

Врожденный псевдоартроз костей голени и расстройство аутистического спектра у пациента с нейрофиброматозом 1-го типа

Р.Г. Гамирова¹, К.Р. Забирова¹, А.Р. Сафина¹, Е.А. Горобец¹, С.Я. Волгина²

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

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

Congenital pseudarthrosis of the leg bones and autistic spectrum disorder in a patient with neurofibromatosis type 1

R.G. Gamirova¹, K.R. Zabirova¹, A.R. Safina¹, E.A. Gorobets¹, S.Ya. Volgina²

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

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Представлен анализ патогенеза заболевания, механизма поражения центральной нервной системы, проанализированы общая клиническая картина нейрофиброматоза 1-го типа, его диагностические критерии, описана специфика когнитивного развития при данном заболевании с упором на нарушения поведения и расстройства аутистического спектра. Представлено описание клинического случая нейрофиброматоза 1-го типа (у мальчика 6 лет 10 мес), в котором, наряду с пятнами кофейного цвета на коже, подкожными фибромами, одним из первых симптомов заболевания был также врожденный ложный сустав костей левой голени. Отсутствие речевого развития и расстройства аутистического спектра были ключевыми проблемами при дальнейшем развитии ребенка.

Ключевые слова: дети, нейрофиброматоз 1-го типа, болезнь Реклингхаузена, NF1, поражение нервной системы, расстройство развития.

Для цитирования: Гамирова Р.Г., Забирова К.Р., Сафина А.Р., Горобец Е.А., Волгина С.Я. Врожденный псевдоартроз костей голени и расстройство аутистического спектра у пациента с нейрофиброматозом 1-го типа. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(6): 105–111. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-105-111

The article presents an analysis of the pathogenesis of neurofibromatosis type 1, the mechanism of damage to the central nervous system. It analyzes the general clinical symptoms of neurofibromatosis type 1, its diagnostic criteria, describes the specifics of cognitive development in this disease with an emphasis on behavioral and autism spectrum disorders. The authors describe a clinical case of neurofibromatosis type 1 (a boy, 6 years and 10 months), in which, along with coffee-colored skin spots, subcutaneous fibromas, one of the first symptoms of the disease was also a congenital false joint of the bones of the left leg. Absence of speech development and autism spectrum disorders are key problems in the cognitive status of the child.

Key words: children, neurofibromatosis type 1, von Recklinghausen's disease, NF1, nervous system damage, developmental disorder.

For citation: Gamirova R.G., Zabirova K.R., Safina A.R., Gorobets E.A., Volgina S.Ya. Congenital pseudarthrosis of the leg bones and autistic spectrum disorder in a patient with neurofibromatosis type 1. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68(6): 105–111 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-105-111

Нейрофиброматоз 1-го типа, или болезнь Реклингхаузена, — аутосомно-доминантное генетическое заболевание, проявляющееся в нарушении развития нервной системы, костей и кожи, поражающее все последующее потомство без гендерных различий. По современным данным, заболеваемость нейрофиброматозом 1-го типа составляет 1 на 2600–3000 человек. При этом 50% всех слу-

чаев — унаследованные, в то время как остальные — спорадические, возникающие *de novo* в хромосоме, полученной от отца. С увеличением возраста отца повышается риск возникновения мутации [1].

Патогенез заболевания

Ген *NF1* расположен на хромосоме 17q11.2 и кодирует нейрофибромин — продукт гена. Нейрофибро-

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Гамирова Римма Габдульбаровна — 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

Забирова Карина Ришатовна — студент VI курса направления «Лечебное дело» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000-0002-4501-126X
Сафина Айсылу Радиковна — асс. кафедры неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики Казанского

(Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000-0001-9986-3217

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

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

мин широко экспрессируется в различных тканях (преимущественно в нейронах, олигодендроцитах и шванновских клетках), функционирует как ген — супрессор опухоли, катализирующий инактивацию *RAS* (вирусного онкогена саркомы крыс) посредством гидролиза гуанозинтрифосфата в гуанозиндифосфат. Мутация или удаление гена *NF1* приводит к фенотипическим проявлениям заболевания [2]. Потеря нейрофибромии приводит к дезингибированию митоген-активируемого протеинкиназного каскада *RAS*—*MAPK*, заключающемуся в активации *RAS*, стимуляции каскада «протоонкогенная серин/треониновая протеинкиназа (*RAF*) — митоген-активируемая протеинкиназа (*MEK*) — киназа, регулируемая внеклеточными сигналами (*ERK*)», что лежит в основе образования нейрофибром [3].

Механизм поражения центральной нервной системы

Делеция всего гена *NF1*, определяющаяся у примерно 4% пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа, вызывает тяжелую форму заболевания, которая характеризуется образованием кожных нейрофибром в раннем возрасте, развитием большого количества опухолей, более частыми и тяжелыми когнитивными нарушениями. Микроделеции *NF1* связаны с более выраженными клиническими характеристиками и высоким риском развития опухолей на протяжении всей жизни. Представлены доказательства более тяжелого фенотипа с высокой частотой спинальных и глубоких нейрофибром в связи с наличием миссенс-мутаций, расположенных в кодонах 844–848 *NF1*. Миссенс-мутации, влияющие на остаток р. Arg1809 в *NF1*, связаны с легким фенотипом, характеризующимся несколькими пятнами «кофе с молоком» на коже, нарушениями обучения, низким ростом, но отсутствием нейрофибром [4].

Общая клиническая картина

Прогноз нейрофиброматоза 1-го типа значительно варьирует, однако для большинства пациентов характерно доброкачественное течение без развития клинически значимых осложнений. Первоначальными клиническими проявлениями заболевания служат пятна «кофе с молоком», паховая и/или подмышечная пигментация в виде веснушек, узелки Лиша и нейрофибромы. Костная дисплазия и зрительная глиома обычно появляются в возрасте 1–3 лет. Возникновение опухолей возможно на протяжении всей жизни. Пятна «кофе с молоком», характерные для всех больных, как правило, размером 0,5–5,0 см с четкими краями светло-коричневого цвета [5].

Нейрофибромы — доброкачественные опухоли, способные вызывать зуд, боль, сенсорные и двигательные дисфункции, локализуются в коже (кожные нейрофибромы), под кожей (узловые нейрофибромы) и у корней нерва (плексиформные ней-

рофибромы) [6]. Плексиформные нейрофибромы развиваются из оболочек стволов периферических нервов, способны достигать крупных размеров, сдавливая жизненно важные органы, вызывая боль и неврологический дефицит. Гистологически состоят из клеток различных типов, преимущественно из шванновских клеток и фибробластов, в которых отсутствует онкосупрессорного влияния гена приводит к неопластической трансформации [7]. Тенденция к инфильтративному и объемному росту, отрицательное воздействие на окружающие структуры, трудности оперативного доступа и частая резистентность к химиопрепаратам, а также, что очень важно, потенциальная способность к злокачественной трансформации делают плексиформные нейрофибромы основной терапевтической проблемой у таких пациентов [8].

Подмышечная и/или паховая пигментация в виде веснушек, как правило, патогномоничная для нейрофиброматоза 1-го типа, имеет небольшие размеры и сгруппированный характер, наблюдается у 70% пациентов и появляется позже, чем пятна «кофе с молоком», в среднем на 3–5 лет [9]. Узелки Лиша, также известные как пигментированные гамартомы радужной оболочки глаз, представляют собой куполообразные поражения вокруг радужной оболочки глаз и имеются у более 90% взрослых пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа [10].

Для пациентов также характерны задержка в когнитивном развитии, расстройства аутистического спектра. Достаточно распространены проблемы с обучением, поведением и социальной адаптацией.

Лица с нейрофиброматозом 1-го типа, особенно с плексиформными или глубокими узловыми нейрофибромами, подвергаются высокому риску развития злокачественных опухолей оболочки периферических нервов, которые, как правило, возникают в гораздо более молодом возрасте и имеют худший прогноз, чем у населения в целом. Опухоли нервной системы представлены глиомой зрительного нерва, астроцитомой, глиомой ствола мозга и шванномой. Женщины с нейрофиброматозом 1-го типа подвержены высокому риску развития рака молочной железы. Часто встречается артериальная гипертензия, а сопутствующая васкулопатия может привести к возникновению сердечно-сосудистых осложнений, таких как инсульт у детей и молодых людей [11]. К менее распространенному фенотипу нейрофиброматоза 1-го типа относится наличие мышечной слабости [12].

Внутричерепные опухоли могут вызывать головные боли, а также быть причиной симптоматических эпилепсий. Таким образом, эпилепсия служит одним из признанных неврологических осложнений у пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа, ее распространенность оценивается в 4–13% [13]. Например, по данным исследования U. Sorrentino

и соавт. [14], распространенность эпилепсии составила 4,7%, а средний возраст манифестации — 9 лет. При этом фокальная эпилепсия наблюдалась в 40% случаев, генерализованная — в 53,1% и эпилептическая энцефалопатия (синдром Веста) — в 6,2%. В 70% случаев она сопровождалась такими нейрорадиологическими симптомами, как церебральные васкулопатии и гидроцефалия. Пациенты с нейрофиброматозом 1-го типа, страдающие эпилепсией, демонстрировали более высокую частоту снижения интеллекта, умственной отсталости и/или задержки в развитии.

Наиболее распространенными структурными поражениями головного мозга у пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа (60–70% детей), выявленными при магнитно-резонансной томографии, являются фокальные области гиперинтенсивности (Focal Areas of Signal Intensity — FASI). FASI, как правило, доброкачественные, вызваны увеличением накопления жидкости в вакуолях миелона. Их клиническое значение остается до конца не изученным. В литературе сообщается о связи между клиническими симптомами нейрофиброматоза 1-го типа и FASI, в частности при обнаружении FASI в таламусе и базальных ганглиях у пациентов нередко наблюдались когнитивные нарушения. Кроме того, специфичной локализацией для FASI служат мозжечок, ствол мозга и таламус [15].

В редких случаях у пациентов отмечается поражение костной системы. Характерными чертами признаны аномалии в строении черепа в виде клиновидной дисплазии в отсутствие левого большого/малого крыла, дефекты верхней челюсти, макроцефалии. Нарушения осевого скелета проявляются сколиозом, реберно-позвоночными аномалиями: расширением межпозвоночных отверстий и спинномозгового канала, частыми пороками развития позвоночного столба. Поражаются также длинные трубчатые кости, в частности большеберцовые и малоберцовые, что проявляется патологическими переломами, образованием ложных суставов [16]. Очень редко, по данным литературы, переломы костей бывают врожденными, формируя ложные суставы костей конечностей.

Распространенность клинических симптомов расстройств аутистического спектра у детей с нейрофиброматозом 1-го типа составляет 13–29%, что значительно выше, чем среди населения в целом (1–4%) [17]. Появляется все больше доказательств того, что социальный, когнитивный и речевой дефицит — еще одна характерная особенность данного заболевания. Таким образом, аутоподобное развитие при нейрофиброматозе 1-го типа рассматривается как синдромальный генетический вариант расстройств аутистического спектра. Существует ряд фенотипических сходств между детьми с нейрофиброматозом 1-го типа и несиндромальным вариан-

том аутизма. Для обеих групп характерны трудности в социальном взаимодействии, синдром дефицита внимания и двигательной активности. Дети с нейрофиброматозом 1-го типа, в отличие от детей с несиндромальным вариантом расстройств аутистического спектра, в меньшей мере демонстрируют повторяющееся поведение, а уровень их когнитивного развития выше и, как правило, находится в среднем диапазоне. Возраст детей с нейрофиброматозом 1-го типа, у которых диагностировано расстройство аутистического спектра, составляет около 10 лет, что значительно позже идиопатического состояния, при котором возраст постановки диагноза, как правило, составляет 3 года. В настоящее время нейробиологические механизмы, лежащие в основе симптомов и функциональных нарушений расстройств аутистического спектра, связанных с нейрофиброматозом 1-го типа, все еще раскрыты не до конца [18].

Диагностические критерии постановки нейрофиброматоза 1-го типа

Диагноз нейрофиброматоза 1-го типа в основном клинический, основанный на принятых критериях, которые требуют выполнения двух или более из следующих условий: наличие на коже 6 или более пятен «кофе с молоком» с наибольшим размером от 5 до 15 мм; наличие 2 или более нейрофибром любого типа или одной плексиформной; подмышечная или паховая пигментация; глиомы зрительного нерва; 2 узелка Лиша или более; поражения костей; отягощенная семейная наследственность (родственник первой линии с нейрофиброматозом 1-го типа). Недавно опубликованы пересмотренные диагностические критерии для данного заболевания [19]. Они включили дополнительно обнаружение гетерозиготного патогенного варианта в гене *NF1* в качестве диагностического критерия, который позволяет как можно раньше диагностировать нейрофиброматоз 1-го типа у детей без отягощенного анамнеза. Кроме того, добавлены сосудистые аномалии сетчатки на основе их специфичности и чувствительности [20]. Распознавание этих критериев у взрослых не вызывает затруднений, в отличие от детей без данных наследственного анамнеза. Средний возраст постановки диагноза составляет 2,7–4,5 года. В отсутствие семейного анамнеза нейрофиброматоза 1-го типа наличие пятен «кофе с молоком» в течение первых месяцев жизни служит первым диагностическим критерием или критерием подозрения на заболевание практически во всех случаях [21].

Терапевтические возможности при нейрофиброматозе 1-го типа

Ввиду опасности малигнизации плексиформных нейрофибром и их влияния на снижение качества жизни пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа активно разрабатываются методики их лечения.

Полная хирургическая резекция часто неосуществима из-за обширного роста и прорастания в окружающие ткани. Согласно обзору I. Solares и соавт. [22] в отчетах 8 из 9 клинических испытаний сообщается о положительных результатах применения новой таргетной терапии. Определенного прогресса достигли методы, направленные на сигнальные пути, в частности RAS. Максимальный терапевтический ответ может быть достигнут уже спустя 2 года от начала лечения. Препарат Селуметиниб, селективный ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы, продемонстрировал свою эффективность в отношении устойчивого снижения исходного объема плексиформных нейрофибром у большинства испытуемых [23]. Кабозантиниб, ингибитор фактора роста эндотелия сосудов, согласно результатам исследований, уменьшает объем плексиформных нейрофибром на 15% и снижает уровень боли преимущественно за счет ингибирования неоангиогенеза [24]. Безусловное преимущество новых методов лечения состоит в улучшении ограниченной двигательной функции и косметическом преобразовании пациентов путем уменьшения объема плексиформных нейрофибром [22].

Клинический случай. Пациент Г., 6 лет 10 мес, был обследован в связи с жалобами родителей на отсутствие речи, аутоподобное поведение, деформацию нижней левой конечности в области голени с ее укорочением и нарушением походки в связи с деформацией ноги.

Мальчик от первой беременности (брак родственный, родство родителей в четвертом колене, по поводу чего консультированы генетиком на этапе планирования семьи), протекавшей на фоне токсемии, обострения хронической герпетической инфекции I типа во II триместре, анемии, протеинурии в III триместре. Роды срочные, самостоятельные, масса тела 2960 г, оценка по Апгар 8–9 баллов, отмечались проблемы с грудным вскармливанием. Ребенок госпитализирован в отделение патологии новорожденных с диагнозом: неонатальная желтуха, перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза, синдром мышечной гипотонии.

На 3-й неделе жизни родители заметили пятна кофейного цвета на теле ребенка. Уже до 6 мес родители обращали внимание на деформацию левой ноги, и в 7 мес жизни на рентгенограмме выявлен врожденный псевдоартроз обеих костей левой голени (рис. 1). В возрасте 10 мес проведено первое оперативное вмешательство по поводу деформации левой конечности, была выполнена остеотомия с интрамедуллярным синтезом.

Ребенок наблюдался с диагнозом: несовершенный остеогенез, а в дальнейшем — остеохондродисплазия неуточненная. В возрасте 2 лет в связи с врожденным псевдоартрозом костей левой голени, укорочением левой ноги на 2 см, *spina bifida* в крестцовой области, наличием множественных пятен «кофе с молоком»

размером 5–20 мм на коже грудной клетки, на правом плече генетиком клинически был предположен нейрофиброматоз. В дальнейшем ребенку неоднократно проводились оперативные вмешательства по поводу псевдоартроза в виде корригирующей остеотомии длинной трубчатой большеберцовой кости: закрытая репозиция костей голени, резекция ложного сустава, пластика аутокостью и аутонадкостницей, комбинированный остеосинтез кости интрамедуллярным телескопическим стержнем Fassier-Duva и аппаратом Илизарова, снятие спицевого аппарата. Оперативное многоэтапное лечение костей левой голени продолжается, предстоят следующие этапы хирургического лечения.

В возрасте 3,5 года в Медико-генетическом научном центре имени академика Н.П. Бочкова при секвенировании гена *NF1* выявлена гетерозиготная мутация *de novo* (делеция 1 нуклеотида) в 29-м экзоне *NF1* с. 3949delG, р. V1317fs, ребенку выставлен диагноз: нейрофиброматоз 1-го типа, в связи с чем костные изменения уже рассматривались как нейрофиброматоз-ассоциированный врожденный псевдоартроз левой голени.

При наблюдении в динамике моторное развитие: голову начал держать в 3 мес, переворачиваться в 8–9 мес, сидеть с 8 мес, ползать с 1 года, самостоятельно начал ходить в 3,5 года, бегает с 4 лет. При осмотре обращали внимание пятна типа «кофе с молоком»



Рис. 1. Рентгенограмма пациента Г. в возрасте 7 мес: врожденный ложный сустав (псевдоартроз) костей левой голени, обусловленный нейрофиброматозом 1-го типа.

Fig. 1. Patient G. 7 months. Congenital pseudarthrosis of the left leg bones due to neurofibromatosis type 1.

диаметром 5–20 мм; пальпаторно определяемые фибромы 3 и 5 мм в области локтевого сустава и позвоночника; плоско-вальгусная установка ног слева; укорочение левой нижней конечности на 2 см.

В неврологическом статусе отмечались постоянный альтернирующий strabismus, диффузная умеренная мышечная гипотония, сухожильные рефлексы с конечностей спастичные, равные с двух сторон. Имелись выраженная задержка психоречевого развития, аутичные черты, проявляющиеся стереотипными движениями, отсутствием зрительного контакта, реакции на имя, указательного жеста, аутоагрессией, дефицитом внимания, инфантильной мастурбацией. В связи с тем что ребенок трудноуправляем, родители долгое время практически не ограничивали его взаимодействие с гаджетом.

Речевое развитие задержано: гулить начал ближе к году, лепет, слова отсутствуют, отмечались отдельные вокализации, крики. Обращенную речь длительно не понимал. Бытовую обращенную речь начал понимать только на фоне коррекционных занятий с обязательной контекстуальной опорой. Коммуникация с ребенком происходит с помощью жестов (в отсутствие указательного жеста). Отмечаются высокий уровень тревоги и агрессивность в коллективе.

При компьютерной томографии головного мозга от 28.06.2018 выявлены легкое расширение накопления полости прозрачной перегородки, признаки гипоплазии правой позвоночной артерии. В связи наличием металлических конструкций в нижней конечности и периодическим гипсованием проведение магнитно-резонансная томография головного мозга и других органов было невозможно.

В ноябре 2019 г. перенес сотрясение головного мозга. В ноябре 2022 г. у мальчика впервые в жизни возник приступ утраты сознания со рвотой, слюнотечением, девиацией глаз влево длительностью 5–7 мин, вследствие чего был экстренно госпитализирован в неврологическое отделение Детской республиканской клинической больницы. При компьютерной томографии головного мозга с контрастным усилением выявлено легкое расширение ретроцеребеллярного пространства, гипоплазия сегмента V4 правой позвоночной артерии. При проведении продолженного ночного видео-ЭЭГ-мониторинга обнаружено следующее: абнормная биоэлектрическая активность головного мозга, выраженное замедление фоновой основной активности, зарегистрирована эпилептиформная активность в виде диффузных и региональных разрядов невысокого индекса.

В настоящее время мальчик продолжает наблюдение и лечение у ортопедов, ожидая очередной этап хирургического лечения, а также у невролога, эпилептолога, проходит реабилитационное лечение по коррекции психоречевого отставания в развитии и аутоподобного поведения.



Рис. 2. Рентгенограмма пациента Г. в возрасте 1 года 2 мес: вторичное смещение костей левой голени после закрытой репозиции врожденного ложного сустава костей левой голени, обусловленном нейрофиброматозом 1-го типа.

Fig. 2. Patient G. 1 year 2 months. Secondary displacement of the bones after closed reposition of the congenital pseudarthrosis of the left leg bones due to neurofibromatosis type 1.

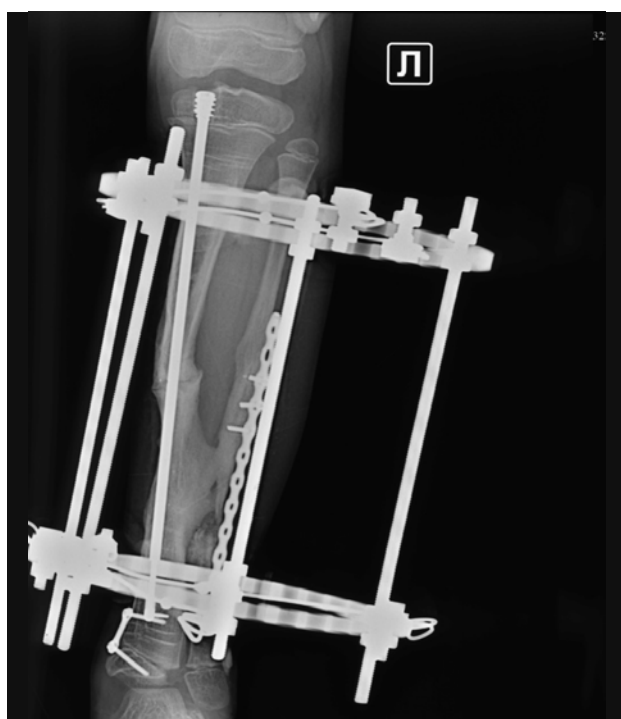


Рис. 3. Рентгенограмма пациента Г. в возрасте 6 лет 7 мес. Наложение аппарата Илизарова при врожденном ложном суставе костей левой голени, обусловленном нейрофиброматозом 1-го типа.

Fig. 3. Patient G. 6 years 7 months. Imposition of the Ilizarov apparatus in congenital pseudarthrosis of the left leg bones due to neurofibromatosis type 1.

Заключение

В представленном клиническом случае нейрофиброматоз 1-го типа дебютировал с симптомов поражения костной системы, задержки психоречевого и моторного развития, аутоподобного поведения. Тактика ведения пациента в раннем возрасте демонстрирует, что врачи разных специальностей, в том числе врачи общей практики, ортопеды, травматологи, неврологи недостаточно знакомы с такими

редкими заболеваниями, как нейрофиброматоз, при котором мультисистемность поражения различных органов и систем может быть причиной особого течения клинической картины. Необходимо дальнейшее накопление информации по редким заболеваниям с целью систематизации и распространения знаний у врачей разного профиля для совершенствования оказания адекватной и рациональной медицинской помощи пациентам с редкими (орфанными) заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Kehrer-Sawatzki H., Cooper D.N. Challenges in the diagnosis of neurofibromatosis type 1 (NF1) in young children facilitated by means of revised diagnostic criteria including genetic testing for pathogenic *NF1* gene variants. *Hum Genet* 2022; 141(2): 177–191. DOI: 10.1007/s00439-021-02410-z
- Karaconji T., Whist E., Jamieson R.V., Flaherty M.P., Grigg J.R.B. Neurofibromatosis Type 1: Review and Update on Emerging Therapies. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2019; 8(1): 62–72. DOI: 10.22608/APO.2018182
- Ramakrishnan G., Parajuli P., Singh P., Friend C., Hurwitz E., Prunier C. et al. NF1 loss of function as an alternative initiating event in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cell Rep* 2022; 41(6): 111623. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111623
- Napolitano F., Dell'Aquila M., Terracciano C., Franzese G., Gentile M.T., Piluso G. et al. Genotype-Phenotype Correlations in Neurofibromatosis Type 1: Identification of Novel and Recurrent NF1 Gene Variants and Correlations with Neurocognitive Phenotype. *Genes (Basel)* 2022; 13(7): 1130. DOI: 10.3390/genes13071130
- Karaconji T., Whist E., Jamieson R.V., Flaherty M.P., Grigg J.R.B. Neurofibromatosis Type 1: Review and Update on Emerging Therapies. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2019; 8(1): 62–72. DOI: 10.22608/APO.2018182
- Iheanacho I., Yoo H.K., Yang X., Dodman S., Hughes R., Amin S. Epidemiological and clinical burden associated with plexiform neurofibromas in pediatric neurofibromatosis type-1 (NF-1): a systematic literature review. *Neurol Sci* 2022; 43(2): 1281–1293. DOI: 10.1007/s10072-021-05361-5
- Mazuelas H., Carrió M., Serra E. Modeling tumors of the peripheral nervous system associated with Neurofibromatosis type 1: Reprogramming plexiform neurofibroma cells. *Stem Cell Res* 2020; 49: 102068. DOI: 10.1016/j.scr.2020.102068
- Cacchione A., Fabozzi F., Carai A., Colafati G.S., Baldo G.D., Rossi S. et al. Safety and Efficacy of Mek Inhibitors in the Treatment of Plexiform Neurofibromas: A Retrospective Study. *Cancer Control* 2023; 30: 10732748221144930. DOI: 10.1177/10732748221144930
- Farschtschi S., Mautner V.F., McLean A.C.L., Schulz A., Friedrich R.E., Rosahl S.K. The Neurofibromatoses. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117(20): 354–360. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0354
- Bouirig K., Cherkaoui L.O. Nodules de Lisch: marqueur ophtalmologique de la neurofibromatose de type 1 [Lisch nodules: an ophthalmic marker of neurofibromatosis type 1]. *Pan Afr Med J* 2022; 42: 108. (In French). DOI: 10.11604/pamj.2022.42.108.35079
- Friedman J.M. Neurofibromatosis 1. 1998 Oct 2 [updated 2022 Apr 21]. In: Editors M.P. Adam, D.B. Everman, G.M. Mirzaa, R.A. Pagon, S.E. Wallace, L.J.H. Bean, K.W. Gripp, A. Amemiya GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022
- Chinoy A., Vassallo G.R., Burkitt Wright E., Eelloo J., West S., Hupton E. et al. The skeletal muscle phenotype of children with Neurofibromatosis Type 1 — A clinical perspective. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2022; 22(1): 70–78
- Nix J.S., Blakeley J., Rodriguez F.J. An update on the central nervous system manifestations of neurofibromatosis type 1. *Acta Neuropathol* 2020; 139(4): 625–641. DOI: 10.1007/s00401-019-02002-2
- Sorrentino U., Bellonzi S., Mozzato C., Brasson V., Toldo I., Parrozzani R. et al. Epilepsy in NF1: Epidemiologic, Genetic, and Clinical Features. A Monocentric Retrospective Study in a Cohort of 784 Patients. *Cancers (Basel)* 2021; 13(24): 6336. DOI: 10.3390/cancers13246336
- Calvez S., Levy R., Calvez R., Roux C.J., Grévent D., Purcell Y. et al. Focal Areas of High Signal Intensity in Children with Neurofibromatosis Type 1: Expected Evolution on MRI. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020; 41(9): 1733–1739. DOI: 10.3174/ajnr.A6740
- Diallo I.D., Iraqi Houssaini Z., Tantaoui M., Traoré W.M., Onka B., El H.S. et al. Bone Manifestations of Neurofibromatosis Type 1. *Glob Pediatr Health* 2022; 9: 2333794X221101771. DOI: 10.1177/2333794X221101771
- Eijk S., Mous S.E., Dieleman G.C., Dierckx B., Rietman A.B., de Nijs P.F.A. et al. Autism Spectrum Disorder in an Unselected Cohort of Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1). *J Autism Dev Disord* 2018; 48(7): 2278–2285. DOI: 10.1007/s10803-018-3478-0
- Haebich K.M., Pride N.A., Walsh K.S., Chisholm A., Rouel M., Maier A. et al. Understanding autism spectrum disorder and social functioning in children with neurofibromatosis type 1: protocol for a cross-sectional multimodal study. *BMJ Open* 2019; 9(9): e030601. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-030601
- Legius E., Messiaen L., Wolkenstein P., Pancza P., Avery R.A., Berman Y. et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med* 2021; 23(8): 1506–1513. DOI: 10.1038/s41436-021-01170-5
- Kehrer-Sawatzki H., Cooper D.N. Challenges in the diagnosis of neurofibromatosis type 1 (NF1) in young children facilitated by means of revised diagnostic criteria including genetic testing for pathogenic NF1 gene variants. *Hum Genet* 2022; 141(2): 177–191. DOI: 10.1007/s00439-021-02410-z
- García-Martínez F.J., Hernández-Martín A. Neurofibromatosis Type 1: Diagnostic Timelines in Children. *Actas Dermosifiliogr* 2022; S0001-7310(22)00922-X. DOI: 10.1016/j.ad.2022.10.036
- Solares I., Viñal D., Morales-Conejo M., Rodríguez-Salas N., Feliu J. Novel molecular targeted therapies for patients with neurofibromatosis type 1 with inoperable plexiform neurofibromas: a comprehensive review. *ESMO Open* 2021; 6(4): 100223. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100223
- Dombi E., Baldwin A., Marcus L.J., Fisher M.J., Weiss B., Kim A. et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med* 2016; 375(26): 2550–2560. DOI: 10.1056/NEJMoa1605943

24. Fisher M.J., Shih C.S., Rhodes S.D., Armstrong A.E., Wolters P.L., Dombi E. et al. Neurofibromatosis Clinical Trials Consortium; Blakeley JO, Clapp DW. Cabozantinib

for neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas: a phase 2 trial. Nat Med 2021; 27(1): 165–173. DOI: 10.1038/s41591-020-01193-6

Поступила: 13.09.23

Received on: 2023.13.09

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 которой необходимо сообщить.

Conflict of interest:

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