

## О. К. Яковенко, Р. Б. Сидор, О. В. Соловей, Т. М. Галькевич, І. В. Корнієвич ВИПАДОК ЛІМФАНГІОЛЕЙОМІОМАЗУ, АСОЦІЙОВАНОГО З КОМПЛЕКСОМ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗУ

Волинська обласна клінічна лікарня

### СЛУЧАЙ ЛИМФАНГІОЛЕЙОМІОМАЗУ, АСОЦІЙОВАНОГО З КОМПЛЕКСОМ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗУ

О. К. Яковенко, Р. Б. Сидор, О. В. Соловей, Т. Н. Галькевич,  
І. В. Корнієвич  
Резюме

Лімфангіолейоміоматоз (ЛАМ) — рідке захворювання легких, поразяє жінку, як правило, дітородного віку. ЛАМ характеризується прогресуючим інфільтративним ростом гладком'язово-подібних клітин (ЛАМ-клітини), які призводять до кістозної деструкції легеневої паренхіми, обструкції повітропровідних шляхів, кровоносних і лімфатичних судин [1].

Приблизно в 15 % випадків ЛАМ асоційований з комплексом туберозного склерозу (КТС) — системною спадковою дисплазією, обумовленою порушенням закладки ектодермального зародкового листка, яка характеризується комбінованим опухольовидним ураженням шкіри, головного мозку, очних яблук, серця, нирок і очей і асоціюється з серйозною розумовою відсталістю, епілепсією і аутизмом.

В статті представлені коротка характеристика, критерії діагностики КТС і ЛАМ, а також описаний клінічний випадок асоціації цих захворювань.

**Ключові слова:** комплекс туберозного склерозу, лімфангіолейоміоматоз.

Укр. пульмонол. журнал. 2018, № 3, С. 69–72.

Яковенко Олег Костянтинович  
Волинська обласна клінічна лікарня  
Завідувач відділення пульмонології  
Канд. мед. наук  
м Луцьк, пр. Грушевського, 21, volyn\_pulmo@ukr.net

### THE CASE OF LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSIS, ASSOCIATED WITH TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX

O. K. Yakovenko, R. B. Sydor, O. V. Solovey, T. N. Galkevych,  
I. V. Kornievych  
Abstract

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) — is a rare lung disease, affecting mainly women of child-bearing age. LAM is characterized by progressive infiltrative growth of smooth-muscle-like cells (LAM-cells), leading to cystic destruction of lung parenchyma, and airways, blood and lymphatic vessels obstruction.

In about 15 % of all cases LAM is associated with tuberous sclerosis complex (TSC) — a hereditary systemic dysplasia, caused by compromised development of ectodermal germ layer, leading to combined skin tuberous growths and brain, eye, heart, kidney and lung lesions.

The report presents brief characteristics, diagnosis criteria of TSC and LAM, as well as the clinical case of association of these two conditions.

**Key words:** tuberous sclerosis complex, lymphangioleiomyomatosis.

Ukr. Pulmonol. J. 2018; 3: 69–72.

Oleh K. Yakovenko  
Volyn regional clinical hospital  
Chief of pulmonology dpt.  
MD, PhD  
Lutsk, 21, Grushevsky ave., volyn\_pulmo@ukr.net

Лімфангіолейоміоматоз (ЛАМ) — рідкісне захворювання легень, що вражає жінку, як правило, дітородного віку. ЛАМ характеризується прогресуючим інфільтративним ростом гладком'язово-подібних клітин (ЛАМ-клітини), які призводять до кістозної деструкції легеневої паренхіми, обструкції повітропровідних шляхів, кровоносних і лімфатичних судин [1].

У більшості випадків ЛАМ спостерігається у жінок дітородного віку, загострюється під час вагітності і часто проявляється після призначення естрогенів [2]. Поширеність легеневого ЛАМ оцінюється на рівні 1–5 на 1000000 жінок [3].

Розрізняють дві основні форми захворювання: ЛАМ, асоційований з комплексом туберозного склерозу (КТС), і спорадичний ЛАМ. КТС — аутосомно-домінантний синдром, який зустрічається в середньому у 1 з 6000 новонароджених і спостерігається приблизно у 1,5 млн осіб в світі. Цей синдром характеризується гамартотозним ураженням головного мозку, нирок, шкіри і очей і асоціюється з серйозною розумовою відсталістю,

епілепсією і аутизмом. Частота ЛАМ серед жінок з КТС становить від 26 до 39 %, а КТС діагностують у 14,8 % пацієнтів з ЛАМ [3, 4]. Приблизно 85 % випадків ЛАМ є спорадичними [5].

Спорадичний ЛАМ протікає, як правило, важче і швидше призводить до формування легеневої недостатності та інвалідизації. У зв'язку з цим при верифікації ЛАМ принципово важливо своєчасно виявити наявний у пацієнта КТС, оскільки це має прогностичне значення і визначає тактику ведення пацієнта.

КТС, або хвороба Бурневілья-Прінгла, — системна спадкова дисплазія, обумовлена порушенням закладки ектодермального зародкового листка, яка характеризується комбінованим пухлиноподібним ураженням шкіри, головного мозку, очних яблук, серця, нирок і легень [6]. КТС — аутосомно-домінантне захворювання з неповною пенетрантністю, обумовлене різними мутаціями генів TSC1 і / або TSC2 (Tuberous Sclerosis Complex). Відповідно до існуючої на сьогоднішній день класифікації спадкових дисплазій КТС відноситься до факоматозів (phakos — від грец. сочевиця, родима пляма) — нейроектодермальних захворювань, що включає крім КТС такі рідкісні нозологічні форми, як нейрофіброматоз, синдром Стерджа–Вебера і хвороба Гіппеля–Ліндау [7].

© Яковенко О. К., Сидор Р. Б., Соловей О. В., Галькевич Т. М.,  
Корнієвич І. В., 2018

www.search.crossref.org

DOI: 10.31215/2306-4927-2018-101-3-69-72

КТС верифікується відповідно до критеріїв діагностики цього захворювання, які поділяються на «великі» і «малі» [8].

До великих критеріїв діагнозу КТС відносяться: ангіофіброматоз обличчя (щоки, спинка носа); піднігтьові фіброми; три плями гіпопигментації і більше, поліоз; ділянки у вигляді шагрєневих бляшок; множинні гамартонні вузлики на сітківці; горбки в корі великих півкуль; субепендимальні вузлики; субепендимальна гігантоклітинна астроцитоматоз; рабдоміома серця; ниркові ангіоміоліптоми або ЛАМ.

Серед малих діагностичних критеріїв КТС можна назвати множинні ямки на емалі зубів; гамартонні поліпи прямої кишки; кісткові кісти; фіброматоз ясен; нениркові гамартоми; ахроматичні плями на сітківці; шкірні прояви у вигляді конфетті (дрібні круглі плями); множинні кісти нирок; міграція білої речовини мозку у вигляді ліній промену.

Діагноз КТС вважається незаперечним при наявності 2 великих критеріїв або 1 великого і 2 малих. Ймовірний діагноз ставиться при наявності 1 великого і 1 малого критерію. Діагноз КТС вважається сумнівним при наявності 1 великого критерію.

На відміну від ЛАМ, яким страждають переважно жінки, КТС зустрічається з однаковою частотою у осіб обох статей. Поширеність КТС значно вище, ніж поширеність ЛАМ [8]. Приблизно 1/3 дорослих пацієнтів з КТС мають рентгенологічні ознаки ЛАМ [9].

Діагностичні критерії ЛАМ визначені в керівництві Європейського респіраторного товариства з діагностики та ведення ЛАМ [10]. Діагноз за ступенем достовірності позначається як достовірний, ймовірний (близький до певного) і можливий. Достовірний діагноз ЛАМ може бути встановлений без застосування біопсії легень у випадках, якщо присутні будь-які з наступних екстрапульмональних проявів хвороби: ангіоміоліптома, грудний або черевний випіт, лімфангіолейоміома або гістологічно доведене ураження лімфатичних вузлів, достовірний або ймовірний діагноз КТС. Комп'ютерна томографія (КТ) рекомендована в якості основного діагностичного методу. Діагноз ЛАМ вважається ймовірним, якщо характерні (типові) КТ-симптоми поєднуються з сумісними (що не суперечать діагнозу) клінічними даними, або коли сумісні КТ-ознаки присутні у хворих з ангіоміоліптомою або хільозним випотом. До характерних КТ-ознак належать множинні (більше ніж 10) тонкостінні круглі повітряні кісти при відсутності інших значних змін в паренхімі. Коли присутня мала кількість типових кіст (більше 2, але менш 10), КТ-ознаки вважаються сумісними з ЛАМ. Діагноз ЛАМ вважається можливим, якщо при наявності характерних і сумісних КТ-ознак відсутні відповідні клінічні дані.

#### Клінічний випадок

Хвора М., 38 років, поступила в пульмонологічне відділення Волинської обласної клінічної лікарні зі скаргами на задишку при незначному фізичному навантаженні, схуднення, загальну слабкість, висипання на шкірі обличчя, збільшення розмірів живота.

Захворювання почалося з висипань на шкірі обличчя в дитячому віці (з 4 років). Постійно спостерігалася у нефролога з приводу полікістозу нирок. У інших спеціалістів не обстежилася, ніяких лікувальних препаратів не приймала. 5 років тому з'явилася задишка, яка неухильно прогресувала.

Алергічних захворювань, шкідливих звичок в анамнезі немає. Обтяжений спадковий анамнез — у мами, зі слів пацієнтки, також були подібні висипання на шкірі обличчя; лікувалася з приводу хронічного захворювання нирок, померла в молодому віці.

Має маленьку дочку, зі слів пацієнтки, дитина здорова.

Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості. Астенічної статури, маса тіла — 48 кг, зріст — 159 см. На шкірі обличчя — множинні ангіофіброми (рис. 1).



Рис. 1. Хвора М., 38 років. Множинні ангіофіброми на шкірі обличчя.

Шкіра тіла і слизові оболонки без особливостей.

ЧД — 20 за 1 хв. Аускультативно дихання везикулярне, ослаблене в підлопатковій області справа. ЧСС — 100 за 1 хв., АТ — 140/90 мм рт. ст. Тони серця ослаблені.

Живіт м'який, збільшений в об'ємі, праворуч від пупка пальпується утворення великих розмірів.

Печінка не збільшена, набряків немає.

Клінічний аналіз крові: ер. —  $3,79 \times 10^{12}$ , Нв — 96 г / л, л. —  $6,1 \times 10^9$ , тромбоцити —  $237 \times 10^9$ , ШОЕ — 8 мм / год.

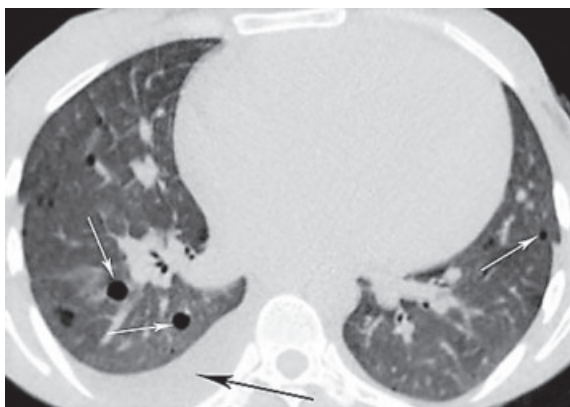
Біохімічний аналіз крові: глюкоза — 4,1 ммоль / л, креатинін — 58 ммоль / л, загальний білок — 68 г / л, СРБ — 0,8 мг / л.

Аналіз сечі: білок - 0,183 г / л, л. - 4-6 в п / зору, Ер. - 6-8 в п / зору

Функція зовнішнього дихання: помірні порушення вентиляційної функції легень рестриктивного типу.

Комп'ютерна томографія органів грудної порожнини (КТ ОГП): на всьому протязі множинні тонкостінні кісти округлої форми малих і середніх розмірів, випіт в правій плевральній порожнині. КТ-картина відповідає лімфангіолейоміоматозу легень (рис. 2).

ЕКГ: синусова тахікардія, електрична вісь серця відхилена вліво, порушення внутрішньошлуночкової провідності.



**Рис. 2.** КТ ОГП хворої М., 38 років: множинні тонкостінні кісти округлої форми (білі стрілки) в паренхімі легень, плевральний вузліт (чорна стрілка).

УЗД органів черевної порожнини і малого таза: нирки збільшені в розмірах, візуалізуються множинні кісти діаметром 8–32 мм; в черевній порожнині — гіперехогенне утворення великих розмірів неоднорідної структури без чітких меж, добре васкуляризоване, без чіткого зв'язку з прилеглими структурами. По передній стінці матки — гіпоехогенне утворення з чіткими контурами, розмірами 10 мм.

Очне дно: OD: ДЗН — блідо рожевий, контури чіткі, перипапілярно візуалізується пухлиноподібне утворення світло жовтого кольору (гамартома), а також в макулярній ділянці — дрібні пухлини, які нагадують друзи, артерії спазмовані, вени повнокровні. OS: ДЗН — блідо рожевий, контури чіткі, по ходу верхньої судинної аркади візуалізується пухлиноподібне утворення світло-жовтого кольору (гамартома), макулярна ділянка без особливостей.

Пацієнтці проведена плевральна пункція, отримано 350 мл хильозного вмісту.

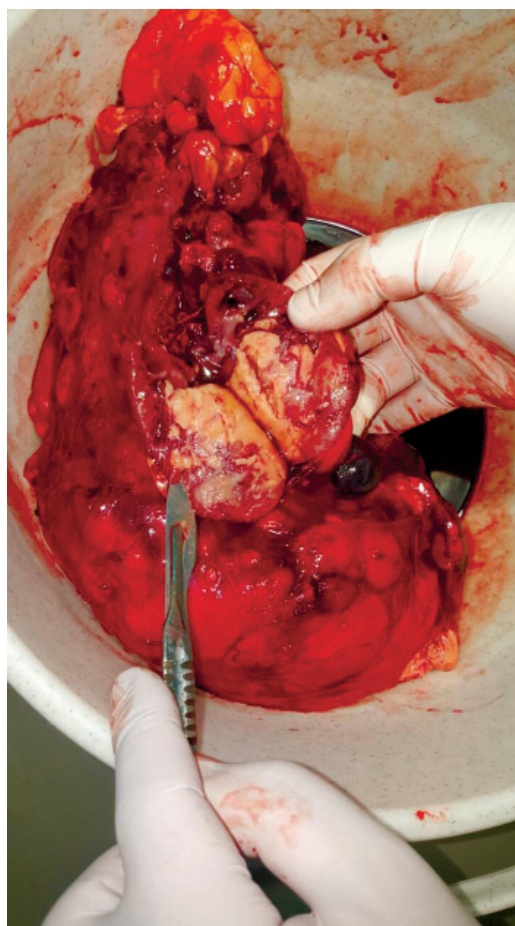
Проведено оперативне втручання з приводу утворення в черевній порожнині.

Протокол операції.

При серединній лапаротомії виявлено утвір черевної порожнини 26 × 15 × 15 см, який займає всю черевну порожнину. При поступовій мобілізації основа утвору йде з основи правої нирки втягуючи в процес брижуватої та тонкої кишки. Поступово мобілізовані ниркові судини, нижню порожнисту вену, яка була компресована утвором, правий сечовід йшов в середину пухлини. Утвір щільний, з рівними контурами без зон розм'якшення, тканини нирки не візуалізовані — нирка розташована в середині утвору. Виділено судинну ніжку правої нирки, судини перев'язано, капрон № 4, подвійно, відсічено. Сечовід перев'язано, відсічено. Ліва нирка кистозно змінена. Контроль на гемостаз — сухо. Шви на рану. Пов'язка.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврисюк ВК. Очерки клинической пульмонологии. Киев. 2016; 336 с.
2. Harari S, Torre O, Moss J. Lymphangioliomyomatosis: What do we know and what we looking for? Eur. Respir. Rev. 2011;119(20):34–44.
3. Zhang X, Travis WD. Pulmonary Lymphangioliomyomatosis Arch. Pathol. Lab. Med. 2010;134:1823–1828.



**Рис. 3.** Макропрепарат ангиоміоліноми і правої нирки.

Патогістологічне дослідження: в операційному матеріалі права нирка з пухлиною значних розмірів (26 × 15 × 15 см - ангиоміолінома (рис. 3).

Клінічний діагноз: комплекс туберозного склерозу (хвороба Бурневілья): лімфангіолейоміоматоз, ускладнений правостороннім хілотораксом, гігантська ангиоміолінома, асоційована з правою ниркою, ангиофібротоз обличчя, множинні гамартроми на сітківці очей, респіраторна недостатність (MRC3).

У пацієнтки були присутні 4 великих критеріїв діагнозу КТС, тобто діагноз слід вважати незаперечним.

Діагноз ЛАМ також не вимагав підтвердження хірургічною біопсією легені, оскільки мали місце екстрапульмональні прояви (ангіоміолінома), хілоторакс, а також високоспецифічні КТ-ознаки ЛАМ — множинні тонкостінні кісти округлої форми в паренхімі легень.

Від проведення специфічної терапії (сиролімус) пацієнтка відмовилася з причини матеріального характеру. Проводилось симптоматичне лікування. Призначено КТ ОГП через 2 місяці для контролю перебігу хілотораксу. Рекомендовано направити пацієнтку на МСЕК через ЛКК для відновлення групи інвалідності.

#### REFERENCES

1. Gavrisyuk VK. *Ocherki klinicheskoy pulmonologii* (Essays on clinical pulmonology). Kiyev. 2016; 336 p.
2. Harari S, Torre O, Moss J. Lymphangioliomyomatosis: What do we know and what we looking for? Eur. Respir. Rev. 2011;119(20):34–44.
3. Zhang X, Travis WD. Pulmonary Lymphangioliomyomatosis Arch. Pathol. Lab. Med. 2010;134:1823–1828.

4. Chorianopoulos D, Stratakos G. Lymphangioliomyomatosis and tuberous sclerosis complex. *Lung*. 2008;186(4):197–207.
5. Ryu JH, Moss J, Beck GJ. The NHLBI lymphangioliomyomatosis registry: Characteristics of 230 patients at enrollment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;173(1):105–111.
6. Gomez MR, Sampson JR, Whittemore VH. Tuberous sclerosis complex. Oxford: Oxford University Press, 1999.
7. Овчаренко СИ, Сон ЕА. Лимфангиолейомиоматоз — болезнь, поражающая женщин. Режим доступа: <http://con-med.ru/magazines/cm/pylmo/article/19972>
8. John RW. Tuberous sclerosis. *Eur. J. Hum. Gen.* 2006;14(10):1065–1073.
9. Hancock E, Tomkins S, Sampson J. Lymphangioliomyomatosis and tuberous sclerosis. *Respir. Med.* 2002;96:7–13.
10. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioliomyomatosis. *Eur. Respir. J.* 2010;35:14–26.
4. Chorianopoulos D, Stratakos G. Lymphangioliomyomatosis and tuberous sclerosis complex. *Lung*. 2008;186(4):197–207.
5. Ryu JH, Moss J, Beck GJ. The NHLBI lymphangioliomyomatosis registry: Characteristics of 230 patients at enrollment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;173(1):105–111.
6. Gomez MR, Sampson JR, Whittemore VH. Tuberous sclerosis complex. Oxford: Oxford University Press, 1999.
7. Ovcharenko SI, Son YeA. *Limfangioleyomiomatoz — bolezn, porazhayushchaya zhenshchin* (Lymphangioliomyomatosis is a disease that affects women). Available at: <http://con-med.ru/magazines/cm/pylmo/article/19972>
8. John RW. Tuberous sclerosis. *Eur. J. Hum. Gen.* 2006;14(10):1065–1073.
9. Hancock E, Tomkins S, Sampson J. Lymphangioliomyomatosis and tuberous sclerosis. *Respir. Med.* 2002;96:7–13.
10. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioliomyomatosis. *Eur. Respir. J.* 2010;35:14–26.