

УДК 616.833-006.38.03-053

В.М. Дудник, В.Г. Фурман, В.В. Демянишина

## Клінічні особливості нейрофіброматозу 1 типу у дітей: асоціація з примітивною нейроектодермальною пухлиною

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2017.4(72):106-114; doi 10.15574/PP.2017.72.106

**Мета** — визначити особливості діагностики нейрофіброматозу в дітей на основі клінічних та гістологічних методів обстеження.

**Пацієнти та методи.** Проведено ретроспективний аналіз 35 історій хвороб дітей, хворих на нейрофіброматоз 1 типу, що знаходилися на лікуванні в онкогематологічному відділенні Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, віком від 1 до 17 років за період 2009–2016 рр.

**Результати.** Визначення гендерних та вікових особливостей нейрофіброматозу в дітей показало, що переважно на нейрофіброматоз хворіють дівчатка віком 7–11 років (44,44±4,0%). У клінічній картині у 25 (71,4±5,6%) дітей з нейрофіброматозом були пігментні плями. У 15 (42,8±4,9%) дітей пальпувалися шкірні нейрофіброми у вигляді пухлиноподібних утворень куполовидної форми. Гліома зорового нерва діагностувалася у 10 (29,0±4,6%) пацієнтів із нейрофіброматозом 1 типу, переважно в дітей до 6 років, яка клінічно проявлялася проптозом, зниженням гостроти зору. Аналіз спадковості показав, що 22 (62,9±5,6%) дітини мали обтяжену спадковість. В однієї дитини з нейрофіброматозом 1 типу діагностувався гострий лімфобластний лейкоз, ще в однієї дитини — інтрамедулярна примітивна нейроектодермальна пухлина.

**Висновки.** Проведені дослідження свідчать про необхідність досконалого вивчення особливостей клінічного перебігу нейрофіброматозу в дітей. Захворювання має високий ступінь фенотипової різноманітності, включає вроджені вади шкіри, нервової системи, сітківки, кісткової системи та високий ризик розвитку злоякісних новоутворень, що ускладнює перебіг захворювання, потребує системної медикаментозної корекції (у тому числі проведення хіміотерапії) та, нерідко, хірургічного втручання.

**Ключові слова:** нейрофіброматоз, примітивна нейроектодермальна пухлина, діти.

### Clinical features of neurofibromatosis type 1 in children: association with primitive neuroectodermal tumor

V.M. Dudnyk, V.G. Furman, V.V. Demianyshyna

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

**Objective:** to study clinical features of neurofibromatosis in children on the basis of clinical and histological methods.

**Material and methods.** We performed a retrospective chart analysis of 35 children aged from 1 to 17 y.o. with neurofibromatosis type 1 who were on inpatient treatment in the hematological department in Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital during 2009-2016.

**Results.** The determination of gender and age characteristics of neurofibromatosis in children showed that girls aged from 7 to 11 are mostly affected by neurofibromatosis (44.44±4.0%). The disease manifested by pigmented spots «cafe-au-lait» in 25 children (71.4±5.6%) and palpated dermal neurofibromas in 15 children (42.8±4.9%). Optic nerve glioma was diagnosed in 10 (29±4.6%) of patients, predominantly in children under 6 years of age, clinically presented with proptosis, reduced visual acuity. The analysis of heredity showed that 22 children had relatives with neurofibromatosis. One child with neurofibromatosis was diagnosed with acute lymphoblastic leukemia, and one child had an intramedullary primitive neuroectodermal tumor.

**Conclusions.** Our research indicated the need for a detailed study of the peculiarity of neurofibromatosis in children. The disease has a high phenotypic diversity, including the congenital malformations of the skin, the nervous system, the retina, the skeletal system, increased risk of malignant tumors, which complicate the course of the disease. Variety of clinical signs requires systemic drug therapy, including chemotherapy, and often needs surgical treatment.

**Key words:** neurofibromatosis, primitive neuroectodermal tumor, children.

### Клинические особенности нейрофиброматоза 1 типа у детей: ассоциация с примитивной нейроектодермальной опухолью

В.М. Дудник, В.Г. Фурман, В.В. Демянишина

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Украина

**Цель** — определить особенности диагностики нейрофиброматоза у детей на основании клинических и гистологических методов обследования.

**Пациенты и методы.** Проведен ретроспективный анализ 35 историй болезни детей, больных нейрофиброматозом 1 типа, в возрасте от 1 до 17 лет, которые находились на стационарном лечении в онкогематологическом отделении Винницкой областной детской клинической больницы в период 2009–2016 гг.

**Результаты.** Определение половых и возрастных особенностей нейрофиброматоза у детей, согласно данным наших исследований, показало, что нейрофиброматозом преимущественно болеют девочки в возрасте 7–11 лет (44,44±4,0%). Клиническая картина заболевания характеризовалась наличием у 25 (71,4±5,6%) детей пятен цвета «кофе с молоком», у 15 (42,8±4,9%) детей пальпировались кожные нейрофибромы. Глиома зрительного нерва диагностировалась у 10 (29±4,6%) пациентов, преимущественно у детей до 6 лет, которая клинически проявлялась проптозом, снижением зрения. Анализ наследственности показал, что 22 (62,9±5,6%) ребенка имели обтяженную наследственность и получили мутантный ген от родителей. У одного ребенка с нейрофиброматозом диагностировался острый лимфобластный лейкоз, еще у одного ребенка — интрамедулярная примитивная нейроектодермальная опухоль.

**Выводы.** Проведенные исследования свидетельствуют о необходимости углубленного изучения особенностей нейрофиброматоза у детей. Заболевание имеет высокую степень фенотипического разнообразия, включая врожденные пороки кожи, нервной системы, сетчатки, костной системы и высокий риск возникновения злокачественных новообразований, что усложняет течение заболевания, требует систематической медикаментозной коррекции (в том числе проведение химиотерапии) и, нередко, хирургического вмешательства.

**Ключевые слова:** нейрофиброматоз, примитивная нейроектодермальная опухоль, дети.

**Вступ**

Застосування високоінформативних методів діагностики в практиці лікаря загальної практики та педіатра дало змогу збільшити частоту виявлення нейрофіброматозу в дітей. Нейрофіброматоз (НФ) є найбільш поширеним спадковим захворюванням з аутосомно-домінантним типом успадкування. Частота випадків НФ1 становить від 1:2500 до 1:3000 новонароджених, тоді як НФ2 та шваноматоз зустрічається з частотою 1:25000 — 1:100000 новонароджених [4, 17, 19]. Захворювання включає 3 форми: НФ1, НФ2 та шваноматоз. НФ1 — найпоширеніший тип серед усіх та відомий також як периферійний або класичний. НФ1 — найбільш відомий факоматоз, який має високий ступінь фенотипової різноманітності та включає вроджені вади шкіри, нервової системи, сітківки, кісткової системи та багато інших проявів, які ускладнюють діагностику та лікування [4].

Захворювання зумовлене мутацією в гені НФ1, який знаходиться на 17q11.2 хромосомі та кодує білок нейрофібромін. Цей ген містить 57 екзонів і близько 280kb геномічної ДНК та являється геном, де відбувається найбільша кількість спонтанних мутацій серед усього людського геному [19]. У 50% випадків захворювання передається від хворих батьків дітям, але в інших 50% усіх випадків — це мутація *de novo*. Пенетрантність гену досягає 100% до 5-річного віку.

Нейрофібромін є супресором пухлин та експресується в багатьох клітинах, здебільшого в нервових клітинах, клітинах глії, швановських клітинах та в молодих меланоцитах. Цей білок також є регулятором активності гуанозинтрифосфатази (GTPase-activating protein, GAP) і служить регулятором сигналів для проліферації та диференціації [6].

Синтез патологічного нейрофіброміну зумовлює порушення його функцій та приводить до неконтрольованої проліферації. Швановські клітини в нейрофібромах, меланоцити в плямах «кави з молоком» мають мутації в обох алелях НФ1, включаючи вроджені та набуті соматичні мутації, і вважаються первинними пухлинними клітинами в їх відповідній шкірній маніфестації.

НФ1 — це клінічний діагноз, який встановлюється на основі діагностичних критеріїв, визначених у 1987 р. Національним Інститутом Здоров'я (NIH), із них 7 основних, з яких 2 критерії мають бути виявлені в пацієнта:

6 та більше плям кольору за типом «кава з молоком» >5 мм у діаметрі в препубертаті або >15 мм у післяпубертатному періоді; 2 та більше нейрофібром будь-якого типу або 1 плексиформна нейрофіброма; веснянки у пахових чи пахових ділянках; гліома зорового нерва; 2 та більше вузлики Ліша; ураження кісток, такі як дисплазія крил клиновидної кістки або витончення кісткової кори з/без псевдоартрозу; наявність у родині хворих на НФ1 родичів першого порядку (батьки, сиблінги, діти) [4, 8].

Ці діагностичні критерії є високоспецифічними для дорослих із НФ1, але враховуючи, що в ранньому віці, особливо до 8 років, симптоми можуть ще не проявитися, вони не є високоспецифічними для дітей. Ретроспективні дослідження близько 1900 хворих НФ1 показали, що в 46% спорадичних випадків діагностичні критерії не виявлялися до 1 року, хоча до 8 років відповідні критерії були виявлені у 97% хворих, а до 20 років — у 100% [4].

Шкірна маніфестація НФ1 є вирішальною ознакою для цього мультисистемного захворювання. Ознаки пігментації шкіри — плями кольору «кави з молоком», веснянки в пахових та пахових складках, генералізована гіперпігментація, пухлинні утворення на шкірі — шкірні нейрофіброми, плексиформні нейрофіброми, голубо-червоні та псевдоатрофічні плями належать до основних проявів шкірного синдрому при НФ1. До додаткових шкірних симптомів, які зустрічаються рідше, належать ювенільні ксантогранульоми, гломусні пухлини, меланома, свербіж шкіри [6].

Плями кольору «кави з молоком» є класичним симптомом для НФ1 та виявляються у 99% хворих до 1 року [8]. Вони являють собою чітко окреслені з рівними краями гомогенні плями, які за кольором варіюють від світлого до темно-коричневого. У загальній популяції поширеність поодиноких плям «кави з молоком» сягає від 3 до 36%, а множинні зустрічаються рідше ніж у 1% здорового населення. У хворих на НФ1 у ділянках плям знаходяться меланоцити, перенасичені меланіном, і гігантські меланосоми.

Дифузна пігментація в шкірних складках, за типом веснянок (симптом Кроува), є патогномонічною для НФ1 та виявляється у 85% хворих [8]. Цей симптом за частотою посідає друге місце після плям «кави з молоком» і виникає в період між 3 та 5 роками в аксілярних та пахових ділянках найчастіше, а також на шиї, під грудьми, навколо губ та навіть на тулу-

бі. Їх розмір коливається у межах 1–3 мм, на відміну від плям «кави з молоком». Причина їх виникнення не з'ясована.

Шкірні нейрофіброми являють собою куполоподібні, м'які, м'ясисті тілесного кольору, або гіперпігментовані, різного розміру пухлинноподібні утворення, які можуть виникати будь-де. Зазвичай шкірні нейрофіброми з'являються в період пубертату та продовжують рости протягом усього життя. Вони містять у собі клітини Шванна, фібробласти та периневральні клітини, а також додатково колаген та екстрацелюлярний матрикс [1].

Плексиформні нейрофіброми зазвичай вроджені, поєднуються з гіперпігментацією та/або гіпертрихозом, та часто бувають сплутані з меланоцитарним невусом. Ці пухлини дифузні, ростуть уздовж нервових стовбурів і пальпаторно нагадують «сумку з червами». У 8–12% пацієнтів із НФ1 розвивається злаякісна пухлина периферичної нервової оболонки саме з плексиформних нейрофібром [7].

Окрім шкіри, НФ1 здатний уражати практично всі органи. Так, унаслідок дефіциту остеобластів та підвищеної тривалості життя остеокластів відбувається деградація кісткової тканини та формуються кісткові дефекти. До них належать сколіоз, дисплазії крил клиновидної кістки та довгих кісток, остеопенія/остеопороз. Деформації хребта серед пацієнтів із НФ1 значно поширені — більше ніж у 50% хворих [16]. Сколіоз зустрічається у 10–21% випадків та зазвичай маніфестує у віці до 10 років. Дисплазії довгих кісток зустрічаються близько у 14% пацієнтів на першому році життя. Найчастіше уражуються великогомілкові кістки, рідше — ліктьові, у вигляді вроджених псевдоартрозів та викривлень, що пов'язано з мезодермальною дисплазією [4].

Для НФ1 характерні офтальмологічні проблеми — вузлики Ліша та гліома зорового нерва. Вузлики Ліша є одним із діагностичних критеріїв хвороби та являють собою маленькі куполоподібні гіперпігментовані плями на райдужній оболонці ока, яка знижує зір пацієнта. У дітей до 6 років вузлики виявляються у 15–20% пацієнтів, а в дорослому віці — до 95% [2]. Дана патологія виявляється шляхом обстеження ока за допомогою щільної лампи. Гліома зорового нерва зустрічається у 15–20% пацієнтів із НФ1. Ця пухлина росте повільно та клінічно проявляється переважно до 6 років проптозом, зниженням гостроти зору або передчасним статевим дозріванням [3, 18].

У дітей, хворих на НФ1, часто можна зустріти певні порушення неврологічного та психіатричного здоров'я. Так, у більшості пацієнтів спостерігаються труднощі з навчанням, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю. Діти мають низьку успішність, погано читають та рахують, у них низький рівень IQ [5].

Кардіоваскулярні прояви у хворих на НФ1 зустрічаються у вигляді вроджених вад серця (у 2% хворих виявлено стеноз легеневої артерії), стенозу або аневризми ниркових артерій, артеріальної гіпертензії. Стеноз ниркових артерій зустрічається з частотою приблизно 2% серед хворих на НФ1 та може бути запідозрений у дітей з артеріальною гіпертензією [8].

Церебральні артеріопатії виявляються з частотою 2,5–6% та маніфестують як стеноз чи оклюзія внутрішніх каротид, середньої та передньої мозкових артерій, аневризми. Нейроваскулярні проблеми більш поширені в дітей після 6 років з ураженням зорових шляхів. Причина їх виникнення не відома, але вважається, що втрата функції нейрофіброміну веде до ангиогенезу шляхом проліферації ендотеліальних клітин та перицитів [6].

Здуття живота, біль, диспепсія, шлунково-кишкова кровотеча та закрепи можуть бути ознаками ураження шлунково-кишкового тракту у хворих на НФ1. У 6% хворих у дорослому віці виявляють гастроінтестинальні стромальні пухлини — мезенхімальні новоутворення, які найчастіше виникають у тонкій кишці і зумовлюють кишкову кровотечу та анемію. Карциноїдні пухлини зустрічаються у 1,5% дорослих пацієнтів, локалізуються переважно в дванадцятипалій кишці, маніфестують у вигляді жовтяниці, втрати маси тіла, кишкової кровотечі, анемії. Дисплазія ободової кишки зустрічається у 5% дітей, хворих на НФ1, та клінічно проявляється закрепами або кишковою непрохідністю [6, 8].

Пацієнти з НФ1 мають ризик розвитку злаякісних пухлин, який сягає 5–15%. Так, лише незначний відсоток злаякісних пухлин, які типово з'являються до 38 років зі старих нейрофібром, визначений як ускладнення захворювання. Малігнізація є однією з важливих причин смертності серед хворих на НФ1 [17].

НФ1 асоціюється з розвитком злаякісних новоутворень, особливо тих, які є похідними з нервового гребеня, таких як феохромоцитома, нейробластома, меланома, примітивна нейроектодермальна пухлина. Серед пухлин, які не походять з нервового гребеня, зустрічаються

пухлина Вільмса, рабдоміосаркома, злоякісна нодулярна гідраденома та лейкемія [7]. Злоякісні пухлини периферичної нервової оболонки є потенційною причиною смертності дорослих пацієнтів з НФ1. У хворих на НФ1, за даними деяких досліджень, також відмічається розвиток злоякісних лімфом, хоча механізм виникнення не з'ясований.

Хоча НФ1 часто поєднується зі злоякісними пухлинами нервової системи, примітивні нейроектодермальні пухлини (PNET) у таких хворих описуються в англійській літературі досить рідко [9, 10, 11, 13, 14]. PNET необхідно диференціювати з іншими пухлинами, такими як шванома, нейрофіброма, лімфома, злоякісні пухлини периферичних нервових оболонок (MPNST) [10].

PNET поділяють на примітивні нейроектодермальні пухлини ЦНС (сPNET) та периферичні примітивні нейроектодермальні пухлини (рPNET). сPNET належать до групи ембріональних пухлин та включають нейробластому, гангліобластому, медулоепітеліому, епендимобластому ЦНС. Периферичні примітивні нейроектодермальні пухлини здебільшого виникають із м'яких тканин та кісток поза нервовою системою і класифікуються разом із саркомою Юінга через їх гістологічну подібність [14].

Для верифікації PNET використовуються методи світлової мікроскопії та імуногістохімічного дослідження. Звичайна світлова мікроскопія пухлини показує недиференційовані, малі круглі клітини з однаковими, малими ядрами, схильними до формування розеток або псевдорозеток. Ці морфологічні ознаки дають змогу виключити, наприклад, саркому Юінга, але не виключають нефробластому.

Поглиблена диференційна діагностика потребує виконання розширеного імуногістохімічного дослідження, яке полягає у визначенні комбінацій експресованих антитіл. Так, для PNET характерна експресія CD 99 (MIC-2), що дає змогу диференціювати її з мілкоклітинною карциномою, нейробластомою, нефробластомою, але не з позакістковою саркомою Юінга. Саркома Юінга може бути виключена шляхом дослідження нейрональних маркерів, таких як нейрон-специфічна енолаза (NSE), синаптофізін, S-100, Leu-7, які позитивні при PNET та негативні при саркомі Юінга. Визначення віментину дає змогу виключити нейробластому [15].

Вивчення молекулярно-генетичних характеристик PNET дозволило ідентифікувати

пухлиноспецифічні ураження геному, що являються промоторами неконтрольованої клональної проліферації та визначаються методом флуорисцентної *in situ* гібридизації (FISH) або ПЛР. Для PNET характерна реципрокна транслокація між хромосомами 11 та 22 (q24;q12), унаслідок якої синтезується патологічний білок EWS/FL11, а також цитогенетичні аномалії, як транслокація між 21-ю та 22-ю хромосомами (t(21;22) (q22;q12)), трисомія 8-ї та 12-ї хромосом [15].

Злоякісні пухлини периферичних нервових оболонок (MPNST) є найбільш поширеними пухлинами м'яких тканин, що асоційовані з НФ1. У загальній популяції MPNST досить рідкісні пухлини та у 50% всіх випадків вони поєднуються з НФ [12]. Ризик виникнення MPNST у пацієнтів з НФ1 становить 8–13% віком 20–35 років. Цей вид пухлини важко виявити, вона широко метастазує та має поганий прогноз. MPNST зазвичай виникає з клітин плексиформних нейрофібром. Хворого турбує в ділянці нейрофіброми постійний біль, який триває більше ніж місяць, або біль, який перериває сон, неврологічний дефіцит нез'ясованого походження, зміна структури нейрофіброми з м'якої на тверду, швидке збільшення розмірів пухлини [6]. Пацієнти, які отримували радіотерапевтичне лікування, мають підвищений ризик розвитку MPNST.

Диференційний діагноз нейрофіброматозу проводять з іншими формами НФ та НФ-подібними станами, синдромами, що супроводжуються надмірним ростом пухлин, схожими пігментними проявами та пухлинними захворюваннями, схожими на нейрофіброми [6, 8]:

1. Інші форми НФ та подібні до НФ захворювання:

- Сегментарна/мозаїчна форма НФ1.
- НФ 2 типу — мутація 22q11.2, білатеральні вестибулярні шваноми, шваноми черепних нервів, спинномозкових нервів, шкірні шваноми, епендимоми, гліоми, ювенільна катаракта, плями «кави з молоком».
- Шваноматоз — мутації INI-1, множинні шкірні шваноми, шваноми периферичних нервів та спинного мозку, вестибулярні шваноми не характерні.
- Синдром Легіуса — множинні плями «кави з молоком» без нейрофібром або інших пухлинних проявів, ліпоми, макроцефалія, когнітивні порушення.



2. Синдром надмірного росту пухлин:
    - Синдром Кліппеля—Треноне—Вебера — шкірні гемангіоми, гемігіпертрофія варикозних вен.
    - Синдром Протея — гіперостоз, гамартоматозний надмірний ріст тканин, епідермальні невуси.
  3. Захворювання з подібними пігментними змінами:
    - Синдром Мак-К'юна—Олбрайта — непостійні плями «кави з молоком», поліостатична фіброзна дисплазія.
    - Синдром LEOPARD — множинні лентиго, гіпертелоризм очей, глухота, вроджені вади серця.
  4. Захворювання з пухлинами, схожими на нейрофіброми:
    - Множинні ліпоми — аутосомно-домінантний тип успадкування.
    - Фіброматоз — множинні пухлини м'язів, шкіри, кісток та внутрішніх органів.
    - Множинна ендокринна неоплазія типу 2В — феохромоцитома, м'язова неврома, медулярна карцинома щитоподібної залози, гастроінтестинальний гангліонейроматоз, марфаноїдний габітус.
    - Синдром Баннаяна—Райлі—Рувакальба — множинні ліпоми, гемангіоми, макроцефалія, пігментні плями.
  5. Синдроми, пов'язані з порушенням відношення:
    - Гомозиготність за одним із генів, що зумовлюють спадковий неполіпозний рак ободової кишки — плями «кави з молоком», хворі сиблінги, але здорові батьки.
- Мета** роботи — визначити особливості діагностики НФ у дітей на основі клінічних та гістологічних методів обстеження.

### Матеріали та методи дослідження

Для досягнення мети проведено ретроспективний аналіз 35 історій хвороб дітей, хворих на НФ1 та НФ2, які знаходилися на лікуванні в онкогематологічному відділенні Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, віком від 1 до 17 років за період 2009–2016 рр.

У всіх дітей проаналізовано клінічні дані (пігментні плями, нейрофіброми, ураження очей, у т.ч. гліома зорового нерву, судомний синдром, цереброастенічний синдром, порушення координації, деформації скелету, когнітивні порушення).

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

### Результати дослідження та їх обговорення

Розподіл дітей залежно від статі показав, що серед обстежених дітей було 17 (48,57±5,1%) хлопчиків і 18 (51,43±4,8%) дівчаток. Середній вік обстежених дітей становив 8,5±0,03 року. Визначення гендерних та вікових особливостей НФ у дітей за даними наших досліджень засвідчило, що здебільшого (44,44±4,0%) на НФ хворіють дівчатка віком 7–11 років.

У клінічній картині (табл. 1) у 25 (71,4±5,6%) дітей з НФ були наявні пігментні плями розмірами від 3 мм до великих ділянок пігментації в діаметрі до 3–4 см від слабко-коричневого забарвлення до інтенсивного темно-коричневого, здебільшого на шкірі передньої поверхні тулуба. У 15 (42,8±4,9%) дітей пальпувалися шкірні нейрофіброми у вигляді пухлиноподібних утворень куполо-

Таблиця 1

Розподіл дітей, хворих на нейрофіброматоз, за основними клінічними симптомами

Клінічні прояви	Абс.	%
Пігментні плями	25	71,4 ± 5,6
Нейрофіброми	15	42,8 ± 4,9
Порушення координації	10	28,6 ± 3,5
Цереброастенічний синдром	12	34,3 ± 3,4
Пухлини головного мозку	4	11,4 ± 3,1
Гліома зорового нерва	8	22,9 ± 3,7
Гострий лімфобластний лейкоз	1	2,6 ± 0,6
Інтрамедулярна примітивна нейроектодермальна пухлина	1	2,6 ± 0,6
Когнітивні порушення	8	22,9 ± 3,7
Деформації скелету	6	17,1 ± 3,4
Судомний синдром	2	5,7 ± 1,3

Таблиця 2

Розподіл дітей, хворих на нейрофіброматоз, залежно від успадкування

Спадковість	Кількість хворих дітей	
	абс.	%
Обтяжена	22	62,9 ± 5,6
Необтяжена	13	37,1 ± 2,4

видної форми, м'які, м'ясисті, тілесного кольору, різного розміру.

Гліома зорового нерва діагностувалася у 8 (22,9±3,7%) пацієнтів із НФ1, переважно в дітей до 6 років, яка клінічно проявлялася проптозом, зниженням гостроти зору.

В обстежених дітей, хворих на НФ1, спостерігалися порушення неврологічного та психічного здоров'я. Так, у 8 (22,9±3,7%) пацієнтів були труднощі з навчанням, синдром дефіциту

уваги з гіперактивністю. Діти мали низьку успішність, погано читали та рахували. Також у 12 (34,3±3,4%) пацієнтів відмічалися прояви цереброастеничного синдрому – головний біль, втомлюваність.

В однієї дитини з НФ1 діагностувався гострий лімфобластний лейкоз, ще в однієї дитини – інтрамедулярна примітивна нейроектодермальна пухлина.

З таблиці 2 видно, що 22 (62,9±5,6%) дитини мали обтяжену спадковість та отримали мутантний ген від батьків, а у 13 (37,1±2,4%) пацієнтів відсутні близькі родичі, хворі на НФ, вірогідно, у цих дітей відбулась мутація *de novo*.

**Клінічний випадок.** Дівчинка В., 6 років, звернулась 19.05.2015 р. у відділення нейрохірургії Вінницької обласної дитячої клінічної



Рис. 1. Плями кольору «кави з молоком» у ділянці задньої поверхні грудної клітки та передньої поверхні правого плеча

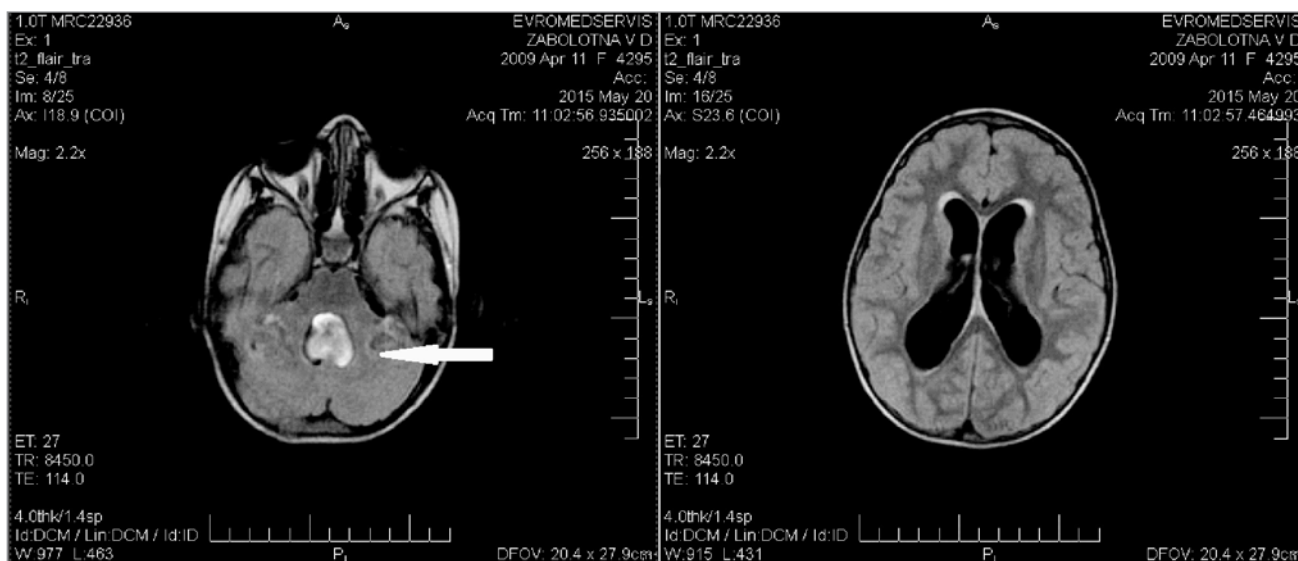


Рис. 2. Новоутворення в IV шлуночку з явищами оклюзійної гідроцефалії

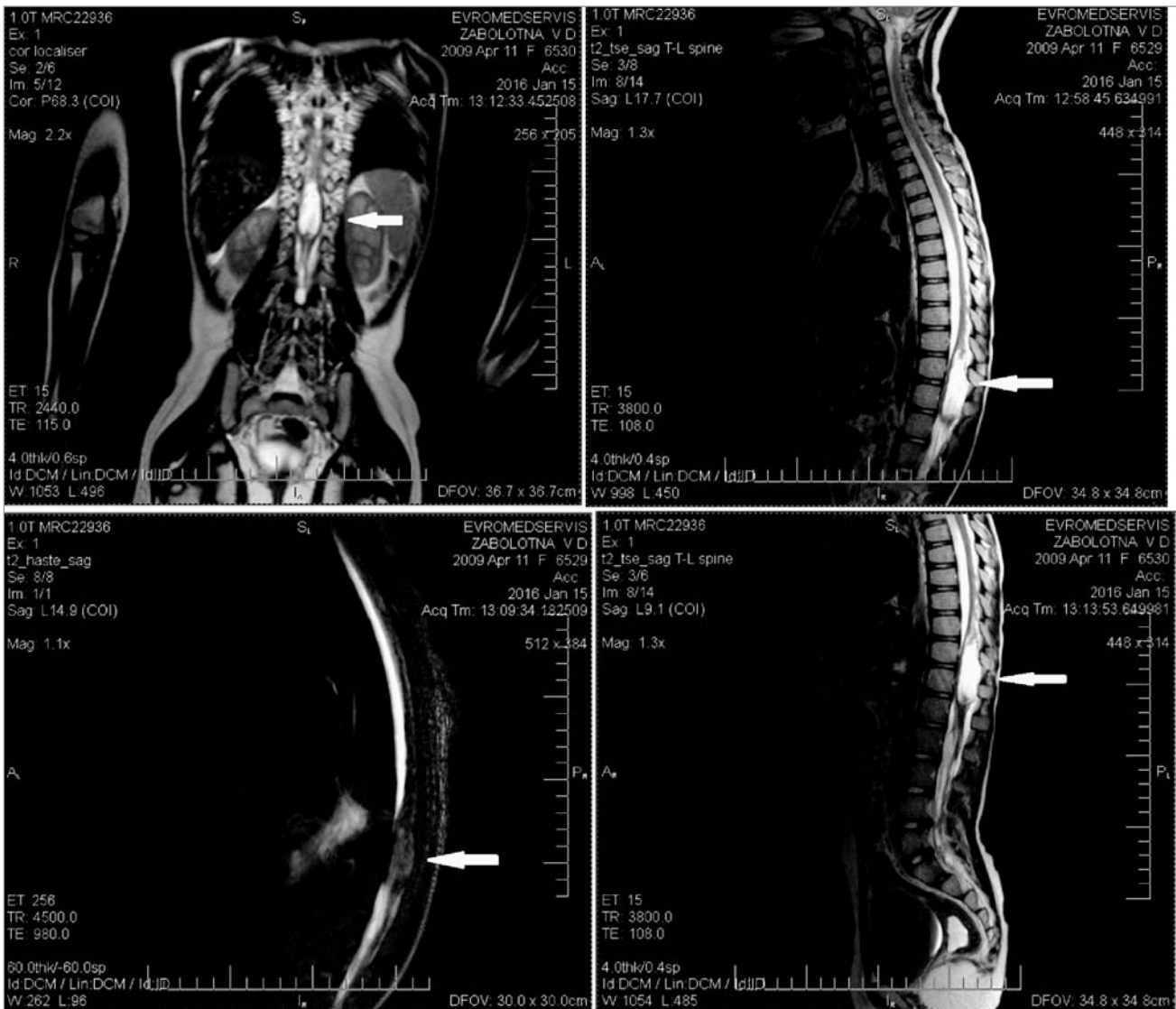


Рис. 3. МРТ спинного мозку: інтрамедулярна пухлина на рівні Th11-L1

лікарні зі скаргами на слабкість у нижніх кінцівках, некоординовані рухи у верхніх кінцівках, більше справа, періодичне блювання, здебільшого вранці, наявність пігментних плям кольору «кави з молоком» із локалізацією на передній та задній поверхні тулуба, стегнах (рис. 1).

З анамнезу життя відомо, що дитина народилася від I вагітності, яка перебігала без ускладнень. Сімейний анамнез не обтяжений. Нервово-психічний розвиток до 5 років — без порушень. Перші плями кольору «кави з молоком» на передній поверхні плеча та стегні з'явилися в однорічному віці.

За результатами проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку 20.05.2015 р. виявлено новоутворення в IV шлуночку з явищами оклюзійної гідроцефалії (рис. 2).

25.05.2015 р. направлена на консультацію в ДУ «Інститут нейрохірургії» м. Києва, де дитині про-

ведена вентрикулоперитонеостомія справа. До грудня 2015 р. знаходилася під спостереженням нейрохірургів. 19.12.15 р. — ревізія вентрикулярного кінця лікворошунтуючого сполучення.

У січні 2016 р. у дитини з'явився біль у нижньоперекевому та нижньогрудному відділі хребта, погіршення рухів у нижніх кінцівках, виражена загальна слабкість, когнітивні порушення. У зв'язку з погіршенням стану направлена повторно в ДУ «Інститут нейрохірургії».

Неврологічний статус при госпіталізації: свідомість ясна, черепно-мозкові нерви без особливостей. Рухи та чутливість збережені. Сухожилльні та періостальні рефлекси однакові S=D. Патологічні ступні ознаки не виявлені.

Консультація ЛОР та окуліста: патологія не виявлена.

ЕМГ-дослідження від 26.01.2016 р.: швидкість проведення збудження нервами нижніх кінцівок у межах норми. Сила скорочення м'я-

зів-екстензорів та флексорів стоп і пальців у межах норми. За даними Н-рефлексу, підвищення рефлекторної збудливості спінальних мотонейронів поперекового потовщення: ознаки провідникової недостатності.

МРТ головного та спинного мозку від 15.01.2016 р.: на рівні головного мозку — множинні гіперінтенсивні ділянки: субкортикально на рівні правої та лівої гемісфери мозочку, на рівні хробака мозочку в діаметрі до 6 мм, на рівні базального відділу правої та лівої лобної долі від 2 мм до 5 мм в діаметрі, на рівні правої та лівої скроневих ділянок до 5–7 мм у діаметрі, на рівні прямої звивини правої лобної долі до 4 мм. При дослідженні спинного мозку виявлена інтрамедулярна пухлина на рівні Th11-L1 (рис. 3).

27.01.2016 р. проведено оперативне втручання — видалення інтрамедулярної пухлини спинного мозку.

Цитологічне дослідження біопсійного матеріалу від 08.02.2016 р.: при мікроскопічному дослідженні пухлини виявлено гіперцелюлярну низькодиференційовану пухлину з фокальними зонами некрозу. Клітини характеризуються збідненою цитоплазмою, наявністю інтенсивних базофільних і плеоморфних ядер. Наявний атиповий мітоз.

Імуногістохімічне дослідження біопсійного матеріалу: позитивні: CD99, нейрон-специфічна енолаза, віментин. Структурні ознаки відповідають примітивній нейроектодермальній пухлині.

На основі вищевикладених досліджень встановлено діагноз «Інтрамедулярна примітивна нейроектодермальна пухлина на рівні Th11-L1, задньої черепної ямки, з метастазами в ліквор. Клінічна форма 2. Стан після оперативного лікування (27.01.2016). Нейрофіброматоз 1 типу».

Після оперативного втручання призначено чотири блоки хіміотерапії (метатрексат, циклофосфан, вінкрістин, карбоплатина, етопозид) і курс променевої терапії на головний та спинний мозок, сумарна доза на головний мозок — 50 Гр та на спинний — 32 Гр. У травні 2016 р. після отриманого лікування проведено рестаді-

ювання. Констатовано пролонгацію *morbi* з метастазами по оболонках спинного мозку та метастазами в ліквор. Призначена 2-га лінія хіміотерапії за схемою комбінація етопозид із карбоплатиною. Позитивний ефект не отриманий, дитина переведена на паліативну терапію іринотекан в комбінації з темозоламідом. На сьогодні знаходиться на етапі 3-го блоку паліативної хіміотерапії.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Примітивна нейроектодермальна пухлина в клінічному перебігу НФ1 є рідкісною асоціацією, яка ускладнює перебіг хвороби, потребує гістологічної верифікації та має несприятливий прогноз.

2. Визначення гендерних та вікових особливостей НФ у дітей за даними наших досліджень показало, що здебільшого на НФ хворіють дівчатка віком 7–11 років (44,44±4,0%).

3. У клінічній картині у 25 (71,4±5,6%) дітей з НФ були наявні пігментні плями. У 15 (42,8±4,9%) дітей пальпувалися шкірні нейрофіброми у вигляді пухлиноподібних утворень куполовидної форми. Гліома зорового нерву діагностувалася у 8 (22,9±3,7%) пацієнтів із НФ1, переважно в дітей до 6 років, яка клінічно проявлялася проптозом, зниженням гостроти зору.

4. В обстежених дітей, хворих на НФ1, спостерігалися порушення неврологічного та психічного здоров'я. Так, у 8 (22,9±3,7%) пацієнтів були труднощі з навчанням, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю. Діти мали низьку успішність, погано читали та рахували. Також 12 (34,3±3,4%) пацієнтів мали прояви церебрально-астенічного синдрому — головний біль, втомлюваність.

5. Аналіз спадковості показав, що 22 (62,9±5,6%) дітини мали обтяжену сімейну спадковість, а у 13 (37,1±2,4%) пацієнтів відсутні близькі родичі, хворі на НФ, вірогідно, у цих дітей відбулася мутація *de novo*.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*



## ЛІТЕРАТУРА

1. A high-throughput molecular data resource for cutaneous neurofibromas / S. Gosline, H. Weinberg, P. Knight [et al.] // *Scientific data*. — 2016. — doi:10.1038/sdata.2017.45.
2. Abaloun Y. Lisch nodule in neurofibromatosis type 1 / Y. Abaloun, Y. Ajhoun // *Pan. Afr. Med. J.* — 2017. — Vol. 27. — 218 p. — doi: 10.11604/pamj.2017.27.218.11517.
3. Albers A.C. Gliomas in patients with neurofibromatosis type 1 / A.C. Albers, D.H. Gutmann // *Expert Rev Neurother.* — 2009. — Vol. 9 (4). — P. 535—539. — doi: 10.1586/ern.09.4.
4. Boyd K.P. Neurofibromatosis type 1 / K.P. Boyd, B.R. Korf, A. Theos // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2009. — Vol. 61 (1). — P. 1—16. — doi:10.1016/j.jaad.2008.12.051.
5. Cognitive profile and disorders affecting higher brain functions in paediatric patients with neurofibromatosis type 1 / P.E. Vaucheret, A. Lopez, C. Puga [et al.] // *Neurologia*. — 2017. — Vol. 17. — P. 30148—2. — doi: 10.1016/j.nrl.2017.02.010.
6. Ferner R.E. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management / R.E. Ferner, D.H. Gutmann // *Handbook of Clinical Neurology*. — 2013. — Vol. 115. — P. 940—955. — DOI:10.1016/B978-0-444-52902-2.00053-9.
7. Genotype-phenotype associations in neurofibromatosis type 1 (NF1): an increased risk of tumor complications in patients with NF1splice-site mutations? / A. Alkindy, N. Chuzhanova, U. Kini [et al.] // *Human Genomics*. — 2012. — Vol. 6. — 12 p. — doi:10.1186/1479-7364-6-12.
8. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1 / R.E. Ferner, S.M. Huson, N. Thomas [et al.] // *J. Med. Genet.* — 2007. — Vol. 44. — P. 81—88. — doi: 10.1136/jmg.2006.045906.
9. Intraspinal primitive neuroectodermal tumor in a man with neurofibromatosis type 1: Case report and review of the literature / C.B. Mulholland, G. Barkhoudarian, M.E. Cornford, D.Q. McBride // *Surg. Neurol. Int.* — 2011. — Vol. 2. — P. 155. — doi: 10.4103/2152-7806.86835.
10. Lumbar region intra-spinal primitive neuroectodermal tumour (PNET) combined with neurofibromatosis type 1 / B. Sarmiento, A. Bujanda, C. Galan [et al.] // *Clin. Transl. Oncol.* — 2005. — Vol. 7 (10). — P. 464—467.
11. Malignant Peripheral Neuroectodermal Tumor in an Infant With Neurofibromatosis Type 1 / C.F. Chan, J.M. Nicholls, A.W. Lee [et al.] // *Medical and Pediatric Oncology*. — 1996. — Vol. 26. — P. 215—219.
12. Neurofibromatosis type 1 and malignancy in childhood / A. Varan, H. Sen, B. Aydin [et al.] // *Clin Genet.* — 2015. — Vol. 89. — P. 341—345. — doi: 10.1111/cge.12625.
13. Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor and Neurofibromatosis Type 1 in an Adolescent Male / T.E. Knight, W.E. Knight, W. Kyono [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. — 2016. — Vol. 63 (7). — P. 1310—1311. — doi:10.1002/pbc.25927.
14. Primitive Neuroectodermal Tumour: A Rare Association with Neurofibromatosis Type 1 / H. Gumus, M. Gumus, U. Firat [et al.] // *Jclinanalmed*. — 2015. — Vol. 6 (1). — P. 114—116. — doi: 10.4328/JCAM.867.
15. Primitive Neuroectodermal Tumor (PNET) in the Differential Diagnosis of Malignant Kidney Tumors / P. Friedrichs, R. Vorreuther, C. Poremba, K. Schafer // *Pathology research and practice*. — 2002. — Vol. 198. — P. 563—569.
16. Sharma R. Neurofibromatosis type 1 [Electronic resource] / R. Sharma, F. Gaillard. — Access mode : <https://radiopaedia.org/articles/neurofibromatosis-type-1>. — Title from screen.
17. T-Cell Lymphoma in a Patient with Neurofibromatosis Type 1 and AIDS / I.J. Castro, E.B. Silva, T.R. Santos [et al.] // *Case Rep. Oncol.* — 2017. — Vol. 10. — P. 161—168. — doi:10.1159/000456029.
18. The cell of origin dictates the temporal course of neurofibromatosis-1 (Nf1) low-grade gliomaformation / A.C. Solga, J.A. Toonen, Y. Pan [et al.] // *Oncotarget*. — 2017. — Vol. 8 (29). — P. 47206—47215. — doi: 10.18632/oncotarget.17589.
19. The pathoetiology of neurofibromatosis / E.M. Jouhilahti, S. Peltonen, A.M. Heape, J. Peltonen // *Am. J. Pathol.* — 2011. — Vol. 178 (5). — P. 1932—1939. — doi: 10.1016/j.ajpath.2010.12.056.

## Сведения об авторах:

**Дудник Вероника Михайловна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 570360.  
**Фурман Валентина Григорьевна** — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №2 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 570360.  
**Демянишина Валерия Валерьевна** — аспирант каф. педиатрии №2 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 570360.

Статья поступила в редакцию 15.07.2017 г.