



Макарова Т.П. ✉, Самойлова Н.В., Мельникова Ю.С., Кидрачева Р.Р., Нигаманова А.У.
Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Ангиомиолипомы почек у пациента с туберозным склерозом: клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн – Макарова Т.П., Самойлова Н.В.; анализ данных и написание текста – Макарова Т.П., Самойлова Н.В., Мельникова Ю.С., Кидрачева Р.Р., Нигаманова А.У.; научное редактирование – Макарова Т.П., Мельникова Ю.С.

Информированное согласие: авторы имеют подписанное информированное согласие законных представителей пациента на анонимное опубликование его данных в медицинском издании.

Для цитирования: Макарова Т.П., Самойлова Н.В., Мельникова Ю.С., Кидрачева Р.Р., Нигаманова А.У. Ангиомиолипомы почек у пациента с туберозным склерозом: клинический случай. *Педиатрия Восточная Европа*. 2024;12(3):488–495. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.3.011>

Подана: 03.04.2024

Принята: 19.08.2024

Контакты: makarova-kgmu@mail.ru

Резюме

Туберозный склероз (ТС) – это генетически детерминированное заболевание, относящееся к группе факоматозов, проявляющееся развитием доброкачественных опухолей (гамартом) в различных органах. Заболевание возникает вследствие генетических мутаций в генах-онкосупрессорах – Tuberous sclerosis 1 (TSC1) и Tuberous sclerosis 2 (TSC2). Ключевую роль в патогенезе играет белок mTOR (mammalian Target of Rapamycin Complex 1), активирующий пролиферацию клеток и тормозящий процессы аутофагии. Таким образом, при наличии мутации в TSC1 и/или в TSC2 не происходит ингибирования белка mTOR, тем самым запускается усиление деления клеток, что обуславливает системное развитие опухолей. У пациентов в большинстве случаев наблюдается развитие рабдомиом сердца, ангиофибром лица, рост ангиомиолипом почек, которые в большинстве случаев развиваются бессимптомно и клинически проявляются только при осложнениях вследствие достижения значительных размеров. В статье представлено клиническое наблюдение пациента 15 лет с туберозным склерозом с множественными ангиомиолипомами почек, которые длительное время протекали бессимптомно.

Ключевые слова: дети, туберозный склероз, ангиомиолипомы почек, рабдомиомы сердца, эверолимус

Tamara P. Makarova ✉, Natalia N. Samoilova, Yulia S. Melnikova, Ramilya R. Kidracheva,
Aliya U. Nigamanova
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Angiomyolipomas of the Kidneys in Patient with Tuberous Sclerosis: A Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design – Tamara P. Makarova, Natalia N. Samoilova; data analysis and text writing – Tamara P. Makarova, Natalia N. Samoilova, Yulia S. Melnikova, Ramilya R. Kidracheva, Aliya U. Nigamanova; scientific editing – Tamara P. Makarova, Yulia S. Melnikova.

Informed consent: the authors obtained signed informed consent from the patient's legal representatives for anonymous publication of his data in a medical journal.

For citation: Makarova T., Samoilova N., Melnikova Yu., Kidracheva R., Nigamanova A. Angiomyolipomas of the Kidneys in Patient with Tuberous Sclerosis: A Case Report. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(3):488–495. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.3.011> (in Russian)

Submitted: 03.04.2024

Accepted: 19.08.2024

Contacts: makarova-kgmu@mail.ru

Abstract

Tuberous sclerosis (TS) is a genetically determined disease belonging to the group of phakomatoses, manifested by the development of benign tumors (hamartomas) in various organs. The disease occurs due to genetic mutations in the tumor suppressor genes – Tuberous sclerosis 1 (TSC1) and Tuberous sclerosis 2 (TSC2). A key role in pathogenesis is played by the mTOR (mammalian Target of Rapamycin Complex 1) protein, which activates cell proliferation and inhibits autophagy processes. Thus, in the presence of a mutation in TSC1 and/or TSC2, the mTOR protein is not inhibited, thereby triggering increased cell division, which causes the systemic development of tumors. In most cases, patients experience the development of cardiac rhabdomyomas, facial angiofibromas, and the growth of renal angiomyolipomas, which, in most cases, develop asymptotically and are clinically manifested only with complications due to reaching significant sizes. The article presents a clinical case of a 15-year-old patient with tuberous sclerosis with multiple angiomyolipomas of the kidneys, which were asymptomatic for a long time.

Keywords: children, tuberous sclerosis, renal angiomyolipomas, cardiac rhabdomyomas, everolimus

■ ВВЕДЕНИЕ

Туберозный склероз (син. болезнь Бурневилля) – это генетически детерминированное заболевание, относящееся к группе факоматозов, проявляющееся развитием доброкачественных опухолей (гамартом) в различных органах, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки и печень. Впервые термин «туберозный склероз» был предложен психиатром D-M. Bourneville в 1880 г. после обнаружения характерных участков склерозирования коры головного мозга в виде туберозов в ходе патологоанатомического исследования головного мозга пациентки с тяжелой умственной отсталостью. В 1890 г. английский дерматолог J.J. Pringle выделил его

в самостоятельную нозологическую форму. На протяжении многих лет классическими проявлениями туберозного склероза считались ангиофибромы лица, эпилептические приступы, умственная отсталость [1, 2].

Туберозный склероз обусловлен мутацией в одном из генов-онкосупрессоров: TSC1 (Tuberous sclerosis 1), TSC2 (Tuberous sclerosis 2), которые контролируют синтез белков гамартина и туберина. В здоровом организме эти белки являются онкосупрессорами и формируют комплекс гамартин-туберин, который ингибирует каскад фосфорилирующих протеинкиназ. Ключевую роль в патогенезе играет белок mTOR (mammalian Target of Rapamycin Complex 1), активирующий пролиферацию клеток и тормозящий процессы аутофагии. Таким образом, при наличии мутации в TSC1 и/или в TSC2 не происходит ингибирования белка mTOR, тем самым запускается усиление деления клеток, что обуславливает системное развитие опухолей [3–5].

Диагноз «туберозный склероз» устанавливается при наличии клинических проявлений и/или генетического подтверждения мутации в генах TSC1, TSC2. Выделяют большие и малые критерии ТС. К большим критериям ТС относятся: корковые дисплазии (не менее трех): корковые туберы и миграционные тракты в белом веществе головного мозга; субэпендимальные узлы (не менее двух); субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома; рабдомиомы сердца множественные или одиночные; лимфангиолейомиоматоз легких; множественные ангиомиолипомы почек; ангиофибромы лица или фиброзные бляшки на лбу; гипопигментные пятна (не менее трех и не менее 5 мм в диаметре); нетравматические околоногтевые фибромы (не менее двух); участок «шагреновой кожи»; множественные гамартомы сетчатки. Малые критерии ТС включают: многочисленные углубления в эмали зубов (не менее трех); фибромы в полости рта (не менее двух); гамартомы внутренних органов; ахроматический участок сетчатой оболочки глаза; пятна «конфетти» на коже; множественные кисты почек. Диагноз туберозного склероза устанавливается на основании 2 больших критериев или 1 большого с 1 малым критерием; возможный диагноз устанавливается на основании 1 большого или 2 малых критериев [6].

Поражение почек при туберозном склерозе проявляется чаще всего образованием ангиомиолипом (АМЛ) и кист почек. АМЛ – это доброкачественные опухоли, состоящие из трех типов тканей: эндотелиальной, гладкомышечной и жировой. АМЛ редко выявляются при рождении и обычно диагностируются в возрасте 5–10 лет. Обычно ангиомиолипомы поражают обе почки и увеличиваются в размерах в юности. При разрастании почечных АМЛ может произойти ретроперитонеальное кровотечение. Инфильтративный рост слившихся ангиомиолипом может привести к повреждению почечной паренхимы и формированию бессимптомной хронической болезни почек, нарушению уродинамики, повышению частоты инфекции мочевой системы и риску развития тромбоза почечной вены [7, 8].

В большинстве случаев клинические проявления ангиомиолипом почек отсутствуют. Чаще всего их диагностируют инструментально с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). Так как содержание АМЛ вариабельно, то возникают трудности с дифференциальной диагностикой их со злокачественными образованиями. В таких случаях применяется метод компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Во всех методах важным является определить наличие компонентов ангиомиолипом: жировой ткани, сосудистых компонентов и участков мягкотканной плотности.

Лечение ангиомиолипом почек зависит от размера опухоли: при размере менее 4 см рекомендуется динамическое наблюдение. При наличии в почках АМЛ с диаметром 4 см и более рекомендуется проведение МРТ-исследования каждые 6 месяцев и УЗИ – каждые 3 месяца для исключения дальнейшего роста опухоли и развития осложнений. При размерах АМЛ более 4 см повышается риск развития осложнений в результате разрыва капсулы почки, что может проявиться внутренним кровотечением [9]. В таких случаях необходимо хирургическое лечение. Применяются малоинвазивные методы: селективная артериальная эмболизация, выполняемая при ангиографии, радиочастотная деструкция или криодеструкция АМЛ. Клинически проявившие себя ангиомиолипомы подлежат хирургическому лечению [10].

В настоящее время разработано таргетное патогенетическое лечение заболевания, направленное на ингибирование главного звена патогенеза образования опухолей при туберозном склерозе белка mTOR [11]. В результате завершения третьей фазы международного проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования показано, что применение препарата эверолимус приводило к замедлению роста и уменьшению размеров ангиомиолипом почек. В группе пациентов, принимающих эверолимус, положительная динамика наблюдалась у 54,9% пациентов на 24-й неделе после начала приема препарата, а в конце лечения у 80,3%. На фоне приема препарата размеры ангиомиолипом уменьшились более чем на 50% от начальных [12, 13].

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Представляем клиническое наблюдение пациента из собственной практики. Мальчик С., 15 лет, госпитализирован на стационарное лечение в отделение нефрологии ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ») с направительным диагнозом «рецидивирующая гематурия неясного генеза?». Родители пациента предъявляли единственную жалобу на бурый цвет мочи в течение двух дней. Ранее подобных жалоб не было.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 3-й беременности, 2-х срочных родов. Ребенок доношенный, оценка по шкале Апгар 7–8 баллов. Масса при рождении 3050 граммов, рост 54 сантиметра. Наследственный и аллергологический анамнез не отягощен.

Анамнез заболевания: на сроке 32 недель пренатально по ЭхоКГ диагностированы множественные рабдомиомы сердца. В возрасте 2 месяцев был госпитализирован в кардиохирургическое отделение ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» с диагностической целью. Диагноз: множественные рабдомиомы сердца. Открытое овальное окно. Открытый артериальный проток. По данным ЭхоКС: фракция выброса – 71%, множественные рабдомиомы: на межжелудочковой перегородке со стороны левого желудочка – 18×9 мм, на правой коронарной створке – 10×9 мм, на папиллярной мышце в полости левого желудочка – 12 мм и 5×8 мм; на задней стенке левого желудочка – 9×5 мм. Открытое овальное окно – 3 мм. Открытый артериальный проток – 2 мм со скоростью 1,5 мм/с.

В 5-месячном возрасте госпитализировался в Детскую городскую больницу № 8 г. Казани с жалобами на приступы потери сознания до 5 серий в день. Неврологический статус: мышечный тонус сгибателей повышен, сухожильные рефлексы

умеренно оживлены, рефлекс Бабинского с двух сторон, опора с поджиманием пальцев. При осмотре кожных покровов на туловище и конечностях выявлены множественные депигментированные пятна разной формы и размеров. Электроэнцефалография: эпилептиформная активность в виде региональных разрядов из полифазных потенциалов амплитудой до 150–200 мкВ в левой и в правой теменно-височно-затылочной областях, диффузных разрядов из комплексов полипик – медленная волна амплитудой до 220 мкВ. Во сне зарегистрированы грубые диффузные обще-мозговые изменения органического характера по типу гипсаритмии с элементами паттерна «вспышка-угнетение». Пароксизмальные события во время бодрствования с учетом клинико-электроэнцефалографических коррелятов расценены как инфантильные флексорные тонические спазмы с фокальным компонентом. Выставлен клинический диагноз: симптоматический синдром Веста. Последствия перинатальной патологии головного мозга в форме диффузной мышечной гипотонии, задержки развития высших корковых функций. Назначено лечение: вальпроевая кислота до 25 мг/кг. На фоне терапии достигнута положительная динамика.

Повторная госпитализация в 11-месячном возрасте с жалобами на увеличение пароксизмов до 30 за серию, 2–3 серии в день на фоне приема вальпроевой кислоты. Дозы препарата были увеличены до 50 мг/кг, судороги купировались.

В возрасте 1 года 7 месяцев консультирован генетиком, выявлено отставание в психомоторном развитии. Судороги продолжались. При осмотре множественные депигментированные пятна на туловище и конечностях сохранялись. По совокупности клинических данных: ранее диагностированный симптоматический синдром Веста, множественные депигментированные пятна на туловище и конечностях, множественные рабдомиомы сердца, врачом-генетиком впервые выставлен диагноз «туберозный склероз». Пациент продолжал получать антиконвульсантную терапию, на фоне которой состояние с отрицательной динамикой в виде повышения частоты приступов.

В 2-летнем возрасте консультирован психиатром. Выставлен диагноз: умственная отсталость, тяжелая. Аутизм. В течение десяти лет за медицинской помощью не обращался.

В декабре 2019 года ребенок планово был госпитализирован в кардиохирургическое отделение ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» с диагностической целью. Проведено обследование: на ЭКГ – синусовая аритмия, частота сердечных сокращений 86 в мин. Дельта-волна в отведениях III, aVF. Нарушение внутрипредсердной проводимости. Нормальное положение электрической оси сердца. По данным Эхо-КГ: гиперэхогенное образование 14×5,5 мм в области и 13×6,7 мм в области межжелудочковой перегородки. МРТ сердца: у основания папиллярных мышц визуализировались мелкие образования гетерогенной структуры диаметром до 1,5–2 мм, в проекции задней стенки левого желудочка до 3,5 мм, в проекции межжелудочковой перегородки два объемных образования 2,5 мм и 4 мм. Признаки множественных рабдомиом сердца (рис. 1). Функциональные показатели работы сердца не нарушены, рекомендовано наблюдение в динамике.

Объективный осмотр при поступлении: состояние пациента тяжелое, психо-эмоциональное состояние нарушено – ребенок отстранен, внимание не фокусирует, с людьми не контактирует, при попытке провести осмотр – резко негативная реакция. На туловище, лице и конечностях определяются множественные



Рис. 1. МРТ сердца без контрастирования. Множественные рабдомиомы сердца на МЖП со стороны левого желудочка
Fig. 1. MRI of the heart without contrast. Multiple rhabdomyomas of the heart on the left ventricular side



Рис. 2. Шагреневая кожа
Fig. 2. Shagreen skin

депигментированные пятна размерами более 1,5 см в диаметре, ангиофибромы лица в виде папул 1–2 мм с гладкой поверхностью розового цвета симметрично расположены на крыльях носа по типу «крыльев бабочки», а также участок шершавой, грубой, неровной депигментированной «шагреневой кожи» на спине (рис. 2).

Проведено лабораторно-инструментальное обследование пациента. Общий анализ мочи: гематурия (до 1800), лейкоцитурия (до 278), протеинурия (0,25 г/л). ЭКГ и ЭхоКГ: данные прежние, без динамики. УЗИ почек и гепатолиенальной системы: обе почки увеличены в размерах, эхогенность повышена, паренхима правой и левой почек увеличена до 20 мм и 29 мм соответственно. В правой почке анэхогенные кистозные образования: в области лоханки 49×16 (рис. 3), в средней части паренхимы 45×20, в полюсах 18×14. Паренхима почек с обеих сторон диффузно изменена за счет множественных мелких гиперэхогенных включений, без акустических теней и единичного более крупного по размеру участка повышенной эхогенности размером 8×10–25×19 мм.

На КТ органов брюшной полости признаки ангиолипоматоза обеих почек. На МРТ головного мозга проявления tuberозного склероза в виде множества субэпендимальных узлов, субкортикальных туберсов с признаками кальцинации (рис. 4).

На основании множественных рабдомиом сердца, симптоматического синдрома Веста, расцененного на ЭЭГ как пароксизмальные инфантильные спазмы, субэпендимальных узлов и субкортикальных туберсов с признаками кальцификации, ангиолипоматоза почек, ангиофибром кожи, «шагреневой кожи», множественных депигментированных участков кожи выставлен клинический диагноз: tuberозный склероз. Ангиолипоматоз почек. Множественные рабдомиомы сердца. WPW-синдром?

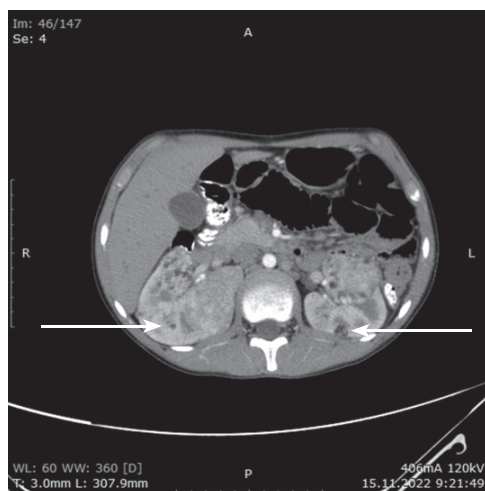


Рис. 3. КТ ОБП. Визуализация расширенных чашечек в проекции верхней доли левой почки. Патологическое образование в проекциях верхнего полюса правой почки и верхнего полюса левой почки

Fig. 3. Computed tomography of abdominal organs. Visualization of expanded cups in the projection of the upper lobe of the left kidney. Pathological formation in the projections of the upper pole of the right kidney and the upper pole of the left kidney



Рис. 4. МРТ головного мозга. Визуализация субкортикальных туберсов

Fig. 4. MRI of the brain. Visualization of subcortical tubers

Симптоматический синдром Веста. Умственная отсталость тяжелой степени. Аутизм. В настоящее время пациент состоит на диспансерном учете у психиатра, невролога, кардиолога.

В отделении нефрологии ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» получал посиндромную терапию. Взят анализ крови на генетическое исследование с целью выявления мутаций в генах TSC1, TSC2. На момент постановки диагноза в 2009 году таргетный препарат эверолимус не был зарегистрирован в Российской Федерации. В связи с имеющимися современными данными о наличии положительного эффекта от применения таргетной терапии у пациентов с ангиомиолипомами почек пациенту планируется назначение эверолимуса.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Туберозный склероз – одна из форм моногенной наследственной патологии, относящейся к нейрокожным синдромам (факоматозам). Трудности диагностики факоматозов связаны с выраженным клиническим полиморфизмом и возрастзависимым дебютом симптомов. Ранняя диагностика туберозного склероза имеет первостепенное значение. Именно педиатру отводится важная роль в ранней диагностике этого заболевания и предупреждении развития его осложнений. Совместно с междисциплинарной командой специалистов педиатр участвует в динамическом наблюдении за состоянием пациентов, в определении стратегии лечения и реабилитации детей.

У нашего пациента С. в раннем детском возрасте клинически был выставлен диагноз «туберозный склероз» без генетического подтверждения. Течение туберозного склероза и проявление клиники у данного пациента имели характерное течение и закономерность в виде поражения многих органов и систем. Начальные проявления туберозного склероза были диагностированы пренатально в виде множественных рабдомиом сердца. В 5-месячном возрасте диагностирован симптоматический синдром Веста, дальнейшее прогрессирование неврологической патологии. В настоящее время у пациента имеются осложнения, связанные с прогрессированием роста ангиомиолипом почек.

Появление таргетной терапии ингибиторами mTOR оказалось многообещающим для лечения поражений кожи, связанных с туберозным склерозом. Таким образом, можно констатировать, что туберозный склероз у детей из группы орфанных заболеваний перешел в группу курабельных болезней с управляемой тактикой наблюдения и лечения, но прогноз и успех проводимой терапии зависят от ранней диагностики данного заболевания и высокого уровня знаний врачей различных специальностей: неврологов, педиатров, дерматологов, кардиологов, генетиков.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dorofeeva M. *Tuberous sclerosis. Diagnosis and treatment*. Moscow: Medicinskaja praktika; 2017. (in Russian)
2. Polyanskaya M., Vasilyev I., Chadaev V. Surgical treatment of epilepsy in a teenager with tuberous sclerosis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(2):92–98. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-92-98 (in Russian)
3. Young J., Povey S. The genetic basis of tuberous sclerosis. *Mol Med Today*. 1998;4(7):313–9. doi: 10.1016/s1357-4310(98)01245-3
4. Andreeva E., Savenkova N. Kidney cystosis in tuberous sclerosis in infants. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(1):100–105. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-100-105 (in Russian)
5. Morozov S., Piruzieva O., Dorofeeva M. et al. Problems of polycystic kidney disease in children with tuberous sclerosis at the present stage. *Medical Opponent*. 2022;3(19):45–50. (in Russian)
6. Randle S. *Tuberous sclerosis complex: Genetics, clinical features, and diagnosis*. UpToDate. 2022. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/tuberous-sclerosis-complex-genetics-clinical-features-and-diagnosis#references>
7. Yadrentseva S., Nudnov N., Gasymov E. Giant Renal Angiomyolipoma by the Example of Clinical Cases. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2021;102(5):304–310. doi: 10.20862/0042-4676-2021-102-5-304-310 (in Russian)
8. Morozov S., Piruzieva O., Podgorny A., Grigoryan L., Shumikhina M., Podvoyskaya I., Kursova T., Dorofeeva M., Dlin V. Surgical methods for the treatment of kidney disease in tuberous sclerosis in children: a series of clinical cases. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2023;11(4):544–554. (in Russian)
9. Morozov S., Piruzieva O., Dorofeeva M., Tarasova O., Dlin V. Angiomyolipomas of kidneys in children with tuberous sclerosis – current state of the problem. *Practical medicine*. 2022;20(2):45–49. (in Russian)
10. Matveev V., Volkova M., Gurariy L. Giant Renal Angiomyolipomas as manifestation of Bourneville-pringle disease. *Cancer Urology*. 2011;7(3):132–135. doi: 10.17650/1726-9776-2011-7-3-132-135 (in Russian)
11. Morozov S., Piruzieva O., Dlin V. Effectiveness of targeted therapy for kidney damage with tuberous sclerosis in a child (clinical case). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2021;25(4):90–94. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-90-94 (in Russian)
12. Belousova E., Vlodavets D., Pivovaro A. Targeted therapy for tuberous sclerosis complex. *Rossiyskiy Vestnik Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(5):106–112. doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-106-112 (in Russian)
13. Bissler JJ., Kingswood J.C., Radzikowska E. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;9(381):9869:817–824. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61767-X