

ПОЗДНЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТА С РАКОМ ПОЧКИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

*Горячева К.М.¹, Шпоть Е.В.¹, Дорофеева М.Ю.²

3.1.6. - Онкология, лучевая терапия
(медицинские науки)

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет)

Институт урологии и репродуктивного здоровья человека

²РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Академика Ю.Е. Вельтищева

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- туберозный склероз
- рак почки
- ангиофиброма
- туберы
- ангиомиолипома
- орфанные заболевания

АННОТАЦИЯ:

У пациента 27 лет, прооперированного по причине нахождения почечно-клеточного рака светлоклеточного типа и околоногтевой фибромы, с подозрением на туберозный склероз, была проведена диагностика методом высокопроизводительного параллельного секвенирования генов TSC1 и TSC2. В ходе исследования выявлена однонуклеотидная замена в гене TSC2 в мозаичном варианте. Данное клиническое наблюдение указывает на необходимость медико-генетического обследования в случаях выявления ТС.

Для цитирования. Горячева К.М., Шпоть Е.В., Дорофеева М.Ю. «ПОЗДНЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТА С РАКОМ ПОЧКИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)» Ж. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ. 2024; 18(5): 75–78.

LATE DETECTION OF TUBEROUS SCLEROSIS IN A PATIENT WITH RENAL CELL CARCINOMA (CASE REPORT)

*Goryacheva K.M.¹, Shpot E.V.¹, Dorofeeva M.Yu.²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

Institute of Urology and Human Reproductive Health

²Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltischev

KEY-WORDS:

- tuberous sclerosis
- renal cell carcinoma
- angiofibroma
- tubers
- angiomyolipoma
- orphan diseases

ABSTRACT:

A 27-year-old patient operated due to renal cell carcinoma and periungual fibroma with suspected tuberous sclerosis (TS) and was diagnosed using high-throughput parallel sequencing of the TSC1 and TSC2 genes. Examination revealed a single nucleotide substitution in the TSC2 gene in a mosaic variant. This case report indicates the need for medical genetic testing in cases of TS detection.

Введение

Туберозный склероз, или болезнь Бурневилля (ТС) - орфанное аутосомно-доминантное заболевание, хотя у двух третей пациентов наблюдаются спорадические мутации. Оно формируется в результате аномалий в генах TSC1 и TSC2, в результате которых нарушается образование белков туберина и гамартина. Генетические изменения при ТС в 70% случаев фиксируются в гене TSC2, остальные 30% - в гене TSC1. Мутации в гене TSC1 наиболее часто встречаются при семейных случаях, 55,6% случаев, тогда как de novo случаи агре-

гируют в себе больше мутаций в гене TSC2 - 86,8%. Оба гена были изучены с помощью анализа сцепления нескольких поколений, в ходе которого были выявлены мутации TSC1 в хромосомной локализации 9q34 и TSC2 в 16p13.3. [1].

Также при наследовании ТС проявляется мозаицизм в двух вариациях: соматический мозаицизм и мозаицизм зародышевой линии. Это довольно редкое явление, например, в одном из исследований из 202 пациентов с ТС было выявлено лишь 12 (5,9%) случаев с

*Адрес для корреспонденции (Correspondence to): Горячева Кристина Михайловна (Goryacheva Kristina M.), e-mail: cristina.imago27@yandex.ru

низкой представленностью патогенного аллеля с наиболее низким значением 0,6% [2].

Наиболее частыми клиническими проявлениями у пациентов с ТС в российской популяции является эпилепсия 90,17%, гипопигментация в 89,8%, субэпидермальные узлы в 79,4%, ангиомиолипомы почки в 74,3%, туберы в 72,3%, рабдомиомы в сердце в 69,5%, кисты почек в 68,7%, гигантоклеточные астроцитомы в 59,14%.

Также для описания нашего клинического случая важно отметить, что пациенты с ТС могут подвергаться повышенному риску развития почечноклеточного рака, чаще всего (59%) светлоклеточного типа [3].

В литературе содержится множество сообщений о почечноклеточном раке у пациентов с ТС, включая опухоли у детей дошкольного возраста [4].

По оценкам, ТС встречается у 1/5000-10000 новорожденных в мире, [5] поэтому данное заболевание относят к категории редких. Дебют приходится на различные возрастные периоды, но чаще туберозный склероз манифестирует в течение первых 5-ти лет жизни. Клиническая картина заболевания имеет определенную типичную последовательность проявления кожных симптомов в зависимости от возраста, от 0 до 16 лет [6,7]. При выраженных клинических признаках диагностировать ТС не вызывает сложностей, однако в некоторых случаях клиническая картина является стертой, и, как и представлено в нижеописанном случае, забо-

левание удается вовремя распознать далеко не всегда. Как и кожно-неврологическая симптоматика, заболевания почек, ассоциированные с ТС, также чаще всего проявляются у детей в раннем возрасте. Исследование группы пациентов показало, что из 80 пациентов с ТС у 75% были выявлены вышеперечисленные заболевания почек, а средний возраст обращения был 0,8 года [8].

Клиническое наблюдение

Пациент А., 27 лет.

Диагноз: туберозный склероз? Лапароскопическая резекция среднего сегмента левой почки (29.09.2020). Миофасциальный синдром с вовлечением мышц тазового дна: синдром грушевидной мышцы справа, запирательных мышц.

Клинические проявления заболевания: дискомфорт в промежности, усиливающийся в положении сидя, повышенную тревожность, лишний вес.

Краткие данные анамнеза: перинатальный анамнез отягощен (экстренное кесарево сечение из-за отсутствия родовой деятельности в течение 10 часов). В возрасте 2 недель перенес сальмонеллез. В возрасте 1,5 лет наблюдался по поводу ацетонемических рвот, частота которых постепенно снижалась (последний приступ в возрасте 15 лет). В возрасте 12 лет (10.09.2009 г.) на лице над бровью была удалена кератопапиллома.



Рис. 1. Образование правой стопы. Гистологическое заключение: фрагменты папиллярной плоскоклеточной опухоли, морфологически характерной для онихопапилломы.



Рис. 2. Разноцветный лишай.

В 2016 году переболел вирусной пневмонией, кашель сохранялся около года (в 2020 году был диагностирован фиброз нижних долей легких).

С августа 2020 года на фоне стресса - прибавка в весе 15 кг, проблемы с ЖКТ, запоры, высыпания на лице, шелушение кожи на руках и стопах.

В августе 2020 года при обследовании выявлено образование почки (0,8 см).

Пациенту проведена лапароскопическая резекция среднего сегмента левой почки (29.09.2020 г.).

Гистологическое заключение: почечноклеточный рак G1, светлоклеточный вариант, 0,8 см в наибольшем изменении с кровоизлияниями.

В 2020 г. на мизинце правой стопы появилась борозда и начала формироваться околоногтевая фиброма (рис. 1).

19.05.2023 г. – пациенту выполнено удаление фибромы. *Гистологическое заключение:* фрагменты папиллярной плоскоклеточной опухоли, морфологически характерной для онихопапилломы.

Летом 2023 года появились белые пятна на правом плече, диагностирован разноцветный лишай (рис. 2).

MPT головного мозга (с контрастированием)

от 06.12.23 г. - единичный очаг глиоза в белом веществе правой лобной доли.

ПЭТ/КТ: данных о наличии очагов/ткани с патологическим метаболизмом 18 F-ФДГ, характерной для неопластического процесса не выявлено.

Высокопроизводительное параллельное секвенирование генов TSC1 и TSC2: выявлена однонуклеотидная замена в гене TSC2: TM_000548:exon22:c.A2545G:p.T849A в мозаичном варианте (A: 62%; G: 38%).

Интерпретация результатов: был проведен поиск патогенных мутаций, ассоциированных с туберозным склерозом. Выявлена ранее описанная (по базам данных ClinVar и LOVD) однонуклеотидная замена в 22 экзоне гене TSC (chr16:2124390A>G) в мозаичном варианте (A: 62%; G: 38%) (p.T849A;NM_000548).

Согласно базам данных ClinVar и LOVD существует конфликт интерпретации клинического значения однонук-

леотидной замены с.A2545G в гене TSC2. Часть источников определяют замену с.A2545G как вероятно непатогенную, другая часть – как вариант с неясным клиническим значением.

На основании критериев патогенности (PM2, PM5, PP3) выявленная однонуклеотидная замена с.A2545G в гене TSC2 отнесена к варианту неопределенного значения.

Других значимых изменений, соответствующих критериям поиска, не обнаружено. Оценка клинической значимости (патогенности) выявленных вариантов проводилась на основании российских рекомендаций для интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS).

Рекомендации

Для уточнения результатов необходимо подтверждение варианта и верификации принадлежности его гену TSC2 путем секвенирования по Сэнгеру ДНК крови пациента и ближайших родственников.

Пациенту составлена индивидуальная программа восстановления совместно с врачом ЛФК и диетологом.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение указывает на необходимость медико-генетического обследования в случаях выявления ТС. Туберозный склероз является полисистемным прогрессирующим заболеванием, при котором в течение жизни пациента в различных органах могут развиваться множественные доброкачественные опухоли или злокачественные образования. Первичная диагностика должна осуществляться как врачами общей практики (семейными врачами), так и узкими специалистами (неврологами, дерматологами, офтальмологами, урологами, хирургами, стоматологами) в процессе динамического диспансерного обследования населения. ■

Список литературы/References

1. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet*. 2008; 372(9639): 657-668.
2. Аношкин К.Н., Карандашева К.О., Алексеева Е.А. и др. Результаты использования технологии молекулярно-генетической диагностики tuberозного склероза. *Медицинская генетика*. 2020; 19(6): 8-9.
Anoshkin KI, Karandasheva KO, Alekseeva EA, et al. The results of the use of molecular genetic technology for the diagnosis of tuberous sclerosis. *Medical genetics*. 2020; 19(6): 8-9 [In Russ].
3. Henske EP, Cornejo KM, Wu Ch-L. Renal Cell Carcinoma in Tuberous Sclerosis Complex. *Genes (Basel)*. 2021; 12(10): 1585.
4. Henske EP. The genetic basis of kidney cancer: why is tuberous sclerosis complex often overlooked? *Curr Mol Med*. 2004; 4(8): 825-831.
5. Purbasari U, Prihartono NA, Audita FR, Dharmawan BS. Challenges of siblings with tuberous sclerosis showing various manifestations and severe complications. *Radiology Case Reports*. 2024; 19(16): 2566-2573.
6. Bongiorno MA, Nathan N, Oyerinde O, et al. Clinical characteristics of connective tissue nevi in tuberous sclerosis complex with special emphasis on shagreen pathes. *JAMA Dermatol*. 2017; 153(7): 660-665.
7. Aldrich CS, Hong CH, Groves L et al. Acral lesions in tuberous sclerosis complex: insights into pathogenesis. *J Am Acad Dermatology*. 2010; 63(2): 244-251.
8. Janssens P, Van Hoeve K, De Waele L, et al. Renal progression factors in young patients with tuberous sclerosis complex: a retrospective cohort study. *Pediatr. Nephrol*. 2018; 33: 2085-2093.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГОРЯЧЕВА КРИСТИНА МИХАЙЛОВНА - [ORCID: 0000-0003-1221-9694]

врач-уролог,

Институт урологии и репродуктивного здоровья человека,
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет),
119435 Российская Федерация, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2 стр. 9;

ШПОТЬ ЕВГЕНИЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ - [ORCID: 0000-0003-1121-9430]

д.м.н., врач-онкоуролог, заместитель директора клиники урологии по научной деятельности, заведующий отделением, руководитель роботического центра клиники урологии,

Институт урологии и репродуктивного здоровья человека,
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет),
119435 Российская Федерация, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2 стр. 9;

ДОРОФЕЕВА МАРИНА ЮРЬЕВНА - [ORCID: 0000-0001-7879-315X]

к.м.н., невролог-эпилептолог, врач высшей категории,
ведущий научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии,
Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Академика Ю.Е. Вельтищева,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ,
125412 Российская Федерация, г. Москва, ул. Талдомская, 2.

Конфликт интересов, информация о клинической базе и финансировании

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование проведено без спонсорской поддержки. Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.