

КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ РЕКЛИНГАУЗЕНА

Уфимцева М.А.¹, Бочкарев Ю.М.¹, Гальперин А.М.², Головырина И.Л.²,
Гурковская Е.П.¹

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, e-mail: usma@usma.ru;

²МАУЗ «Центральная городская больница № 3», Екатеринбург, e-mail: cgb3@cgb3.ru

Нейрофиброматоз 1 типа – одно из наиболее распространенных нейрокожных заболеваний. Как правило, дерматовенеролог становится первым специалистом, который может заподозрить данное заболевание. Несмотря на то что мутация гена при болезни Реклингаузена была выявлена в 17 хромосоме еще в 1987 году, диагностика заболевания до сих пор основывается главным образом на выявлении клинических симптомов. Среди диагностических признаков, рекомендованных Международным комитетом экспертов по нейрофиброматозу, 3 критерия относятся к кожным проявлениям. В дополнение к классическим признакам наличие других элементов, таких как анемический невус и ювенильная ксантогранулема, также могут иметь прогностическое значение. Нейрофиброматоз является мультисистемным заболеванием с разнообразной клинической картиной, меняющейся с возрастом, что обосновывает включение в диспансерное наблюдение не только врача-дерматовенеролога, но и смежных специалистов.

Ключевые слова: нейрофиброматоз, болезнь Реклингаузена, пятна «кофе с молоком», нейрофибромы.

CUTANEOUS MANIFESTATIONS OF THE DISEASE REKLINGAUZENA

Ufimtseva M.A.¹, Bochkaev Y.M.¹, Galperin A.M.², Golovyryna I.L.²,
Gurkovskaya E.P.¹

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, e-mail: usma@usma.ru;

²Central city hospital №3, Ekaterinburg, e-mail: cgb3@cgb3.ru

Neurofibromatosis type 1 is one of the most common neurocutaneous diseases. Normally a dermatologist is the first specialist who may suspect the disease. Despite the fact that gene mutation in disease Reklingauzena has been identified in chromosome 17 in 1987, diagnosis is still based mainly on the identification of clinical symptoms. Among the diagnostic signs recommended by the International Committee of experts on neurofibromatosis, 3 criteria apply to skin manifestations. In addition to classic manifestations, the presence of other elements such as anemic nevus and juvenile xanthogranuloma can also have prognostic value. Neurofibromatosis is a Multisystem disease with a varied clinical picture, varying with age, which justifies the inclusion of follow-up not only of the doctor-dermatologist, but also related professionals.

Keywords: neurofibromatosis, disease Reklingauzena, spots «cafe-au-lait», neurofibromas.

Нейрофиброматоз представляет собой генетически гетерогенную группу наследственных моногенных заболеваний. В настоящее время описано 7 типов, из которых наибольшее клиническое значение имеют первые два.

Болезнь Реклингаузена (БР, нейрофиброматоз I типа, периферический нейрофиброматоз, НФ 1) относится к группе системных наследственных нейрокутаных фактоматозов и характеризуется развитием опухолей эктодермального происхождения. Заболевание было описано в конце XIX века учеником Рудольфа Вирхова Фридрихом фон Реклингаузенем. БР встречается с частотой 1:2000 – 1:3500 населения, в России 1,28:10000 [6; 7; 16; 20]. Оба пола болеют одинаково часто. Тип наследования аутосомно-доминантный с высокой пенетрантностью (близкой к 100%) и вариабельной экспрессивностью [5; 6; 20].

Ген НФ 1 был выявлен в 17 хромосоме на локусе q11.2 в 1987 году. Он экспрессируется в шванновских клетках, меланоцитах, лейкоцитах, клетках надпочечников, центральной нервной системы и кодирует белок нейрофибромин [7; 8; 16]. Белок содержит особый домен (НФ1-ГРД), который оказывает тормозное влияние на продукт проонкогена RAS и в норме ингибирует его функцию, за счет чего обеспечивается супрессорный эффект в отношении клеточной пролиферации. Воздействие проонкогена RAS не ограничивается участием в пролиферативных процессах, описано его влияние на формирование когнитивных нарушений в виде затруднения в процессе обучения чтению, письму, математике [6; 8; 18; 20].

Основными диагностическими критериями являются клинические симптомы, рекомендованные Международным комитетом экспертов по нейрофиброматозу, принятые в 1988 году. В соответствии с данными критериями диагноз БР может быть установлен при наличии у больного минимум 2 признаков [3; 4; 22].

1. Наличие 5 и более пигментных пятен цвета «кофе с молоком» диаметром более 5 мм у детей допубертатного возраста и не менее 6 пятен диаметром более 15 мм в постпубертатном возрасте.
2. Веснушчатость в подмышечных и/или паховых складках.
3. Не менее 2 нейрофибром любого типа или одна плексиформная нейрофиброма.
4. Дисплазия крыла клиновидной кости или врожденное истончение кортикального слоя длинных костей с псевдоартрозом или без него.
5. Глиома зрительного нерва.
6. Не менее 2 узелков Лиша (гамартомы) на радужке, выявляемые при исследовании с помощью щелевой лампы.
7. Наличие НФ 1 у родственников первой степени родства.

Из всех диагностических критериев кожные проявления являются наиболее значимыми, так как доступны при осмотре и зачастую бывают первыми симптомами болезни.

Пигментные пятна цвета «кофе с молоком» (франц. «café-at-lait») - первый и постоянный признак болезни Реклингаузена, встречающийся в 95% случаев. Пигментные пятна могут выявляться при рождении, но чаще появляются к трехлетнему возрасту на закрытых участках тела [3; 9; 13]. Они представляют собой монохромные пятна от светло-бежевого до темно-коричневого цвета, однородные по структуре, округлых или овальных очертаний, с ровными краями и четкими границами. Размеры могут варьировать от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, однако диагностически значимыми являются пятна диаметром более 5 мм у детей до пубертата и более 15 мм после полового

созревания (рис. 1). Размер пятен увеличивается пропорционально росту ребенка [7; 16; 20]. При гистологическом исследовании в очагах обнаруживается повышенное содержание меланина в меланоцитах [2; 9; 13]. Пигментные пятна цвета «кофе с молоком» следует дифференцировать с гиперпигментированными невусами, меланоцитарными невусами, поствоспалительной гиперпигментацией.

Веснушки (симптом Кроува) – это пигментированные пятна размером 1-3 мм, светло-коричневого цвета, локализующиеся в подмышечной и/или паховой области, под молочными железами, как правило, появляющиеся на втором году жизни, реже в первые месяцы после рождения. Солнечное излучение не является провоцирующим фактором их возникновения, в отличие от обычных веснушек. Для их возникновения имеет значение трение и мацерация [2; 3; 5]. Частота выявления веснушек при болезни Реклингаузена варьирует от 21 до 93,7% [9; 13; 16].

Нейрофибромы – это доброкачественные опухоли, производные нервной оболочки периферических нервов. Они состоят из различных типов клеток: шванновских клеток, фибробластов, тучных клеток, эндотелиальных клеток, а также коллагеновых волокон [3; 10; 16]. Нейрофибромы представляют собой округлые узелки на коже и/или в толще кожи, мягкоэластической консистенции, синюшно-красного цвета и/или цвета нормальной кожи, размерами от просыаного зерна до 5 см и более (рис. 1, 2). При пальпации безболезненные, за исключением случаев вовлечения периферических нервов, когда возникают гипостезии и боли, иррадиирующие в соответствующие зоны иннервации [6; 7; 11].

В настоящее время нет единой классификации нейрофибром. М. Ruggieri и соавт. предлагают выделять поверхностные и глубокие образования, а J. Zeller и соавт. подразделяют их на кожные, подкожные и плексиформные [26; 29]. Такое различие происходит вследствие несоответствия клинических проявлений гистологическому расположению нейрофибром. А. Hernández-Martíна и соавт. в 2016 году попытались объединить данные классификации. Авторы разделяют нейрофибромы на поверхностные и глубокие, при этом к поверхностным относят кожные (дермальные) и подкожные нейрофибромы, которые расположены в гиподерме, однако также могут иметь дермальный компонент. К глубоким относят плексиформную нейрофибромому [16].

Провоцирующим фактором роста нейрофибром является гормональная перестройка организма: пубертат, беременность. На начальном этапе развития кожные нейрофибромы могут не визуализироваться, в то же время с годами достигать больших размеров, куполообразно возвышаясь над поверхностью кожи. Таким образом, первые видимые элементы появляются в период полового созревания [5; 6; 11].

Нейрофибромы пальпируются как подкожные образования, расположенные линейно по ходу периферических нервов, мягкоэластической консистенции, при пальпации сдвигаются в поперечном направлении вместе с нервным стволом, характерным симптомом является проваливание пальца при легком надавливании (феномен «кнопка звонка»). Могут локализоваться на любом участке тела, однако несколько чаще встречаются на голове и шее, в этом случае их необходимо дифференцировать с увеличенными лимфоузлами [5; 7; 10; 16].

Глубокие плексиформные нейрофибромы обычно присутствуют с рождения и остаются незамеченными при клиническом обследовании до тех пор, пока не появляется неврологическая симптоматика (парестезии, парезы, потеря чувствительности, боль), или же они обнаруживаются при проведении МРТ-исследования [3; 16]. По данным U. Dagalakis и соавт., распространенность плексиформных нейрофибром у детей составляет 10%. У 8–13% больных БР они могут озлокачествляться, перерождаясь в нейрофибросаркому. О злокачественной трансформации свидетельствует непроходящая боль, быстрое увеличение размеров, появление уплотнений, неврологическая симптоматика [3; 12; 19].



Рис. 1. Пациент А. 18 лет. Болезнь Реклингаузена. Пигментные пятна «кофе с молоком», множественные кожные нейрофибромы на коже передней брюшной стенки



Рис. 2. Пациент В. 47 лет. Множественные кожные нейрофибромы на спине больного нейрофиброматозом I типа

Пятна «кофе с молоком» встречаются не только при БР, но и при других наследственных синдромах и заболеваниях. Дифференциальная диагностика проводится с нейрофиброматозом 2 типа, семейными пятнами café-at-lait, синдромом LEOPARD, синдромом McCune-Albright, синдромом Noonan и другими мультисистемными заболеваниями.

В частности, при нейрофиброматозе 2 типа пигментные пятна цвета «кофе с молоком» встречаются у 80% больных, однако диагностическая ценность их менее значима, чем при БР. Также более характерным является развитие шванном, чем нейрофибром. Из опухолей ЦНС преобладают менингиомы, глиомы, шванномы. Характерна ювенильная задняя субкапсулярная катаракта [5; 6; 16].

Семейный характер пятен café-at-lait должен быть заподозрен при выявлении у родственников разных поколений при отсутствии других проявлений нейрофиброматоза 1 типа. Тип наследования аутосомно-доминантный, однако до сих пор не описаны генетические мутации, приводящие к появлению пигментации [9].

Пигментные пятна у больных с синдромом LEOPARD, как правило, имеют более темную полихромную окраску, полигональные очертания. Кроме кожных проявлений, у пациентов обнаруживаются изменения ЭКГ, глазной гипертелоризм, стеноз легочной

артерии, аномалии развития половых органов, нейросенсорная глухота, задержка роста и развития [1; 16; 23].

Для синдрома McCune-Albright характерно наличие пятен «кофе с молоком» бóльших размеров, чем при БР, с неровными краями, нечеткими границами, полигональных очертаний, часто расположенных с одной стороны, сегментарно. Также у больных выявляется фиброзная дисплазия и гиперфункция эндокринных желез [9; 28].

Пациенты с синдромом Noonan фенотипически похожи на пациентов с нейрофиброматозом 1 типа. Больные, как правило, низкого роста с короткой шеей и треугольным лицом, для них характерно наличие пятен «кофе с молоком», веснушчатость в подмышечных и паховых областях, микроцефалия, птоз, стеноз легочной артерии, снижение интеллекта. Однако при синдроме Noonan не обнаруживаются кожные нейрофибромы, опухоли центральной нервной системы, узелки Лиша [3; 25].

Следует отметить, что характерные клинические признаки БР появляются у больных в разные периоды жизни, и по отдельности не являются патогномоничными, поэтому постановка окончательного диагноза может быть отсрочена на многие годы. А. Hernández-Martíна и А. Duat-Rodríguezb в 2016 году сообщают, что в дополнение к классическим проявлениям БР (пятна «кофе с молоком», веснушки и нейрофибромы) у больных часто выявляются другие кожные симптомы, которые могут иметь прогностическую ценность у пациентов с неустановленным диагнозом. К ним относятся: анемический невус, ювенильная ксантогранулема, диффузная гиперпигментация, гипопигментированные пятна [17].

Наиболее часто выявляется анемический невус. Впервые связь между болезнью Реклингаузена и анемическим невусом предположил Naegeli в 1915 г. Анемический невус представляет собой бледное неправильных очертаний пятно размерами от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Невус может быть одиночным или множественным и располагаться на любом участке, чаще встречается в окологрудинной области. Клинически он не всегда обнаруживается и проявляется после незначительного трения кожных покровов, при этом оставаясь неизменным бледным пятном на фоне общей гиперемии здоровой кожи [11; 17; 27]. М. Marque и соавт. отмечают высокую распространенность анемических невусов у детей, однако зачастую они обнаруживаются в более позднем возрасте при осмотре дерматологом, так как остаются незаметными для родителей. Впоследствии у 50% детей с анемическими невусами был подтвержден диагноз «болезнь Реклингаузена» [17; 21].

Ювенильная ксантогранулема является наиболее распространенной формой гистиоцитоза. Она представляет собой папулу округлой или овальной формы, плотноватой консистенции, размерами от 1 до 2 см, желтоватого или красно-желтого цвета,

безболезненная при пальпации. Характерна спонтанная инволюция в пубертатном периоде. Ювенильные ксантогранулемы могут быть единичными и множественными. Локализуются чаще всего на лице, волосистой части головы, туловище, реже на слизистых оболочках. По данным М. Fenot (2014), распространенность ювенильной ксантогранулемы у больных БР варьирует от 0,7% у взрослых до 37,5% у детей, особенно у детей в возрасте до 9 лет [14; 15; 24].

Также у пациентов с болезнью Реклингаузена может встречаться зуд, диффузная гипер- и/ или гипопигментация. Зуд беспокоит 20% больных БР и существенно снижает их качество жизни. Диффузная гиперпигментация отчетливо выявляется при сравнении тона кожи больного с тоном кожи других здоровых членов семьи [7; 17].

Нейрофиброматоз опасен прежде всего своими осложнениями, возникающими при несвоевременной диагностике, что обуславливает необходимость диспансерного наблюдения. Наиболее прогностически неблагоприятным осложнением БР является озлокачествление имеющихся нейрофибром. Также к осложнениям НФ 1 относятся глиома зрительных нервов, приводящая к слепоте, феохромоцитоме с развитием симптоматической злокачественной артериальной гипертензии. При БР описаны васкулиты, приводящие к стенозу почечных артерий, коарктации аорты [6; 10; 11].

Таким образом, ранняя диагностика и диспансеризация больных нейрофиброматозом имеет решающее значение в прогнозе и качестве жизни пациентов. Повышение знаний об указанной патологии у специалистов разного профиля будет способствовать своевременной диагностике НФ 1 и выявлению осложнений. Болезнь Реклингаузена является одним из заболеваний, где важна преемственность в работе врачей разных специальностей.

Список литературы

1. Болезни кожи : монография [атлас] / под ред. Н.В. Кунгурова. – Екатеринбург : УрНИИДВиИ, 2014. – 176 с.
2. Еремина М.Г. Пример альтернативного способа коммуникации пациента с нейрофиброматозом в социокультурной среде / М.Г. Еремина, Д.С. Муратова, С.Р. Утц // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. - Т. 10, № 3. – С. 565-568.
3. Любченко Л.Н. Нейрофиброматоз: генетическая гетерогенность и дифференциальная диагностика / Л.Н. Любченко, М.Г. Филлипова // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2011. - № 4. – С. 29-36.
4. Маратканова Т.В. К вопросу диагностики нейрофиброматоза (клинико-диагностические наблюдения) / Т.В. Маратканова, Г.А. Сташук, Л.Б. Денисова, Л.А. Шерман

// Медицинская визуализация. – 2008. - № 6. – С. 114-123.

5. Попова А.А. Клинико-диагностические аспекты нейрофиброматоза // Университетская медицина Урала. – 2016. - № 2. – С. 48-50.

6. Шнайдер Н.А. Нейрофиброматоз первого типа (болезнь Реклингхаузена) / Н.А. Шнайдер, А.И. Горелов // Сибирское медицинское обозрение. – 2007. - № 3. – С. 91-95.

7. Anderson J.L. Neurofibromatosis type 1 / J.L. Anderson, D.H. Gutmann // Handb Clin Neurol. – 2015. - Vol. 132. – P. 75-86.

8. Barker D. Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17 / D. Barker, E. Wright, K. Nguyen, L. Cannon et al. // Science. – 1987. - Vol. 236, № 4805. – P. 1100-1102.

9. Boulanger J.M. Neurofibromatosis type 1 in a pediatric population: Ste-Justine's experience / J.M. Boulanger, A. Larbrisseau // Can J Neurol Sci. – 2005. - Vol. 32, № 2. – P. 225-231.

10. Burkitt Wright E.M. Can the diagnosis of NF1 be excluded clinically? A lack of pigmentary findings in families with spinal neurofibromatosis demonstrates a limitation of clinical diagnosis / E.M. Burkitt Wright, E. Sach, S. Sharif, O. Quarrell et al. // J Med Genet. – 2013. - Vol. 50, № 9. – P. 606-613.

11. Chernoff K.A. Cutaneous and ocular manifestations of neurocutaneous syndromes / K.A. Chernoff, J.V. Schaffer // Clin Dermatol. – 2016. - Vol. 34, № 2. – P. 183-204.

12. Dagalakis U. Puberty and plexiform neurofibroma tumor growth in patients with neurofibromatosis type I / U. Dagalakis, M. Lodish, E. Dombi, N. Sinaii et al. // J Pediatr. – 2014. Vol. 164, № 7. – P. 620-624.

13. Duat Rodriguez A. Phenotypic and genetic features in neurofibromatosis type 1 in children / A. Duat Rodriguez, G.A. Martos Moreno, Y. Martin Santo-Domingo, A. Hernandez Martin et al. // An Pediatr. – 2015. - Vol. 83, № 6. – P. 173-182.

14. Fenot M. Juvenile xanthogranulomas are highly prevalent but transient in young children with neurofibromatosis type 1 / M. Fenot, J.F. Stalder, S. Barbarot // J Am Acad Dermatol. – 2014. Vol. 71, № 2. – P. 389-390.

15. Ferrari F. Juvenile xanthogranuloma and nevus anemicus in the diagnosis of neurofibromatosis type 1 / F. Ferrari, A. Masurel, L. Olivier-Faivre, P. Vabres // JAMA Dermatol. – 2014. - Vol. 150, № 1. – P. 42-46.

16. Hernández-Martina A. An Update on Neurofibromatosis Type 1: Not Just Café-au-Lait Spots, Freckling, and Neurofibromas. An Update. Part I. Dermatological Clinical Criteria Diagnostic of the Disease / A. Hernández-Martina, A. Duat-Rodríguez // Actas Dermosifiliogr. – 2016. - Vol. 107, № 6. – P. 454-464.

17. Hernández-Martín A. An Update on Neurofibromatosis Type 1: Not Just Café-au-Lait Spots

and Freckling. Part II. Other Skin Manifestations Characteristic of NF1. NF1 and Cancer / A. Hernández-Martín, A. Duat-Rodríguez // *Actas Dermosifiliogr.* – 2016. - Vol. 107, № 6. – P. 465-473.

18. Hernandez-Martin A. Nevus anemicus: A distinctive cutaneous finding in neurofibromatosis type 1 / A. Hernandez-Martin, F.J. Garcia-Martinez, A. Duat, I. Lopez-Martin, L. Noguera-Morel // *Pediatr Dermatol.* – 2015. - Vol. 32, № 5. – P. 342-347.

19. Hirbe A.C. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care / A.C. Hirbe, D.H. Gutmann // *Lancet Neurol.* – 2014. - Vol. 13, № 8. – P. 834-843.

20. Kresak J.L. Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis / J.L. Kresak, M. Walsh // *J Pediatr Genet.* – 2016. - Vol. 5, № 2. – P. 98-104.

21. Marque M. Nevus anemicus in neurofibromatosis type 1: A potential new diagnostic criterion / M. Marque, A. Roubertie, A. Jausent, M. Carneiro et al. // *J Am Acad Dermatol.* – 2013. Vol. 69. – P. 768-775.

22. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol.* – 1988. - Vol. 45, № 5. – P. 575-578.

23. Ramos-Geldres T.T. LEOPARD syndrome without hearing loss or pulmonary stenosis: a report of 2 cases / T.T. Ramos-Geldres, P. Dávila-Seijo, A. Duat-Rodríguez, L. Noguera-Morel et al. // *Actas Dermosifiliogr.* – 2012. - Vol. 106, № 4. – P. 19-22.

24. Raygada M. Juvenile xanthogranuloma in a child with previously unsuspected neurofibromatosis type 1 and juvenile myelomonocytic leukemia / M. Raygada, D.C. Arthur, A.S. Wayne, O.M. Rennert, J.A. Toretsky // *Pediatr Blood Cancer.* – 2010. - Vol. 54, № 1. – P. 173-175.

25. Rojnueangnit K. High Incidence of Noonan Syndrome Features Including Short Stature and Pulmonic Stenosis in Patients carrying NF1 Missense Mutations Affecting p.Arg1809: Genotype-Phenotype Correlation / K. Rojnueangnit, J. Xie, A. Gomes, A. Sharp et al. // *Hum Mutat.* – 2015. Vol. 36, № 11. – P. 1052-1063.

26. Ruggieri M. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses / M. Ruggieri, S.M. Huson // *Neurology.* – 2001. - Vol. 56, № 4. – P. 1433-1443.

27. Tadini G. Anemic nevus in neurofibromatosis type 1 / G. Tadini, M. Brena, L. Pezzani // *Dermatology.* – 2013. - Vol. 115, № 2. – P. 115-118.

28. Takenouchi T. Multiple café au lait spots in familial patients with MAP2K2 mutation / T. Takenouchi, A. Shimizu, C. Torii, R. Kosaki et al. // *Am J Med Genet A.* – 2014. - Vol. 164A, № 2. – P. 392-396.

29. Zeller J. Blue-red macules and pseudoatrophic macules in neurofibromatosis 1 / J. Zeller, J. Wechsler, J. Revuz, P. Wolkenstein // *Ann Dermatol Venereol.* – 2002. - Vol. 129, № 2. – P. 180-181.