

УДК: 616.8

Балдардын кургак учук склерозун эрте диагностикалоо маселелери. Клиникалык окуянын сүрөттөлүшүУ.А. Нурбекова¹, Д.М. Кан², Э.М. Мамытова², И.А. Режапов²¹ «УРФА» радиациялык диагностика борбору,² И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы,
Бишкек, Кыргыз Республикасы

МАКАЛА ЖӨНҮНДӨ МААЛЫМАТ КОРУТУНДУ

*Негизги сөздөр:*Тубероздук склероз
Ангиофибромалар
Туберостор
Конвульсиялар
Гипопигментацияланган тактар
Лимфангиолеиомиоматоз*Киришүү.* Тубероздук склероз (ТС), ошондой эле эпилепсия деп аталат, аутосомдук-доминантты тукум куучулуктун сейрек кездешүүчү генетикалык оорусу, таралышы 6000ден 12000ге чейин.*Изилдөөнүн максаты* - Кургак учук склерозу боюнча учурдагы илимий адабияттарды талдоо жана биздин клиникалык практикадан иштин отчетун берүү.*Материалдар жана ыкмалар.* Бул макалада медициналык тарыхы баяндалган бейтапка кургак учук склерозунун диагностикалык критерийлеринин негизинде диагноз коюлган.*Натыйжалар.* Биз URFA медициналык борборуна жөнөтүлгөн, бетинин бир нече ангиофибромасы, эпилепсиялык синдрому жана тери пигментациясынын тактары бар он үч жаштагы баланын магниттик-резонанстык томографиясынын (МРТ) корутундусун сунуштайбыз, андан кийин клиникалык секвенирлөө жолу менен ДНК тести.*Жыйынтыгы.* Оору сейрек кездешкендиктен, Кыргызстандын дарыгерлери клиника жана диагностиканын нюанстары менен толук тааныш эмес. Бирок, кургак учук склерозунун диагностикалык критерийлерин өз убагында аныктоо бул оорунун татаалданышын алдын алууга жана бул диагноз менен оругандардын жашоо сапатын жакшыртууга жардам берет.**Вопросы ранней диагностики Туберозного Склероза у детей. Описание клинического случая**У.А. Нурбекова¹, Д.М. Кан², Э.М. Мамытова², И.А. Режапов²¹ Центр лучевой диагностики «ЮРФА»,² Кыргызская государственная медицинская академия имени И. К. Ахунбаева,
Бишкек, Кыргыз Республикасы**Адрес для переписки:**Мамытова Эльмира Миталиповна, 720020,
Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Ахунбаева 92
КГМА им. И.К. Ахунбаева,
Тел.: + 996 551325314
E-mail: elmiramamytova@yahoo.com**Contacts:**Mamytova Elmira Mitalipovna, 720020,
92, Akhunchunbaev str, Bishkek, Kyrgyz Republic
KSMA named after I.K. Akhunchunbaev
Phone: +996 551325314
E-mail: elmiramamytova@yahoo.com**Для цитирования:**Нурбекова У.А., Кан Д.М., Мамытова Э.М., Режапов И.А. Вопросы ранней диагностики Туберозного Склероза у детей. Описание клинического случая. Научно-практический журнал «Здравоохранение Кыргызстана» 2024, № 2, с.95-100.
doi.10.51350/zdravkg2024.2.6.13.95.100**Citation:**Nurbekova U.A., Kang D.M., Mamytova E.M., Rezhapov I. A. Issues of early diagnosis of Tuberos Sclerosis in child hood. Description of a clinical case. Scientific and practical journal "Health care of Kyrgyzstan" 2024, No.2, p. 95-100.
doi.10.51350/zdravkg2024.2.6.13.95.100

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

РЕЗЮМЕ

Ключевые слова:

Туберозный склероз
 Ангиофибромы
 Туберы
 Судороги
 Гипопигментные пятна
 Лимфангиолейомиоматоз

Введение. Туберозный склероз (ТС), также известный как эпиллоя, является редким генетическим заболеванием аутосомно-доминантного наследования с распространенностью от одного к 6000 до одного к 12 000.

Цель исследования. Проанализировать современную научную литературу по туберозному склерозу и представить отчет о клиническом случае из нашей клинической практики.

Материалы и методы исследования. У пациента, история болезни которого был описан в данной статье, диагноз был установлен на основании диагностических критериев для туберозного склероза.

Результаты. Мы представляем магнитно-резонансные (МРТ) данные тринадцатилетнего мальчика с множественными лицевыми ангиофибромами, эпилептическим синдромом и пигментными пятнами на коже, который был направлен в медицинский центр «ЮРФА», с последующим исследованием ДНК методом клинического секвенирования.

Заключение. Так как заболевание редкое, врачи Кыргызстана не совсем знакомы с клиникой и нюансами диагностики. Однако своевременное определение диагностических критериев туберозного склероза помогает предотвратить осложнения данного заболевания и улучшить качество жизни пациентов с данным диагнозом.

Issues of early diagnosis of Tuberous Sclerosis in childhood. Description of a clinical case

U.A. Nurbekova ¹, D.M. Kang ², E.M. Mamytova ², I.A. Rezhapov ²

¹ Center for Radiation Diagnostics "URFA",

² Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyz Republic

ARTICLE INFO

ABSTRACT

Key words:

Tuberous sclerosis
 Angiofibromas
 Tuberos
 Convulsions
 Hypopigmented spots
 Lymphangiomyomatosis

Introduction. Tuberous sclerosis (TS), also known as epiloia, is a rare genetic disorder of autosomal dominant inheritance with a prevalence of one in 6,000 to one in 12,000.

The aim of the study - To analyze the current scientific literature on tuberous sclerosis and present a case report from our clinical practice.

Materials and methods. The patient whose medical history was described in this article was diagnosed based on diagnostic criteria for tuberous sclerosis.

Results. We present magnetic resonance imaging (MRI) findings of a thirteen-year-old boy with multiple facial angiofibromas, epileptic syndrome and skin pigmentation spots, who was referred to the URFA Medical Center, followed by DNA testing by clinical sequencing.

Conclusion. Since the disease is rare, doctors in Kyrgyzstan are not entirely familiar with the clinic and the nuances of diagnosis. However, timely determination of diagnostic criteria for tuberous sclerosis helps prevent complications of this disease and improve the quality of life of patients with this diagnosis.

Введение

Туберозный склероз (ТС), также известный как эпиллоя, является редким генетическим заболева-

нием аутосомно-доминантного наследования с распространенностью от одного к 6000 до одного к 12 000. Могут быть затронуты оба пола и все этнические группы [1-3]. Это мультисистемное заболева-

ние, поражающее мозг, кожу, сердце, почки, глаза, легкие и печень, которое проявляется только в позднем детском возрасте [4].

Известно, что мутации в любом из двух генов, «TSC1» и «TSC2» (Tuberous Sclerosis Complex-1 и 2), которые кодируют белки гамартин и туберин соответственно, являются причинами ТС. Эти белки являются супрессорами опухолевого роста, которые являются агентами, регулирующими пролиферацию и дифференцировку клеток [5]. Классическая триада ТС - судороги, умственная отсталость и ангиофибромы, но это происходит только у 29% пациентов с ТС [6,7]. Важно отметить, что поражение кожи имеет решающее значение для подозрения на диагноз ТС [8,9].

Мы представляем МРТ данные тринадцатилетнего мальчика с множественными лицевыми ангиофибромами, эпилептическим синдромом и пигментными пятнами на коже, который был направлен в медицинский центр «ЮРФА», с последующим исследованием ДНК методом клинического секвенирования.

Цель исследования. Проанализировать современную научную литературу по туберозному склерозу и представить отчет о клиническом случае из нашей клинической практики.

Материалы и методы

У пациента, история болезни которого был описан в данной статье, диагноз был установлен на основании диагностических критериев для туберозного склероза.

Клинический случай. Тринадцатилетний мальчик поступил в медицинский центр лучевой диагностики «ЮРФА» для проведения МРТ головного мозга с предварительным диагнозом ТС. Физикальное обследование в отделении радиологии выявило множественные повреждения кожи (ангиофибромы) (рис. 1) на нижней части лица, число которых по словам больного постепенно увеличивается.

Мать ребенка рассказала, что судорожный синдром беспокоил с 6 месяцев, в 1,5 года судороги прекратились. С октября 2021 года судорожные приступы тонического характера без потери сознания, продолжительностью около минуты, возобновились. В период с октября 2021 года до мая 2023 года приступы повторялись 5 раз. С мая 2023 года на фоне приема карбамазепина по ½ таблетки 1 раз перед сном, получал стационарное лечение в отделении неврологии Национального Центра Охраны Материнства и Детства (НЦОМиД) с диагнозом «Генетическая эпилепсия, фокальные с переходом билатерально клонические приступы, без потери сознания. Левосторонний птоз». У мальчика нормальная когнитивная функция, интеллект соответствует возрасту, это было подтверждено во время общения с ним

перед визуализацией. С 4-х лет занимается ментальной арифметикой, участвует в соревнованиях. Отсутствиеотягощенного семейного анамнеза (нет клинических проявлений у родственников и сибсов пробанда). По словам матери, дородовой и послеродовой периоды протекали без происшествий. Вес при рождении 3500 гр. Желтушности не было. Прививки по календарю, выписались на 3 сутки. Он четвертый ребенок, все здоровы и чувствуют себя хорошо.



Рисунок 1. Множественные ангиофибромы в области носа и щек в форме «бабочки» пациента И., 13 лет.

Figure 1. Multiple angiobromas in the nose and cheeks in the shape of a “butterfly”, patient I., 13 years old.

После удовлетворительной оценки его почечной функции и базового лабораторного обследования, которое включало функциональные тесты печени, рутинный анализ мочи, полный анализ крови и гемоглобин, следующие несимметричные импульсные последовательности МРТ головного мозга: T1-взвешенное (T1W) аксиальное, T1 сагиттальное, жидкостно-ослабленное восстановление инверсии (FLAIR) аксиальное, T2-взвешенное (T2W) аксиальное, диффузионно-взвешенное изображение (DWI) аксиальное, t2w аксиальное FatSat и T1W аксиальное FatSat были получены с помощью МРТ-сканера PHILIPS Ingenia 1.5 T. Масса слева минимально распространялась на тело бокового желудочка. Они показали однородный паттерн усиления. Сопутствующей обструктивной гидроцефалии или вентрикуломегалии визуализировано не было. Очаговые утолщения/узелки также видны вдоль субэпендимальной области тела боковых желудочков диаметром до 5,0 мм, что указывает на крошечный субэпендимальный узелок (рис. 2).

Четко определенные крошечные, яйцевидные гиперинтенсивные очаги размером до 15,0 мм, наблюдаемые в субкортикальной области в лобно-теменных долях билатерально на визуализации FLAIR, и показывает диффузии без ограничения на визуализации T2-ВИ (рис. 3).

Клинический анамнез, кожные поражения и результаты МРТ головного мозга помогли поставить предварительный диагноз ТС, для подтверждения диагноза

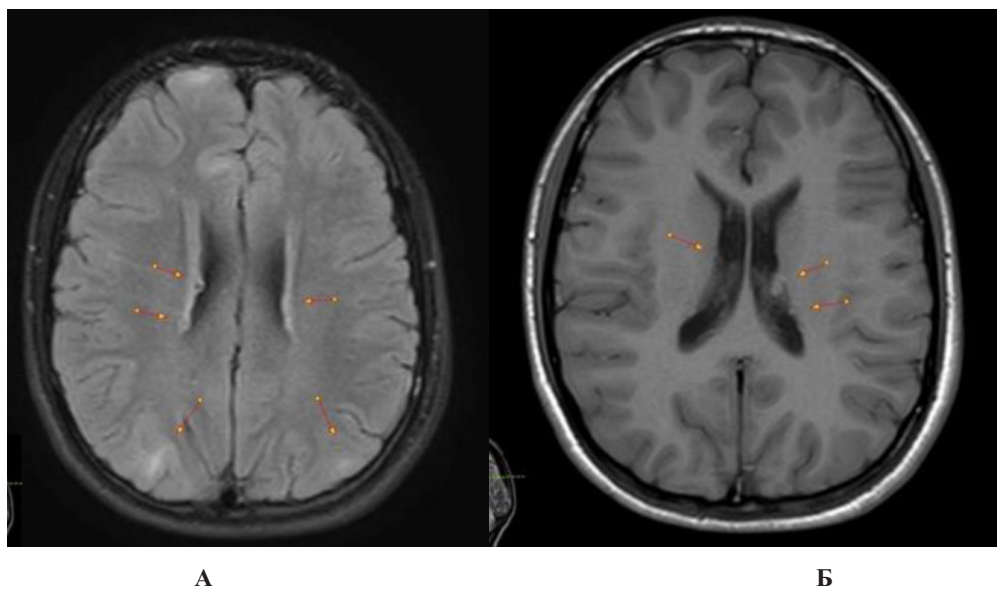


Рисунок 2. МРТ, FLAIR в аксиальной плоскости, показывающая очаговые узловые образования (туберы) субэпендимарно к боковым желудочкам (больше справа), размерами до 5,0 мм у пациента И., 13 лет.

Figure 2. MRI, FLAIR in the axial plane, showing focal nodular formations (tuberae) subependymal to the lateral ventricles (larger on the right), measuring up to 5.0 mm in patient I., 13 years old.

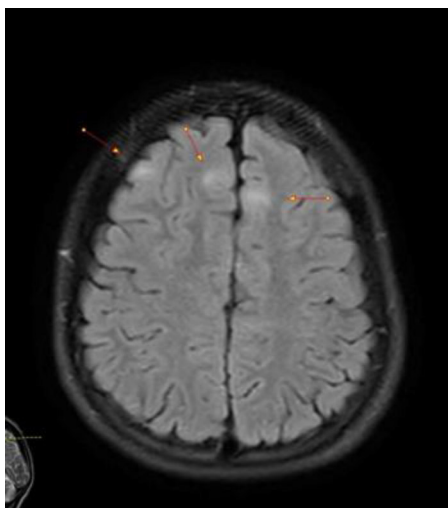


Рисунок 3. МРТ, FLAIR в аксиальной плоскости, гиперинтенсивные очаги в субкортикальной области в лобно-теменных долях билатерально у пациента И., 13 лет.

Figure 3. MRI, FLAIR in the axial plane, hyperintense foci in the subcortical region in the frontoparietal lobes bilaterally in patient I., 13 years old.

пациент обратился в центр молекулярной медицины г. Алматы для проведения исследования ДНК методом клинического секвенирования. По результатам исследования подтвержден диагноз «Туберозный склероз 1 тип».

Были также проведены ЭКГ (от 15.01.24), которая была ничем не примечательна, и ЭХО-КГ (от 15.01.24), на которой структурной патологии также не оказалось. На УЗИ органов брюшной полости (от 15.01.24) также норма. На ЭЭГ (от 06.05.23) эпилептиформная активность не зарегистрирована.

Учитывая все наши результаты визуализации, исследования ДНК и включая кожные поражения, которые

являются типичными признаками ТС, мы поставили диагноз ТС.

Туберозный склероз (ТС) - редкий аутосомно-доминантный наследственный нервно-кожный синдром, состоящий из гамартоматозных поражений головного мозга и почек. Это генетическое заболевание не имеет предрасположенности к полу или этнической группе. Предполагаемая распространенность колеблется от одного к 6000 до одного к 12 000, и примерно две трети случаев являются спорадическими; это может объяснить, почему у пациента не было семейного анамнеза ТС [1,2,12].

ТС обычно имеет три клинических признака - триаду Фогта, которая состоит из умственной отсталости, эпилепсии и лицевой ангиофибромы; однако примерно половина пациентов с ТС имеют нормальный интеллект, а четверть не имеют припадков. Поэтому неудивительно, что наш пациент имел нормальный интеллект на этой стадии патологического процесса и, таким образом, мог попасть в ту пропорцию, которая имеет нормальный интеллект [6,7,10]. Мутации в гене-супрессоре опухоли TSC1 (кодирующем гамаргин) или, чаще всего, TSC2 (кодирующем туберин) вовлечены в патогенез ТС через потери ингибирования у млекопитающих мишени рапамицинового пути (mTOR). Это впоследствии приводит к росту гамартом в различных органах, включая головной мозг (кортикальные клубки, субэпендимальные узелки и субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы), почки (почечные ангиомиолипиды), легкие (лимфангиолейомиоматоз), сердце (сердечные рабдомиомы) и кожу (ангиофиброма, Шагреневое пятно и гипомеланотическое пятно). У тринадцатилетнего мальчика в нашем случае эхокардиография была ничем не примечательна, на УЗИ брюшной полости патологии не выявлено. Это неудивительно, поскольку сердечные рабдомиомы обычно наблюдаются у плодов и новорожденных и исчезают в младенчестве. У нашего пациента были классические результаты МРТ головного мозга - субэпендимальные и субкортикальные туберы.

Основные неврологические проявления ТС включают судороги, аутизм, поведенческие и психические расстройства. Припадки присутствуют примерно у 80-90% пациентов, которые начинаются в течение первого года жизни и варьируются от тонких очаговых припадков, инфантильных спазмов до генерализованных припадков. У нашего пациента были генерализованные припадки, которые казались разреженными, но типичные поражения головного мозга были очевидны, как упоминалось ранее, однако он не проявлял никаких аутистических или психических расстройств во время взаимодействия с ним во время визуализации [2].

Кожные поражения при ТС - это гипомеланотическое пятно (90%), ангиофиброма лица (75%) и Шагреневое пятно (20-30%) [3]. Гипомеланотические пятна видны при рождении, и почти все поражения очевидны в течение первых двух лет жизни. Лицевые ангиофибромы присутствуют в дошкольном возрасте в скуловой области в виде распростра-

нения небольших розовых или красных пятен по щекам и носу в виде "бабочки" и щадят верхнюю губу, такова была картина у нашего пациента (Рис. 1). Объединив его прошлую клиническую историю судорог, кожные проявления и результаты визуализации, был поставлен окончательный диагноз ТС, и это соответствует консенсусу комплекса туберозного склероза, который теперь требует двух или более различных типов поражений, а не множественных поражений одного типа в одной и той же системе органов [11].

Пациенту рекомендовано избегать стрессов, психоэмоциональных напряжений (эмоциональный покой), переохлаждений. Рекомендовано провести рентгенографию органов грудной клетки для предупреждения развития такого заболевания как «Лимфангиолейомиоматоз, так как при исследовании ДНК это заболевание ассоциировано с мутированным геном, но пока не дает клинических проявлений. Также рекомендуется вести наблюдение и учет у невролога по месту жительства, контроль функции печени, почек, сердца, ОАК и ОАМ (каждые 6 месяцев). Прописано лечение: продолжить прием карбамазепина по ½ таблетки 1 раз перед сном.

Заключение

Туберозный склероз - это нервно-кожный синдром, и это редкое генетическое заболевание. В дополнение к клиническому анамнезу судорог и кожных поражений, визуализация играет важную роль в диагностике. В тот момент, когда возникает подозрение на отклонения от нормы, родители индивида должны быть проконсультированы и включены в мультидисциплинарные программы лечения. Это правда, что нет никакого лечения, но симптоматическое лечение доступно.

Так как заболевание редкое, врачи Кыргызстана не совсем знакомы с клиникой и нюансами диагностики. Однако своевременное определение диагностических критериев туберозного склероза помогает предотвратить осложнения данного заболевания и улучшить качество жизни пациентов с данным диагнозом.

Жазуучулар ар кандай кызыкчылыктардын чыр жоктугун жарыялайт.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. The authors declare no conflicts of interest.

Литература / References

1. Tuberous Sclerosis Complex Board of Osaka University Hospital. Tuberous sclerosis complex: recent advances in manifestations and therapy. Wataya-Kaneda M, Uemura M, Fujita K, Hirata H, Osuga K, Kagitani-Shimono K, Nonomura N. *Int J Urol*. 2017;24:681691. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/iju.13390>.
2. Tuberous sclerosis. Curatolo P, Maria BL. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:323-331.
3. Tuberous sclerosis complex: a review. Leung AK, Robson WL. *J Pediatr Health Care*. 2007;21:108-114.

4. The tuberous sclerosis complex. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. *N Engl J Med.* 2006;28:1345–1356.
5. A case report of tuberous sclerosis in two generations. Patil S, Guruprasad KY. *J Assoc Physicians India.* 2014;62:60–64. <https://europepmc.org/article/med/26259427>
6. Bilateral and multiple periungual fibromas as an oligosymptomatic form of tuberous sclerosis. Ruiz-Villaverde R, Blasco-Melguizo J, Hernández-Jurado I, Naranjo-Sintes R, Salmerón MT. *Dermatology.* 2004;209:160–161.
7. Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. Schwartz RA, Fernández G, Kotulska K, Józwiak S. *JAAD.* 2007;57:189–202.
8. Tuberous sclerosis. Harris-Stith R, Elston DM. *Contin Med Educ.* 2002;69:103. <https://mdedge-files-live.s3.us-east-2.amazonaws.com/files/s3fs-public/Document/September-2017/069020103.pdf>
9. Shave and phenolization of periungual fibromas, Koenen's tumors, in a patient with tuberous sclerosis. Mazaira M, Lozada JD, Fernandez-Jorge B, Fernandez-Torres R, MartiNez W, Fonseca E. *Dermatol Surg.* 2008;34:111–113.
10. Pictorial review of tuberous sclerosis in various organs. Umeoka S, Koyama T, Miki Y, Akai M, Tsutsui K, Togashi K. *Radiographics.* 2008;28:32.
11. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. *J Child Neurol.* 1998;13:624–628.
12. Tuberous sclerosis complex: genetics to pathogenesis. Narayanan V. *Pediatr Neurol.* 2003;29:404–409.

Авторы:

Нурбекова Улболсун Ажибековна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая поликлиники МЦ "ЮРФА", Бишкек, Кыргызская Республика
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9671-7564>

Кан Диана Михайловна, студент кафедры неврологии и клинической генетики Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика

Мамытова Эльмира Миталиповна, доктор медицинских наук, заведующая кафедры Неврологии и клинической генетики Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4322-5555>

Режапов Исмоилжон Абдужабборович, студент кафедры неврологии и клинической генетики Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика

Authors:

Nurbekova Ulbolsun Azhibekovna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the polyclinic of the MC "URFA", Bishkek, Kyrgyz Republic
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9671-7564>

Kang Diana Mihailovna, student of the Department of Neurology and Clinical Genetics of the Kyrgyz State Medical Academy named after. I.K. Akhunbaeva, Bishkek, Kyrgyz Republic

Mamytova Elmira Mitalipovna, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Neurology and Clinical Genetics of the Kyrgyz State Medical Academy named after. I.K. Akhunbaeva, Bishkek, Kyrgyz Republic
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4322-5555>

Rezhapov Ismoilzhon Abdujabborovich, student of the Department of Neurology and Clinical Genetics of the Kyrgyz State Medical Academy named after. I.K. Akhunbaeva, Bishkek, Kyrgyz Republic

Поступила в редакцию 23.04.2024
Принята к печати 10.05.2024

Received 23.04.2024
Accepted 10.05.2024