

УДК 616.833-006.38.03-056.76]-036.1



НЕЙРОФИБРОМАТОЗ В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (С ОПИСАНИЕМ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА ВТОРОГО ТИПА)

А. М. Островский

УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Аннотация. Нейрофиброматоз представляет собой комплексное заболевание генетической природы с множеством симптомов и значительной фенотипической вариабельностью. Наиболее тяжелым является второй тип нейрофиброматоза. Он характеризуется развитием опухолей центральной и периферической нервной системы. В статье описан клинический случай нейрофиброматоза второго типа. Диагностика и лечение этого заболевания требует комплексного мультидисциплинарного подхода.

Ключевые слова: нейрофиброматоз второго типа, клинический случай, симптомы, фенотипическая вариабельность, диагностика и лечение.

Нейрофиброматоз (НФ) представляет собой группу наследственных заболеваний с характерными патологическими изменениями на коже, в нервной системе, часто в сочетании с аномалиями в других органах и системах. В литературе НФ второго типа (НФ 2) впервые описан в 1822 г. шотландским хирургом И.Н. Уисхартом. НФ первого типа (НФ 1) был изучен в 1882 г. учеником Ф.Д. Вирхова – фон Реклингхаузенем. В 1916 г. Х. Кушинг в научной работе объединил эти заболевания под общим названием «болезнь Реклингхаузена». Однако после молекулярно-генетических исследований (результаты опубликованы в 1985 и 1987 гг.) были выявлены принципиальные отличия в патогенезе НФ 1 и НФ 2 и доказано, что это совершенно разные состояния, требующие дифференцированного клинического подхода [1–5].

В литературе выделено и описано восемь клиничко-морфологических типов нейрофиброматоза:

- нейрофиброматоз первого типа (НФ 1) и нейрофиброматоз второго типа (НФ 2) являются аутосомно-доминантными генетическими заболеваниями без какого-либо расового или полового преобладания. Их локусы находятся соответственно на хромосомах 17q11.2 и 22q12.2. Расположенные здесь гены кодируют синтез супрессоров опухолевого роста (белков нейрофибромина и мерлина), которые обеспечивают динамический контроль клеточного роста [6]. Наибольшее значение этот белок имеет в регулировании пролиферации клеток нейроэктодермального происхождения [4, 7]. При генетическом дефекте в соответствующих хромосомах динамическое равновесие регуляции роста смещается в сторону пролиферации и возникает доброкачественный опухолевый рост [6]. Для указанных заболеваний типич-

на высокая частота спонтанных мутаций, в результате чего 50 % клинических случаев являются спорадическими. Оба заболевания характеризуются 100 % пенетрантности и широкой фенотипической вариабельности. НФ 1 довольно распространен, его частота составляет примерно 1:3000. Частота НФ 2 равняется 1:40000. Для обоих состояний характерна генетическая мозаичность [2, 8, 9];

- нейрофиброматоз третьего типа (НФ 3) характеризуется сочетанием признаков нейрофиброматоза первого и второго типов;

- нейрофиброматоз четвертого типа (НФ 4) характеризуется диффузными нейрофибромами и пигментацией «кофе с молоком» (как при первом типе). Других особенностей, присущих нейрофиброматозу первого типа, нет;

- нейрофиброматоз пятого типа (НФ 5) представляет собой сегментарную форму нейрофиброматоза с локализацией специфического поражения в одной области тела или в одном органе;

- нейрофиброматоз шестого типа (НФ 6) проявляется только наличием пятен «кофе с молоком»;

- нейрофиброматоз седьмого типа (НФ 7) – тип нейрофиброматоза с более поздним началом и наличием изолированной нейрофибросаркомы;

- нейрофиброматоз восьмого типа (НФ 8) – смешанная группа.

Однако в последнее время большинство из вышеперечисленных форм нейрофиброматоза (кроме НФ 2) считаются abortивными формами НФ 1 и в качестве самостоятельных нозологических форм не выделяются. Исключениями могут быть сегментарный нейрофиброматоз (НФ 5), когда типичные проявления НФ 1 локализируются в одном или нескольких соседних дерматомах (встречается крайне редко, обычно не наследуется),

и не входящий в число восьми спинальный нейрофиброматоз, при котором симметрично поражаются все спинальные корешки (описано несколько наблюдений) [3].

Особый интерес с практической точки зрения представляет нейрофиброматоз второго типа (НФ 2), который ранее называли центральным нейрофиброматозом и который предрасполагает к появлению доброкачественных новообразований в центральной нервной системе [10]. Для НФ 2 характерны новообразования центральной и периферической нервной системы (чаще – шванномы) при минимальных кожных и экстраневральных симптомах.

НФ 1 характеризуется в основном кожными проявлениями (гиперпигментированными макулами цвета «кофе с молоком», кожными и подкожными нейрофибромами), опухолями невралных оболочек (нейрофибромы), глиомами зрительного тракта и другими нейроонкологическими заболеваниями, целым рядом костных аномалий, когнитивным дефицитом и повышенным риском опухолевого роста за пределами нервной ткани [8, 11].

Средний возраст появления симптоматики при НФ 2 составляет 20 лет, средний возраст на момент постановки диагноза – примерно 28 лет. НФ 1, как правило, начинается в раннем детстве с кожных симптомов, тогда как НФ 2 – в молодом возрасте, чаще всего с развития глухоты в результате вестибулярных шванном или других признаков, вторичных относительно менингиом или спинальных шванном. Оба заболевания диагностируются на основании клинических признаков.

Учитывая наличие множества неспецифических симптомов, в 1987 г. Национальным институтом здоровья США на конференции по нейрофиброматозу были разработаны диагностические критерии нейрофиброматоза, в частности, для первого и второго типов [9, 12, 13].

Нейрофиброматоз первого типа – болезнь Реклингхаузена – может быть установлен при наличии двух или более следующих признаков:

- шесть и больше пятен «кофе с молоком» диаметром свыше 5 мм у детей допубертатного возраста и 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 (гамартома радужной оболочки);

- дисплазия крыла клиновидной кости или истончение кортикального слоя продолговатых костей с псевдоартрозом или без него;
- наличие у родственников по прямой линии (родители, дети, брат, сестра) НФ 1 согласно вышеприведенным критериям.

Обращаем внимание на то, что при НФ 1 отмечается наличие васкулопатий, включая аортальный стеноз, аневризмы, псевдоаневризмы, возникновение артериовенозных свищей. Из аномалий сосудов почек может наблюдаться стеноз почечной артерии. Внутриорбитальные опухоли могут вызывать птоз и паралич глазных мышц, нистагм, косоглазие, снижение остроты зрения.

НФ 2 диагностируется у пациента при наличии следующих признаков:

- односторонние или двусторонние вестибулярные шванномы, визуализированные на МРТ;
- наличие родственников по прямой линии с НФ 2;
- нейрофиброма, менингиома, глиома;
- ювенильное заднее подкапсулярное чечевицеобразное помутнение хрусталика (ранняя катаракта) [14–17].

При НФ 2 наблюдаются те же самые кожные проявления, что и при НФ 1, но частота и степень их выраженности значительно меньше. Так, пятна типа «кофе с молоком» встречались у 28% пациентов, веснушки – у 19%, подкожные опухоли – у 24%. Как правило, подобные кожные проявления являются единичными и только иногда имеют распространенный характер. При гистологическом исследовании соединительная ткань имеет вид лентовидно расположенных пучков коллагеновых волокон, среди которых вкраплены мастоциты и фибробласты; множественные кровеносные сосуды имеют гиалинизированные стенки [17–19]. 3% пациентов со шванномами и 1% пациентов с менингиомами страдают НФ 2. 20% пациентов со множественными менингиомами имеют НФ 2 [13, 20].

Наиболее характерное проявление НФ 2 – наличие двусторонних вестибулярных шванном [2, 21]. Вторые по частоте опухоли – это шванномы других черепных, спинальных и периферических нервов [20, 21]. Значительно реже (менее 10%) встречаются менингиомы (интракраниальные, включая менингиомы зрительных нервов, и спинальные), эпендимомы и глиомы [20, 22]. В принципе, шванномы могут образовываться в любом месте в организме, где имеются нервы со шванновскими клетками. Излюбленная локализация опухолей на VIII нерве при НФ 2 до настоящего времени остается необъяснимой [2, 5, 7].

Зачастую пациенты обращаются к врачу в связи со снижением слуха или с появлением шума в ушах, которые в начале заболевания носят односторонний характер. Данные жалобы могут сопровождаться головокружением и атаксией. В 20–30% случаев у этих пациентов помимо вестибулярных шванном выявляют менингиомы, спинальные или периферические опухоли. Нередко заболевание манифестирует нейропатией лицевого нерва (3–5%), которая не поддается лечению. У некоторых пациентов возникает полимиелитоподобный синдром (около 3%). 60–80% пациентов с НФ 2 имеют зрительные нарушения: катаракты, ретинобластомы, гамартомы, менингиомы зрительных нервов и другие [20, 22].

К сожалению, на сегодня не существует специфического лечения нейрофиброматоза, кроме хирургического удаления опухолей, которые со временем могут возобновить рост.

Ниже приводится описание сложного клинического случая НФ 2.

Пациент Д., 56 лет, инвалид II группы, обратился с жалобами на нарастающую усталость, общую слабость, изменение походки, шаткость при ходьбе, снижение слуха с правой стороны, головокружение, шум в голове, онемение языка, слабость в правой руке, приступы выраженной головной боли.

Из анамнеза известно, что заболевание началось около 6 месяцев назад, когда появились периодические головные боли и общая слабость, которые врачи связывали с артериальной гипертензией. Спустя 2 месяца присоединились вышеперечисленные жалобы. В последнее время беспокоили усталость, общая слабость, периодическая тупая головная боль, головокружение, не-

устойчивость при ходьбе, онемение правой половины лица, сухость правого глаза, потеря вкуса на передней 2/3 языка справа и отсутствие слуха на правое ухо.

Больной Д. обследовался в Комаринской участковой больнице, Брагинской центральной районной больнице и клиниках Чернигова, в результате чего возникло подозрение на микроинсульт; с диагнозом «Лакунарный инфаркт в вертебро-базиллярном бассейне (от 12.07.09.) с правосторонней пирамидальной недостаточностью, легким вестибуло-атаксическим синдромом, острый период» пациент направлен на госпитализацию в неврологическое отделение Гомельского областного клинического госпиталя инвалидов Великой Отечественной войны. После проведения МРТ головного мозга был установлен диагноз «Множественные объемные образования». Пациент направлен на оперативное лечение в нейрохирургическое отделение 5-й городской клинической больницы г. Минска.

Объективно: общее состояние больного удовлетворительное. В соматическом статусе пациента имеется следующая патология: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хронический гастрит, липоматоз поджелудочной железы, хронический холецистит, диффузный многоузловой зоб, остеохондроз, абдоминальное ожирение, кисты почек, хронический тонзиллит, вегето-сосудистая дистония, остеоартроз коленных суставов. При первичном осмотре на коже туловища и спины отмечено множество веснушек и мелких пигментных пятен цвета «кофе с молоком» (рис. 1). На внутренней поверхности предплечья правой руки – единичное подкожное новообразование твердой консистенции (рис. 2). Подобное



Рис. 1. Больной Д.
Множественные веснушки

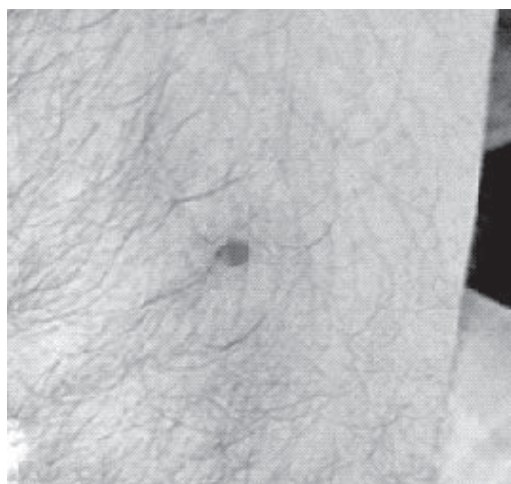


Рис. 2. Больной Д.
Подкожное новообразование и мелкие пигментные пятна на коже спины на внутренней поверхности правого предплечья

образование с неровными четкими контурами 1,0 x 0,9 x 0,2 см на коже правой височной области оказалось нейрофибромой (в связи с последующим ростом удалено). Наличие характерных пигментных пятен пациент отмечает у матери и у старшей дочери.

Неврологический статус: сознание ясное, ориентирован, адекватен, на вопросы отвечает правильно. Общемозговой и менингеальной симптоматики нет. Зрачки одинаковой величины, фотореакция и корнеальные рефлексы живые. Горизонтальный нистагм, больше вправо, слабость круговой мышцы правого глаза. Речь и глотание не нарушены. Наблюдается отсутствие слуха справа. Опущен правый угол рта. Парезов нет. Выражена атаксия в позе Ромберга и при ходьбе. Координаторные пробы выполняет с выраженной интенцией с правой стороны. Сухожильно-периостальные рефлексы с левой стороны более резко выражены, чем справа. Патологический рефлекс Бабинского слева.

Дополнительные обследования: общие анализы крови и мочи в пределах нормы. В биохимическом анализе крови дислипидемия с повышением фракции атерогенных липопротеидов. Рентгенография органов

грудной клетки и ЭКГ патологии не выявили.

На глазном дне: диски зрительных нервов бледно-розовые, границы четкие, артерии сужены, извиты; вены темные, полнокровные, извиты. Острота зрения правого глаза = 0,5; левого глаза = 1,0. При осмотре на щелевой лампе обнаружен небольшой узелок Лиша на 5 часах по зрачковому краю радужной оболочке левого глаза.

Аудиометрия выявила поражение звуковоспринимающего аппарата с правой стороны. Заключение сурдолога: острая тугоухость смешанного характера справа.

На МРТ головного мозга: в правом мосто-мозжечковом углу образование 15 x 16 мм, в левой теменной области образование 18 x 19 мм, накапливающие контраст. IV желудочек не компримирован, боковые желудочки – не расширены.

Так как вышеперечисленные симптомы были преимущественно вызваны ростом опухоли с проекцией в правом мосто-мозжечковом углу, то первоначально было решено ее оперативное лечение. По результатам гистологического исследования это оказалась невринома с выраженным клеточным полиморфизмом (плексиформная шваннома G1).

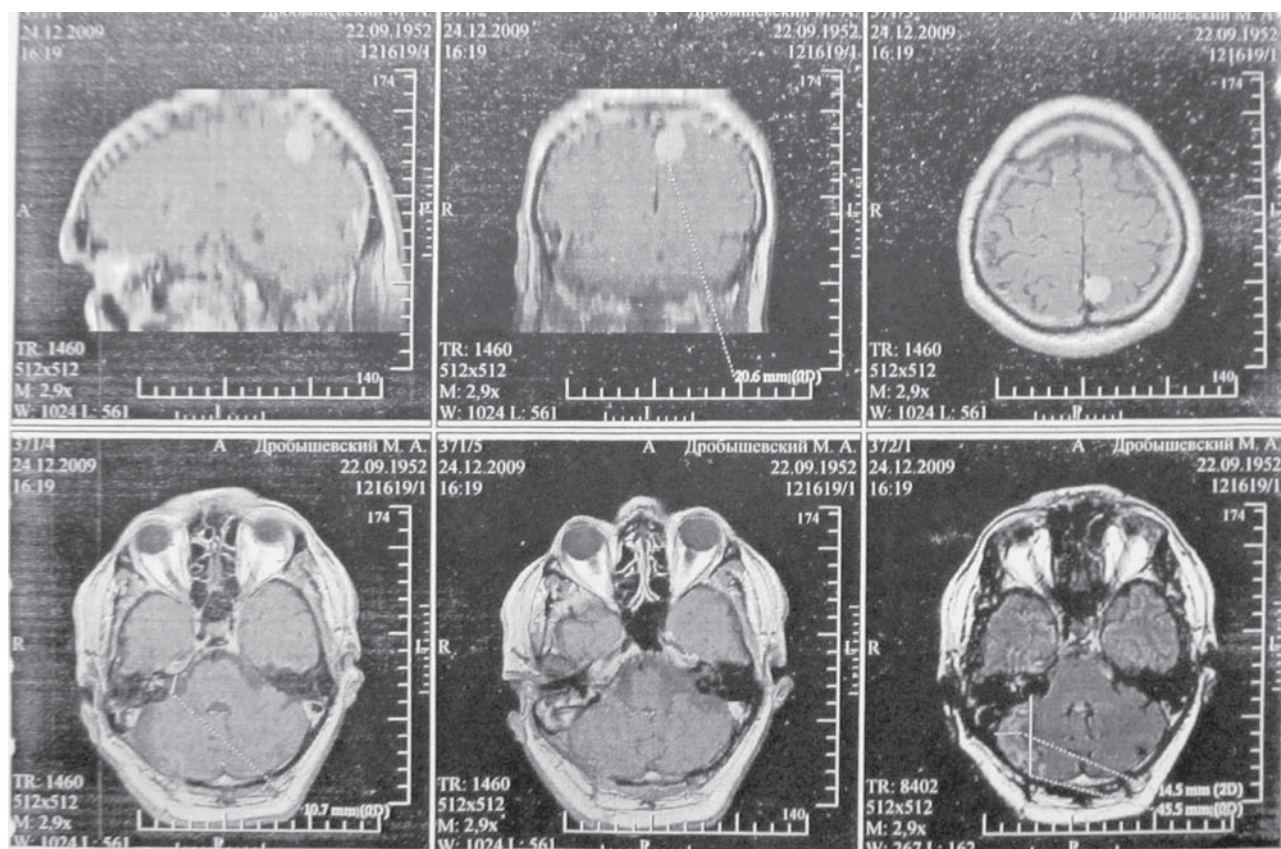


Рис. 3. Больной Д.

МРТ головного мозга (Ax T1, Ax T2, Ax Flair, Sag T1 Flair, Cor T2, Ax T1+c).

Состояние после оперативного лечения опухоли правого мосто-мозжечкового угла с формированием кистозно-рубцовых изменений в правой гемисфере мозжечка. Опухоль в левой теменной области

Пациент выписан с диагнозом: «Нейрофиброматоз второго типа». Состояние после хирургического лечения новообразования задней черепной ямки (плексиформная шваннома G1 правого преддверно-улиткового нерва от 31.08.09.), невропатия VII, VIII черепно-мозговых нервов справа, умеренно выраженный прозопарез, умеренно выраженный вестибуло-атактический синдром. Правосторонняя сенсо-невральная тугоухость IV степени по ВОЗ, левосторонняя пирамидная недостаточность. Несмыкание глазной щели правого глаза на фоне пареза VII пары черепно-мозговых нервов. Новообразование (менингиома?) левой теменной доли головного мозга (парасагиттально) без неврологической симптоматики».

С целью оценки динамики процесса была назначена повторная МРТ головного мозга. Приводим описание данного МРТ-обследования: парасагиттально в левой теменной области определяется объемное образование размером 2 см в диаметре, изоинтенсивное (вероятнее всего – менингиома). Ткани мозга с интенсивным накоплением контраста. До 1 см расширен правый внутренний слуховой проход. В правой гемисфере мозжечка определяется зона постоперационных кистозно-рубцовых изменений размером около 45 x 14 x 17 мм (рис. 3).

В заключение следует отметить, что НФ 2 встречается значительно реже, чем НФ 1. По-

добный клинический случай в неврологической практике встречается нечасто.

Диагностика НФ 2 затруднительна из-за практического отсутствия внешних изменений (пятна на коже, опухоли) и неспецифичности неврологической картины.

У нашего пациента имелись новообразования центральной нервной системы, одно из которых – плексиформная шваннома правого преддверно-улиткового нерва. Описанное на МРТ другое объемное образование в левой теменной области можно с определенной долей вероятности трактовать как менингиому. Также у пациента имелись специфические кожные изменения, что характерно и для НФ 2. Следует отметить отсутствие когнитивных нарушений, патологии скелета, поражения внутренних органов, что типично для НФ 2. В то же время отсутствовали многие офтальмологические расстройства, характерные для НФ 2.

Таким образом, НФ является комплексной генетической патологией с множественными признаками и значительной фенотипической вариабельностью. НФ 2 ограничен, как правило, нервной системой, тогда как НФ 1 является системным расстройством. Сложность диагностики и лечения данных заболеваний требует координированного междисциплинарного подхода.

Литература

- Farrell C. J., Plotkin S. R. Genetic causes of brain tumors: neurofibromatosis, tuberous sclerosis, von Hippel-Lindau, and other syndromes. *Neurol. Clin.*, 2007, vol. 25, pp. 925-946.
- Ferner R. E. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *Lancet Neurol.*, 2007, vol. 6, pp. 340-351.
- Gottfried O. N., Viskochil D. H., Fults D. W. [et al.] Molecular, genetic, and cellular pathogenesis of neurofibromas and surgical implications. *Neurosurgery*, 2006, vol. 58, pp. 1-16.
- Savar A., Cestari D. M. Neuro-fibromatosis type I: genetics and clinical manifestations. *Semin. Ophthalmol.*, 2008, vol. 23, pp. 45-51.
- Williams V. C., Lucas J., Babcock M. A. [et al.] Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics*, 2009, vol. 123, pp. 124-133.
- Otibi M., Rutka J. T. Neurosurgical implications of neurofibromatosis Type I in children. *Neurosurg Focus*, 2006, vol. 20, pp. 130-139.
- Yohay K. Neurofibromatosis type 1 and associated malignancies. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 2009, vol. 9, pp. 247-253.
- Hottinger A. F., Khakoo Y. Neuro-oncology of Neurofibromatosis Type 1. *Curr. Treat. Options Neurol.*, 2009, vol. 11, pp. 306-314.
- Asthagiri A. R., Parry D. M., Butman J. A. [et al.] Neurofibromatosis type 2. *Lancet*, 2009, vol. 6, pp. 1974-1986.
- Nowak C. B. The phakomatoses: dermatologic clues to neurologic anomalies. *Semin. Pediatr. Neurol.*, 2007, vol. 14, pp. 140-149.
- Lee M. J., Stephenson D. A. Recent developments in neurofibromatosis type 1. *Curr. Opin. Neurol.*, 2007, vol. 20, pp. 135-141.
- Gerber P. A., Antal A. S., Neumann N. J. [et al.] Neurofibromatosis. *Eur. J. Med. Res.*, 2009, vol. 14, pp. 102-105.
- Mc. Clatchey A. I. Neurofibromatosis. *Annu. Rev. Pathol.*, 2007, vol. 2, pp. 191-216.
- Barker D., Wright E., Nguyen K. [et al.] Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17. *Science*, 1987, vol. 236(4805), pp. 1100-1102.
- Fenichel G. M. Clinical pediatric neurology. A signs and symptoms approach. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2009, 415 p.
- Rubenstein A. E., Korf B. R. Neurofibromatosis. A Handbook for patients, families, and health care professionals. Thieme medical publishers Inc. Georg Thieme Verlag, NY, Stuttgart, 1990.
- Wolkenstain P., Decq P. Neurofibromatosis P. Wolkenstain. *Neurochirurgie*, 1998, vol. 44(4), pp. 267-272.
- David R. B., Bodeinsteiner J. B., Mandelbaum D. E. Clinical pediatric neurology. New York, Demos Medical Publishing, 2009, 622 p.
- Menkes J. H., Sarnat H. B., Maria B. L. Child Neurology. 7th ed., Copyright, 2006, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, 1156 p.

20. Holland K., Kaye A. H. Spinal tumors in neurofibromatosis-2: management considerations - a review. *J. Clin. Neurosci.*, 2009, vol. 16, pp. 169-177.

21. Evans G. R., Watson C., King A. [et al.] Multiple meningiomas: differential involvement of the NF2 gene in

children and adults. *J. Med. Genet.*, 2005, vol. 42, pp. 45-48.

22. Hartmann C., Sieberns J., Gehlhaar C. [et al.] NF 2 mutations in secretory and other rare variants of meningiomas. *Brain Pathol.*, 2006, vol. 16, pp. 15-19.

НЕЙРОФІБРОМАТОЗ У НЕВРОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ (З ОПИСОМ КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ НЕЙРОФІБРОМАТОЗУ ДРУГОГО ТИПУ)

А. М. Островський
УО «Гомельський державний медичний університет»

Анотація. Нейрофіброматоз являє собою комплексне захворювання генетичної природи з безліччю симптомів і значною фенотипічною варіабельністю. Найбільш важким є другий тип нейрофіброматозу. Він характеризується розвитком пухлин центральної і периферичної нервової систем. У статті описаний клінічний випадок нейрофіброматозу другого типу. Діагностика і лікування цього захворювання вимагає комплексного мультидисциплінарного підходу.

Ключові слова: нейрофіброматоз другого типу, клінічний випадок, симптом, фенотипічна варіабельність, діагностика та лікування.

NEUROFIBROMATOSIS IN NEUROLOGICAL PRACTICE (DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE OF NEUROFIBROMATOSIS 2ND TYPE)

A. M. Ostrovsky
Gomel State Medical University

Summary. Neurofibromatosis is a complex genetic disorder with multiple symptoms and significant phenotypic variability. The most severe is second type of neurofibromatosis. It characterizes by tumors of central and peripheral nervous system. The article describes a complex clinical case of neurofibromatosis type 2. Such a clinical case in neurological practice can be found infrequently. The complexity of diagnosis and treatment of these diseases requires a coordinated multidisciplinary approach.

Key words: neurofibromatosis type 2, clinical case, symptoms, phenotypic variability, diagnosis and treatment.

УДК 616.831.9-008.811.1



V. I. Ponomaryov



O. Yu. Merkulova

HYDROCEPHALUS FROM PAST TO NOWADAYS

V. I. Ponomaryov, O. Yu. Merkulova
V. N. Karazin Kharkiv National University

Summary. The study and treatment of hydrocephalus all time excited the physicians. Understanding the reasons of appearance and development of this diseases and also accomplish it anomalies of nervous system help create a system of adequate treatment. Untreated hydrocephalus has a survival rate of 40–50%, with the survivors having varying degrees of intellectual, physical, and neurological disabilities. Prognosis for treated hydrocephalus varies, depending on the cause. Early diagnostic and qualified treatment can improve the outcomes and prognosis of these patients.

Key words: hydrocephalus, anomalies of development nervous system, cerebrospinal fluid, ventricles of brain, shunt system.

Introduction in history development

Hydrocephalus comes from the Greek words «hydro» meaning water and «cephalus» meaning head. Hystory studying of hydrocephalus was long.

The study and treatment of hydrocephalus, over the centuries, passed three stages of evolution. During antiquity, middle ages and renaissance, hydrocephalus was not understood. Prior to the late 19th century,

treatment for «water on the brain» included more observation than intervention. Medical treatment was useless; surgery was hopeless. The second stage extends from the 19th century to the end of the first half of the 20th century [1, 2]. Cerebrospinal fluid (CSF) circulation was not understood; surgery however, remained inefficient, but some patients survived with arrested hydrocephalus. The third stage begins in the nineteen fifties with the development of