

Поздняя диагностика нейрофиброматоза 1-го типа у 14-летнего юноши

Д.И. Садыкова¹, Л.З. Сафина¹, Р.А. Кадырметов²

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань;
²ГБОУ «Казанская школа-интернат № 1 для детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, с ограниченными возможностями здоровья» Министерство образования Республики Татарстан

Latest diagnosis of neurofibromatosis I type in 14-year-old boy

D.I. Sadykova¹, L.Z. Safina¹, R.A. Kadyrmetov²

¹Kazan State Medical Academy, Kazan
²«Kazan Boarding School № 1 for children-orphans and children left without parental care, with disabilities» of the Ministry of Education of the Republic of Tatarstan

Представлены современные взгляды на проблему наследственной прогрессирующей патологии — факоматозов, в том числе нейрофиброматоза 1-го типа как наиболее часто встречающегося в популяции нейрокожного синдрома. Рассмотрены основные клинические проявления, диагностические критерии нейрофиброматоза 1-го типа. Представленный клинический случай демонстрирует позднюю диагностику заболевания у ребенка 14 лет с умственной отсталостью. Показано, что данная проблема является актуальной, социально значимой и требует дальнейшего изучения. Приведенное наблюдение заставляет обратить внимание на необходимость преемственности медицинского сопровождения врачами различных специальностей указанного контингента пациентов.

Ключевые слова: дети, факоматозы, нейрофиброматоз 1-го типа, умственная отсталость, пятна «кофе с молоком», магнитно-резонансная томограмма.

Для цитирования: Садыкова Д.И., Сафина Л.З., Кадырметов Р.А. Поздняя диагностика нейрофиброматоза 1-го типа у 14-летнего юноши. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(4): 88–92. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–4–88–92

The article presents modern views on the problem of hereditary progressive pathology: phakomatosis, including neurofibromatosis as the most common in the population of the neurocutaneous syndrome. The main clinical manifestations, diagnostic criteria for neurofibromatosis type I, are considered. Presented clinical case shows the later diagnosis of neurofibromatosis a child 14 years of age with mental retardation. It shows that this issue is highly relevant, socially significant and requires further study. The above observation makes us pay attention to the necessity of continuity of medical support by doctors of various specialties of this contingent of patients.

Key words: children, phakomatosis, neurofibromatosis I type, mental retardation, spots "coffee with milk", magnetic resonance imaging.

For citation: Sadykova D.I., Safina L.Z., Kadyrmetov R.A. Latest diagnosis of neurofibromatosis I type in 14-year-old boy. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(4): 88–92 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–4–88–92

Несмотря на то что история изучения факоматозов является достаточно длительной, многие аспекты и на сегодняшний день остаются дискуссионными, требующими широкого обсуждения и уточнения. Разнообразие клинических проявлений, полисистемность поражения и недостаточная информированность врачей могут затруднить своевременную диагностику данной патологии и в ряде случаев приводить к неправильной тактике ведения больного. Цель настоящей статьи — освещение современных взглядов на данную проблему с описанием клинического случая заболевания из группы факоматозов —

нейрофиброматоза 1-го типа у ребенка 14 лет.

Факоматозы представляют собой наследственные прогрессирующие заболевания, характеризующиеся сочетанным поражением нервной системы, кожи, глаз и внутренних органов, которые могут проявляться в разном возрасте: сразу после рождения, в раннем детском возрасте, пубертатном периоде, а иногда и в более зрелом возрасте. Термин «факоматоз» был впервые введен голландским офтальмологом Jan van Der Neve в 1920 г., описавшим изменения на глазном дне в виде пятен (phakos — пятно) [1, 2]. К факоматозам с поражением нервной системы относят нейрофиброматоз Реклингхаузена, туберозный склероз Бурневиля (болезнь Бурневиля–Прингла), энцефалотригеминальный ангиоматоз (болезнь Стерджа–Вебера–Краббе), множественный ангиоретикуломатоз (болезнь Гиппеля–Линдау), атаксию-телеангиэктазию (синдром Луи Бар), гипертрофическую гемангиэктазию (синдром Клиппеля–Треноне), ретино-оптико-мезенцефальный ангиоматоз (нейроретинально-лицевой ангиоматоз, болезнь Бонне–Дешома–Блана), кортикоменингеальный диффузный ангиоматоз Ван Богарта–Диври и некоторые другие формы [3–5].

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., доцент, зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии
Сафина Луиза Закариевна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 36

Кадырметов Ренат Абдулкасымович — врач-педиатр Казанской школы-интерната № 11 для детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, с ограниченными возможностями здоровья

420036 Казань, ул. Тимирязева, д. 3

Нейрофиброматоз 1-го типа (классический, периферический, собственно болезнь Реклингхаузена) — тяжелое системное наследственное заболевание с преимущественным поражением кожи и нервной системы. Нейрофиброматоз 1-го типа — одно из наиболее распространенных моногенных заболеваний человека, встречается с частотой не реже 1:3000—1:4000 населения, наследуется аутосомно-доминантно с высокой пенетрантностью и вариательной экспрессивностью. Заболевание обусловлено мутацией гена NF1, локализованного на длинном плече хромосомы 17, в регионе 17q11.2. Мужчины и женщины поражаются одинаково часто. Примерно половина случаев является следствием мутаций *de novo*. Нередко встречаются семейные формы болезни, которые прослеживаются в нескольких поколениях.

Предполагается, что в основе нейрофиброматоза 1-го типа лежат генетически обусловленные нарушения развития зародышевых клеток, приводящие к эктодермальным дисплазиям с образованием ангиом, телеангиэктазий, нейрофибром на коже и в различных отделах нервной системы, аневризматических ангиом сетчатки глаза, гамартом и т.д. Гамартоты представляют собой образования, состоящие из клеток нервной ткани, задержавшихся в развитии и дифференциации. Гамартоты обычно являются доброкачественными, однако в любом из входящих в состав их ткани элементов могут развиться злокачественные изменения [6, 7].

Особенность заболевания заключается в специфической последовательности проявления симптомов в зависимости от возраста пациента, что затрудняет клиническую диагностику нейрофиброматоза 1-го типа в раннем детском возрасте. Таким образом, с рождения или первых лет жизни могут существовать лишь некоторые признаки нейрофиброматоза 1-го типа, такие как крупные пигментные пятна, плексиформные нейрофибромы, скелетные дисплазии. Другие симптомы могут проявиться значительно позднее (к 5—15 годам). При этом степень выраженности клинических проявлений, течение и быстрота прогрессирования нейрофиброматоза 1-го типа у разных больных неодинаковы и колеблются в широких пределах. В настоящее время не установлено, чем обусловлены такие различия.

Поражения нервной системы при нейрофиброматозе 1-го типа носят разнообразный характер — умственная отсталость (у 40—50% больных), параличи и парезы, эпилептический синдром, изменения вегетативной нервной системы, снижение слуха, зрения [7, 8]. По данным Научного центра психического здоровья, частота нейрофиброматоза 1-го типа среди учащихся вспомогательных школ-интернатов составляет 1:260 [9].

Умственная отсталость значительно варьирует по степени выраженности [10]. Чаще всего встречается неглубокая умственная отсталость, не имеющая

прогредиентного характера. Отставание в психическом развитии нередко обнаруживается уже в раннем возрасте, проявляясь задержкой в становлении моторики и речи. В этом же возрасте почти постоянно диагностируется гидроцефалия, сопровождающаяся выраженным беспокойством ребенка. У детей дошкольного возраста часто на первый план выступает речевое недоразвитие. У некоторых больных с выраженным интеллектуальным дефектом наблюдаются двигательная расторможенность, резкие аффективные вспышки.

Более легкие варианты психического недоразвития при данном заболевании имеют некоторую специфику. Больным свойственна большая сохранность личностных реакций по сравнению со степенью недоразвития функций. У детей школьного возраста часто наблюдаются вялость, слабость побуждений, астенические и ипохондрические явления, немотивированные колебания настроения, навязчивость. Дети могут быть малоинициативными и менее эмоциональными по сравнению со здоровыми сверстниками [11, 12]. Никаких симптомов прогрессирования интеллектуального дефекта с возрастом не наблюдается.

Иногда интеллект больных снижен только по сравнению с интеллектуальным уровнем здоровых членов семьи и не достигает степени олигофрении. На рентгенограмме черепа, как правило, выявляются черты открытой гидроцефалии.

Для нейрофиброматоза 1-го типа характерны дополнительные клинические проявления: эндокринные расстройства (феохромочитома, нарушение роста и полового созревания); изменения скелета (сколиоз — до 15%, деформация грудной клетки, спондилолистез, незаращение дужек позвонков, краниовертебральные аномалии, асимметрия черепа, псевдоартроз) и др. [5, 13, 14]. Могут наблюдаться частые переломы костей конечностей, которые тяжело поддаются лечению и требуют консультации ортопеда. У детей может быть снижен мышечный тонус, негрубо нарушена координация движений. Характерен набор определенных малых аномалий и пороков развития: макроцефалия (более 4 стандартных отклонений), гипертелоризм, антимоноголоидный разрез глаз, низко посаженные уши, шейный птеригиум, стеноз легочной артерии.

Пигментные изменения кожи проявляются в двух формах: в виде пигментных пятен характерного цвета «кофе с молоком» («*café-au-lait*») и мелких пигментных пятен типа веснушек, чаще всего располагающихся в подмышечных впадинах и паховых складках (симптом Кроува). Пигментные пятна типа «кофе с молоком» среднего размера (диаметр 1—5 см) наблюдаются у 92% больных с нейрофиброматозом I типа; они появляются либо с рождения (34%), либо в детстве (66%). Веснушки представляют собой мелкие гиперпигментированные пятна четко округлой формы размером 1—2 мм в диаметре, с более интен-

сивной, чем у пятен типа «кофе с молоком», окрашенной до коричневого цвета. У женщин веснушки часто локализуются в кожной складке под молочными железами. Веснушки отмечены у 31% больных нейрофиброматозом 1-го типа, причем у подавляющего большинства больных (85%) эта пигментация появлялась в пубертатном или взрослом возрасте [2, 8].

Характерные изменения глаз бывают врожденными или развиваются в первые годы жизни ребенка. На глазном дне выявляют опухолеподобные бугристые желтые образования по периферии глазного дна или в области диска зрительного нерва; на радужке определяются гамартомы — узлы Лиша. Прогрессирование патологических изменений глаз приводит к снижению остроты зрения или слепоте [2, 15, 16].

Заболевание характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом, прогрессирующим течением, полиорганностью поражений и высокой частотой осложнений, в том числе приводящих к летальному исходу (развитие сердечно-легочной недостаточности вследствие выраженных скелетных аномалий, злокачественное перерождение нейрофибром и др.).

Нейрофиброматоз 1-го типа может быть установлен при наличии двух или более следующих признаков [17, 18]:

- шесть и больше пятен «кофе с молоком» диаметром более 5 мм у детей допубертатного возраста и диаметром более 15 мм у детей постпубертатного возраста;
- две или более нейрофибромы любого типа или одна и более плексиформная нейрофиброма;
- многочисленные мелкие пятна типа веснушек;
- оптическая глиома;
- два или более узелка Лиша на радужной оболочке;
- дисплазия крыла клиновидной кости или истончение кортикального слоя длинных трубчатых костей с псевдоартрозом или без него;
- наличие у родственников по прямой линии (родители, дети, сибсы) нейрофиброматоза 1-го типа согласно вышеприведенным критериям.

С целью привлечь внимание педиатров, неврологов, дерматологов и других специалистов приводим



Рис. 1. Нейрофиброматоз 1-го типа: скопление мелких родимых пятен в подмышечной области (а), пятна цвета «кофе с молоком» на передней поверхности живота (б) и в области поясницы (в). Ребенок Р. 14 лет.

Fig. 1. Patient R. 14 y. with neurofibromatosis type 1: A cluster of small birthmarks in the underarm area (a), Stain color of coffee with milk on the anterior surface of the stomach (b) and in the lumbar area.

клинический случай поздней диагностики нейрофиброматоза у ребенка 14 лет с умственной отсталостью.

Клиническое наблюдение. Ребенок Р. (2002 г. рождения) из асоциальной семьи (мать лишена родительских прав) с 9-летнего возраста воспитывается в школе-интернате для детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, с ограниченными возможностями здоровья. Мать ребенка страдает алкоголизмом, курит. Перенесла сифилис в 1998 г., в 2001 г. была снята с учета. Сведений об отце ребенка нет.

Мальчик от третьей беременности, вторых родов. Течение беременности былоотягощено анемией и артериальной гипертензией. Роды в срок, на 39-й неделе гестации. Масса при рождении 3400 г, рост 52 см. После рождения закричал сразу, к груди приложен на 2-е сутки жизни. Ребенок рос и развивался без существенных отклонений. Однако в возрасте 9 лет при поступлении в школу-интернат (2011 г.) было обращено внимание на умственную отсталость легкой степени с нарушением поведения. Впервые диагноз фактоматоза был заподозрен в 2013 г. педиатром интерната.

При обследовании ребенка в возрасте 14 лет в неврологическом отделении Детской республиканской клинической больницы Минздрава Республики Татарстан были получены следующие данные. Состояние удовлетворительное, сознание ясное, контактен. Пропорционального телосложения, микроцефальная форма черепа, окружность головы 52,5 см, малые аномалии развития: гипертелоризм, эпикант, монголоидный разрез глаз, плоское широкое переносье, синдактилия IV–V пальцев левой стопы. Кожные покровы бледные. На коже туловища и конечностей множественные пигментные пятна кофейного цвета, имеющие разнообразные форму и размеры, в подмышечной области — пигментация по типу «веснушек» (рис. 1). У матери мальчика также отмечены множественные пигментные пятна типа «кофе с молоком» на коже конечностей, туловища и спины (рис. 2). Приведенные фотографии представлены с разрешения пациентов и не противоречат этическим нормам.



Рис. 2. Пигментные пятна цвета «кофе с молоком» на спине у матери пробанда.
Fig. 2. Pigmented spots the color of coffee with milk on the back of the mother of proband.

При пальпации кожи не выявлены характерные мелкие опухолевидные образования в толще кожи и по ходу нервов, двигательных расстройств и очаговой неврологической симптоматики также не наблюдается. Отмечена умственная отсталость легкой степени с нарушением поведения. Тахикардии и артериальной гипертензии не зарегистрировано. Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный в эпигастральной области. Симптомов раздражения брюшины не выявлено. Печень и селезенка не пальпируются. Наружные половые органы сформированы по мужскому типу. Половое развитие соответствует возрасту. В показателях общего анализа крови, мочи и копрограммы отклонений не выявлено.

При офтальмологическом исследовании изменений на глазном дне не обнаружено, установлена миопия слабой степени. ЭКГ — без патологии. Эхокардиограмма — умеренный пролапс митрального клапана с регургитацией 0–I степени. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости не выявило патологических изменений.

На серии магнитно-резонансных томограмм (с контрастным усилением) в проекции бледных шаров с обеих сторон определяются симметрично расположенные округлой формы небольшие очаги, высокоинтенсивные в T2 ВИ и *flair* и слабопониженной интенсивности в T1 ВИ, не накапливают контраст. Зоны измененного сигнала без четких контуров визуализируются в проекции гиппокампа, ножках мозга, таламусе, контраст не накапливают. Единичные мелкие точечные и штриховидные очаги периваскулярного энцефалолиза визуализируются в проекции базальных ядер и в белом веществе больших полушарий. Подобные изменения возможны при нейрофиброматозе I типа.

Консультация генетика — на основании характерных клинических данных установлен диагноз: нейрофиброматоз, аутосомно-доминантный тип наследования.

Таким образом, у представленного пациента присутствуют как минимум три критерия установления диагноза нейрофиброматоза I-го типа:

- наличие более 10 пятен «кофе с молоком» диаметром свыше 15 мм;
- многочисленные мелкие пятна типа веснушек, особенно в подмышечных областях;
- вероятное наличие у родственников по прямой линии (мать) нейрофиброматоза I-го типа согласно вышеприведенным критериям.

Течение нейрофиброматоза I-го типа является, как правило, прогрессирующим с неблагоприятным прогнозом. Особенно быстро прогрессируют нервно-психические, речевые расстройства в пубертатном периоде. Латентно протекающие, компенсированные формы могут переходить в клинически выраженный и быстро прогрессирующий процесс при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды, инфекционных болезней, травмах. В этой связи важная роль отводится медико-генетическому консультированию с рассмотрением вопроса о деторождении в семьях с установленным диагнозом.

Раннее выявление нейрофиброматоза I-го типа на уровне педиатрической службы позволяет определить междисциплинарную тактику диспансерного наблюдения пробанда, асимптомных (малосимптомных) и симптомных членов родословной — носителей мутантного гена. Необходимо также подчеркнуть важность повышения уровня профессиональной подготовки и настороженности врачей первичного звена здравоохранения в отношении выявления наиболее распространенных форм факоматозов, а также преемственности между специалистами различного профиля с целью своевременного проведения комплекса дополнительных методов диагностики и уменьшения степени инвалидизации пациентов трудоспособного возраста. Важно помнить, что процесс развития клинической симптоматики нейрофиброматоза I-го типа является динамическим — медленным, но непрерывно прогрессивным.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Evans D.G., Baser M.E., Mc Gaughan J., Sharif S., Howard E., Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2002; 39: 311–314.
2. Tada K., Kochi M., Saya H., Kuratsu J., Shiraishi S., Kamiryo T. et al. Preliminary observations on genetic alterations in pilocytic astrocytomas associated with neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol* 2003; 5: 228–234.
3. Шнайдер Н.А. Нейрофиброматоз 1-го типа: этиопатогенез, клиника, диагностика, прогноз. *Международный неврологический журнал* 2007; 5: 162–168. [Shnajder N.A. Neurofibromatosis Type 1: etiopathogenesis, clinical picture, diagnosis, prognosis. *Mezhdunarodnyj neurologicheskij zhurnal* 2007; 5: 162–168. (in Russ)]
4. Friedman J.M., Birch P.H. Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. *Am J Med Genet* 1997; 70: 138–143.
5. De Bella K., Poskitt K., Szudek J., Friedman J.M. Use of «unidentified bright objects» on MRI for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Neurology* 2000; 54: 1646–1651.
6. Gutmann D.H. Recent insights into neurofibromatosis type 1: clear genetic progress. *Arch Neurol* 1998; 55: 778–780.
7. Listernick R., Mancini A.J., Charrow J. Segmental neurofibromatosis in childhood. *Am J Med Genet* 2003; 121A: 132–135.
8. Lothe R.A., Slettan A., Saeter G., Brogger A., Boressen A.-L., Nesland J.M. Alterations at chromosome 17 loci in peripheral nerve sheath tumors. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54: 65–73.
9. Мариничева Г.С., Вроно М.Ш. Умственная отсталость. Под ред. А.С. Тиганова Т. 2. М.: — Медицина, 1999; 42–49. [Marinicheva G.S., Vrono M.Sh. Mental retardation. A.S. Tiganov (ed.). Moscow: Meditsina 1999; 2: 42–49. (in Russ)]

10. Rosser T.L., Packer R.J. Neurocognitive dysfunction in children with neurofibromatosis type 1. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003; 3: 129–136.
11. Buehning L., Curry C.J. Neurofibromatosis-Noonan syndrome. *Pediatr Dermatol* 1995; 12: 267–271.
12. Carey J.C. Neurofibromatosis-Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 75: 263–264.
13. De Bella K., Szudek J., Friedman J.M. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000; 105: 608–614.
14. Di Paolo D.P., Zimmerman R.A., Rorke L.B., Zackai E.H., Bilaniuk L.T., Yachnis A.T. Neurofibromatosis type 1: pathologic substrate of high-signal-intensity foci in the brain. *Radiology* 1995; 195: 721–724.
15. Аверьянов Ю.Н. Нейрокожные синдромы. М: Медицина 2003; 27–35. [Aver'janov Yu.N. Neuro-skin syndromes. Moscow: Meditsina 2003; 27–35. (in Russ)]
16. Балязин В.А., Кравченко М.И., Фомина-Чертоусова Н.А. Нейрокожные синдромы: клиника, диагностика. М, Элиста: АПП «Джангар» 2001; 96. [Baljazin V.A., Kravchenko M.I., Fomina-Chertousova N.A. Neuro-skin syndromes: clinic and diagnostics. Moscow, Elista: APP «Jangar» 2001; 96. (in Russ)]
17. Barton B., North K. Social skills of children with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46: 553–563.
18. Cichowski K., Jacks T. NF1 tumor suppressor gene function: narrowing the GAP. *Cell* 2001; 104: 593–604.

Поступила 09.05.17

Received on 2017.05.09

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которых необходимо сообщить

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported