

Туберозный склероз, ассоциированный с врожденной лимфедемой

Р.Г. Гамирова¹, Э.Н. Гарифуллина¹, А.К. Фейсханов¹, Е.А. Горобец¹, Д.Д. Гайнетдинова²,
С.Я. Волгина², М.Ю. Дорофеева³

¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

³ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Tuberous sclerosis associated with congenital lymphedema

R.G. Gamirova¹, E.N. Garifullina¹, A.K. Feiskhanov¹, E.A. Gorobets¹, D.D. Gaynetdinova²,
S.Ya. Volgina², M.Yu. Dorofeeva³

¹Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

³Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University

Туберозный склероз представляет собой наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, при котором в различных органах и тканях образуются множественные гамартомы. Туберозный склероз традиционно относится к редким заболеваниям, но при этом входит в число наиболее распространенных генетических заболеваний. В научной литературе, начиная с 1948 г., во всем мире описано всего 16 случаев коморбидности туберозного склероза и врожденной лимфедемы и лишь в 4 случаях такое сочетание нозологий выявлено у пациентов мужского пола. В российской литературе такие случаи еще не описаны. В статье со многих аспектов рассмотрен редкий клинический случай сочетания туберозного склероза, обусловленного мутацией *TSC1*, с врожденной лимфедемой у мальчика в возрасте 1 года 6 мес.

Ключевые слова: дети, туберозный склероз, врожденная лимфедема, эпилепсия, *TSC1*, задержка развития.

Для цитирования: Гамирова Р.Г., Гарифуллина Э.Н., Фейсханов А.К., Горобец Е.А., Гайнетдинова Д.Д., Волгина С.Я., Дорофеева М.Ю. Редкий клинический случай туберозного склероза, ассоциированного с врожденной лимфедемой. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(6): 99–104. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-99-104

Tuberous sclerosis complex is an autosomal dominant hereditary disease characterized by the formation of multiple hamartomas in various organs and tissues. Although tuberous sclerosis is considered to be a rare condition, it is among the most common genetic diseases. According to the literature, 16 cases of tuberous sclerosis associated with congenital lymphedema have been revealed from 1984 in scientific publications. Only four of these cases were described in male patients. Such combinations have not been yet described in the Russian studies. The article discusses different aspects of a rare clinical case presented by the combination of tuberous sclerosis with congenital lymphedema in a male patient aged 1 year and 6 months.

Key words: children, tuberous sclerosis, congenital lymphedema, epilepsy, *TSC1*, developmental disorders.

For citation: Gamirova R.G., Garifullina E.N., Feiskhanov A.K., Gorobets E.A., Gaynetdinova D.D., Volgina S.Ya., Dorofeeva M.Yu. A rare clinical case of tuberous sclerosis associated with congenital lymphedema. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68(6): 99–104 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-99-104

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Гамирова Римма Габдулбаровна — к.м.н., доц., зав. кафедрой неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Нейрокогнитивные исследования», зав. отделением видео-ЭЭГ-мониторинга Научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000-0002-8582-592X
e-mail: r-gamirov@mail.ru

Гарифуллина Эндже Нагимовна — студент VI курса направления «Лечебное дело» Института фундаментальной медицины и биологии медицины Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0009-0000-5027-8826

Фейсханов Айгиз Камилевич — зав. Центром лимфологии Научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины, преподаватель кафедры хирургии, акушерства и гинекологии, науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории «Нейрокогнитивные исследования» Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000-0002-9547-1395

Горобец Елена Анатольевна — к.филол.н., доц., зав. кафедрой приклад-

ной и экспериментальной лингвистики, рук. научно-исследовательской лаборатории «Нейрокогнитивные исследования», зав. Центром патологии речи Научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000-0002-3859-5543

420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Гайнетдинова Дина Дамировна — д.м.н., проф., и.о. зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4255-9107

Волгина Светлана Яковлевна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4147-2309.

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Дорофеева Марина Юрьевна — к.м.н., рук. Федерального центра факотоматозов, ведущий научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7879-315X

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Туберозный склероз — мультисистемное генетически детерминированное заболевание с ауто-сомно-доминантным типом наследования. Данное заболевание относится к группе факоматозов и характеризуется появлением множественных образований (гамартом) в различных органах и системах [1, 2]. В большинстве случаев туберозный склероз диагностируется в течение первых полутора лет жизни и встречается, согласно разным данным, у одного из 6000–10 000 новорожденных детей [3].

Подчеркивается взаимосвязь туберозного склероза с мутациями в генах *TSC1* и *TSC2*, которые в норме выполняют роль опухолевых супрессоров. Вследствие мутации в *TSC1* происходит нарушение функции белка гамартина, в *TSC2* — нарушение функции белка туберина. В норме гамартин и туберин образуют гетеродимер, который способен ингибировать сигнальный каскад, опосредованный комплексом mTORC1 (mammalian Target of Rapamycin Complex 1), что помогает регулировать клеточную пролиферацию [4]. Вследствие инактивации *TSC1* или *TSC2* происходит гиперактивация каскада mTORC1, которая приводит к усилению клеточной пролиферации [5].

Примечательно, что в 70 случаях из 100 туберозный склероз представляет собой следствие соматических мутаций *de novo*, формирующих спорадические случаи (при том что туберозный склероз может наследоваться). Согласно имеющимся данным мутации в гене *TSC2* встречаются чаще и приводят к более тяжелым нарушениям по сравнению с мутациями в гене *TSC1* [3].

У пациентов с туберозным склерозом в 90% случаев в структуре головного мозга обнаруживается один из ключевых признаков, важных для клинической диагностики туберозного склероза: туберы, представляющие собой участки фокальной корковой дисплазии. Необходимо отметить, что они часто оказываются эпилептогенными и могут приводить к фармакорезистентной эпилепсии [6].

У 80% пациентов наблюдаются субэпендимальные узлы, которые представляют собой округлые образования; их можно обнаружить уже в ходе пренатального скрининга. В 15% случаев узлы могут трансформироваться в субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, которые представляют собой медленно растущие «доброкачественные» опухоли, расположенные вблизи отверстий Монро, что создает для пациентов риск развития обструктивной гидроцефалии [7]. Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы фиксируются у 5–20% пациентов с туберозным склерозом [8].

Поражение головного мозга проявляется возникновением эпилепсии, искаженным нервно-психическим развитием, поведенческими нарушениями, среди которых доминируют аутоподобное поведение или расстройства аутистического спектра, гиперак-

тивность, беспокойство [9]. Когнитивное развитие происходит замедленно и искаженно, что приводит к формированию стойких расстройств развития.

Эпилепсия — одно из наиболее частых проявлений туберозного склероза. Согласно имеющимся данным, в течении жизни эпилепсия дебютирует у 90% пациентов с описываемым заболеванием [10]. У большинства пациентов с туберозным склерозом судороги появляются еще в младенческом возрасте (от 3 до 8 мес), инфантильные спазмы развиваются у 30% этих детей [8]. В другой работе показано, что фокальные эпилептические припадки встречаются в 67,5% случаев, инфантильные спазмы — в 38–49% [11].

Наиболее распространенными кожными проявлениями туберозного склероза служат гипопигментные пятна, которые встречаются у 90% пациентов. Эти поражения обычно отмечаются с рождения или обнаруживаются в младенчестве. По мере взросления ребенка количество гипопигментных пятен и других кожных симптомов туберозного склероза может увеличиваться, и они становятся заметными для окружающих [7].

Еще одним из проявлений туберозного склероза служит наличие рабдомиом сердца, которые с помощью пренатального ультразвукового исследования можно обнаружить уже на 20-й неделе беременности [9]. Рабдомиомы, как правило, влияют на работу сердца, однако в отдельных случаях могут стать причиной сердечной недостаточности и нарушений гемодинамики [7]. Кроме того, к проявлениям туберозного склероза относятся ангиомиолипомы почек, гамартмы сетчатки, лимфангиолейомиоматоз легких [12–14].

Лимфедема — локализованная форма отека тканей, которая возникает вследствие избыточной задержки лимфатической жидкости в интерстициальном пространстве, которая происходит в результате нарушения лимфооттока [15]. Распространенность лимфедемы в популяции составляет 1,4 на 1000 человек [16].

Лимфедема относится к хроническим прогрессирующим заболеваниям, которые инвалидизируют человека. Существуют значительные трудности дифференциальной диагностики лимфедемы и иных причин отека тканей. Заболевание нельзя излечить полностью, однако правильно подобранное лечение может предотвратить прогрессирование заболевания и развитие осложнений [15]. Согласно данным литературы лимфедема может встречаться при туберозном склерозе, но все же это редкое явление, и в литературе описаны единичные случаи подобного сочетания, причем имеющиеся описания можно разделить на две группы: туберозный склероз и врожденная лимфедема; туберозный склероз и вторичная лимфедема.

Врожденная лимфедема (от рождения до 2 лет) относится к первичным (наряду с ранней манифести-

Таблица. Случаи сочетания врожденной лимфедемы с туберозным склерозом по данным литературы
 Table. Cases of combination of congenital lymphedema with tuberous sclerosis according to the literature

Пациент	Возраст, годы	Пол	Локализация лимфедемы	Ген	PMID публикации	Год публикации
1	7	Ж	Левая нога	н.д.	3702837	1986
2	28	Ж	Левая нога	н.д.	10627220	1999
3	5	Ж	Левая нога	н.д.	12869168	2003
4	1	Ж	Правая нога	<i>TSC1</i>	20738790	2011
5	0	Ж	Левая нога	н.д.	23144114	2012
6	4	Ж	Левая рука	<i>TSC2</i>	24056156	2014
7	8	Ж	Левая нога, левая ягодица и нижняя часть живота	<i>TSC2</i>	24668795	2014
8	15	Ж	Левая нога и лодыжка	<i>TSC2</i>	24668795	2014
9	5	М	Левая нога	<i>TSC2</i>	24992349	2014
10	0	Ж	Правая нога	н.д.	25616615	2015
11	2	Ж	Правое плечо	н.д.	25616615	2015
12	6	М	Нога (не уточняется)	<i>TSC2</i>	31053163	2019
13	0	Ж	Правая нога, правая ягодица	<i>TSC1</i>	32479982	2020
14	2	М	Левая нога	<i>TSC1</i>	32518792	2020
15	1	Ж	Правая рука	<i>TSC2</i>	27470532	2016
16	8	М	Левая нога	<i>TSC2</i>	31505689	2020

Примечание. н.д. — нет данных; Ж — женский пол; М — мужской пол.

рующей в возрасте от 2 до 35 лет, и поздней — после 25 лет). Первичная лимфедема — следствие различных аномалий развития лимфатической системы, характеризуется распространенностью примерно 1:100 тыс. в общей популяции, при этом распространенность врожденных лимфедем составляет 1:6000 [16, 17].

Вторичная лимфедема возникает в результате повреждения лимфатической системы. Существует много факторов, влияющих на ее развитие, наиболее частые — хирургическое вмешательство, новообразования, лучевая терапия, инфекционные заболевания [16].

Авторами проведен аналитический обзор литературы с 1948 г., в ходе которого выявлено 16 случаев сочетания туберозного склероза с врожденной лимфедемой, а также ряда случаев сочетания туберозного склероза с вторичной лимфедемой (см. таблицу) [16, 18–30]. По данным литературы, среди больных преобладали лица женского пола — 75% (12 из 16) пациентов. Преимущественно (в 81% случаев) лимфедема появлялась на одной нижней конечности. Генетическое исследование было проведено у большинства пациентов, при этом 70% больных имели мутацию в гене *TSC2*, а 30% — в гене *TSC1*.

Таким образом, до недавнего времени сочетание врожденной лимфедемы и туберозного склероза было описано только у 4 пациентов мужского пола (25% от общего числа зафиксированных случаев), вследствие чего высказываются гипотезы о том, что врожденная лимфедема служит гендерно-специфическим проявлением туберозного склероза [17]. Еще 10 лет

назад доминировала точка зрения, согласно которой туберозный склероз (в редких случаях) может быть связан с лимфостазом именно нижних конечностей и только у женщин, и эту точку зрения оспаривали в различных научных публикациях, описывая клинические случаи, относившиеся к мальчикам (еще более редкие) [19]. Каждый новый случай, связанный с наличием данной коморбидности у пациентов мужского пола, представляет особый интерес и вносит вклад в объективное изучение сочетания вышеописанных расстройств [31].

Клинический случай. Представляем редкий клинический случай сочетания туберозного склероза с врожденной лимфедемой у пациента К., 1 год 6 мес. Впервые родители мальчика обратились в Научно-клинический центр прецизионной и регенеративной медицины Казанского федерального университета с жалобами на увеличенную правую нижнюю конечность (рис. 1), когда ребенку исполнилось 9 мес. Кроме того, ребенка беспокоили частые срыгивания, беспокойный сон, запрокидывание головы во сне, умеренная задержка развития крупной моторики.

Ребенок был рожден от первой беременности, протекавшей на фоне токсикоза; внутриутробно на сроке 32 нед обнаружены рабдомиомы сердца плода. Роды срочные, самостоятельные, масса при рождении 3050 г, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. С рождения у мальчика отмечались отеки и увеличение правой нижней конечности. Наследственный анамнез не отягощен. Травм в анамнезе не было.

В связи с предъявленными жалобами ребенок был осмотрен сосудистым хирургом-лимфологом, выставлен диагноз врожденной лимфедемы правой нижней конечности, осмотрен также неврологом. С учетом обнаруженных на коже пигментных пятен характерной окраски, наличия рабдомиом сердца неврологом был предположен туберозный склероз, в связи с чем ребенку было рекомендовано дообследование: магнитно-резонансная томография головного мозга, молекулярно-генетический анализ для выявления мутаций в генах *TSC1* и *TSC2*, консультация генетика, нейропсихологическое обследование и исследование речевого статуса.

Объективно при осмотре в 1,5 года у ребенка голова гидроцефальной формы, пятна депигментации на левой ноге (рис. 2) и спине. В неврологическом статусе зрачки равные, живые. Движения глазных яблок в полном объеме. Лицевая мускулатура симметрична. Мышечный тонус диффузно снижен. Сухожильные рефлексы живые, с рук и ног, равные с двух сторон. Признаков парезов нет. Опора на стопы полностью. Моторное развитие: ребенок удерживал голову с 3 мес, сидел с 8 мес, ходил с 1 года 4 мес, начал бегать в 1,5 года, прыгать не умеет, может сам залезть на стул, на диван.

По результатам первичного комплексного нейропсихологического обследования и исследования речевого статуса отмечается умеренная задержка развития импрессивной и экспрессивной речи на фоне комплексной задержки психического развития (в большей степени — регуляторных функций, зрительно-пространственного, слухоречевого и кожно-

кинестетического гнозиса), задержки развития крупной и мелкой моторики. Мальчик выглядит младше своего возраста, аутоподобное поведение фиксируется парциально (есть элементы аутоагрессии: бьет себя по правому уху, нестабильно отзывается на имя, при этом нарушения коммуникации не фиксируются: вступает в контакт, смотрит в глаза, указательный жест стабильный), следит за игрушками, манипулирует с ними, эмоциональный фон ребенка в ситуации обследования положительный, помощь принимает и обращается за ней, настойчив в своих просьбах. Обращенную речь понимает на бытовом уровне, преимущественно с контекстуальной, жестовой и тактильной опорой.

При магнитно-резонансной томографии от 10.03.2022 обнаружены туберы и образования (субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы?) вблизи отверстий Монро справа и слева. По данным электроэнцефалографии от 10.11.2022 регистрировались умеренно выраженные диффузные общемозговые изменения биоэлектрической активности головного мозга, не исключены органические изменения в левой среднелобной области (отмечается продолженное замедление с включением в его структуру полифазных потенциалов, острых волн с периодическим распространением на все левое полушарие). Эпилептических припадков за время данного исследования не зафиксировано.

По результатам молекулярно-генетических анализов выявлена мутация *de novo* — однонуклеотидная замена, приводящая к образованию стоп-кодона в гене *TSC1*: NM000368: exon15: c.C1525T: p.R509X



Рис. 1. Увеличенная правая нижняя конечность у пациента К. в возрасте 1 год 6 мес.

Fig. 1. Enlarged right lower limb of a patient K. at the age of 1 year 6 months.



Рис. 2. Гипопигментное пятно на левой нижней конечности пациента К. в возрасте 1 год 6 мес.

Fig. 2. Hypomelanotic macule on the left lower limb of a patient K. at the age of 1 year 6 months.

в гетерозиготном состоянии, что подтвердило основной диагноз: факоматоз. Нейродегенеративное заболевание. Туберозный склероз (обусловленный мутацией гена *TSC1*). Задержка психоречевого развития. В настоящее время получает консервативное лечение по поводу врожденной лимфедемы, наблюдается у невролога и эпилептолога.

Заключение

Выявлен редкий случай туберозного склероза (обусловленный мутацией в гене *TSC1*), ассоциированного с врожденной лимфедемой, у мальчика

в возрасте 1 год 6 мес. По данным литературы, это пятый случай сочетания туберозного склероза с врожденной лимфедемой у пациента мужского пола. Ребенок наблюдается ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Москва), получает лечение в Центре лимфологии Научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины Казанского (Приволжского) федерального университета. Данный клинический случай вносит вклад в междисциплинарное изучение сочетания туберозного склероза и лимфедемы.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Henske E.P., Jóźwiak S., Kingswood J.C., Sampson J.R., Thiele E.A. Tuberous sclerosis complex. Nat Rev Dis Primers 2016; 2: 16035. DOI: 10.1038/nrdp.2016.35
2. Gamirova R. Tuberous Sclerosis Complex: a Case Study. BioNanoSci 2018; 8: 859–863 DOI: 10.1007/s12668–018–0541–4
3. Portocarrero L.K.L., Quental K.N., Samorano L.P., Oliveira Z.N.P., Rivitti-Machado M.C.D.M. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. An Bras Dermatol 2018; 93(3): 323–331. DOI: 10.1590/abd1806–4841.20186972
4. Pfirmann P., Combe C., Rigother C. Sclérose tubéreuse de Bourneville: mise au point [Tuberous sclerosis complex: A review]. Rev Med Interne 2021; 42(10): 714–721. DOI: 10.1016/j.revmed.2021.03.003 (In French)
5. Randle S.C. Tuberous Sclerosis Complex: A Review. Pediatr Ann 2017; 46(4): e166–e171. DOI: 10.3928/19382359–20170320–01
6. Wang M.X., Segaran N., Bhalla S., Pickhardt P.J., Lubner M.G., Katabathina V.S., Ganeshan D. Tuberous Sclerosis: Current Update. Radiographics 2021; 41(7): 1992–2010. DOI: 10.1148/rg.2021210103
7. Islam M.P. Tuberous Sclerosis Complex. Semin Pediatr Neurol 2021; 37: 100875. DOI: 10.1016/j.spen.2021.100875
8. Amin S., Kingswood J.C., Bolton P.F., Elmslie F., Gale D.P., Harland C. et al. The UK guidelines for management and surveillance of Tuberous Sclerosis Complex. QJM 2019; 112(3): 171–182. DOI: 10.1093/qjmed/hcy215. PMID: 30247655
9. Salussolia C.L., Klonowska K., Kwiatkowski D.J., Sahin M. Genetic Etiologies, Diagnosis, and Treatment of Tuberous Sclerosis Complex. Annu Rev Genomics Hum Genet 2019; 20:217–240. DOI: 10.1146/annurev-genom-083118–015354
10. Jozwiak S., Kotulska K., Wong M., Bebin M. Modifying genetic epilepsies — Results from studies on tuberous sclerosis complex. Neuropharmacology 2020; 166: 107908. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.107908
11. Nabbout R., Belousova E., Benedik M.P., Carter T., Cottin V., Curatolo P. et al.; TOSCA Consortium and TOSCA Investigators. Epilepsy in tuberous sclerosis complex: Findings from the TOSCA Study. Epilepsia Open 2018; 4(1): 73–84. DOI: 10.1002/epi4.12286
12. Yeisley C.D., Tafreshi S., Moirano J., Gandras E., Siegel D. Complex Arterial Pathology of Angiomyolipomas of Tuberous Sclerosis. Int J Angiol 2022; 31(4): 284–288. DOI: 10.1055/s-0042–1743253
13. Mishra C., Kannan N.B., Ramasamy K., Balasubramanian D.A. Retinal Astrocytic Hamartoma in Tuberous Sclerosis. Indian Dermatol Online J 2019; 10(6): 753–754. DOI: 10.4103/idoj.IDOJ_23_19
14. Zak S., Mokhallati N., Su W., McCormack F.X., Franz D.N., Mays M. et al. Lymphangiomyomatosis Mortality in Patients with Tuberous Sclerosis Complex. Ann Am Thorac Soc 2019; 16(4): 509–512. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201807–471RL
15. Grada A.A., Phillips T.J. Lymphedema: Pathophysiology and clinical manifestations. J Am Acad Dermatol 2017; 77(6): 1009–1020. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.03.022
16. Klinner J., Krüger M., Brunet T., Makowski C., Riedhammer K.M., Mollweide A. et al. Congenital lymphedema as a rare and first symptom of tuberous sclerosis complex. Gene 2020; 753: 144815. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144815
17. de Godoy A.C.P., de Godoy L.M.P., de Godoy J.M.P., de Fatima Guerreiro Godoy M. Clinical aspects of congenital primary lymphedema. J Pediatr Rehabil Med 2021; 14(1): 51–53. DOI: 10.3233/PRM-190642
18. Geffrey A.L., Shinnick J.E., Staley B.A., Boronati S., Thiele E.A. Lymphedema in tuberous sclerosis complex. Am J Med Genet A 2014; 164A(6): 1438–42. DOI: 10.1002/ajmg.a.36469
19. Navarre P., Poitras B. Lymphoedema in tuberous sclerosis: case report and review of the literature. J Pediatr Orthop 2014; 34(6): e27–32. DOI: 10.1097/BPO.0000000000000240
20. Cottafava F., Cosso D., Bida di Priò S., Grossi-Bianchi M.L., Fedi M., Fontana F. et al. Un caso di sclerosi tuberosa di Bourneville con elefantiasi (per linfedema) all'arto inferiore sinistro [A case of Bourneville's tuberous sclerosis with elefantiasis (caused by lymphedema) of the left leg]. Minerva Pediatr 1986; 38(1–2): 49–52. Italian
21. Hirsch R.J., Silverberg N.B., Laude T., Weinberg J.M. Tuberous sclerosis associated with congenital lymphedema. Pediatr Dermatol 1999; 16(5): 407–408
22. Voudris K.A., Skardoutsou A., Vagiakou E.A. Tuberous sclerosis and congenital lymphedema. Pediatr Dermatol 2003; 20(4): 371–373. DOI: 10.1046/j.1525–1470.2003.20326_3.x
23. Lucas M., Andrade Y. Congenital lymphedema with tuberous sclerosis and clinical Hirschsprung disease. Pediatr Dermatol 2011; 28(2): 194–195. DOI: 10.1111/j.1525–1470.2010.01231.x
24. Sukulal K., Namboodiri N. Congenital lymphedema: another unique and gender specific stigmata of tuberous sclerosis? Indian Pediatr 2012; 49(10): 845. DOI: 10.1007/s13312–012–0178–2
25. Prato G., Mancardi M.M., Baglietto M.G., Janis S., Vercellino N., Rossi A. et al. Congenital segmental lymphedema in tuberous sclerosis complex with associated subependymal giant cell astrocytomas treated with Mammalian target of rapamycin inhibitors. J Child Neurol 2014; 29(9): NP54–7. DOI: 10.1177/0883073813499969
26. Hoshiai S., Oguma E., Sato Y., Konishi T., Minami M. Congenital focal lymphedema as a diagnostic clue to tuberous sclerosis complex: report of two cases diagnosed

- by ultrasound. *Skeletal Radiol* 2015; 44(8): 1165–1168. DOI: 10.1007/s00256-015-2094-8
27. Saffari A., Brösse I., Wiemer-Kruel A., Wilken B., Kreuzaler P., Hahn A. et al. Safety and efficacy of mTOR inhibitor treatment in patients with tuberous sclerosis complex under 2 years of age — a multicenter retrospective study. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1): 96. DOI: 10.1186/s13023-019-1077-6
 28. Lin W.H., Zhang Z.H., Wang H.L., Ren L., Geng L.L. Tuberous sclerosis complex presenting as primary intestinal lymphangiectasia: A case report. *World J Clin Cases* 2020; 8(10): 1995–2000. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i10.1995
 29. Jenkins D., McCuaig C., Drolet B.A., Siegel D., Adams S., Lawson J.A., Wargon O. Tuberous Sclerosis Complex Associated with Vascular Anomalies or Overgrowth. *Pediatr Dermatol* 2016; 33(5): 536–542. DOI: 10.1111/pde.12946
 30. Wiemer-Kruel A., Mayer H., Ewert P., Martinoff S., Eckstein H.H., Kriebel T. et al. Congenital Lymphatic Malformation and Aortic Aneurysm in a Patient with TSC2 Mutation. *Neuropediatrics* 2020; 51(1): 57–61. DOI: 10.1055/s-0039-1694985
 31. Белоусова Е.Д., Дорофеева М.Ю., Охупкина Т.Г. Лечение эпилепсии при tuberозном склерозе. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2016; 8(2): 37–42. [Belousova E.D., Dorofeeva M.Yu., Ohapkina T.G. Treatment of epilepsy in tuberous sclerosis. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya* 2016; 8(2): 37–42. (in Russ.)] DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.2.037-042

Поступила: 13.09.23

Received on: 2023.09.13

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета («Приоритет-2030»).

This work was supported by the Kazan Federal University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030).

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного возможного конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.