

ТУБЕРОЗНЫЙ СКЛЕРОЗ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДО И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Григорьева Е.В., Балкизова Д.М., Мясникова А.С., Петрова Н.Ю.
¹ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

XULOSA

Tuberoz skleroz (TS) genetik jihatdan aniqlangan orfan kasallikdir. Patogenez TCS1 va TSC2 genlaridagi mutatsiyaga, ularning funksiyasini yo'qotishiga va mTOR kinazning patologik faollashuviga asoslanadi, bu hujayra proliferatsiyasining kuchayishiga olib keladi va malign transformatsiyaning muhim bo'g'ini hisoblanadi. Kestirib qo'yish paytida buyraklarda ko'plab angiomiolipomalar va kistalar paydo bo'ladi, bu esa bemorning hayoti uchun noqulay prognozni belgilaydi.

Materiallar va usullar. Kestirib qo'shimchasi bo'lgan bemorning klinik kuzatuvni keltirilgan.

Klinik holat. Bemor S., 21 yosh. 2007 yilda (7 yosh) ikkala buyrak kistalari aniqlangan. 2009 yilda yuz va ko'krak terisida gamartomalar paydo bo'ldi, genetic tadqiqot o'tkazildi, patogen TSC2 mutatsiyasi aniqlandi va kestirib, kasallik tashhisi qo'yildi. 2015 yilda o'ng buyrakda o'sma hosil bo'lishi aniqlandi, biopsiyaga ko'ra – buyrak hujayrali karsinoma, ikki tomonlama nefrektomiya o'tkazildi va dasturiy gemodializ boshlandi. 2018 yilda – kadaver buyrak transplantatsiyasi o'tkazildi, transplantat funksiyasi qoniqarli. 2022 yilda umurtqa pog'onasida kuchli og'riq sindromi paydo bo'ldi. Tekshiruv lumbosakral umurtqa suyaklarida so'rilish destruktivitasining ko'plab joylarini aniqladi; miyada ko'p o'smalar shakllanishi; ikkala o'pkaning parenximasida mahalliy shakllanishi; buyrak to'shagi sohasidagi o'smalar aniqlandi. Transplantatning tuzilishi va funksiyasining buzilishi kuzatilmadi. Ichki organlarning TS doirasidagi shikastlanishi va saratonning retsidivi o'rtasida differentsial tashhishlash o'tkazildi. Buyrak to'shagidagi shakllangan hosilani biopsiyasi o'tkazildi – adenogen karsinoma aniqlandi. Onkokonsilium o'tkazildi: maxsus davolash ko'rsatilmadi, simptomatik davolash tavsiya etildi, takrolimusni everolimusga almashtirildi. Prognoz noqulay edi. 2022 yil iyun oyida bemorning o'limi sodir bo'ldi.

Muhokama. Taqdim etilgan holat noyob TS kasallik variantini ko'rsatadi – dastlab buyrak hujayrali karsinomaning rivojlanishi, muvaffaqiyatli nefrotransplantatsiya va keyinchalik ko'p metastazlar bilan adenokarsinomaning qaytalanishi. TSda ichki organlarning shikastlanishi va metastatic jarayonni differentsial diagnostika qilishdagi qiyinchiliklar tasvirlangan. TS bo'lgan bemorlarda saraton kasalligidan ehtiyot bo'lish va o'z vaqtida maxsus terapiyani buyurish muhimdir.

Kalit so'zlar: tuberoz skleroz, buyrak polikistoz kasalligi, buyrak hujayralari saratoni, nefrektomiya, gemodializ, buyrak transplantatsiyasi, saratonning

SUMMARY

Tuberous Sclerosis Complex (TSC) is an orphan genetically determined disease. The pathogenesis is based on a mutation in the TCS1 and TSC2 genes with loss of their function and pathological activation of mTOR kinase, which leads to increased cell proliferation and is considered an important link in malignant transformation. Multiple angiomyolipomas and cysts form in the kidneys during hip replacement; isolated cases of renal cell carcinoma have been described, which determines an unfavorable prognosis for the patient's life.

Materials and methods. A clinical observation of a patient with hip joint is presented.

Clinical case. Patient S., 21 years old. In 2007 (7 years old) cysts of both kidneys were detected. In 2009 hamartomas appeared on the skin of the face and chest, a genetic study was performed, a pathogenic TSC2 mutation was identified, and a diagnosis of TSC. In 2015 a mass formation in the right kidney was detected, according to biopsy - renal cell carcinoma, bilateral nephrectomy was performed, and program hemodialysis was started. In 2018 - cadaver kidney transplantation, transplant function is satisfactory. In 2022 severe pain syndrome appeared in the spine. The examination revealed multiple areas of lytic destruction in the lumbosacral vertebrae; multiple volumetric formations of the brain; focal formations of the parenchyma of both lungs; formations in the area of the renal bed; there was no disruption of the structure and function of the transplant. A differential diagnosis was made between damage to internal organs within the TSC and cancer recurrence. A biopsy of the formation of the renal bed was performed - adenogenic carcinoma. An oncoconsilium was conducted: no special treatment was indicated, symptomatic treatment was recommended, replacement of tacrolimus with everolimus. The prognosis is unfavorable. In June 2022 death occurred.

Discussion. The presented observation demonstrates a rare variant of the course of TSC – the development of initially renal cell carcinoma, successful nephrotransplantation, and subsequent relapse of adenocarcinoma with multiple metastases. The difficulties of differential diagnosis of internal organ damage in TSC and metastatic process are described. In all patients with hip joints, it is important to be on alert for cancer and promptly prescribe specific therapy.

Keywords: tuberous sclerosis complex, polycystic kidney disease, renal cell carcinoma, nephrectomy, hemodialysis, kidney transplantation, cancer relapse, death.

qaytalanishi, letal natija.

ТБС – это орфанное генетически детерминированное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования с неполной пенетрантностью. Развитие ТБС определяется мутациями в одном из двух генов опухолевого супрессора TSC1 (9q34) или TSC2 (16p13.3) и потерей ингибирующей функции белков этих генов гамартина и туберина на киназу mTOR (m-TOR-серин-треониновая киназа, ответственная за пролиферацию клеток, регуляцию клеточного цикла и клеточного метаболизма). ТБС характеризуется полиорганностью поражения, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки, печень, легкие, эндокринную и костную системы [2,5-7]. Патологические изменения в почках выявляются в 18-70% случаев: чаще множественные ангиомиолипомы – 48-67%, реже множественные кисты – 18-35%, описаны случаи почечно-клеточного рака (ПКР) – 2-4%. Патология почек занимает второе место в структуре смертности [1,4,8].

Диагностика заболевания основана на выявлении клинических и генетических критериев. Генетические критерии: идентификация мутаций, локализующихся в локусах TSC1 и TSC2, однако отрицательные результаты не исключают наличие ТБС в связи с выявлением большого количества новых мутаций. Клинические критерии, выделяют большие: гипопигментные пятна; ангиофибромы или фиброзные бляшки на лбу; нетравматические околоногтевые фибромы; участки «шагреновой кожи»; множественные гамартомы сетчатки; поражение центральной нервной системы (ЦНС) – множественные корковые туберы и/или радиальные миграционные тракты, субэпендимальные узлы, субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы; рабдомиомы сердца; множественные ангиомиолипомы почек; лимфангиолейомиоматоз легких, и малые: пятна «конфетти» на коже, ямки на эмали, фибромы в полости рта, хроматический участок сетчатки, множественные кисты почек, гамартомы внутренних органов и склеротические поражения костей. Окончательный диагноз определяется наличием двух больших критериев или одного большого и двух и более малых критериев [1,2,5-7]. Однако до настоящего времени своевременная верификация заболевания остается сложной задачей в связи с многообразием клинических проявлений и возрастзависимым дебютом заболевания. Этиотропной терапии ТБС нет. С 2012г. в рекомендации был внесен препарат эверолимус, рекомендованный к применению при поражении отдельных органов, в том числе почек. Также пациентам проводится симптоматическая терапия, в некоторых случаях возможна хирургическая коррекция [1,2,5-7]. В литературе описаны случаи пересадки почки у пациентов с ТБС с высоким процентом выживаемости [3].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представлено клиническое наблюдение пациента с ТБС.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент С., 21 года, единственный ребенок в семье, наследственность по патологии почек, ЦНС не отягощена. Впервые в 2006г. (6 лет) появилась гиперплазия костной и хрящевой ткани правой кисти, был выставлен клинический диагноз: синдром Протея (генетическое заболевание, ведущим проявлением которого является появление парциального гигантизма - значительное увеличение локального участка тканей, чаще всего в патологический процесс вовлекаются несколько пальцев стопы или кисти). В 2007г. при ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек были выявлены множественные кисты обеих почек, об изменениях в анализах мочи не известно, азотовыделительная функция почек не нарушена, был выставлен диагноз: поликистоз почек, рекомендован контроль УЗИ почек. В 2007-2008гг. в связи с выраженным болевым синдромом дважды выполнялась декапсуляция и вскрытие кист почек. С 2009г. (9 лет) стали образовываться гамартомы на коже лица и груди, было высказано предположение о ТБС, выполнялось генетическое исследование – выявлена патогенная мутация гена TSC2. В 2015г. (15 лет) при УЗИ почек было выявлено объемное образование правой почки 10×15 см. Выполнялась биопсия образования, заключение гистологического исследования – почечно-клеточный рак. При обследовании других органов метастатического поражения не выявлено, была выполнена билатеральная нефрэктомия, начата заместительная почечная терапия гемодиализом. С этого же времени стали периодически возникать эпилептические приступы, назначались противосудорожные препараты с эффектом. В ноябре 2018г. была выполнена аллотрансплантация трупной почки в правую подвздошную область в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, в качестве индукционного препарата вводился базиликсимаб, затем назначались: преднизолон, микофенолата мофетил, такролимус. Функция трансплантата была немедленной, креатинин при выписке 124 мкмоль/л. В период 2018-2022гг. отмечались 2 эпизода острого криза отторжения трансплантата (08.2019г. и 09.2019г.), которые были купированы пульс-терапией глюкокортикоидами, креатинин крови 107-114 мкмоль/л. В 2018г. пациент был консультирован в НМИЦ им. Шумакова, учитывая наличие ТБС, злокачественного новообразования в анамнезе, была рекомендована смена схемы иммуносупрессии – замена такролимуса на эверолимус, однако пациент отказался.

Ухудшение состояния с апреля 2022 года: появился выраженный болевой синдром в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, возникли 2 эпизода генерализованного судорожного припадка. 04.04.2022г.

был госпитализирован в отделение неврологии ГУЗ ОКБ г. Саратова, судорожный синдром купирован на фоне увеличения дозы вальпроевой кислоты до 2 г/сутки, в дальнейшем был переведен в отделение нефрологии. Данные объективного осмотра: кожные по-

кровы бледные, отеков нет, 3 участка депигментации кожи на боковой поверхности тела диаметром 5; 3 и 7 см; синдром Прютера правой кисти (фото 1); множественные ангиофибромы на лице (фото 2), шее, спине, ногтевом ложе.



Рис. 1. Синдром Прютера.



Рис. 2. Ангиофибромы на коже лица.

В правой подвздошной области пальпируется трансплантат плотноэластической консистенции, безболезненный. Артериальное давление 150 и 90 мм рт ст, температура тела 36,6, диурез 1200 мл. По другим органам без особенностей. Данные лабораторных методов исследований: умеренный лейкоцитоз ($9,6 \times 10^9/\text{л}$), анемия (104 г/л) и ускорение СОЭ до 39 мм/ч; микроальбуминурия (150 мг/л); повышение С-реактивного белка (66 г/л), креатинин крови - 116 мкмоль/л. Данные инструментальных методов исследований. МРТ головного мозга: множественные объёмные образования головного мозга размерами от 8×14 мм (в левой лобной доле) до 57×37 мм в парасагитальных отделах правой лобной доли, 9×27 мм в

правой теменной области. Заключение: МР-картина множественных объёмных образований головного мозга, наиболее вероятно, вторичного характера. ТБС? КТ органов грудной полости: в верхней доле левого легкого отмечено уплотнение легочной ткани по типу матового стекла. В корне левого легкого объёмное образование с нечеткими границами, инфильтрирующее бронхососудистый пучок нижней доли, просвет бронхов деформирован, сужен. Определяются множественные очаговые образования в легких диаметром 7-20 мм на фоне усиления выраженности легочного рисунка. Центральный рак левого легкого? ТБС? (рис. 3).



Рис. 3 КТ органов грудной полости.

Бронхоскопия: при осмотре левых отделов отмечается сужение за счет предположительно (сдавления) устья В6 на 2/3 его диаметра. Для аппарата не проходимо, слизистая контактно кровоточит, инфильтрирована, взята биопсия. Гистологическое исследование: в готовом микропрепарате деформированные фрагменты стенки бронха с деформированным многоядерным эпителием. Элементов опухолевого роста

не определяется. (Лаборатория клинической цитологии им. Н.Н. Блохина, г. Москва, 25.05.2022). КТ органов брюшной полости (ОБП) и забрюшинного пространства: печень – правая доля 120 мм, левая – 64 мм. Диффузные изменения печени. Гепатомегалия. Селезенка 106×64×128 мм, диффузно неоднородна (при нативном исследовании отчетливо очаговых образований не выявлено). В проекции удаленной

правой почки определяется мягкотканное образование неоднородной структуры размерами 62×43×60 мм. Аналогичное по структуре образование определяется слева размером 70×58×112 мм с неровными, бугристыми контурами. В пояснично-крестцовых позвонках, подвздошных костях на уровне исследо-

вания определяются множественные участки литической деструкции диаметром до 18 мм с нарушением целостности прилежащего кортикального слоя в сочетании с участками остеосклероза. Вторичное поражение костных структур? (рис. 4).

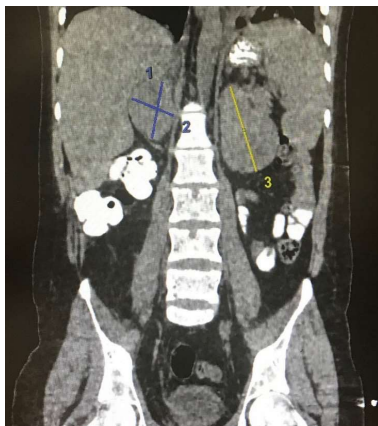


Рис. 4. КТ ОБП и забрюшинного пространства. 1-2 – образование почечного ложа справа, 3 – слева.

УЗИ ОБП и забрюшинного пространства: очаговое образование печени 13×10 мм в левой доле (гемангиома?), образования забрюшинного пространства справа и слева размерами 57×43 мм и 89×60 мм соответственно. УЗИ трансплантата: патологии не выявлено. Окулист: гамартомы сетчатки обоих глаз.

Учитывая возможность развития выявленных изменений в рамках ТБС, а также существующую вероятность метастатического поражения в следствие рецидива опухоли почки, проводился дифференциальный диагноз между двумя этими состояниями. Выполнялась биопсия образования слева, гистологическое исследование - аденогенная карцинома (Лаборатория клинической цитологии им. Н.Н. Блохина, г. Москва, 06.06.2022). Учитывая полученные результаты, проводился онкоконсилиум, был сформулирован диагноз:

Основное заболевание: 1. Рак правой почки T3aN0M0. Билатеральная нефрэктомия в 2015г., ренопривное состояние. Программный гемодиализ с 2015 по 2018 г. Трансплантация почки от кадаверного донора в правую подвздошную область 01.11.18г. Рецидив рака почки с метастазами в кости таза, пояснично-крестцовый отдел позвоночника, легкие (?), головной мозг, печень, селезенку. T4NxM1. 2. Туберозный склероз с поражением кожи (лицевой ангиофиброз, мягкие фибромы туловища, шеи и спины, гипопигментные пятна), головного мозга, глаз (гамартомы сетчатки обоих глаз), поликистоз почек. Вскрытие и дренирование кист в 2007-2008 гг. Синдром Протера.

Осложнения: Анемия смешанного генеза. Вторичная гипертензия. Симптоматическая эпилепсия с умеренно выраженным мнестическим снижением.

Решение консилиума: специальное лечение не показано. Рекомендовано симптоматическое лечение, применение анальгезирующих средств I-III степени. Прогноз неблагоприятный.

Также проводилась телемедицинская консультация с НМИЦ им. Шумакова. Заключение: рекомендована смена иммуносупрессивной терапии с отменой микофенолатов и такролимуса переходом на эверолимус (концентрация 5-8 нг/мл) и стероидные гормоны.

За время пребывания в стационаре проводилась терапия: иммуносупрессивная терапия (метилпреднизолон 8 мг, такролимус 9 мг с заменой на эверолимус 1,5 мг); вальпроевая кислота 2 г, метопролол 100 мг, цефтриаксон 2 г, анальгетики (для всех препаратов указана суточная дозировка). В июне 2022г. участились эпилептические приступы с длительными эпизодами потери сознания, пациент был переведен в отделение реанимации, на фоне очередного затяжного эпилептического приступа наступил летальный исход.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует прогностически неблагоприятный вариант течения ТБС с преимущественным поражением почек в дебюте заболевания и последующим развитием почечно-клеточного рака. Спустя 3 года после двусторонней нефрэктомии пациенту была выполнена трансплантация почки от кадаверного донора, функция трансплантата оставалась удовлетворительной весь период наблюдения за пациентом. Учитывая, что поражение внутренних органов при ТБС может напоминать злокачественные новообразования, проводился длительный и тщательный дифференциально-диагностический поиск с целью исключения возможного рецидива рака даже спустя 7 лет после нефрэктомии, что в данной ситуации оказалось верным.

Кроме того, спустя некоторое время после пересадки почки при удовлетворительной функции трансплантата пациенту была рекомендована замена такролимуса на блокаторы mTOR, от которой он отказался, что, возможно, определило неблагоприятный прогноз. Назначение эверолимуса на стадии полиорганного метастатического поражения было уже поздним и малоэффективным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТБС – хроническое прогрессирующее жизнеугрожающее заболевание, которое требует привлечения многих экспертов для комплексной диагностики и лечения. Накопление опыта ведения пациентов с ТБС позволит улучшить диагностику заболевания, своевременно назначать терапию и, возможно, избежать развитие осложнений. У всех пациентов с ТБС важно соблюдать онконастороженность и своевременно назначать специфическую терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Прокопенко Е.И., Базаев В.В., Степанов В.А. и др. Поражение почек при туберозном склерозе: хромофобный рак, множественные кисты почки и почечная недостаточность у молодого пациента. *Нефрология и диализ*. 2014;16(2):288-296.
2. Черданцева С. Ю., Черданцева Ю. Е., Канайлова О. П., Свищева М. Е. Туберозный склероз у детей в практике врача ультразвуковой диагностики: обзор литературы с собственными клиническими наблюдениями. *Радиология-практика*. 2022;2:49-64. <https://doi.org/10.52560/2713-0118-2022-2-49-64>.
3. Goedken M, Ismail W., Barrett L. D. G. et al. Kidney transplantation in patients with tuberous sclerosis complex. *Pediatr. Transplant*. 2024;28(4):e14765. doi: 10.1111/ptr.14765.
4. Henske E. P., Cornejo K. M., Wu Chin-Lee. Renal cell carcinoma in Tuberous Sclerosis Complex. *Genes (Basel)*. 2021;12(10):1585. doi: 10.3390/genes12101585.
5. Northrup H., Krueger D. A. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatric neurology*. 2013;49(4): 243-54. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.
6. Northrup H., Aronow M.E., Bebin E.M. et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatric Neurology*. 2021; 123:50-66. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011>.
7. Uysal S. P., Şahin M. Tuberous sclerosis: a review of the past, present and future. *Turk J Med Sci*. 2020;50(10):1665-1676. doi: 10.3906/sag-2002-133.
8. Yang P., Cornejo K. M., Sadow P. M. et al. Renal cell carcinoma in Tuberous Sclerosis Complex. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2014;38(7):895-909. DOI:10.1097/PAS. 0000000000000237.