

*Ю.Б. Гречанина, Л.В. Молодан, Ю.Н. Гринченко*  
*Межобластной специализированный медико-генетический центр —*  
*центр редких (орфанных) заболеваний, Украина*

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА II ТИПА, ДЕФИЦИТА МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ, МЕТИОНИНСИНТАЗАРЕДУКТАЗЫ, МЕТИОНИНСИНТАЗЫ С ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ И СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

**Вступление.** Нейрофиброматоз 2 типа является аутосомно-доминантным заболеванием, которое характеризуется образованием множественных доброкачественных опухолей – шванном и менингиом, локализующихся в центральной нервной системе и по ходу периферических нервов. Мутантный ген – NF2. По словам авторов, с мутациями в этом гене связано как образование спорадических шванном и менингиом по всему телу, так и развитие опухолей, на первый взгляд не связанных с нейрофиброматозом, например, злокачественных мезотелиом.

**Целью** нашего исследования является изучение возможной коморбидности моногенного заболевания, отягощенного наличием мутаций в генах предрасположенности (дефицит фолатно-метионинового цикла), соединительно-тканной дисплазии как фонового состояния и наличием вторичных метаболических нарушений (гипергомоцистеинемией).

**Материалы и методы:** проведены клинико-генеалогический метод, синдромологический анализ, лабораторные и инструментальные исследования.

Приводим наше наблюдение. Семья с ребёнком Б., 07.06.2010 года рождения, обратились в ХСМГЦ с жалобами на наличие пигментных пятен цвета «кофе с молоком» по всему телу, увеличивающиеся с ростом ребёнка, экзофтальм, снижение аппетита.

**Анамнез заболевания:** С 5,5 месяцев появились пигментные пятна по телу (одномоментно, в количестве 5 штук). Осмотрена дерматологом (01.02.2011 год), установлен диагноз: нейрофиброматоз.

В ноябре 2010 года осмотрена неврологом, установлен диагноз: Синдром диффузной мышечной гипотонии. Нейрофиброматоз Реклингхаузена? Получала элькар.

10.12.2010 год – осмотр невролога:

На радужке левого глаза «светлое» пятно факоматозного происхождения? Заключение: В настоящее время очаговых изменений со стороны нервной системы вследствие факоматоза (болезнь Реклингхаузена) не отмечено.

Проведена ЭХО-КГ (18.11.2010 год), заключение: АХЛЖ.

С февраля 2014 года появился экзофтальм. Консультирована офтальмологом: Застой диска зрительного нерва, явления макулопатии.

09.04.2014 год консультирован неврологом: Нейрофиброматоз Реклингхаузена.

Произведено МРТ головного мозга (17.04.2014 год): Новообразование правого зрительного нерва, очаговое поражение правой подбугорной области и передней спайки могут являться проявлениями одного процесса – нейрофиброматоза. Изменения в перивентрикулярных отделах белого вещества обоих полушарий обусловлены нарушением миелинизации. Шейная лимфаденопатия.

Консультирована нейрохирургом (17.04.2014 год): В настоящее время в оперативном лечении не нуждается.

**Анамнез жизни:** от 1 беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания (гипертонус матки), токсикоза в первой половине беременности (получала вибуркол, утрожестан, дексаметазон, магне В6), во 2 половине беременности – ринит, 1 физиологических родов, в сроке гестации 39-40 недель. Родилась весом 3450 г, ростом 50 см, окружность головки 34 см, окружность грудной клетки 34 см, 7-8 баллов по шкале Апгар с кефалогематомой левой теменной кости.

**В фенотипе обращает внимание:** вес 13 кг, рост 92 см, бледность кожных покровов, пигментные пятна «кофе с молоком», тонкие, светлые волосы, лёгкая мышечная гипотония, экзофтальм правого глаза, гипермобильность суставов, АХЛЖ.

**Клинико-генеалогический анализ:**  
родословная отягощена по мультифакториальной патологии.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ В ХСМГЦ:**

- Кариотипирование: 46, XX, G-, C-окрашивание, 2% хромосомной нестабильности.

- Молекулярно-генетический анализ: Исследованы полиморфные варианты генов системы ферментов фолатного цикла. Обнаружено: ген MTHFR C677T в гомозиготном состоянии, ген MTRR A66G в гомозиготном состоянии, ген MTR A2756G в гомозиготном состоянии.

- ↑ Гомоцистеин крови: 6,33 мкмоль/л (норма до 5).

- Биохимический анализ крови : ↑ общий билирубин – 23,95 мкмоль/л (норма 0-20,5 мкмоль/л), все остальные показатели в пределах референтных значений.

- Уринолизис: проба на пролин – положительная (норма – отрицательная), все остальные показатели в пределах референтных значений.

- Исследование органических кислот мочи методом газовой хроматографии (2014 год): Выявлены изменения метаболитов: соединительной ткани; АК триптофана; недостаточности витамина С, коэнзима Q10.

- Нейровитамины: ↓ витамин В2 – 99,32 нмоль/л (норма 100 – 150 нмоль/л), витамин В12 – 0,230 нмоль/л (норма 0,2-0,4 нмоль/л), витамин В1 – 48,14 нмоль/л (норма 40-80 нмоль/л), витамин В9 – 60,97 нмоль/л (норма 52,55-119,59 нмоль/л), ↓ витамин В3 – 3,88 нмоль/л (норма 4,7-8,34 нмоль/л), витамин В6 – 14,96 нмоль/л (норма 14,6-72,8 нмоль/л).

- Консультация невропатолога: Имеет место меланоз радужки, экзофтальм справа. Лёгкая гипотония мышц. Рефлексы без разницы сторон. Положительный симптом Бабинского с обеих сторон. Заключение: Лёгкая пирамидная недостаточность.

- УЗИ внутренних органов: Умеренная гепатомегалия.

УЗИ почек: Метаболические изменения (включения 1,6 мм). Умеренный гидрокаликоз (чашечки 6 мм). Надпочечники не увеличены.

- УЗИ щитовидной железы: ЭХО-признаков патологии не выявлено.

- ЭКГ: Ритм синусовый, синдром преждевременной реполяризации желудочков.

- ЭЭГ: Умеренные диффузные изменения с признаками повышенной возбудимости срединных структур.

- РЭГ: Кровенаполнение сосудов достаточное. Артериальный тонус неустойчив.

- ЭХО-ЭС: М-ЭХО без смещения.

**Установлен диагноз:** Бластоматозная форма факоматоза. Нейрофиброматоз II типа. Соединительнотканная дисплазия, недифференцированная форма. Гипергомоцистеинемия. Дефицит метилентетрагидрофолатредуктазы, метионин синтазаредуктазы, метионинсинтазы.

**РЕКОМЕНДОВАНО:**

**1 курс лечения:**

- Кофакторная фолатная диетотерапия на 1 месяц (ограничить говядину, бульоны, гречневую крупу, твёрдый сыр, яичный белок, творог).

- Стомак-суппорт по ½ капсулы 1 раз в день, курс 1 месяц.

- Коэнзим Q10 по ½ капсулы 1 раз в день 1 месяц.

Препараты вводить постепенно, по одному в день.

**2 курс лечения:**

- Витамин С по 50 мг 1 раз в день 1 месяц.

- Метилкобаламин по ¼ капсулы 1 раз в день 1 месяц.

- Фосфоглив по ½ капсулы 1 раз в день 1 месяц.

Препараты вводить постепенно, по одному в день.

- Наблюдение невропатолога, кардиолога, офтальмолога.

- Контроль МРТ головного мозга, ЭКГ.

- Не показаны инсоляции, массивная гормонотерапия, биостимуляции, физиотерапия.

- Исследование билирубина в крови по фракциям.

- Динамическое наблюдение в ХСМГЦ.

**Выводы:**

Показанное наблюдение свидетельствует о том, что в генезе развития патологического состояния пациента и соответствующей симптоматики имеют значения мутации в генах предрасположенности – генах фолатно-метионинового цикла, катализатором может служить любой входящий фактор (стресс, травмы, инфекции, операции, вакцинации), а путем коррекции может быть нормализация сопутствующих метаболических нарушений – путем рациональной коррекции диетотерапии согласно показателям, а также выведения токсических продуктов обмена путем кофакторной терапии.

Надійшло до редакції 19.10.2018р.

Підписано до друку 03.12.2018р.