

— КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА —

УДК 616.127-004

DOI 10.25587/SVFU.2022.29.4.013

*С.Н. Алексеева, В.Б. Егорова, С.Ю. Артамонова, Я.А. Мунхалова,
П.В. Павлова, А.Н. Сергеева*

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА У НОВОРОЖДЕННОГО

Аннотация. Туберозный склероз (ТС) является генетически детерминированным орфанным заболеванием, имеет прогрессирующее течение и приводит к необратимым морфологическим изменениям в различных органах и системах за счет формирования множественных доброкачественных опухолей (гамартом). Несмотря на то что гамартмы имеют доброкачественную природу, постепенно увеличиваясь в размерах, они нарушают функции органов, что приводит к развитию жизнеугрожающих состояний, инвалидизации и сокращению жизни. Для новорожденных и детей грудного возраста наиболее характерны поражения головного мозга и сердца.

АЛЕКСЕЕВА Саргылана Николаевна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии и детской хирургии МИ СВФУ, sargylanao@mail.ru. 89644228909.

ALEKSEEVA Sargylana Nikolaevna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, sargylanao@mail.ru. +79644228909.

ЕГОРОВА Вера Борисовна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии и детской хирургии МИ СВФУ, veraborisovna@yandex.ru. 89141019033.

EGOROVA Vera Borisovna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, veraborisovna@yandex.ru. +79141019033.

АРТАМОНОВА Саргылана Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней МИ СВФУ, sarartam@mail.ru. 89246635471.

ARTAMONOVA Sargylana Yuryevna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, sarartam@mail.ru. +79246635471.

МУНХАЛОВА Яна Афанасьевна – к.м.н., доцент, зав. кафедрой педиатрии и детской хирургии МИ СВФУ, tokmacheva@mail.ru 89142707107.

MUNKHALOVA Yana Afanasievna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head. Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, tokmacheva@mail.ru. +79142707107.

ПАВЛОВА Парасковья Витальевна – врач-неонатолог, реаниматолог ОАРИТН «ГАУ РС(Я) РБ № 1-НЦМ».

PAVLOVA Paraskovya Vitalievna – neonatologist, resuscitator, Sakha Republic (Yakutia) Hospital No. 1 – National Center of Medicine.

СЕРГЕЕВА Алена Николаевна – врач-неонатолог, реаниматолог ОАРИТН «ГАУ РС(Я) РБ № 1-НЦМ».

SERGEEVA Alena Nikolaevna – neonatologist, resuscitator, Sakha Republic (Yakutia) Hospital No. 1 – National Center of Medicine.

Частота tuberous sclerosis среди новорожденных варьирует от 1:6000 до 1:10000, наследуется по аутосомно-доминантному типу. Полисистемный характер нарушений предполагает разнообразную клиническую картину ТС, которая значительно варьирует в зависимости от возраста к началу дебюта, тяжести, темпов прогрессирования. В настоящее время в клинике ТС выделяют основные (большие, первичные) и дополнительные (малые, вторичные) признаки. К основным признакам относят судорожные пароксизмы, поражение кожных покровов, нарушение интеллекта, наличие опухолевидных образований в различных органах.

В данной статье представлен клинический случай tuberous sclerosis у новорожденного, данные его анамнеза, диагностики, клиники и исхода. Приведенный клинический случай tuberous sclerosis позволяет акцентировать внимание врачей ультразвуковой диагностики, педиатров, неонатологов, реаниматологов отделений анестезиологии и реанимации новорожденных на особенностях диагностики, клиники, и лечения данной патологии.

Ключевые слова: новорожденный, орфанные заболевания, tuberous sclerosis, факоматоз, гены TSC1 и TSC2, гамартома, рабдомиома.

*S.N. Alekseeva, V.B. Egorova, S.Yu. Artamonova, Ya.A. Munkhalova,
P.V. Pavlova, A.N. Sergeeva*

A CLINICAL CASE OF CONGENITAL TUBEROUS SCLEROSIS IN A NEWBORN

Abstract. Tuberous sclerosis (TS) is a genetically determined orphan disease that has a progressive course and leads to irreversible morphological changes in various organs and systems due to the formation of multiple benign tumors (hamartomas). Despite the fact that hamartomas are of a benign nature, gradually increasing in size, they disrupt the functions of organs, which leads to the development of life-threatening conditions, disability and shortening of life. For newborns and infants, lesions of the brain and heart are most characteristic.

The frequency of tuberous sclerosis among newborns varies from 1:6,000 to 1:10,000 and is inherited in an autosomal dominant manner. The polysystemic nature of disorders suggests a diverse clinical picture of TS, which varies significantly depending on the age at the onset of the onset, severity, and rate of progression. Currently, in the TS clinic, the main (large, primary) and additional (small, secondary) signs are distinguished. The main signs include convulsive paroxysms, damage to the skin, impaired intelligence, the presence of tumor-like formations in various organs.

This article presents a clinical case of tuberous sclerosis in a newborn, the data of his anamnesis, diagnosis, clinic and outcome. This clinical case of tuberous sclerosis allows us to focus the attention of ultrasound diagnosticians, pediatricians, neonatologists, resuscitators of neonatal intensive care unit on the features of diagnosis, clinic, and treatment of this pathology.

Keywords: newborn, orphan diseases, tuberous sclerosis, phakomatosis, TSC1 and TSC2 genes, hamartoma, rhabdomyoma.

Введение.

Туберозный склероз (болезнь Буренвилля) – это генетически детерминированное заболевание из группы факоматозов с широким спектром клинических проявлений, сопровождающееся развитием множественных доброкачественных опухолей (гемартром) в различных органах, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки, печень, легкие, желудочно-кишечный тракт, эндокринную и костную систему [1].

Болезнь была впервые описана Frederich von Recklinghausen в 1862 г. В 1880 г. французский врач D. Bourneville детализировал выявляемые патологические изменения, развивающиеся в головном мозге, и впервые применил термин «туберозный склероз церебральных волокон». ТС наследуется по аутосомно-доминантному типу, отличается варьирующей экспрессивностью и неполной пенетрантностью. Развитие болезни определяет сцепление с локусами 9q34 (первого типа — TSC1), 11q14-11q23 и 16p13.3 (второго типа — TSC2). Имеются данные о наличии мутации гена на 12-й хромосоме [1, 2, 3].

Манифестные формы ТС отличают выраженный полиморфизм и возраст-зависимый дебют. Единым гистологическим субстратом всех новообразований при ТС являются гамартомы (от греч. «hamarta» – ошибка) — опухоли из незрелой эмбриональной ткани, задержавшиеся в своей дифференцировке по сравнению с окружающими тканями, развивающиеся из избыточно непропорционально развитых тканевых комплексов. Наиболее ярко выраженными симптомами ТС и клинически легко определяемыми являются кожные изменения, которые встречаются в 100 % случаев, а также поражение центральной нервной системы [3].

Известно, что при туберозном склерозе характерные поражения головного мозга представлены туберсами, которые располагаются в извилинах церебральных гемисфер, и присутствуют обычно также в субэпендимальном регионе, где и подвергаются кальцификации с последующим проецированием в полость желудочков (вид «тающих свечей») [6].

Поражение сердца при ТС проявляется развитием рабдомиом, которые служат первым клиническим признаком заболевания. Рабдомиомы могут быть множественными или в виде одного узла, имеют неправильную форму и всегда четко отделены от окружающих тканей. Размеры могут варьировать от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров [5]. Опухоль никогда не малигнизирует и не метастазирует [4]. Но некоторые рабдомиомы могут вызывать тяжелые формы нарушения ритма и нарушения гемодинамики из-за внутрисердечной обструкции или деформации проводящей системы сердца [2]. Ультразвуковое исследование позволяет выявить опухоль сердца у плода, начиная с 21-й недели гестации. Во всех случаях внутриутробной диагностики опухоли у новорожденного должен быть исключен ТС даже при отсутствии семейного анамнеза [7].

Целью данной работы является представление клинического случая туберозного склероза у новорожденного, родившегося в Перинатальном центре ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – НЦМ».

Материалы и методы исследования.

Проведен про- и ретроспективный анализ медицинской карты стационарного больного, находившегося в отделении новорожденных и в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОАРИТн) Перинатального центра ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – НЦМ».

В отделении проведено полное углубленное обследование: лабораторные (общий анализ крови и мочи, кислотно-основное состояние, биохимический анализ крови, ПЦР крови, ИФА крови) и инструментальные исследования (рентгенограмма органов грудной клетки, компьютерная томография средостения, нейросонография, УЗИ внутренних органов, почек, вилочковой железы, ЭКГ, ЭХО-КГ). Ребенок был осмотрен узкими специалистами: кардиологом, офтальмологом, хирургом, кардиохирургом, неврологом.

Результаты и обсуждение.

Новорожденный Р., родился от женщины 30 лет, по национальности эвенка. Заболевания матери: вегетососудистая дистония по гипотоническому типу, хронический гастрит, железодефицитная анемия 1 степени, эрозия шейки матки. Гемотрансфузий, травм, операций не было. Вредных привычек нет. Перенесенные ранее заболевания: ОРВИ, ветряная оспа, корь, краснуха. Аллергологический анамнез не отягощен. Замужем, брак зарегистрирован. Мужу 33 года, по национальности саха, здоров, работает фенольщиком.

Ребенок от 4 беременности. В первой половине беременности наблюдался токсикоз средней степени тяжести до срока 12 недель. Лечение проходила в дневном стационаре и гинекологическом отделении ЦРБ. Во второй половине беременности перенесла ОРВИ на сроке беременности 28 недель, без повышения температуры тела.

На 33 неделе беременности во время планового третьего скринингового ультразвукового исследования у плода был обнаружен врожденный порок сердца: дефект межжелудочковой перегородки, образование в сердце плода. Женщина была направлена на дообследование

в Перинатальный центр ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 –НЦМ», где было проведено повторное пренатальное УЗИ сердца плода на 36 неделе и было получено заключение: образование в полости левого предсердия и левого желудочка с обструкцией левого АВ-кольца и выходного отдела левого желудочка, по-видимому миксомы; регургитация на трикуспидальном клапане 2-3 степени; расширение ствола легочной артерии. Не исключались клапанный стеноз легочной артерии и расширение аортального протока.

Ребенок родился от 3-х самопроизвольных родов на 38-й неделе гестации, в головном предлежании. По физическим параметрам ребенок соответствовал сроку гестации, вес при рождении – 3325 г, рост – 50 см, окружность головы – 35 см, окружность грудной клетки – 34 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов.

Состояние после рождения тяжелое за счет основного заболевания. На лице отмечались внутрикожные кровоизлияния, при ausкультации выслушивался грубый систоло-диастолический шум во всех отделах сердца. Был выставлен предварительный диагноз: врожденный порок развития. Образования в полости сердца. Миксома с обструкцией выходного отдела левого желудочка. Открытый артериальный проток. Пропалс трикуспидального клапана 3 степени. Недостаточность аортального клапана 2 степени. Дефект межпредсердной перегородки вторичный. Открытое овальное окно. Легочная гипертензия 2-3 степени. Респираторный дистресс-синдром. Дыхательная недостаточность 0-1 степени. Тимомегалия 2 степени.

Ребенок из родильного зала был переведен в отделение новорожденных в палату интенсивной терапии. Питание молочной смесью. Установлен пупочный катетер, с первых суток получал инфузионную терапию, оксигенотерапию, мониторинг жизненно важных показателей. Созван консилиум для дальнейшего решения тактики ведения и о сроках перевода на оперативное лечение. Был рекомендован перевод в отделение сердечно-сосудистой хирургии по готовности расходных материалов и операционной бригады.

Была проведена телефонная консультация с заведующей кардиохирургическим отделением Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии г. Хабаровска: в условиях отделения сердечно-сосудистой хирургии оперативное лечение невозможно из-за тотального роста рабдомиомы в полости правого желудочка, с обструкцией левого желудочка, вероятным отсутствием клапанного аппарата левого желудочка, что несовместимо с жизнью. Дополнительно рекомендован вазопростан с целью сохранения открытого аортального протока.

На фоне проводимой терапии: оксигенотерапии, инфузионной терапии, положительная динамика отсутствует. На третьи сутки ребенок поступает в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных. При поступлении состояние тяжелое, общий цианоз, частота сердечных сокращений 143 – 180 ударов в минуту, одышка до 73 – 90 в минуту, мочеиспускание через мочевого катетер. Ребенка переводят на искусственную вентиляцию легких. Питание через зонд, расчет объема молочной смеси по физиологической потребности.

Получал лечение: кордарон 5 мг/кг, инфузионная терапия из расчета 50 мл/кг/сутки, дицинон 0,3 мл внутривенно каждые 6 часов, лазикс 1 мг/кг/сутки внутривенно.

По данным проведенных исследований, общий анализ крови, биохимический анализ крови в пределах нормы. Кислотно-основное состояние крови – определяется нарастающий метаболический ацидоз.

На рентгенограмме грудной клетки на 3-ьи сутки определяется умеренная гиповентиляция легких, легочная гипертензия, врожденный порок сердца.

Данные ЭКГ: признаки гипертрофии левого предсердия, правого желудочка. Синдром предвозбуждения желудочков (WPW).

ЭХО-КГ в динамике: множественные образования в левых отделах сердца, с обтурацией левого АВ-отверстия. Створка митрального клапана не визуализируются. Гипоплазия левого желудочка. Большой функционирующий артериальный проток (0,5 см) заполняющий дугу аорты ретроградно. Значительное расширение правых отделов сердца, левого предсердия, ствола

легочной артерии. Гипертрофия миокарда правого желудочка. Недостаточность трикуспидального клапана 3 степени, аортального клапана 2 степени, левого АВ отверстия 2 степени, недостаточность легочного клапана 1 степени. Легочная гипертензия 2 – 3 степени. Дефект межпредсердной перегородки вторичный 0,6-0,7см. Открытое овальное окно. Фракция выброса 70 %.

Данные компьютерной томографии: образование левого предсердия и левого желудочка, возможно рабдомиосаркома. Дефект межпредсердной перегородки. Расширение правого предсердия, правого желудочка, левого предсердия. Открытый артериальный проток.

По данным НСГ, умеренная гиперэхогенность перивентрикулярной зоны.

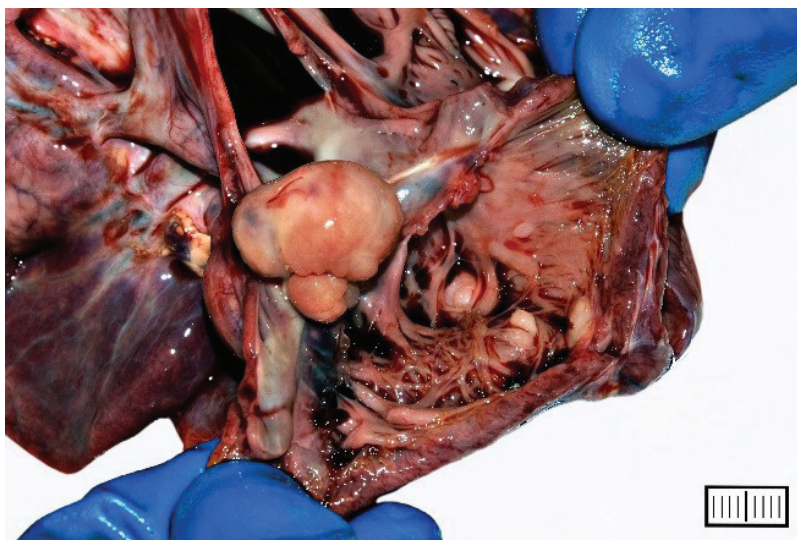
После полного обследования ребенка был выставлен заключительный клинический диагноз: Основной: I. Врожденный порок сердца. Открытый артериальный проток. Открытое овальное окно. Образование левого предсердия и левого желудочка, возможно рабдомиосаркома. II. Перинатальное поражение ЦНС средней степени тяжести. Осложнения: Дыхательная недостаточность III степени.

На 4-ые сутки у ребенка по монитору отмечается асистолия. Начаты реанимационные мероприятия: аппаратное искусственное вентилиция легких, в/в атропин 0,3 мл № 3, в/в адреналин 0,3 мл № 3. Реанимационные мероприятия без эффекта, через 30 минут констатирована биологическая смерть. На вскрытии у ребенка обнаружилось множественная рабдомиома сердца, субэпидимарные узлы головного мозга. Выставлен патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание: (Q 85.1) I. Туберозный склероз (Болезнь Бурневилля): Множественная рабдомиома сердца (рис. 1). Субэпидимарные узлы головного мозга (рис. 2). Множественные пигментные пятна на коже. (Q 23.8) II. Врожденный порок сердца: вторичная гипоплазия створок митрального клапана. Открытый артериальный проток.

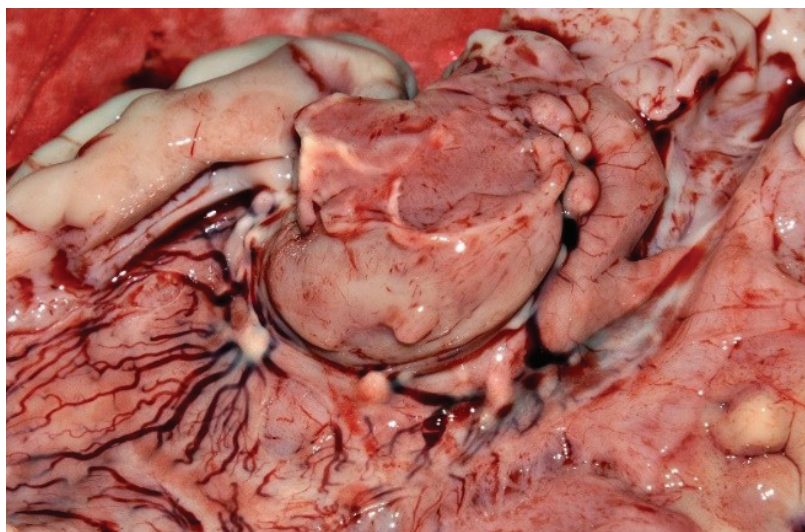
Осложнения основного заболевания: (P 29.0) Сердечная недостаточность. Асцит. Гидропическая дистрофия печени. Очаговый тубулонекроз. Операция: ИВЛ (2 суток).

Сопутствующие заболевания: Открытое овальное окно.



сердце 122д - 2017

Рис. 1. Рабдомиомы в полости сердца



левое полушарие ГМ 122д - 2017

Рис. 2. Узлы в головном мозге

Гистологические препараты образований сердца и головного мозга представлены на рис. 3 и 4.

Образование имеет ячеистое строение, с характерными паукообразными большими клетками, с центрально расположенным ядром, с большим ядрышком, между ними имеются тонкие коллагеновые волокна с пучками мелких сосудов. Заключение: Рабдомиома.

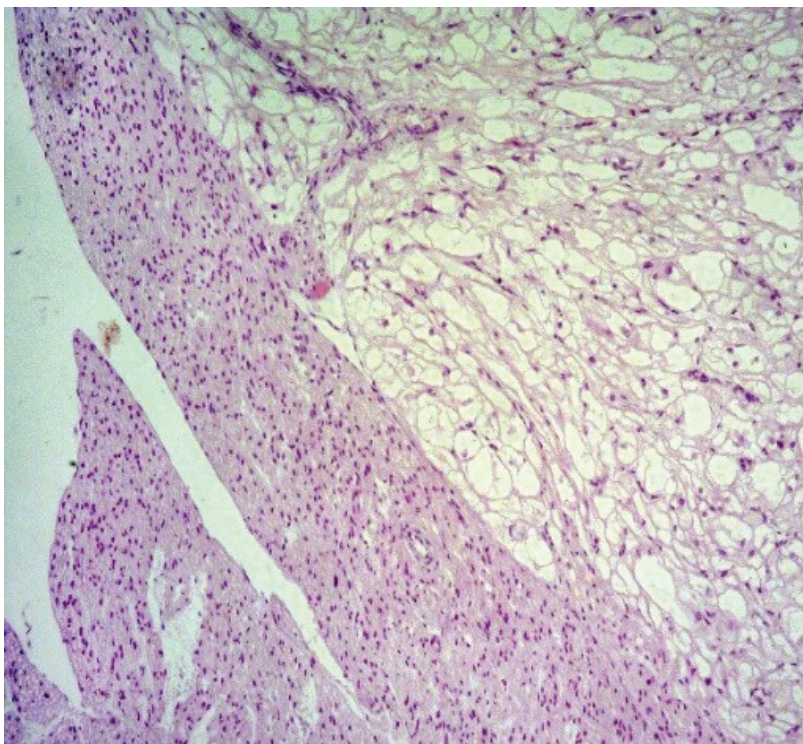


Рис. 3. Фрагмент опухоли миокарда

Крупные атипичные клетки при туберозном склерозе в виде астроцитов, аномальных нейронов, гигантских клеток, клеток глии и мелкими кальцинатами.

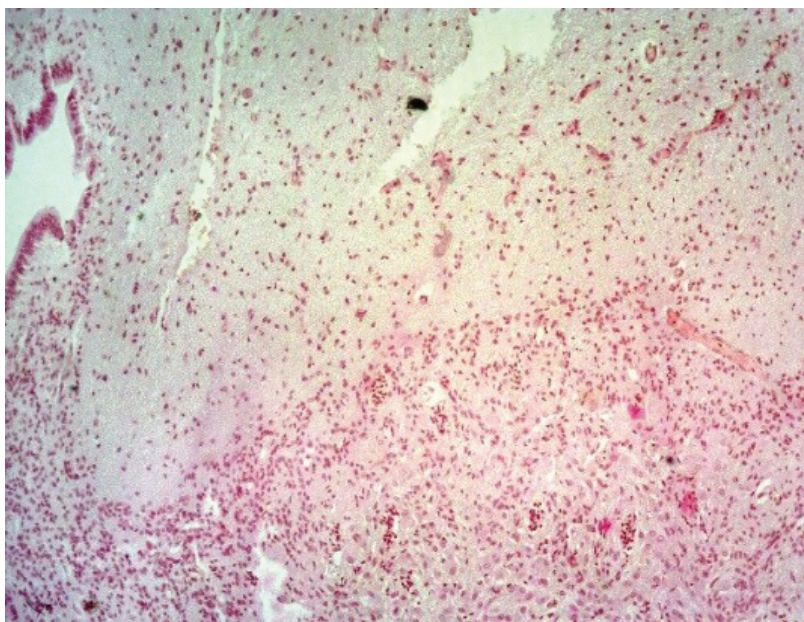


Рис. 4. Микропрепарат головного мозга

Заключение.

Учитывая разнообразие клинических проявлений туберозного склероза, врачи практически всех специальностей должны наблюдать за пациентами в течение их жизни. Важное значение имеет информированность специалистов о характере и особенностях течения данного заболевания.

Особенностью представленного клинического случая является пренатальная диагностика данного заболевания. Диагноз туберозный склероз был заподозрен на основании планового ультразвукового исследования во время беременности, который в дальнейшем подтвердился у новорожденного. Однако, несмотря на своевременную диагностику, тяжесть заболевания привела к ранней неонатальной смерти ребенка.

Литература

1. Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению туберозного склероза у детей, 2013. – 54 с.
2. Наumenко Е.И., Ануфриева В.Г., Гришуткина И.А. Опухоль сердца у новорожденного как маркер туберозного склероза: клинический случай / Педиатрическая фармакология, 2020. – Т. 17. – № 2. – С. 148-151
3. Прохоренков В.И., Прохоренкова А.С., Гузей Т.Н., Гасич Н.А., Боброва Л.В., Гузей Н.М., Бекузаров С.С., Орлова Н.М. Клинический случай тяжелой формы семейного туберозного склероза / Клиническая дерматология и венерология, 2014. – № 3. – С. 21-27
4. Хмелевская И.Г., Бец О.Г., Матвиенко Е.В., Архипова А.Г. Спонтанный регресс рабдомиомы сердца в неонатальном периоде / Трудный пациент, 2021. – Т. 3. – № 19. – С. 11-14.
5. 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. – С. 49-63

6. Шелковский В.И., Студеникин В.М., Маслова О.И. Туберозный склероз: особенности клинических проявлений, диагностики и терапии у детей / Вопросы современной педиатрии, 2003. – т. 2. – № 6. – С. 46-52)

7. Gomez, M.R. History of Tuberous Sclerosis Complex // Tuberous Sclerosis/Ed. By M. Gomes, J. Sampson, V. Whittemore. – New York; Oxford: Oxford University Press, 1999. – P. 3-9.

References

1. Dorofeeva M.YU., Belousova E.D., Pivovarova A.M. Federal'nye klinicheskie rekomendacii (protokoly) po diagnostike i lecheniyu tuberoznogo skleroza u detej, 2013. – 54 s.

2. Naumenko E.I., Anufrieva V.G., Grishutkina I.A. Opuhol' serdca u novorozhdenного kak marker tuberoznogo skleroza: klinicheskij sluchaj / Pediatricheskaya farmakologiya, 2020. – Т. 17. – № 2. – С. 148-151

3. Prohorenkov V.I., Prohorenkova A.S., Guzej T.N., Gasich N.A., Bobrova L.V., Guzej N.M., Bekuzarov S.S., Orlova N.M. Klinicheskij sluchaj tyazhelej formy semejnogo tuberoznogo skleroza / Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya, 2014. – № 3. – С. 21-27

4. Hmelevskaya I.G., Bec O.G., Matvienko E.V., Arhipova A.G. Spontannyj regress rabdomiomy serdca v neonatal'nom periode / Trudnyj pacient, 2021. – Т. 3. – № 19. – С. 11-14.

5. Cherdanceva S.YU., Cherdanceva YU.E., Kanajlova O.P., Svishcheva M.E. Tuberoznyj skleroz u detej v praktike vracha ul'trazvukovoj diagnostiki: obzor literatury s sobstvennymi klinicheskimi nablyudenyami / Radiologiya – praktika, 2022. – № 2. – С. 49-63

6. Shelkovskij V.I., Studenikin V.M., Maslova O.I. Tuberoznyj skleroz: osobennosti klinicheskikh proyavlenij, diagnostiki i terapii u detej / Voprosy sovremennoj pediatrii, 2003. – т. 2. – № 6. – С. 46-52)

7. Gomez, M.R. History of Tuberous Sclerosis Complex // Tuberous Sclerosis/Ed. By M. Gomes, J. Sampson, V. Whittemore. – New York; Oxford: Oxford University Press, 1999. – R. 3-9.