandex.ru

Екатерина Владимировна Семенова — кандидат медицинских наук; доцент кафедры детских болезней института материнства и детства ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России

г. Тюмень, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-7611-9847>

doctorsemenova@bk.ru

Ольга Леонидовна Кельн — врач-невролог клинического госпиталя «Мать и дитя»

г. Тюмень, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-9529-9193>

arahna567@mail.ru

Максим Сергеевич Шведский — студент 6 курса Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России

г. Тюмень, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-8854-2773>

shvedsky99@gmail.com

Information about the authors

Artyom A. Keln — M.D., Cand.Sc.(Med); Assoc.Prof., Dept. of Oncology with a Course in Urology, Tyumen State Medical University; Oncurologist, Polyclinic Division, Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City"

Tyumen, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-5071-0604>

artyom-keln@yandex.ru

Ekaterina V. Semenova — M.D., Cand.Sc.(Med); Assoc. Prof., Dept. of Pediatric Diseases, Institute of Motherhood and Childhood, Tyumen State Medical University

Tyumen, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-7611-9847>

doctorsemenova@bk.ru

Olga L. Keln — M.D.; Neurologist, Clinical Hospital, Enterprise group "Mother and Child"

Tyumen, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-9529-9193>

arahna567@mail.ru

Maxim S. Shvedskyi — Student, Institute of Clinical Medicine, Tyumen State Medical University

Tyumen, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-8854-2773>

shvedsky99@gmail.com