

ОПЫТ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ У РЕБЕНКА С CLOVES-СИНДРОМОМ

А.С. Гурская¹, С.Н. Зоркин¹, Е.Ю. Дьяконова¹, Р.Р. Баязитов¹, О.Н. Наковкин¹, Е.В. Екимовская¹,
М.А. Сулавко¹, И.В. Карнута¹, А.А. Клепикова¹, М.Г. Вершинина^{1,2}, Ф.С. Пилоян^{1*}

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

EXPERIENCE OF COMBINED USE OF SURGERY AND TARGETED THERAPY IN A CHILD WITH CLOVES-SYNDROME

A.S. Gurskaya¹, S.N. Zorkin¹, Ye.Yu. Dyakonova¹, R.R. Bayazitov¹, O.N. Nakovkin¹, E.V. Ekimovskaya¹,
M.A. Sulavko¹, I.V. Karnuta¹, A.A. Klepikova¹, M.G. Vershinina^{1,2}, F. S. Piloyan^{1*}

¹ The National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

*E-mail: fpiloyan@bk.ru

Аннотация

CLOVES-синдром (OMIM#612918) является одним из вариантов PIK3CA-ассоциированных поражений спектра синдромов избыточного роста. Заболевания, относящиеся к спектру синдромов избыточного роста (PROS – PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum), являются в настоящий момент малоизученной гетерогенной группой патологических состояний, характеризующихся наличием врожденных липоматозных разрастаний, сосудистых мальформаций, эпидермальных невусов и скелетных аномалий. Свойственный PROS мозаицизм обуславливает широчайший спектр клинических проявлений, затрудняет своевременную диагностику. Оперативное лечение пациентов с диагнозом PROS связано с высокой частотой рецидивов и необходимостью проведения повторных многократных оперативных вмешательств. В представленном клиническом наблюдении молекулярно-генетическое исследование операционного материала позволило подтвердить наличие мутации гена PIK3CA и назначить консервативную терапию ингибитором фосфатидилинозитол-3-киназы – алпелисибом, улучшить качество жизни пациента и избавить его от многократных оперативных вмешательств.

Ключевые слова: PIK3CA, PROS, избыточный рост, лимфатическая мальформация, сиролimus, алпелисиб, дети.

Abstract

CLOVES syndrome (Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular malformations, Epidermal nevi, Skeletal anomalies) is a rare sporadic syndrome that belongs to the diseases of the spectrum of overgrowth syndromes (PROS) and is characterized by the presence of congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi and skeletal abnormalities. The rarity of the disease, its pathogenesis and tissue mosaicism in children with PROS determine the widest range of clinical manifestations, as well as difficulties in the timely diagnosis of this disease, which can lead to severe complications and disability of the patient. Surgical treatment of children diagnosed with PROS is not radical, which is associated with a high disease recurrence and the need for repeated surgical interventions. In the presented case, a molecular genetic study of the surgical material made it possible to confirm the presence of a PIK3CA gene mutation and prescribe conservative therapy with a phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor – alpelisib. This treatment improved the patient's quality of life and saved him from multiple surgical interventions.

Keywords: PIK3CA, PROS, overgrowth, lymphatic malformation, sirolimus, alpelisib, children.

Ссылка для цитирования: Гурская А.С., Зоркин С.Н., Дьяконова Е.Ю., Баязитов Р.Р., Наковкин О.Н., Екимовская Е.В., Сулавко М.А., Карнута И.В., Клепикова А.А., Вершинина М.Г., Пилоян Ф.С. Опыт сочетанного применения хирургического лечения и таргетной терапии у ребенка с CLOVES-синдромом. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2024; 4: 127–130.

Введение

Спектр синдромов избыточного роста PROS (PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum), включающий в себя CLOVES-синдром (Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular malformations, Epidermal nevi, Skeletal anomalies), – это группа гетерогенных заболеваний, развивающихся в результате активирующих мутаций гена PIK3CA [1, 2]. В настоящее время в силу редкости данной патологии отсутствуют результаты крупных эпидемиологических исследований, однако описанные в литературе небольшие

серии пациентов позволяют предварительно оценить распространенность заболевания примерно в 1 : 22 000–27 000 живорождений [3].

Причиной развития синдромов избыточного роста являются спонтанные соматические мутации в гене PIK3CA, приводящие к гиперактивации фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). Патологическая активация внутриклеточного сигнального пути PI3K/Akt/mTOR запускает каскад молекулярных реакций, приводящих к неконтрольной клеточной пролиферации и избыточному росту тканей [4, 5].

Для поражений, обусловленных мутацией гена *PIK3CA*, характерно формирование генетически неоднородных клеточных популяций, то есть одновременное присутствие клеточных линий с мутантным геном и без такового. Мозаицизм приводит к асимметричному характеру поражения, а также обуславливает широчайший спектр клинических проявлений, с чем связаны трудности в своевременной диагностике данного заболевания, а это, в свою очередь, влечет увеличение риска развития тяжелых осложнений и инвалидизации пациентов [6].

Клинические проявления PROS чрезвычайно разнообразны. Прежде всего для данной патологии характерно наличие гипертрофического роста отдельных областей, в патологический процесс вовлекаются, как правило, жировая, костная, мышечная и нервная ткани. Чаще всего поражаются конечности. Из сосудистых мальформаций для данной группы заболеваний наиболее свойственны аномалии с замедленным кровотоком, такие как венозные и лимфатические. Кожные изменения представлены гиперпигментными пятнами и эпидермальными невусами. Таким образом, в зависимости от вовлеченных тканей и органов в составе PROS выделяют отдельные синдромы, которые имеют врожденный характер и/или проявляются в раннем детском возрасте [7].

В настоящее время продолжается разработка диагностических критериев спектра синдромов избыточного роста [8]:

1. Наличие патогенного варианта гена *PIK3CA*. Однако отрицательный результат теста не исключает диагноза, учитывая выраженный тканевой мозаицизм и сложности с подбором доступного для биопсии материала. Порой требуется проведение неоднократных исследований.
2. Врожденный характер клинических проявлений или ранний дебют заболевания (до одного года).
3. Сочетание двух или более клинических признаков из категории А (избыточное разрастание жировой, мышечной, костной или нервной ткани; наличие сосудистой мальформации; эпидермального невуса) или хотя бы один признак из категории В (крупная изолированная лимфатическая мальформация, гемимегалэнцефалия, эпидермальный невус, себорейный невус, доброкачественный лихеноидный кератоз).

Для подтверждения наличия мутации гена *PIK3CA* необходимо проведение молекулярно-генетического исследования. В силу характерного для данных мутаций мозаицизма в сыворотке/плазме крови изменений не выявляется, они наблюдаются лишь в пораженных тканях [9], что значительно затрудняет получение материала для лабораторного исследования. Вместе с тем технические ограничения традиционного метода секвенирования по Сэнгеру могут препятствовать верификации генетических отклонений и обуславливать получение ложноотрицательного результата исследования [10]. В связи с этим отсутствие мутаций в гене *PIK3CA* по данным молекулярно-генетического тестирования не исключает диагноз PROS у пациентов с характерными фенотипическими проявлениями [1]. Применение перспективного метода цифровой капельной полимеразной цепной реакции (цкПЦР/ddPCR), обладающего рядом преимуществ перед традиционными методами полимеразной цепной реакции, а именно: высокой точностью и воспроизводимостью результатов, может способствовать более ранней верификации заболевания, в т.ч. при отрицательном результате первичного молекулярно-генетического исследования методом ПЦР, однако в настоящее время в научной литературе не пред-

ставлено достоверных результатов сравнительной оценки данного метода [11].

До настоящего времени лечение пациентов с PROS носило лишь симптоматический характер и заключалось в хирургическом удалении мягкотканых образований и сосудистых аномалий в пределах здоровых тканей, ампутации конечностей, пальцев рук и ног, эмболизации и склерозировании патологических сосудистых образований [12, 13]. Следует отметить, что оперативное удаление объемных образований при PROS не является радикальным. Это обуславливает высокую частоту рецидивов и необходимость проведения повторных многократных оперативных вмешательств.

Поиск новых возможностей, достижения исследований в области молекулярно-генетических основ патогенеза привели к использованию ингибиторов сигнального пути (PI3K/Akt/mTOR): ингибитора mTOR сиролимуса и селективного ингибитора PI3K алпелисиба.

Эмпирическое применение сиролимуса, который используется в комплексном лечении лимфатических мальформаций, показало неоднозначные результаты. V.E.R. Parker и соавт. оценили эффективность и безопасность применения сиролимуса у пациентов с подтвержденным диагнозом PROS. Средний возраст пациентов составил 16 лет. Целевая концентрация препарата в плазме крови в данном исследовании составляла 2–6 нг/мл. Эффективность лечения оценивали спустя 26 недель терапии. Контроль концентрации сиролимуса в сыворотке крови рекомендуется проводить каждые 10–14 дней. Общий объем снижения патологической ткани составил 7.2%, причем сиролимус оказывал наибольшее влияние на активно растущие ткани, особенно с прогрессирующим разрастанием жировой клетчатки [2]. Этот факт позволяет предположить, что, с одной стороны, длительное применение и раннее начало терапии сиролимусом приводит к максимальному результату, а с другой – может способствовать развитию побочных явлений, которые представлены преимущественно инфекционными осложнениями (аппендицит, пневмония, вирусный менингит, целлюлит) и изменениями в лабораторных анализах крови (анемия, нейтропения).

Алпелисиб, селективный ингибитор α -изоформы фосфатидилинозитол-3-киназы PI3K, воздействует на первопричину развития PROS, открывая таким образом новые подходы и возможности в лечении данной сложной категории пациентов. Алпелисиб используется в качестве противоопухолевого средства у взрослых с подтвержденной мутацией гена *PIK3CA* опухолевых клеток [14], однако на сегодняшний день в небольшом количестве публикаций описан опыт положительного клинического результата в ответ на таргетную терапию алпелисибом у пациентов с диагнозом PROS [15–17]. Так, в недавнем ретроспективном исследовании G. Sanaud и соавт. EPIK-P1 (NCT04285723) оценивалась безопасность и эффективность применения алпелисиба у детей старше двух лет и взрослых с подтвержденным диагнозом PROS. Препарат назначали перорально в дозировке 50 и 250 мг в сутки соответственно [18]. Спустя 24 недели после начала терапии у большинства пациентов, прошедших полный курс наблюдения и обследования, отмечалось снижение общего объема пораженной ткани на $\geq 20\%$. Положительный клинический результат, независимо от объема поражения, был зарегистрирован у всей исследуемой группы. Наиболее частые нежелательные явления были представлены гипергликемией (12.3%) и афтозными язвами (10.5%), при которых не требовалась преждевременная отмена терапии.



Рис. 1. Внешний вид ребенка до начала терапии (А) и на 24-й неделе терапии (Б)

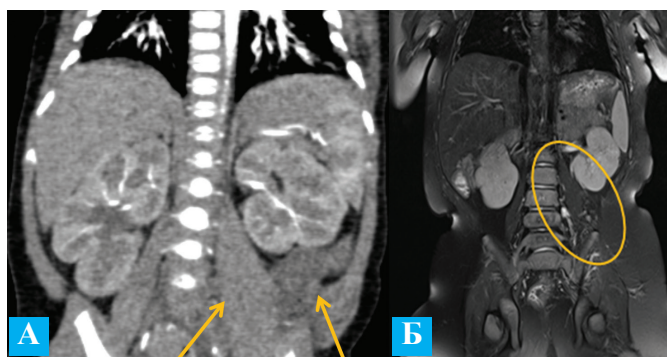


Рис. 3. КТ лимфатической мальформации до начала терапии (А); МРТ-картина спустя 24 недели после начала таргетной терапии (Б)



Рис. 2. Сандалевидная щель стопы и морщинистая кожа подошв

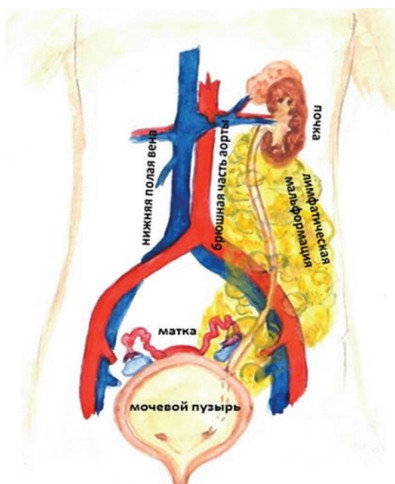


Рис. 4. Синтопия лимфатической мальформации

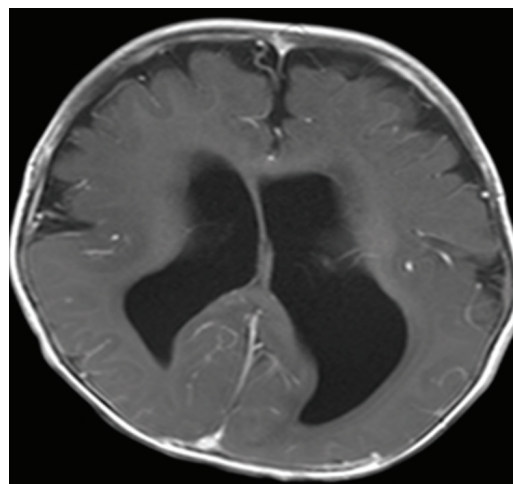


Рис. 5. Множественные пороки развития с асимметричным поражением вещества головного мозга

Клинический случай

Ребенок от четвертой беременности, двух своевременных самостоятельных родов (в анамнезе две замершие беременности в первом триместре). На 21-й неделе гестации, по данным ультразвукографии плода, было выявлено объемное образование брюшной полости размерами около 3×2 см. После рождения выполнено контрольное ультразвуковое исследование, где подтверждено наличие мелкокистозного образования забрюшинного пространства размерами не менее 3.5×2 см. Ребенок дистанционно, с применением телемедицинских технологий, консультирован детским хирургом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее – Центр) и в возрасте одного месяца был госпитализирован в хирургическое отделение новорожденных и детей грудного возраста Центра.

Разрешение родителей на публикацию материалов клинического случая и фотографий получено.

При осмотре обращало на себя внимание наличие пигментных пятен по типу «кофе с молоком», асимметрии головы, сандалевидной щели обеих стоп и морщинистой кожи подошв (рис. 1 А, 2). Также было отмечено разрастание мягких тканей поясничной и ягодичной областей. По результатам нейросонографии, выявлено расширение боковых желудочков до 8 и 9 мм без сопутствующего неврологического дефицита. По данным мультиспиральной компьютерной томографии, забрюшинно, тесно прилегая к нижнему полюсу левой почки, определялось жидкостное образование общими размерами

около 2.5×4.5 см, нижняя его часть охватывала и прорастала в толщу подвздошно-поясничной мышцы, окружая в т.ч. крупные магистральные сосуды (общую подвздошную артерию и вену). Данная КТ-картина соответствовала лимфатической мальформации (рис. 3 А).

С учетом наличия объемного образования забрюшинного пространства было принято решение об его оперативном удалении. Выполнена лапаротомия косым разрезом в левой подвздошной области. Образование располагалось забрюшинно и было представлено множественными крупными и мелкими кистами с прозрачным соломенно-желтым содержимым. Выполнена интраоперационная биопсия, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала (тканевой фрагмент), по результатам которого выявлено, что ткань образования соответствовала лимфатической мальформации. Сложность оперативного вмешательства заключалась в том, что образование имело тонкостенную капсулу, было интимно связано и прорастало в окружающие анатомические структуры, в т.ч. нижний полюс левой почки, левый мочеточник, левую маточную трубу, общие подвздошные артерию и вену (рис. 4). Образование прецизионно и максимально радикально выделено из окружающих структур без нарушения их целостности. В забрюшинное пространство установлен страховочный дренаж. Ранний послеоперационный период протекал гладко, однако на 9-е послеоперационные сутки у ребенка возник эпизод тонико-клонических судорог. На фоне проводимой

терапии судорожный синдром сохранялся. С целью исключения органического поражения головного мозга выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга. По результатам данного исследования у пациента выявлено наличие плагиоцефалии, диспластической мегалэнцефалии слева, участков кортикальной дисплазии правой лобной и левой теменной долей, деформации боковых желудочков, вентрикуломегалии (рис. 5).

Принимая во внимание наличие у ребенка лимфатической мальформации забрюшинного пространства, представленные клинические проявления, а также множественный асимметричный характер поражения головного мозга с отсутствием выраженного эффекта от проводимой противосудорожной терапии, заподозрен синдром избыточного роста (PROS).

Ребенок консультирован специалистами ФГАУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Согласно рекомендациям выполнено молекулярно-генетическое исследование, по результатам которого выявлена мутация гена *PIK3CA*. На основании полученных данных и клинической картины ребенку установлен диагноз CLOVES-синдром. На фоне назначенной таргетной терапии отмечена выраженная положительная динамика. Уже на 10-й неделе приема алпелисиба уменьшилась кратность тонико-клонических судорог, исчезла гиперпигментация лицевой области (рис. 1 Б). К 24-й неделе отмечено полное купирование судорожного синдрома, сокращение асимметрии тканей в поясничной и ягодичной областях. Также отмечен практически полный регресс остаточных тканей и кистозных полостей в подвздошно-поясничной области, которые не поддавались радикальному хирургическому удалению (рис. 3 Б).

Заключение

Дети с синдромами избыточного роста составляют сложную группу пациентов с варьируемыми клиническими проявлениями и потенциальным риском развития жизнеугрожающих осложнений. В настоящее время применение таргетной терапии у пациентов с PROS качественно дополняет хирургическое лечение, позволяя избежать развития грозных осложнений. В нашем клиническом наблюдении своевременно выполненное молекулярно-генетическое исследование операционного материала позволило подтвердить наличие мутации гена *PIK3CA* и назначить консервативную терапию, что улучшит качество жизни пациента и позволит избежать многократных оперативных вмешательств.

Литература

1. Canaud G. et al. A review of mechanisms of disease across PIK3CA-related disorders with vascular manifestations // *Orphanet. J. Rare Dis.* – 2021. – V. 16. – No 1. – P. 306. DOI: 10.1186/s13023-021-01929-8.
2. Parker V.E.R. et al. Safety and efficacy of low-dose sirolimus in the PIK3CA-related overgrowth spectrum // *Genet Med.* – 2019. – V. 21. – No 5. – P. 1189–1198. DOI: 10.1038/s41436-018-0297-9.
3. Reynolds G. et al. Epidemiology of the disorders of the PIK3CA-related overgrowth spectrum (Pros) // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2023. – V. 31. – No 11. – P. 1333–1336. DOI: 10.1038/s41431-023-01414-9.
4. Keppler-Noreuil K.M. et al. Somatic overgrowth disorders of the PI3K/AKT/mTOR pathway & therapeutic strategies // *Am. J. Med. Genet C. Semin. Med. Genet.* – 2016. – V. 172. – No 4. – P. 402–421. DOI: 10.1002/ajmg.c.31531.

5. Hillmann P. et al. PI3K/mTOR Pathway Inhibition: Opportunities in Oncology and Rare Genetic Diseases // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – V. 20. – No 22. – P. 5792. DOI: 10.3390/ijms20225792.
6. Mirzaa G. et al. *PIK3CA*-associated developmental disorders exhibit distinct classes of mutations with variable expression and tissue distribution // *JCI Insight.* – 2016. – V. 1. – No 9. – P. e87623. DOI: 10.1172/jci.insight.87623.
7. Brioude F. et al. Overgrowth syndromes – clinical and molecular aspects and tumour risk // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2019. – V. 15. – No 5. – P. 299–311. DOI: 10.1038/s41574-019-0180-z.
8. Keppler-Noreuil K.M. et al. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation // *Am. J. Med. Genet A.* – 2015. – V. 167A. – No 2. – P. 287–295. DOI: 10.1002/ajmg.a.36836.
9. Lalonde E. et al. Molecular diagnosis of somatic overgrowth conditions: A single-center experience // *Mol. Genet Genomic. Med.* – 2019. – V. 7. – No 3. – P. e536. DOI: 10.1002/mggg.536.
10. Ten Broek R.W. et al. Comprehensive molecular and clinicopathological analysis of vascular malformations: A study of 319 cases // *Genes Chromosomes Cancer.* – 2019. – V. 58. – No 8. – P. 541–550. DOI: 10.1002/gcc.22739.
11. Hughes M. et al. PIK3CA-vascular overgrowth syndromes: an update // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2020. – V. 32. – No 4. – P. 539–546. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000923.
12. Martinez-Lopez A. et al. CLOVES syndrome: review of a PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) // *Clin. Genet.* – 2017. – V. 91. – No 1. – P. 14–21. DOI: 10.1111/cge.12832.
13. Uller W. et al. Overgrowth syndromes with complex vascular anomalies // *Semin. Pediatr. Surg.* – 2014. – V. 23. – No 4. – P. 208–215. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2014.06.013.
14. Markham A. Alpelisib: First Global Approval // *Drugs.* – 2019. – V. 79. – No 11. – P. 1249–1253. DOI: 10.1007/s40265-019-01161-6.
15. Venot Q. et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome // *Nature.* – 2018. – V. 558. – No 7711. – P. 540–546. DOI: 10.1038/s41586-018-0217-9.
16. López Gutiérrez J.C. et al. Alpelisib treatment for genital vascular malformation in a patient with congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi, and spinal/skeletal anomalies and/or scoliosis (CLOVES) syndrome // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2019. – V. 32. – No 6. – P. 648–650. DOI: 10.1016/j.jpbg.2019.07.003.
17. Garneau A.P. et al. Somatic non-cancerous PIK3CA-related overgrowth syndrome treated with alpelisib in North America // *J. Mol. Med. (Berl.).* – 2021. – V. 99. – No 3. – P. 311–313. DOI: 10.1007/s00109-020-02030-6.
18. Canaud G. et al. Alpelisib for treatment of patients with PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) // *Genet Med.* – 2023. – V. 25. – No 12. – P. 100969. DOI: 10.1016/j.gim.2023.100969.