

<https://doi.org/10.25208/vdv1237>



Длительно недиагностированный туберозный склероз

© Варенова Т.Н.*, Гошадзе В.А., Акутина Д.И., Померанцев О.Н.

Нижегородский филиал Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии
603950, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Ковалихинская, д. 49г

В статье раскрыты вопросы истории, этиологии, патогенеза, вариабельности клинической картины, редкого генетического заболевания — туберозного склероза. Описаны клинические и лабораторные критерии, на основании которых ставится данный диагноз. Под нашим наблюдением в Нижегородском филиале ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России находился пациент К. 1997 г. р., который неоднократно обращался к дерматологам в разных городах России с жалобами на образования в области лица, кистей, стоп и пятна на коже туловища, появившихся еще в раннем детском возрасте. Диагноз не был верифицирован. Врачами консультативно-диагностического центра был установлен диагноз «туберозный склероз» на основании четырех больших и двух малых диагностических критериев. Проведено лечение кожных проявлений методом лазерной деструкции с хорошим косметическим эффектом. Рекомендовано дальнейшее обследование у врачей смежных специальностей для выявления поражения других органов. Данный клинический случай представляет интерес для дерматологов, так как описанный дерматоз редко встречается в повседневной практике.

Ключевые слова: туберозный склероз, клинический случай, ангиофибромы лица, диагностические критерии.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: работа выполнена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Вестник дерматологии и венерологии».

Для цитирования: Варенова Т.Н., Гошадзе В.А., Акутина Д.И., Померанцев О.Н. Длительно недиагностированный туберозный склероз. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(3):66–72.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1237>

Long-term undiagnosed tuberous sclerosis

© Tatyana N. Varenova*, Venera A. Goshadze, Daria I. Akutina, Oleg N. Pomerantsev

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology
Kovalikhinskaya str., 49g, 603950, Nizhniy Novgorod, Russia

The article presents the history, etiology, pathogenesis and variability of the clinical picture of a rare genetic disease — tuberous sclerosis. The clinical and laboratory criteria on the basis of which this diagnosis is made are described. Specialists of the Nizhny Novgorod Branch of the State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation carried out treatment and observation of the patient K. Patient was born in 1997, repeatedly turned to dermatologists in different cities of Russia with complaints about formations on the face, hands, legs and spots on the skin of the trunk that appeared in early childhood. The diagnosis was not confirmed. The doctors of the consultative and diagnostic center diagnosed with tuberous sclerosis based of four large and two small diagnostic criteria. Treatment of skin manifestations was carried out by laser destruction, it gave a good cosmetic effect. We recommended further examination by doctors of related specialties for identify lesions of other organs. This clinical case is of interest for dermatologists, because the described dermatosis is rarely found in everyday practice.

Keywords: tuberous sclerosis, case report, angiofibroma, diagnostic criteria.

Conflict of interest: the authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of funding: the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

Patient consent: the patient voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in an impersonal form in the journal “Vestnik Dermatologii i Venerologii”.

For citation: Varenova TN, Goshadze VA, Akutina DI, Pomerantsev ON. Long-term undiagnosed tuberous sclerosis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(3):66–72. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1237>

■ Туберозный склероз (ТС) (от лат. *tuber* — нарост, опухоль) — это редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся поражением кожи, центральной нервной системы, а также многих других органов. Происходит формирование доброкачественных опухолей (гамартом), связанных с нарушением пролиферации, миграции и дифференцировки клеток нейроглии [1–5]. Поражения кожи встречаются почти у всех пациентов и крайне важны для диагностики данного заболевания.

Первое документальное описание заболевания представлено в 1862 г. Ф.Д. Реклингхаузен обнаружил множественные опухоли сердца и головного мозга при патологоанатомическом исследовании ребенка, умершего вскоре после рождения [1–4, 6]. Первое подробное описание неврологических симптомов и общей патологии в центральной нервной системе предоставил французский невропатолог Désiré-Magloire Bourneville в 1880 г. Он использовал термин «туберозный склероз мозговых извилин» для описания патологии ЦНС у ребенка с судорогами и неспособностью к обучению [6]. В 1890 г. Д.Д. Прингл описал поражения лица, назвав их врожденными аденомами сальных желез. С тех пор заболевание носит название «болезнь Бурневилля — Прингла» [1]. В течение многих лет для диагностики ТС использовалась триада Фогта (*tuberous sclerosis complex*): аденомы сальных желез, эпилептические приступы и задержка умственного развития [1, 2, 6]. Однако классическая триада отмечается лишь у небольшой части пациентов с ТС. В 1920 г. Ян ван дер Хувен описал доброкачественные опухоли глазного дна (симптом «тутовой ягоды») [1, 2].

Примерно в 1/3 случаев прослеживается аутосомно-доминантное наследование, однако у части больных ТС возникает спорадически, в результате *de novo* мутации генов *TSC1* (кодирующего белок гамартин) и *TSC2* (кодирующего белок туберин). Оба эти белка являются супрессорами опухолевого роста, которые регулируют рост и дифференцировку клеток. Мутации белков приводят к клеточной пролиферации и развитию различного типа опухолей во многих органах [4, 7].

Наиболее ярким признаком ТС являются ангиофибромы лица (симметричные аденомы сальных желез Прингла). Элементы появляются в раннем детстве, в подростковом возрасте их количество увеличивается. Эти доброкачественные гамартромы представляют собой гладкие и твердые розовые папулы размером 1–5 мм, иногда с телеангиэктазиями. Они располагаются на коже центральной области лица и часто сконцентрированы на щеках и носу (по типу «крыльев бабочки»). Латеральные части лица, как правило, поражены незначительно [1–4, 7].

Наиболее ранним проявлением ТС являются гипопигментированные пятна, часто обнаруживаемые в грудном и раннем детском возрасте. По данным ретроспективных анализов, если у младенцев их регистрируют в 39% случаев и чаще, то к пубертату их выявляемость достигает 92–98%. Пятна имеют различную конфигурацию и размеры. Наиболее крупные из них (0,5–12 см) овальной или удлинненной формы с заостренными концами (симптом «ясеневого листа»), диаметр мелких конфеттиподобных элементов не превышает 1–3 мм. Количество пятен варьирует от нескольких до 100 и более, преимущественное расположение на коже туловища и конечностей. Для их лучшей

визуализации, особенно у лиц со светлой кожей, прибегают к облучению лампой Вуда [2, 3, 7].

Шагреновая бляшка представляет собой соединительнотканый невус, который наблюдается примерно у 80% пациентов с туберозным склерозом. Он типично расположен в пояснично-крестцовой области. Бляшки обычно солитарные, слегка элевизирующие, размером от нескольких миллиметров до 10 см и более, с неровной поверхностью, телесного или желтовато-коричневого цвета, мягкой или эластической консистенции [3, 7].

Другим кожным маркером ТС являются околоногетевые фибромы Кенена, возникающие в пубертатном или постпубертатном периоде, чаще у женщин (50–80% случаев). Преобладает поражение пальцев стоп в виде папул розово-красного цвета размером 1–10 мм, куполообразной, иногда конической формы [2, 3, 7].

Частыми признаками поражения центральной нервной системы являются эпилепсия, когнитивные и поведенческие нарушения (синдром дефицита внимания и аутизм) [5]. Психоневрологические нарушения обусловлены поражением ткани мозга, прежде всего узловатым разрастанием нейроглии (туберы) в коре, которые располагаются преимущественно субтенториально в лобных долях. Размер туберов (единичные или множественные) варьирует от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Следует отметить, что изменения ЭЭГ иногда выявляют даже в отсутствие неврологической патологии [3].

Поражения глаз при ТС включают гамартомы сетчатки, атрофию и колобомы зрительного нерва, хориоидеи и радужки, ангиофибромы век [1–3].

Опухоли сердца (прежде всего рабдомиомы) — самые частые опухоли у новорожденных с ТС. Хотя они часто протекают бессимптомно — как в пренатальном, так и в послеродовом периоде, они могут приводить к аритмиям и сердечной недостаточности, вплоть до остановки сердца [1–3, 6].

У 15% больных выявляются гамартомы в почках. С возрастом у таких пациентов развиваются множественные билатеральные кисты, приводящие к поликистозу почек [8].

В некоторых случаях обнаруживаются кисты в легких, которые могут привести к спонтанному пневмотораксу [8].

Диагностические критерии туберозного склероза были рассмотрены в 2012 г. на второй Международной конференции по комплексному консенсусу по туберозному склерозу после встречи с 79 экспертами из 14 стран с целью выработки рекомендаций по диагностике, наблюдению и ведению пациентов с ТС. Некоторые изменения были внесены по сравнению с предыдущими критериями (1998 г.), наиболее важными из которых являются включение генетического тестирования и уточнение клинических критериев [9, 10].

Согласно новому генетическому критерию, идентификации патогенной мутации в ДНК *TSC1* или *TSC2* достаточно, чтобы установить окончательный диагноз ТС. Молекулярное тестирование дает положительный результат у 75–90% пациентов с ТС; в значительной части (от 10 до 25%) генетическое тестирование не выявило патогенную мутацию. Следовательно, результат молекулярного тестирования не исключает ТС. Однако этот новый критерий облегчает диагностику, особенно у грудных детей, когда еще не выявили клинические

признаки [9, 10]. Клинические критерии подразделяются на большие и малые. Для постановки диагноза необходимо наличие 2 больших или 1 большого и 2 малых критериев (при наличии 1 большого и 1 малого критерия диагноз туберозного склероза вероятен; 1 большого или 2 и более малых — не исключен) [10, 11]. Диагностические критерии представлены в таблице.

Лечение заболевания носит симптоматический характер и зависит от степени распространенности и тяжести поражения внутренних органов. При дерматологических проявлениях используются следующие методы — дермабразия, радиоволновая деструкция, фотодинамическая терапия и лазерные технологии [1–4, 6]. Отмечается положительный опыт в лечении ингибиторами mTOR, обладающими иммуносупрессивным и противоопухолевым действием (Эверолимус и Сиролимус) [4, 10].

Прогноз определяется степенью тяжести и локализацией висцеральной патологии.

Туберозный склероз оказывает значительное влияние на социальное благополучие и семейную жизнь как молодых, так и взрослых людей. Высокая зависимость пациентов от окружающей среды может приводить к ощущению дезориентации, одиночества и клинически значимого уровня стресса как у пациентов, так и у членов их семей [10].

Описание случая

Со слов пациента первые признаки заболевания появились в раннем детском возрасте в виде полушаровидных образований на коже лица и белых пятен на коже туловища. Постепенно количество и размеры высыпаний увеличились, появились аналогичные элементы в области околоногтевых валиков на кистях и стопах. Пациент несколько раз обращался к дерматологам в г. Астрахани и г. Волгограде, диагноз не был верифицирован. Лечение не проводилось.

В анамнезе отмечались судороги. Находится на учете у офтальмолога с диагнозом «гемералопия».

Объективный осмотр. Сознание ясное, состояние удовлетворительное, однако отмечается некоторая заторможенность и рассеянность в общении. Телосложение астеничное. Периферические лимфатические узлы не увеличены. АД = 123/70 мм рт. ст.

Status localis. Патологический процесс представлен на коже лица (в области щек, нососщечных складок, подбородка) в виде множества мелких (диаметром от 1 до 10 мм), округлых, мягких узелков ярко-розового цвета с гладкой поверхностью, с единичными телеангиэктазиями на поверхности, которые местами сливаются между собой (ангиофибромы; аденомы салъных желез Прингла) (рис. 1, 2). В области околоногтевых валиков V и II пальцев кистей, V и III пальцев стоп плотные, конические узелки розового цвета, надвигающиеся на ногтевую пластину (опухоли Кенена) (рис. 3). На коже туловища и верхних конечностей крупные полигональные гипопигментированные пятна (симптом «ясеневого листа»), а также пятна по типу конфетти (рис. 4, 5). На коже спины в пояснично-крестцовой области бляшка телесно-желтого цвета с бугристой поверхностью мягкой консистенции (шагреновая бляшка).

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

Общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи без особенностей.

При ультразвуковом исследовании брюшной полости и почек обнаружены множественные кисты почек.

Поставлен диагноз туберозного склероза на основании анамнеза (дебют в раннем детском возрасте, судороги в анамнезе), 4 больших критериев (ангиофибромы лица, околоногтевые фибромы, более 3 гипопигментированных пятен, шагреновая бляшка) и 2 малых критериев (множественные кисты почек, мелкие гипопигментированные пятна по типу конфетти).

Таблица. Диагностические критерии [11]
Table. Diagnostic criteria [11]

Большие критерии		Малые критерии	
1	Ангиофибромы лица или фиброзные бляшки на лбу	Множественные участки гипоплазии эмали зубов	
2	Околоногтевая фиброма, не связанная с травмой	Гамартомные полипы прямой кишки	
3	3 гипопигментированных пятна или более	Кисты костей	
4	Участок «шагреновой кожи» (соединительнотканнный невус)	Очаги поражения белого вещества головного мозга, сгруппированные вдоль радиальных линий, соответствующих путям миграции нейронов во время эмбриогенеза	
5	Множественные узелковые гамартумы сетчатки	Фибромы десен	
6	Корковый бугорок	Гамартома любой локализации, кроме печечной	
7	Субэпендимальный узел	Очаг депигментации сетчатки	
8	Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома	Гипопигментированные пятна в виде конфетти	
9	Рабдомиома сердца	Множественные кисты почек	
10	Лимфангиомиоматоз	—	
11	Ангиолипома почки	—	



Рис. 1. Ангиофибромы лица (профиль)
Fig. 1. Angiofibromas of the face (profile)



Рис. 2. Ангиофибромы лица (анфас)
Fig. 2. Angiofibromas of the face (full face)



Рис. 3. Околоногтевые фибромы Кенена
Fig. 3. Keppen's periungual fibromas



Рис. 4. Гипопигментированные пятна на туловище
Fig. 4. Hypopigmented spots on the trunk

Пациенту неоднократно была проведена лазерная деструкция элементов (на аппарате DEKA Smartxide DOT) на лице (рис. 6, 7), кистях и стопах.

Рекомендовано дообследование: консультация смежных специалистов — офтальмолога и невролога, МРТ головного мозга, КТ грудной клетки, ЭКГ и Эхо-КГ.

Обсуждение

Представленный клинический случай интересен яркими дерматологическими проявлениями в сочетании



Рис. 5. Гипопигментированные пятна на левой верхней конечности
Fig. 5. Hypopigmented spots on the left upper limb

с поражением внутренних органов. В статье представлены фотографии результатов лечения ангиофибром на лице у молодого человека. С помощью лазерной деструкции элементов мы добились хорошего косметического результата, что, в свою очередь, способствует лучшей социально-психологической адаптации пациента.

Заключение

Болезнь Бурневилля — Прингла является редким генетически обусловленным заболеванием. При рассмотрении схожих клинических случаев, представленных в литературе, обращает на себя внимание тот факт, что часто диагноз «туберозный склероз» выставляется уже в зрелом возрасте, что может свидетельствовать о недостаточной осведомленности практикующих врачей о данной патологии [1, 2, 12]. Так как кожные проявления наблюдаются почти у 100% больных и часто являются презентирующими признаками, лидирующая роль



Рис. 6. Результаты лечения: лазерная деструкция образований (анфас)
Fig. 6. Treatment results: laser destruction of formations (full face)



Рис. 7. Результаты лечения: лазерная деструкция образований (профиль)
Fig. 7. Treatment results: laser destruction of formations (profile)

в диагностике ТС принадлежит дерматологам. Пациенты с этим диагнозом должны регулярно наблюдаться врачами различных специальностей в связи с полисистемным характером заболевания. ■

Литература/References

1. Монахов К.Н., Романова О.Л., Амелина П.О., Молодых К.Ю., Астахов Ю.С., Нечипоренко П.А., и др. Туберозный склероз. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(5):82–88 [Monahov KN, Romanova OL, Amelina PO, Molodykh KYu, Astahov YuS, Nechiporenko PA, et al. Tuberous Sclerosis. Vestnik dermatologii i venerologii. 2017;(5):82–88 (In Russ.)]
doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-82-88

2. Романенко К.В., Романенко В.Н., Налетов С.В., Ермилова Н.В., Кондратюк Н.Б., Мухина Е.В. Комплекс туберозного склероза (болезнь Бурневилля-Прингла). Архив клинической и экспериментальной медицины 2020;(3):289–295. [Romanenko KV, Romanenko VN, Naletov SV, Ermilova NV, Kondratjuk NB, Muhina EV. Kompleks tuberoznogo skleroza (bolezn' Burnevillja-Pringla). Archive klinicheskoi i jeksperimental'noj mediciny 2020;(3):289–295 (In Russ.)]

3. Седова Т.Г., Елькин В.Д., Коберник М.Ю., Жукова А.А. Туберозный склероз: обзор литературы и описание клинического случая (ретроспективный анализ 15-летнего наблюдения). Клиническая дерматология и венерология. 2021;20(1):136–144 [Sedova TG, El'kin VD, Kobernik MJ, Zhukova AA. Tuberos sclerosi: literature review and clinical case description (retrospective analysis of 15-year follow-up). Russian journal of clinical dermatology and Venereology. 2021;20(1):136–144 (In Russ.)]
doi: 10.17116/klinderma202120011136
4. Randle SC. Tuberos sclerosi complex: A Review. *Pediatr Ann.* 2017;46(4):166–171. doi: 10.3928/19382359-20170320-01
5. Троицкая Л.А., Малахова Н.Е., Родионова А.А. Профиль психического развития у детей с туберозным склерозом. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2019;(3):78–85 [Troickaja LA, Malahova NE, Rodionova AA. Profil' psihicheskogo razvitija u detej s tuberozным sklerozom. Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M.Behtereva. 2019;(3):78–85 (In Russ.)]
doi: 10.31363/2313-7053-2019-3-78-85
6. Tuberos sclerosi complex: genes, clinical features, and therapeutics. David J. Kwiatkowski, Vicky Hoiets Whittemore, and Elizabeth A, editors. Weinheim: Wiley-Blackwell; 2010. 211. P. 432.
doi: 10.1002/9783527630073 ISBN: 9783527322015
7. Хэбиф Т.П. Кожные болезни: Диагностика и лечение. 4. М.: МЕДпресс-информ; 2016. С. 622–625 [Habif TP Skin Disease Diagnosis and Treatment. 4. Moscow: MEDpress-inform; 2016. P. 622–625 (In Russ.)] ISBN: 978-5-00030-287-3
8. Горланов И.А., Леина Л.М., Милявская И.Р., Заславский Д.В. Болезни кожи новорожденных и грудных детей. М.: Издательство Фолиант; 2016. С. 156–158. [Gorlanov IA, Leina LM, Milyavskaya IR, Zaslavsky DV. Diseases of the skin of newborns and infants. Moscow: Foliant Publishing House; 2016. P. 156–158 (In Russ.)]
9. Northrup H, Krueger DA Tuberos sclerosi complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberos sclerosi complex consensus conference. *Pediatr Neurol.* 2013;49(4):243–254.
doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001
10. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, et al. Tuberos sclerosi complex: review based on new diagnostic criteria. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2018;93(3):323–331. doi: 10.1590/abd1806-4841.20186972.
11. Манчини А.Дж., Кровчук Д.П. Детская дерматология. Справочник. 2. М.: Практическая медицина; 2018. С. 471–476. [Mancini AJ, Krowchuk DP. Pediatric dermatology. a quick reference guide. 2. Moscow: Prakticheskaja medicina; 2018. P. 471–476 (In Russ.)] ISBN: 978-598811-501-4
12. Куклин И.А., Кениксфест Ю.В., Волкова Н.В., Толстая А.И., Бочкарев Ю.М., Глазкова Л.К., и др. Болезнь Прингла — Бурневилля: диагностика на стыке дисциплин. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2010;4(4):55–62 [Kuklin IA, Kenixfest UV, Volkova NV, Tolstaja AI, Bochkarev JuM, Glazkova LK, et al. Bolezn Pringla — Burnevillya: diagnostika na styke distsiplin. Sovremennyye problemy dermatovenerologii. immunologii i vrachebnoy kosmetologii. 2010;4(4):55–62 (In Russ.)]

Участие авторов: разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных — Т.Н. Варенова, Д.И. Акутина; обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение на представление рукописи — В.А. Гошадзе, О.Н. Померанцев.

Authors' participation: concept and design development, data analysis and interpretation — Tatyana N. Varenova, Daria I. Akutina, justification of the manuscript, verification of critical intellectual content, final approval for the submission of the manuscript — Venera A. Goshadze, Oleg N. Pomerantsev.

Информация об авторах

***Татьяна Николаевна Варенова** — врач-дерматовенеролог; адрес: Россия, 603950, г. Нижний Новгород, улица Ковалихинская, д. 49г; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5307-3885>; e-mail: tnvarenova@mail.ru
Венера Автандиловна Гошадзе — врач-дерматовенеролог; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2025-1782>; e-mail: goshadze.v@mail.ru
Дарья Игоревна Акутина — врач-дерматовенеролог; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7117-5743>; e-mail: litwinckow.nikita@yandex.ru
Олег Николаевич Померанцев — к.м.н.; e-mail: skin-netoleg@mail.ru

Information about the authors

***Tatyana N. Varenova** — dermatovenerologist; address: 49g Kovalikhinskaya street, 603950, Nizhny Novgorod, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5307-3885>; e-mail: tnvarenova@mail.ru
Venera A. Goshadze — dermatovenerologist; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2025-1782>; e-mail: goshadze.v@mail.ru
Daria I. Akutina — dermatovenerologist; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7117-5743>; e-mail: litwinckow.nikita@yandex.ru
Oleg N. Pomerantsev — MD, Cand. Sci. (Med.); e-mail: skin-netoleg@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 21.04.2021
Принята к публикации: 15.05.2021
Дата публикации: 15.06.2021

Submitted: 21.04.2021
Accepted: 15.05.2021
Published: 15.06.2021