

УДК 616-006.38.03-036.1

**КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ  
НЕЙРОФИБРОМАТОЗА  
(ВОЗМОЖНОСТИ  
ПРЕГОСПИТАЛЬНОЙ  
ДИАГНОСТИКИ)**

Ковалёва Яна Борисовна  
*МУЗ Городская больница №2 «КМЛДО»,  
Краснодар, Россия*

В статье представлен краткий обзор современных представлений о патогенезе нейрофиброматоза. Описаны 6 пациентов, страдающих нейрофиброматозом I и II типа. Диагноз подтверждён клинически и патоморфологически. Продемонстрирован клинический полиморфизм заболевания.

Ключевые слова: НЕЙРОФИБРОМАТОЗ,  
БОЛЕЗНЬ РЕКЛИНГАУЗЕНА,  
ШВАННОМА, НЕЙРОФИБРОМА,  
НЕЙРОФИБРОМИН, МЕРЛИН

UDC 616-006.38.03-036.1

**THE CLINICAL POLIMORFISM OF  
NEUROFIBROMATOSIS.  
(POSSIBILITY OF THE AMBULATORY  
DIAGNOSTICS)**

Kovaleva Yana Borisovna  
*City Hospital # 2, Krasnodar, Russia*

The article presents a brief review of modern conceptions of the neurofibromatosis pathogenesis. 6 clinical cases of neurofibromatosis I and II type were described. The diagnosis was confirmed clinically and pathomorphologically. The clinical polymorphism of this disease has been demonstrated.

Keywords: NEUROFIBROMATOSIS,  
RECKLINGHAUSENS'S DISIASE,  
SCHVANNOMAS,NEUROFIBROMAS,  
NEUROFIBROMIN, MERLIN

Нейрофиброматоз (NF) – заболевание, характеризующееся сочетанием кожных пигментных пятен, опухолей кожи и нервных стволов. Рассматривается в группе факоматозов (гр. phakos- пятно) - полисистемных заболеваний с облигатным поражением кожи и нервной системы, обусловленных генетическим дефектом развития зародышевого листка эктодермы, общего для кожи и нервной системы. В настоящее время дифференцированы 6 типов NF. С практической точки зрения выделяются 2 наиболее часто встречающихся типа NF, а более редкие III-VI типы рассматриваются как своеобразная вариация первых двух ввиду того, что не имеют под собой доказанного молекулярного субстрата.

NF I типа, или периферический NF, известен как болезнь Реклингаузена - по имени описавшего его в 1882 году немецкого патолога F.Recklinghausen. NF II типа характеризуется поражением центральной нервной системы и определен как центральный. Инцидентность NF1 типа в популяции 3-5:10000 населения (в русской популяции-1,28: 10000), а NF 2 типа - 1: 50000 населения [3,5]. Наследование NF – аутосомно - доминантное, но нередки случаи заболевания вследствие спорадических генных мутаций, которые передаются последующим поколениям. Частота спорадических мутаций до 30-50% [7].

Нормальные гены NF1 и NF2 действуют как супрессоры опухолевого роста. Ген NF1 локализован в зоне 11.2 хромосомы17 (17q11.2) и кодирует белок нейрофибромин, ответственный за инактивацию протоонкогена RAS. Ген NF2 картирован в 22 хромосоме (22q12) [4] и ответственен за синтез белка мерлина (шванномина). Опухолевые мутации генов NF1 и NF2 прекращают синтез этих белков, приводя к онкогенезу[5,7,8,11]. Дефект нейрофибромина приводит к изменению онтогенеза эктодермальной трубки, что служит причиной развития опухолей периферической нервной системы и кожи. Аномальный шванномин вызывает изменение связывания мембранных белков семейства ERM (ezrin-radixin-moesin) с цитоскелетом

нейрона и нарушение построения синаптических связей. Влияние мерлина на развитие шванном не до конца изучено. Обсуждаются его межмолекулярные взаимоотношения с белками ERM. Возможно, мерлин экспрессируется в глиии и нейронах, оказывая влияние на клеточную адгезию и цитоархитектонику посредством активация белков ERM , участвующих в формировании миелина и сосредоточенных в микроворсинках шванновских клеток [8,11].

Клинически ярким и патогномичным проявлением NF являются кожные образования, имеющие характерный вид и описываемые как пятна типа «кофе с молоком». Пятна неправильной формы имеют относительно ровные края, размер от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Они наиболее выражены на коже туловища, в подмышечных впадинах и области таза. Такой вид гиперпигментации паховых и подмышечных областей описывается как симптом Кроува. Следует отметить, что аналогичные пятна могут встречаться и у лиц без признаков NF, но в таких случаях размер их не более 1,5 см [12]. Структура этих пятен определяется присутствием шванновских клеток, фибробластов, коллагена, тучных клеток. Другим типичным кожным проявлением NF являются нейрофибромы - опухоли кожи, представляющие собой узелки мягкой или плотной консистенции, округлые или дольчатые, имеющие цвет от нормальной кожи до коричневатого, при надавливании «проваливаются» в кожу. Этот феномен описывается как симптом «кнопки звонка». Опухоли бывают множественными, размеры их колеблются от микроскопических до крупных опухолей по несколько сантиметров в диаметре. Также как и пигментные пятна, опухоли чаще встречаются на туловище, чем на конечностях. Из чувствительных или симпатических волокон периферического нерва может развиваться так называемая плексиформная (интраневральная) нейрофиброма, которая способна приобретать гигантские размеры с массой более 10 кг, вызывая серьёзные функциональные нарушения при поражении органов

средостения, брюшной полости, глазниц. Этот вид опухоли имеет высокий (20%) риск малигнизации[4]. Данные опухоли могут вызывать уродливые деформации, прорастая в нижерасположенную кость. К визуальным проявлениям NF относят и гамартомы радужной оболочки с корпускулярно подобными тельцами (узелки Lish), структурно представленные скоплением меланоцитов.

Клиническое многообразие NF дополняется другими опухолями нервной системы. Опухоли спинальных корешков могут компримировать спинной мозг и в то же время распространяться через межпозвонковые отверстия в виде крупных объемных образований в заднее средостение – опухоли в виде «гантели». Невриномы слуховых нервов (шванномы) обычно имеют двустороннюю локализацию, могут приводить к двусторонней глухоте и появлению симптомов поражения структур мостомозжечкового угла. В таких случаях NF, как правило, нет типичных нейрокожных проявлений. Другие гистологические типы опухолей (менингиома, глиома) при NF встречаются чаще, чем в общей популяции.

Международным комитетом экспертов нейрофиброматоза предложены диагностические критерии NF. Диагноз NF1 типа устанавливается при наличии хотя бы двух из перечисленных признаков: 1) 6 и более пятен цвета «кофе с молоком» на коже диаметром более 5 мм для детей в препубертатном периоде и свыше 15 мм для лиц в постпубертатном периоде; 2) 2 и более периферические нейрофибромы любого типа или 1 плескиформная (интраневральная) нейрофиброма; 3) симптом Кроува; 4) 2 и более гамартом радужной оболочки; 5) глиомы зрительных нервов; 6) различные костные дизонтогенетические изменения в виде истончения кортикального слоя трубчатых костей, сфеноидной дисплазии, кифосколиоза, макроцефалии; 7) наличие NF1 у прямых родственников[1,3,7]. Другими проявлениями NF I могут быть внутричерепные образования (множественные менингиомы, астроцитомы), спинальные нейрофибромы: синингомие-

лия; опухоли слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, феохромоцитомы; элифантiazис (избыток кожи, чаще на лице, в толще которого располагаются утолщённые нервы - *cutis laxa*), нарушения высшей нервной деятельности без очагового поражения головного мозга.

Диагноз NF II типа устанавливается при наличии следующих признаков: I) двусторонняя невринома слухового нерва (абсолютный диагностический критерий); II) односторонние опухоли VIII нерва и наличие NF2 типа у родственников; III) или при сочетании двух из следующих признаков: 1) нейрофибромы (одна или несколько); 2) менингиомы (одна или несколько); 3) глиомы (одна или несколько); 4) шванномы (включая спинальную, одна или несколько); 5) ювенильная задняя субкапсулярная катаракта [1,6]. Принципиальным для отнесения опухоли слухового нерва к NF II является их гистологическая структура - это только шванномы.

Лечение NF основано на клиническом опыте. Активное хирургическое удаление периферических нейрофибром в большинстве случаев приводит к прогрессированию заболевания. Хирургическая тактика при NF I типа достаточно сдержанная, но при NF II типа предпочтительно удаление опухолей головного и спинного мозга. Консервативная терапия NF базируется на эффекте кетотифена и задатека стабилизировать мембраны тучных клеток. Применение кетотифена предложено Riccardi Y. в 1987 году с учётом воздействия на клеточный состав нейрофибром - шванновские клетки, фибробласты, тучные клетки, лимфоциты. С антипролиферативной целью предлагается применять тигазон, витамин А. В отдельных случаях при обнаружении в биоптатах кожи гликозамингликанов возможно применение лидазы [9,10]. Лечение нейрофибром внутренних органов при возникновении функционального дефицита предпочтительно комбинированное: оперативное вмешательство в сочетании с лучевой терапией [2].

В качестве иллюстрации приводим 6 клинических случаев NF, наблюдаемых на амбулаторном нейрохирургическом приёме.

Клинический случай 1. Больная М, 1988 г.р. В сроке 20 недель гестационного периода после перенесённого ОРВИ возникло резкое снижение слуха на оба уха. Консультирована ЛОР-врачом, диагностирован отит и назначено антиневритическое лечение. В 34 недели беременности в связи с прогрессирующим снижением слуха и присоединением головной боли осмотрена неврологом и нейрохирургом. Выявлена мозжечковая симптоматика, прогрессирующая двусторонняя гипоакузия, 2 кожных пятна по типу «кофе с молоком». Нейровизуализация применением МР-томографии головного мозга диагностировала двусторонние опухоли VIII нерва. После родоразрешения пациентка направлена в центральную нейрохирургическую клинику для оперативного лечения. Заключение патогистологического исследования удаленных опухолей - шванномы слуховых нервов. В данном случае диагноз установлен в постоперационном периоде, двусторонние шванномы определяются как абсолютный диагностический критерий NF II типа.

Клинический случай 2. Больная Л. 1968 г.р , наблюдалась нейрохирургом амбулаторно с 29.07.2008г. В неврологическом статусе определены: нижний спастический парапарез с центральным типом нарушения функции тазовых органов (мочеиспускание при помощи катетера Фоллея) без чувствительных нарушений и другой неврологической симптоматики. На теле больной выявлены 2 нейрофибромы кожи предплечий. Анамнез заболевания – повторно оперирована в клинике Украины по поводу множественных опухолей спинного мозга: 1987 г. - на уровне Th1-Th2 позвонков, в 1988 г. - на уровне Th5-Th7 позвонков, 1999 г. – на уровне Th9-Th10 позвонков.

08.07.2009г повторное обращение в связи с развитием генерализованного эпилептического приступа. Выполнена РКТ головного мозга, выявившая множественные менингиомы, локализованные преимущественно в левой гемисфере. Наибольший узел визуализирован в левой височно -

теменной области (рис.1). Установлен диагноз NF II на основании сочетания трёх дополнительных диагностических критериев - наличие множественных спинальных опухолей, множественных менингиом головного мозга и периферических нейрофибром.

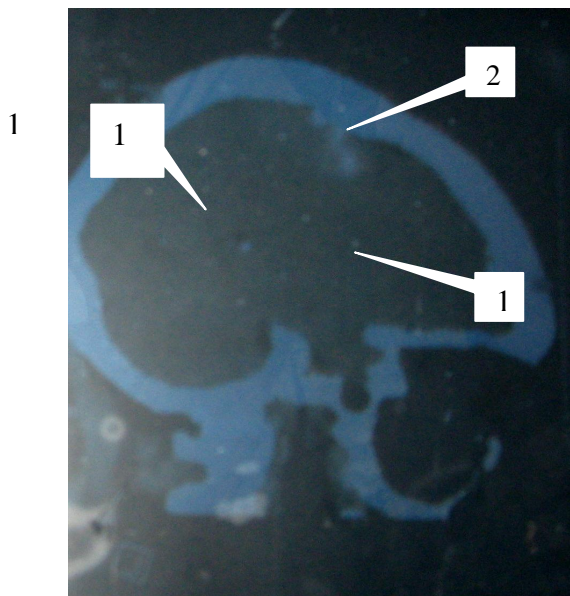


Рисунок 1 - Больная Л, 1968 г.р. Диагноз Нейрофиброматоз II типа.

РКТ головного мозга: 1- множественные менингиомы левой гемисферы, 2-крупный узел в левой височной области.

Клинический случай 3. Больная С. 1976 г.р. Диагноз - NF 1 типа.

С детства - двусторонняя глухота, множественные пигментные пятна на коже типа «кофе с молоком», множественные нейрофибромы конечностей, глиома зрительного нерва (состояние после комбинированной терапии). На момент обращения к нейрохирургу выполнена МРТ головного мозга, которая патологии не выявила. Семейный анамнез: отец и брат пациентки страдают NF I типа в сочетании с двусторонней глухотой. Нейровизуализация методом МРТ головного мозга патологии не диагностировала. В данном случае имеется аутосомно- доминантное наследование двух генетических дефектов: NF I типа и двусторонней глухоты.

Клинический случай 4. Больной С., 1986 г.р. Диагноз NF 1 типа установлен в раннем детстве. При обращении к нейрохирургу предъявлял жалобы на головную боль. Объективно: множественные нейрофибромы

туловища, характерные пигментные пятна, плексиформная нейрофиброма левого нижнего века, объёмное образование левой орбиты (оперирован в 1996), грубый кифосколиоз (рис. 2,3). При проведении РКТ головного мозга выявлена опухоль правой теменно-затылочной области. Больному проведено оперативное лечение. Патогистологическое исследование удалённой опухоли - менингиома.

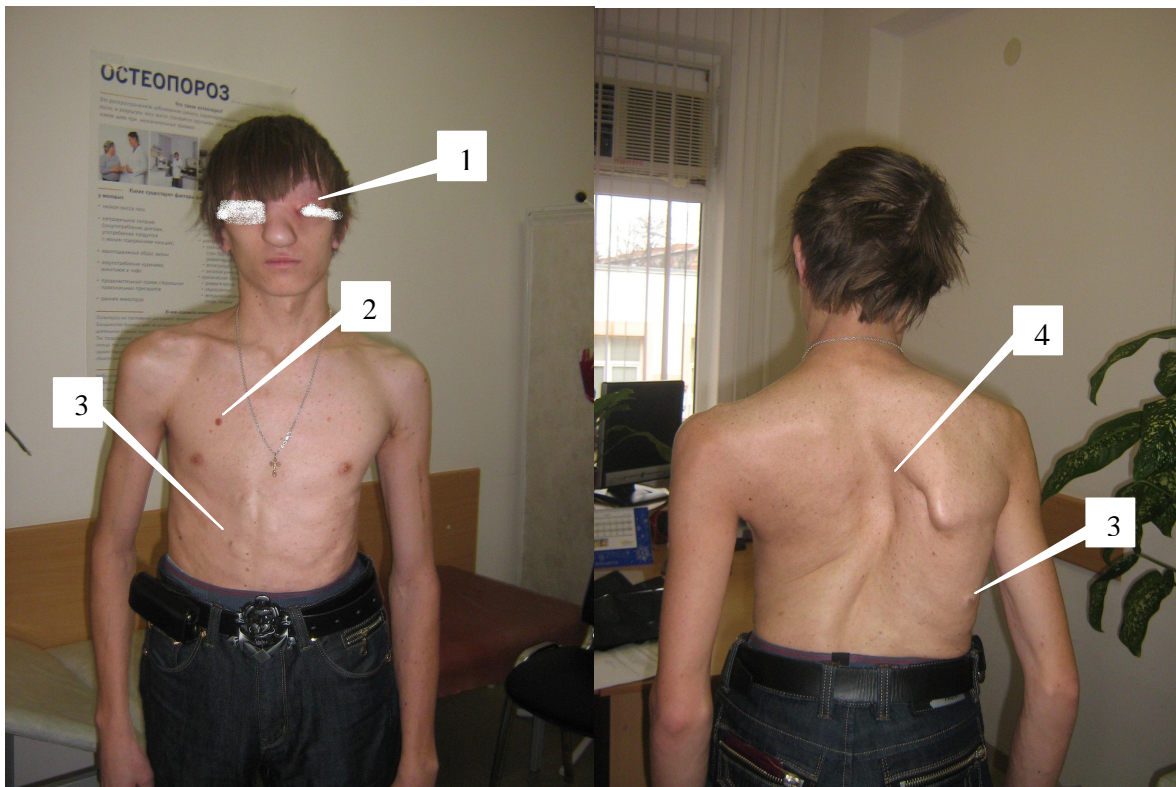


Рисунок 2-3 Больной С.1986 г.р . Диагноз: Нейрофиброматоз I типа. 1- плексиформная нейрофиброма левого верхнего века; 2 - нейрокожный феномен - пигментное пятно типа «кофе с молоком»; 3- периферические нейрофибромы; 4-кифосколиоз



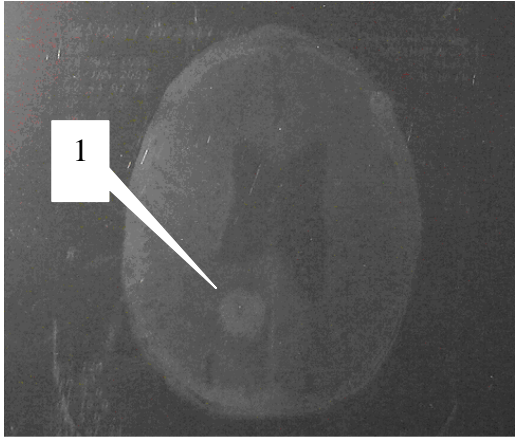


Рисунок 4 - Больной С, 1986 г.р.  
 Диагноз: Нейрофиброматоз I типа.  
 РКТ- граммы: 1 - менингиома  
 правой теменно-затылочной области

Клинический случай 5. Больная А., 1954 г.р. Диагноз: NF II типа.

В 2007 году находилась в неврологической клинике по поводу болей в спине и снижения силы нижних конечностей. В неврологическом статусе - нижний вялый парапарез. При проведении РКТ и МРТ - исследований выявлена опухоль D9 и D10 спинномозговых корешков с экстрадуральным ростом на уровне Th7-L2 позвонков (рис.5). Проведено оперативное лечение. Патогистологический диагноз удалённой опухоли - ганглионеврома.

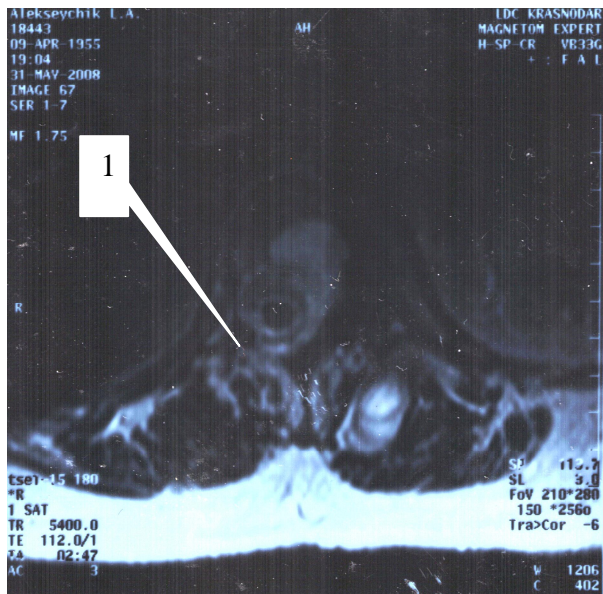


Рисунок 5 - Больная А., 1954г.р  
 диагноз – Нейрофиброматоз 1 типа.  
 МРТ-граммы грудного отдела  
 позвоночника: ганглионеврома на  
 уровне D9-D10 спинномозговых  
 корешков с экстрадуральным ростом.

Амбулаторный осмотр в динамике 26.02.2009 выявил рефлекторную левостороннюю пирамидную недостаточность, нистагм I степени при взгляде вправо. МРТ головного мозга выявила опухоль VIII нерва (рис.6).

Больная была оперирована в краевой клинике, патогистологический диагноз удалённой опухоли – шваннома.

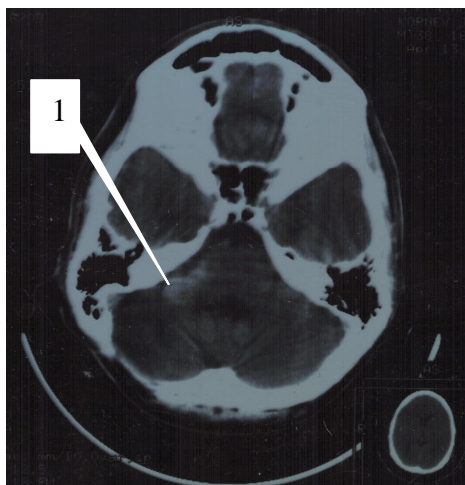


Рисунок 6 - Больная А., 1954 г. р диагноз Нейрофиброматоз 1 типа.  
КТ-граммы головного мозга: 1 - опухоль  
правого мостомозжечкового угла

Клинический случай 6. Больная Р. 1939 г.р. Диагноз - NF II типа.

В 1993 г оперирована в НИИ нейрохирургии им. Поленова по поводу нейрофибромы правого малоберцового нерва на уровне нижней трети голени. В 2004г прооперирована в той же клинике по поводу невромы правого спинномозгового L3 корешка.

Амбулаторный осмотр в 2009 г. - плотное, связанное с костями черепа, несмещаемое образование правой височной области (вероятнее, остеома), девиация языка вправо, гипоакузия справа. МР-томография выявила опухоль VIII нерва справа.

Т.о, нейрофиброматоз I и II типа характеризуется клиническим и патогистологическим полиморфизмом, однако типичное сочетание нейрокожных проявлений и опухолей нервной системы позволяет в большинстве случаев установить достоверный диагноз этого заболевания. Тем не менее, целесообразно выполнение тщательного физикального обследования для выявления типичных стигм заболевания, позволяющих определить направление диагностического поиска даже при спорадических случаях болезни, в частности, расширение показаний для применения методов ней-

ровизуализации. Последующая РК- и/или МР – томография нередко позволяет выявить опухоли центральной нервной системы в доклиническом периоде или в малосимптомной стадии центральных проявлений нейрофиброматоза. Тактика ведения таких пациентов может быть принципиально определена на амбулаторном этапе.

### Литература

1. Клинический полиморфизм нейрофиброматоза Реклингхаузена / А. Ф. Смянович, Г. К. Недзьведь, В. А. Мисникова, Р. Р. Сидорович, Е. В. Титкова/Журнал «Медицинские новости» №11. 1997
2. Способ хирургического лечения нейрофиброматоза Реклингаузена./Мулдашев Э.Р., Салихов А.Ю., Булатов Р.Т., Нигматуллин Р.Т., Малоярославцев В.Д./ А. с. №1533664 Открытия, изобретения и товарные знаки.– Бюллетень №1, 1989г.
3. Нейрофиброматоз Реклингаузена. /Савицкий В.А., Черепанов А.Н /Москва.–1972.
4. Интраневральная периневриома: клиничко-морфологическая характеристика и молекулярно-генетическое исследование гена нейрофиброматоза типа 2 ./Шелехова К. В., Шима Р., Орлов А. Ю., Казаков Д. В., Михал М./ Журнал «Архив патологии» №4, 2008.
5. Частота мутаций нейрофиброматоза /Сергеев А. С/ Автореферат дисс. канд. биол. наук. М., 1973 (АМН СССР, Институт медицинской генетики).
6. Нейрофиброматоз II типа: варианты течения / Г. Ю. Евзиков, М. В. Чурюканов, Е. А. Иванова [и др.] / Неврологический журнал. 2008г, Т. 13, № 1. С. 14 -18.
7. Случай нейрофиброматоза 2 у подростка./ Т.Н. Проскокова, А.М. Хелимский, Ю.В. Бажанова, О.Г., Донцов, Г.И.Золотарёва, К.А. Сенегноев, Н.Д.Лебедева /Неврологический журнал №5, 2003, стр.14-18
8. Merlin and the ERM proteins in Schwann cells, neurons and growth cones/ Vijaya Ramesh /. Nature Reviews Neuroscience 2004 V. 5. № 6. P. 462 -470
9. Ранняя диагностика нейрофиброматоза I типа- основа профилактики системных осложнений./Мозолевский Ю.В., Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В., Филиппова М.Г/ Русский медицинский журналю 1997, т.5 №11.
10. Нейрофиброматоз I типа. Проблемы диагностики и лечения / Л.А. Макурдумян, «Лечащий врач», 2001г, № 10
11. Канцерогенез. / Копнин Б.П/Научный мир. 2000г.
12. Внутренние болезни. Книга 10 Болезни центральной и периферической нервной системы. Приложение. Редактор первого издания Т.Р.Харрисон. Под ред. Е.Браунвальда, К.Дж. Иссельбахера, Р.Г. Петерсдорфа, Д.Д. Вилсон и др./ М. «Медицина» - 1997 -496 стр.