

Нейрофиброматозы: патоморфологический и клинический полиморфизм, эффективность таргетной терапии

Цоцонава Ж. М., Ткачева Н. В., Гасанова С. Р., Дзейтова А. М.

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России,
(Россия 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121)

Резюме

Для переписки:

Цоцонава Жужуна
Мурмановна

e-mail:

tsotsonava02@yandex.ru

Нейрофиброматозы – это группа наследственных моногенных заболеваний с вариабельной экспрессивностью, характеризующаяся развитием множественных опухолей в тканях нейроэктодермального происхождения. Несмотря на схожесть фенотипических проявлений, каждая из форм отличается по спектру клинических проявлений, возрасту дебюта первых симптомов, тяжести течения, подходам к лечению, результаты которого

отражаются на прогнозе и качестве жизни больных.

В статье представлен анализ данных отечественных и зарубежных исследований по изучению различных форм нейрофиброматоза. Приведены особенности патогенеза, клиники, молекулярно-генетических основ заболевания, современные возможности диагностики и лечения, в том числе на примере 2-х собственных клинических наблюдений.

EDN: TUBXWI



Ключевые слова: нейрофиброматоз, шванноматоз, классификация, таргетная терапия, гиперпигментные пятна, фибромы

Neurofibromatoses: pathomorphological and clinical polymorphism, efficacy of targeted therapy

Zh. M. Tsotsonava., N. V. Tkacheva, S. Gasanova, A. Dzeitova

Astrakhan State Medical University, (121, Bakinskaya, Astrakhan, 414000, Russia)

Summary

Neurofibromatoses are a group of inherited monogenic diseases with variable expression, characterized by the development of multiple tumors in tissues of neuroectodermal origin. Despite the similarity of phenotypic manifestations, each form differs in the spectrum of clinical manifestations, onset age of the first symptoms, severity of course, and approaches to treatment,

the results of which are reflected in the prognosis and patients' quality of life.

The article analyzes the data from domestic and foreign studies on various forms of neurofibromatosis. The diagnostic criteria, pathogenesis, molecular considerations, and clinical manifestations, as well as treatment, including the example of 2 own clinical observations are discussed in this article.

Corresponding author:

Zhuzhuna M.

Tsotsonava

e-mail:

tsotsonava02@yandex.ru

Keywords: neurofibromatosis, schwannomatosis, classification, targeted therapy, hyperpigmented spots, fibromas

Введение

Нейрофиброматозы (НФ) – это гетерогенная группа заболеваний, относящихся к фактоматозам эктомезодермального происхождения с преимущественным поражением кожи, нервной, мышечной и костной систем. Наследуются по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью генотипов и вариабельной экспрессивностью. Примерно половина случаев НФ являются следствием новых мутаций, которые передаются последующим поколениям [1]. До опубликования МКБ-11 было выделено и описано 8 типов нейрофиброматоза. Нейрофиброматоз I и II типов связан с мутациями соответственно на хромосомах 17q11.2 и 22q12.2. Расположенные здесь гены кодируют синтез супрессоров опухолевого роста. При генетическом дефекте в соответствующих хромосомах динамическое равновесие регуляции роста смещается в сторону пролиферации и возникает доброкачественный опухолевый рост. Оба заболевания характеризуются 100% пенетрантностью и широкой фенотипической вариабельностью. Отличительными особенностями НФ1, ранее известного (МКБ10 код Q85.0) как болезнь Реклингхаузена являются пятна цвета «кофе с молоком» и нейрофибромы. НФ2 может иметь такие же кожные

проявления, как и НФ1, кроме того, высок риск развития шванном вестибулокохлеарного нерва, менингиом и эпендимом [2, 3]. Нейрофиброматоз III типа характеризуется сочетанием признаков нерофиброматоза I и II типов, нейрофиброматоз IV типа наличием диффузных нейрофибром и пигментации по типу «кофе с молоком». Нейрофиброматоз V типа представляет собой сегментарную форму нейрофиброматоза с локализацией в одной области тела или в одном органе. Нейрофиброматоз VI типа проявляется только наличием пятен по типу кофе с молоком. Нейрофиброматоз VII типа отличается более поздним началом и развитием изолированной нейрофибросаркомы, нейрофиброматоз VIII типа – смешанная, возможны различные сочетания вышеуказанных симптомов.

В последнее время большинство из вышперечисленных форм нейрофиброматоза, кроме нейрофиброматоза II типа, считаются abortивными формами нейрофиброматоза I типа и в качестве самостоятельных нозологических форм не выделяются. Наиболее распространены нейрофиброматоз 1 типа (96%), за ним следует нейрофиброматоз 2 типа (3%) и менее известная форма – шванноматоз (ШВМТ) [4, 5].

В МКБ-11 перечисленные формы представлены следующим образом:

LD2D.1 Нейрофиброматоз
LD2D.10 Нейрофиброматоз 1 типа.
LD2D.11 Нейрофиброматоз 2 типа.
LD2D.12 Нейрофиброматоз 3 типа.

In International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics, 11th Revision, v2023–01 (ICD-11) the listed forms are as follows:

LD2D.1 Neurofibromatoses
Neurofibromatosis type 1 (LD2D.10)
Neurofibromatosis type 2 (LD2D.11)
Neurofibromatosis type 3 (LD2D.12)

Нейрофиброматоз 1-го типа – моногенная болезнь с аутосомно-доминантным типом наследования, встречающаяся во всех странах мира со средней частотой в мире 1:3000 населения. Поскольку основным клиническим проявлением НФ1 являются множественные неоплазмы, данное заболевание относится к группе наследственных опухолевых синдромов [6, 7].

Патогенез. НФ1 обусловлен патогенными вариантами гена *NF1*, расположенного на

хромосоме 17q11.2. [8]. Ген *NF1* кодирует белок нейрофибромин – негативный регулятор Ras-опосредованного сигналинга в пути Ras-МАРК. Потеря экспрессии обоих аллелей гена *NF1* приводит к перманентной активации Ras-зависимых сигнальных путей, способствуя опухолеобразованию [9].

Клиническая картина. НФ1 является прогрессирующим заболеванием. Несмотря на то, что возраст проявления клинических признаков также варьирует между индивидуумами,

выделяют клинические признаки, для которых характерна более ранняя манифестация.

К первым специфическим клиническим проявлениям НФ1 относят гиперпигментированные пятна на коже цвета «кофе с молоком», плексиформные нейрофибромы (ПНФ), тибальную и орбитальную дисплазии и псевдоартроз. Данные клинические проявления возникают в младенчестве или являются врожденными. В раннем детстве к таковым относятся глиомы зрительного пути, хиазмы, задержка психомоторного и психо-речевого развития, синдром дефицита внимания и гиперактивности, расстройства аутистического спектра, в подростковом периоде возникают гиперпигментация в подмышечной и паховой областях по типу «веснучатых гроздьев», выраженная сколиотическая деформация позвоночника, гамартомы радужной оболочки глаза (узелки Лиша), возможно развитие глиомы ствола головного мозга. У пациентов

с ПНФ существует риск их трансформации в злокачественные образования оболочек периферических нервов (ЗООПН). У пациентов с НФ1 повышен риск развития рака молочной железы и глиом высокой степени злокачественности при худшем прогнозе выживаемости [10].

Диагностические критерии. Симптомы НФ1 могут значительно различаться у разных пациентов, поэтому поставить своевременный и точный диагноз бывает сложно. Национальные институты здравоохранения в 1987 году пришли к единому мнению относительно диагноза, обусловленного клиническими вариациями. В 2021 году был проведен пересмотр критериев. Обновленная версия позволяет поставить диагноз при наличии гетерозиготного патогенного варианта в *NF1* совместно с 1 клиническим проявлением или наличием родственника 1-й линии с НФ1 типа [11, 12] представлена в таблица 1.

<p>А. Для пациентов без семейного анамнеза диагноз может быть поставлен при наличии 2 признаков из следующих:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 или более пятен по типу «кофе с молоком» >5 мм в препубертате и >15 мм после пубертата; • веснушки в подмышечной или паховой области; • 2 или более нейрофибромы любого типа или 1 плексиформная нейрофиброма; • глиома зрительного нерва; • 2 или более узелка Лиша или 2 или более аномалии хориоидеи; • характерное поражение костей (клиновидная дисплазия или псевдоартроз); • гетерозиготный патогенный вариант в гене <i>NF1</i>. 	<p>A. In patients with a negative family history the diagnosis can be established if there are two signs of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • six or more café-au-lait macules over 5 mm in prepubertal individuals and over 15 mm in postpubertal individuals; • freckling in the axillary or inguinal regions; • two or more neurofibromas of any type or one plexiform neurofibroma; • optic pathway glioma; • two or more iris Lisch nodules or two or more choroidal abnormalities; • a distinctive osseous lesion (sphenoid dysplasia or pseudarthrosis); • heterozygous pathogenic mutation in <i>NF1</i>.
<p>В. Для пациентов с семейной историей достаточно лишь одного признака из перечисленных выше</p>	<p>B. In patients with a positive family history the diagnosis can be established if there is only one of the signs listed above</p>

Таблица 1.

Диагностические критерии Legius, 2021 г.

Table 1

Legius diagnostic criteria, 2021

Генетическое тестирование может проводиться для подтверждения диагноза в сомнительных случаях и для оказания помощи в прямом скрининге членов семьи (т.е. проводить целевое тестирование на мутацию, выявленную у пробанда, а не комплексный анализ мутаций всего гена). Генетическое тестирование необходимо для пренатальной или преимплантационной диагностики.

Положительный результат теста на мутацию *NF1* не позволяет предсказать тяжесть или осложнения заболевания, за некоторыми специфическими исключениями [13].

Лечение. Хирургические методы лечения опухолей при НФ1 часто чреваты развитием рецидивов, особенно при плексиформных нейрофибромах вследствие их инфильтративного роста и невозможности удаления

Рис. 1

Гиперпигментные пятна.

Fig. 1

Hyperpigmented spots



Рис. 2

Плексиформная нейрофиброма и послеоперационный рубец в области правой стопы.

Fig. 2

Plexiform Neurofibroma and postoperative scar in the right foot.



всех частей неоплазм. Дополнительным приемом, позволяющим минимизировать повторное появление опухолей и диссеминацию нейрофибром после операции, является эмболизация артерий, питающих опухоль. Наиболее перспективно соблюдение принципов абластики и антибластики путем применения хирургического лазера и электродиссекции [14].

В настоящее время доступна патогенетическая терапия нейрофиброматоза 1 типа при развитии неоперабельных плексиформных нейрофибром. Применяется препарат селуметиниб, который получил статус орфанного лекарственного средства [15]. Результаты его использования за рубежом, в нашей стране и нами обнадеживают [16].

Клинический случай № 1. Пациентка В., 2009 года рождения.

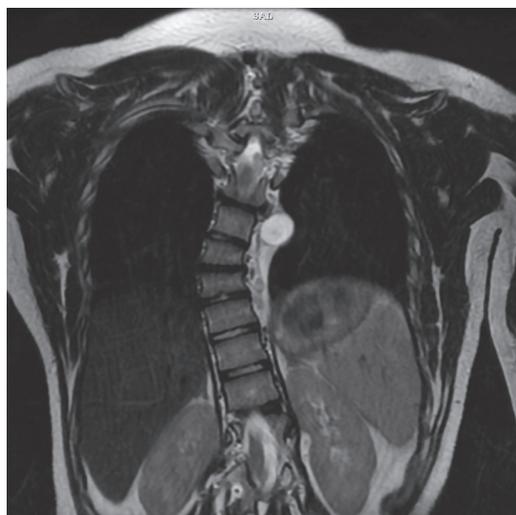
Ребенок от 3 беременности протекавшей на фоне угрозы прерывания на 24 неделе гестации, 2 родов на 36й неделе. В родах асфиксия, двойное обвитие пуповины вокруг шеи плода. Масса при рождении 2790 г., рост – 49 см. После рождения была переведена на 2й этап выхаживания, где находилась на протяжении 2х недель. Росла и развивалась с небольшой задержкой. С раннего возраста отмечалось большое количество гиперпигментных пятен, опухолевидное образование в области правой стопы, дважды оперированное. В 11 лет стал прогрессировать сколиоз. Диагноз фиброматоза 1 типа был установлен в возрасте 13 лет, когда методом секвенирования ДНК выявлена гетерозиготная мутация в 25 экзоне гена НФ1.

У матери пациентки также имеются кожные проявления нейрофиброматоза 1 типа.

При объективном осмотре на коже множественные пятна кофейно-молочного цвета

диаметром более 0,5см. (рис. 1), веснушки в подмышечной и паховой области, плексиформная нейрофиброма в области правой стопы и послеоперационный рубец (рис. 2).

У пациентки выраженные костно-сkeletalные нарушения. На МРТ позвоночника фронтальный баланс туловища нарушен за счет смещения центра тяжести влево на 3 см. Ось туловища искривлена во фронтальной плоскости с отклонением в грудном отделе вправо с вершиной на уровне Th7 на 2,5 см от отвеса и в поясничном отделе влево с вершиной на уровне L2 на 3 см. Отмечается выбухание паравертебральных отделов ребер справа до 3 см высотой. Слева в поясничном отделе контурируется паравертебральный мышечный валик. Физиологические изгибы позвоночника сглажены. В местах давления корсета отмечается огрубление кожи и гиперпигментация. Визуализируется S-образный грудопоясничный сколиоз с основной дугой в грудном отделе вправо до 35 градусов и противодугой в поясничном отделе влево до 24 градусов (в положении стоя ангулометрические параметры могут быть несколько иными). Вершина поясничной дуги на теле L2. Вершина грудной дуги на Th7. Из левого спино-мозгового отверстия Th6-Th7 превертебрально распространяется кистозно-солидный узел диаметром 24–25мм длиной 33–34мм. Из правого спино-мозгового отверстия Th6-Th7 превертебрально распространяется кистозно-солидный узел диаметром 14–15мм длиной 40–41мм. По периметру правых 6-го и 7-го ребер распространяется (до середины их задних отрезков) солидно-кистозный компонент с фиброзной стромой. Структура и МР-анатомия спинного мозга на остальном грудно-поясничном протяжении и спино-мозговых корешков без

**Рис. 3**

МРТ позвоночника и спинного мозга.

Fig. 3

Magnetic resonance Imaging (MRI) of the spine and spinal cord.

**Рис. 4.**

Асимметрия нижних конечностей

Fig. 4.

Asymmetry of the lower extremities

особенностей. Отмечается умеренное расширение интраспинальных вен в груднопоясничной зоне (рис. 3).

Данной пациентке после установления диагноза неоперабельной плексиформной нейрофибромы ассоциированной с нейрофиброматозом 1 типа, была начата таргетная терапия препаратом из группы ингибиторов киназы селуметиниб. Препарат показал хорошую эффективность и переносимость.

Клинический случай № 2. Пациент И., 2014 года рождения.

Рожден от 1-й беременности на фоне маловодия, миопии высокой степени, ХПН, хронической гипоксии плода, от 1-х срочных родов с однократным тугим обвитием пуповиной шеи плода, с весом 3300 г., по Апгар 5/8 баллов. Раннее моторное развитие по возрасту, речевого – с задержкой. С рождения у ребенка отмечалось большое количество гиперпигментных пятен. С возрастом их число и размеры увеличиваются. Стоит отметить, что у мамы, бабушки и других родственников данной семьи отмечается большое количество пятен цвета «кофе с молоком». В возрасте 5ти лет пациенту было проведено МРТ головного мозга, выявлены МР-признаки нейрофиброматоза 1 типа в виде патологических изменений на уровне гипоталамуса и по ходу правого зрительного нерва. В 6 лет появились боли и отечность правого коленного сустава. На УЗИ правого коленного сустава выявлен

лимфостаз бедра. Образование по передней поверхности 4-главой мышцы бедра. Был консультирован хирургом. Проведено генетическое исследование. Выявлена гетерозиготная мутация в 44 экзоне гена NF1.

Физическое развитие пациента среднее, гармоничное. Кожные покровы с большим количеством гиперпигментных пятен цвета «кофе с молоком», размеры от 0,2–15 см на конечностях, туловище и шее. Отмечается увеличение мягких тканей передней поверхности правого бедра и голени, разлитого характера, занимающее до 15% по всей поверхности нижней конечности, незначительно пигментировано. Правая нижняя конечность увеличена в объеме на уровне средней трети бедра и средней трети голени. Локально в области передне-латеральной поверхности правого коленного сустава и нижней трети правого бедра подкожно определяется опухолевидное образование, обширное, тестоватой консистенции, безболезненное при пальпации, не флюктуирует, без признаков воспаления (плексиформная нейрофиброма). Правая нижняя конечность длиннее левой на 4–5 см (рис. 4).

У ребенка отмечаются признаки когнитивной недостаточности, незрелости эмоционально-волевой сферы. Менингеальных и общемозговых симптомов нет. ЧМН без видимой патологии. Парезов, атаксии, гиперкинезов нет. Нарушена походка за счет укорочения ноги. Пациент

наблюдается с диагнозом нейрофиброматоз I тип, аутосомно-доминантный тип наследования в нескольких поколениях. После установления диагноза начата таргетная терапия препаратом селуметиниб. Катамнез наблюдения за пациентом на фоне приема препарат демонстрирует высокую эффективность и безопасность терапии.

Обсуждение. Представленные клинические наблюдения указывают на необходимость медико-генетического консультирования семей в случаях выявления НФ для раннего выявления мутации. Кроме того, такие пациенты должны регулярно наблюдаться врачами и находиться на диспансерном учете у неврологов, дерматологов, нейрохирургов, терапевтов, кардиологов и хирургов с целью своевременной диагностики системных поражений, и коррекции выявленной патологии. На сегодняшний день единственный препарат для лечения НФ1 – селуметиниб, основное действие которого направлено на блокирование пролиферации опухолевых клеток за счет способности ингибировать MEK.

Нейрофиброматоз 2-го типа (НФ2) – аутосомно-доминантный синдром, предрасполагающий к опухоли, возникающий в результате мутаций гена-супрессора опухоли *NF2* на хромосоме 22, кодирующем белок нейрофибромин-2, или мерлин (моэзинэринрадиксиноподобный белок) [17].

Клиническая картина. НФ2 – заболевание, ассоциированное с развитием опухолей центральной нервной системы. Патогномичный признак НФ2 – билатеральные вестибулярные шванномы – доброкачественные опухоли, возникающие из шванновских клеток вестибулярной части VIII пары черепно-мозгового нерва., наблюдаются у ~ 90% пациентов. Клиническая симптоматика, ассоциированная с прогрессией вестибулярных шванном, включает тиннитус, ухудшение слуха до глухоты и развитие вестибулярной атаксии [17, 18].

Течение нейрофиброматоза II типа имеет 3 основных фенотипа.

1. Врожденный, характеризующийся появлением билатеральных вестибулярных шванном в первые месяцы жизни, которые могут быть бессимптомными в течение 10–20 лет.

2. Тип Гарднера (среднетяжелый), дебютирующий у взрослых, преимущественно в промежутке между 22 и 27 годами, часто проявляющийся исключительно билатеральными вестибулярными шванномами.

3. Тип Вишарта (распространенный) с развитием множественных опухолей центральной нервной системы, часто с поздним (в 30 лет) появлением вестибулярных шванном.

Такая клиническая гетерогенность объясняется распространенностью соматического мозаицизма, при котором в организме присутствуют клетки с мутантной и нормальной аллелью *NF2*. Согласно эпидемиологическим исследованиям, мозаичные формы составляют примерно 1/3 всех случаев заболевания и характеризуются лучшим прогнозом. При этом примерно в 50% случаев мутации являются спорадическими, и, соответственно, в семейном анамнезе пациентов нет сведений о нейрофиброматозе [2]. Поскольку у большого количества пациентов с подтвержденным диагнозом НФ2 на начальном этапе манифестации не наблюдалось двусторонних вестибулярных шванном, было создано несколько диагностических стандартов для НФ2. К ним относятся широко признанные Манчестерские критерии, а также дополнительные критерии Национальных институтов здравоохранения, представленные в таблице 2.

Несмотря на то, что клинические критерии играют значительную роль в диагностике НФ2, их чувствительность и специфичность не являются абсолютными. В ряде случаев не удается провести дифференциальную диагностику между НФ2 и ШВМТ, и наиболее достоверным методом является проведение молекулярно-генетической диагностики [19].

Лечение: Лечение ведется с участием специалистов. Лечение НФ2 включает в себя регулярное наблюдение невролога, сурдолога и окулиста, касающееся в первую очередь опухолей слухового нерва. Обязательно регулярное обследование для раннего выявления других опухолей и других заболеваний глаз.

Основными методами лечения данной группы пациентов являются гамма-нож, хирургическое удаление опухоли

Основные критерии	Дополнительные критерии
Двусторонние вестибулярные шванномы или	Односторонняя вестибулярная шваннома плюс любые два из следующих признаков: менингиома, глиома, шваннома или ювенильные задние хрусталиковые помутнения или
Родственник первой степени родства с нейрофиброматозом типа 2 плюс	Минимум две менингиомы плюс
1. Односторонняя вестибулярная шваннома или	1. Односторонняя вестибулярная шваннома или
2. Любые два из следующих признаков: менингиома, глиома, шваннома или ювенильные задние хрусталиковые помутнения.	2. Любые два из: глиомы, нейрофибромы, шванномы и катаракты.

Таблица 2

Клинико-диагностические критерии нейрофиброматоза 2 типа

Table 2

Neurofibromatosis Type 2 (NF II) clinical diagnostic criteria

с использованием радиотерапии и/или радиохирургии или химиотерапии. В настоящее время используется сочетание нескольких этих методов в зависимости от клинического проявления заболевания, однако, роль хирургического лечения является ведущей на всех стадиях развития и гистоструктуры опухоли.

Эпендимомы и глиомы низкой степени злокачественности при НФ2 встречаются значительно реже и локализируются преимущественно в стволе мозга и в верхних шейных сегментах спинного мозга. Озлокачествление этих опухолей происходит редко и в большинстве случаев связано с проведенной лучевой терапией. При двусторонних шванномах невриномах и сохранном слухе лечение рекомендуется начинать с опухоли меньшего размера, при снижении слуха – со стороны лучше слышащего уха. Если после полного удаления опухоли слух с этой стороны сохраняется удовлетворительным, то следует удалять другую опухоль. Если слух сохранить не удалось, в отношении остающейся невриномы опухоли рекомендуется выжидательная тактика, при нарастании симптоматики – частичное удаление её опухоли (в связи с высоким риском развития глухоты) [19].

Шванноматоз – редкое наследственное заболевание, характеризующееся появлением множественных периферических и спинальных шванном периферических и, реже, краνιαльных нервов, а также менингиом.

Нередко ШВМТ сопутствует выраженный невропатический болевой синдром (70%), к возможным патофизиологическим механизмам формирования которого относят потерю немиелинизированных С-волокон,

играющих ведущую роль в формировании болевой чувствительности.

Длительное время считалось, что билатеральные вестибулярные шванномы наблюдаются только при нейрофиброматозе 2 типа, но определение генов, участвующих в развитии ШВМТ, позволило не только улучшить диагностику заболевания, но впоследствии показало, что пациенты с ШВМТ могут иметь фенотип, полностью идентичный фенотипу НФ2 [20].

Этиология. В настоящее время идентифицированы 2 гена, мутации в которых приводят к развитию шванноматоза: *SMARCB1* и *LZRT1*. Оба гена локализованы на длинном плече 22-й хромосомы, как и ген *NF2* [21].

В клинической практике возможно применение критериев диагностики шванноматоза MacCollin 2005 года (таблица 3) и критериев, разработанных на International Schwannomatosis Workshop 2013 г. (таблица 4).

Клинико-генетические корреляции. Во многих исследованиях показано, что у пациентов с мутацией в *LZTR1* наблюдается более интенсивный болевой синдром [20]. В свою очередь, мутация в гене *SMARCB1* является фактором неблагоприятного прогноза за счет повышенного риска развития злокачественных опухолей оболочек периферических нервов и атипичных тератоидно-рабдоидных опухолей [23].

Синдром Коффина–Сириса – редкое генетическое заболевание, которое может сочетаться с ШВМТ при локализации патогенной мутации в *SMARCB1*. В соматическом и неврологическом статусе превалируют когнитивные нарушения, адаптивные и поведенческие

Таблица 3
 Диагностические критерии MacCollin для шванноматоза (2005 год)
Table 3
 Schwannomatosis diagnostic criteria (MacCollin et al. 2005)

Тип диагноза	Признаки	Clinical signs	Diagnosis type
Несомненный*	1. Возраст >30 лет 2. Две и более неподкожные шванномы (ГП ¹) 3. Отсутствие ВШ 4. Отсутствие патогенных мутаций в гене <i>NF2</i>	1. Above the age of 30 2. Two or more non-intradermal schwannomas (HC ¹) 3. The absence of VS 4. The absence of pathogenic mutations in <i>NF2</i>	Definite*
	1. Родственник 1-й линии с ШВМТ 2. НВШ (ГП ¹)	1. First-degree relative with SWNTS 2. Non-VS (HC ¹)	
Возможный*	1. Возраст <30 лет 2. Две и более неподкожные шванномы (ГП ¹) 3. Отсутствие ВШ 4. Отсутствие патогенных мутаций в гене <i>NF2</i>	1. Under the age of 30 2. Two or more non-intradermal schwannomas (HC ¹) 3. The absence of VS 4. The absence of pathogenic mutations in <i>NF2</i>	Possible*
	1. Возраст >45 лет 2. Две и более неподкожные шванномы (ГП ¹) 3. Отсутствие симптомов поражения VIII пары нервов 4. Отсутствие патогенных мутаций в гене <i>NF2</i>	1. Above the age of 45 2. Two or more non-intradermal schwannomas (HC ¹) 3. No symptoms of VIII nerve dysfunction 4. The absence of pathogenic mutations in <i>NF2</i>	
	1. Родственник 1-й линии с ШВМТ 2. Рентгенологические признаки НВШ (ГП ⁰)	1. First-degree relative with SWNTS 2. Radiographic evidence of non-VS (HC ⁰)	

Примечание.

ШВМТ – шванноматоз; ГПⁿ – необходимо гистологическое подтверждение для n и более опухолей; ВШ – вестибулярная шваннома; НВШ – невестибулярная шваннома.

*При несомненном или возможном ШВМТ, ограниченном одной конечностью или 5 смежными сегментами позвоночника, ставится диагноз сегментарного ШВМТ [21].

Note.

SWNTS – schwannomatosis; HCⁿ – histological confirmation required at least for n tumors; VS – vestibular schwannoma; non-VS – nonvestibular schwannoma.

*The diagnosis is “segmental SWNTS” established when the patient meets criteria for either “definite” or “possible” SWNTS but limited to one limb or 5 contiguous segments of the spine [21].

расстройства, могут наблюдаться микроцефалия и признаки врожденной дисплазии соединительной ткани [24].

Лечение заключается в клиническом наблюдении за бессимптомными пациентами. В случаях прогрессии симптомов проводится хирургическое вмешательство с целью улучшения качества жизни [20].

Заключение. Нейрофиброматозы – группа наследственных заболеваний, для которых характерна значительная гетерогенность кли-

нического течения. Появление новых методов патогенетической терапии и высокий риск передачи заболевания потомству обуславливают необходимость ранней диагностики, в том числе с применением молекулярно-генетических методов. Пациенты с установленным диагнозом НФ нуждаются в динамическом наблюдении мультидисциплинарной бригады врачей для своевременной коррекции неврологических, соматических и ортопедических осложнений.

Тип диагноза	Признаки	Clinical signs	Diagnosis type
Молекулярный диагноз	1. Две и более шванномы или менингиомы (ПП ²) 2. Генотипирование 2 опухолей, в результате которого выявлено: • Одинаковая делеция длинного плеча хромосомы 22 • Различные мутации в гене <i>NF2</i>	1. Two or more schwannomas or meningiomas (PC ²) 2. Genotyping of two tumors resulting in: • Equal microdeletion of chromosome 22 long arm • Different mutations in <i>NF2</i>	Molecular
	1. Шваннома или менингиома 2. Герминальная мутация в <i>SMARCB1</i>	1. Schwannoma of meningioma 2. Germline pathogenic mutation in <i>SMARCB1</i>	
Клинический диагноз	1. Две и более неподкожные шванномы, включая унилатеральную вестибулярную (ПП ¹) 2. Отсутствие билатеральных вестибулярных шванном	1. Two or more non-intradermal schwannomas including unilateral VS (PC ¹) 2. The absence of bilateral VS	Clinical (definite)
	1. Шваннома или интракраниальная менингиома (ПП ¹) 2. Родственник 1-й линии с ШВМТ	1. Schwannoma or intracranial meningioma (PC ¹) 2. First-degree relative with SWNTS	
Возможный клинический диагноз	1. Две и более неподкожные шванномы, включая унилатеральную вестибулярную (ПП ⁰) 2. Хроническая боль, ассоциированная со шванномой	1. Two or more non-intradermal schwannomas including unilateral VS (PC ⁰) 2. Chronic pain associated with schwannoma	Clinical (possible)
Диагноз исключён	1. Герминальная патогенная мутация в гене <i>NF2</i> 2. Соответствие диагностическим критериям для НФ2 3. Родственник первой линии с НФ2 4. Радиоиндуцированные опухоли	1. Germline pathogenic mutation in <i>NF2</i> 2. Compliance with NF II diagnostic criteria 3. First-degree relative with NF II 4. Radio-induced tumors	The diagnosis is excluded

Таблица 4

Диагностические критерии ISHW(2013 г.) для шванноматоза. Тип диагноза определяется соответствием фенотипом.

Table 4

Diagnostic criteria for schwannomatosis. 19 th International Stellarator-Heliotron Workshop was held in Padova (ISHW 2013 г.) The type of diagnosis is determined by the matching phenotype.

Примечание.

ППⁿ – необходимо патологическое подтверждение для n и более опухолей (в качестве подтверждения может быть использована МРТ с тонкими срезами [22]).

Note.

PCⁿ – pathological confirmation (including thin slice MRI) required at least for n tumors; VS – vestibular schwannoma; NF II – neurofibromatosis type II [22].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare that there is no conflict of interest

Цоцонава Жужуна Мурмановна, кандидат мед. наук, доцент, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом последипломного образования

Zhuzhuna M. Tsotsonava, Cand.Sci. (Med), Associate Professor, Head of Department of the Department of Neurology and Neurosurgery with a course of postgraduate education; ORCID: 0000-0003-3275-5099

Ткачева Наталья Владимировна, кандидат мед. наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом последипломного образования

Natalya V. Tkacheva, Cand.Sci. (Med) Assistant of the Department of Neurology and Neurosurgery with a course of postgraduate education; ORCID: 0000-0002-5203-3600

Гасанова Саида, ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом последипломного образования

Saida Gasanova, resident of the department of Neurology and Neurosurgery with a course of postgraduate education

Дзейтова Амина, ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом последипломного образования

Amina Dzeitova, resident of the department of Neurology and Neurosurgery with a course of postgraduate education

Литература | References

1. Le C, Bedocs PM. Neurofibromatosis. 2023 Jan 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29083784.
2. Makashova E.S., Zolotova S.V., Kostyuchenko V.V., Galkin M.V., Ginzberg M.A. et al. Neurofibromatosis 2: new perspectives in treatment (case report). *Russian journal of neurosurgery*. 2021; 23(1):109–118. (In Russ.) doi: 10.17650/1683–3295–2021–23–1–109–118.
Макашова Е.С., Золотова С.В., Костюченко В.В., Галкин М.В., Гинзберг М.А., Данилов Г.В., Антипина Н.А., Коновалов Н.А., Голанов А.В. Нейрофиброматоз II типа: новые перспективы в лечении (клиническое наблюдение). *Нейрохирургия*. 2021;23(1):109–118. doi: 10.17650/1683–3295–2021–23–1–109–118.
3. Adil A., Koritala T., Munakomi S., Singh A.K. Neurofibromatosis Type 1. 2023 Aug 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29083628.
4. Farschtschi S.C., Mainka T., Glatzel M. et al. C-Fiber Loss as a Possible Cause of Neuropathic Pain in Schwannomatosis. *Int J Mol Sci*. 2020 May 18;21(10):3569. doi: 10.3390/ijms21103569.
5. Kresak J.L., Walsh M. Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. *J Pediatr Genet*. 2016 Jun;5(2):98–104. doi: 10.1055/s-0036–1579766.
6. Mustafin R.N. Prospects for diagnostics and treatment of neurofibromatosis type 1 in Russia. *Siberian journal of oncology*. 2023;22(3):119–124. (In Russ.) doi: 10.21294/1814–4861–2023–22–3–119–124.
Муштафин Р.Н. Возможности диагностики и лечения нейрофиброматоза 1-го типа в России. *Сибирский онкологический журнал*. 2023; 22(3):119–124. doi: 10.21294/1814–4861–2023–22–3–119–124.
7. Tsotsonava Z.M., Belopasov V.V., Tkacheva N.V. Neoplastic potential for malformations of the development of ecto- and mesodermal structures. *L. O. Badalyan Neurological Journal*. 2020;1(4):208–216. (In Russ.)
Цоцонава Ж.М., Белопасов В.В., Ткачева Н.В. Неопластический потенциал при пороках развития экто- и мезодермальных структур. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2020;1(4):208–216. doi: 10.46563/2686–8997–2020–1–4–208–216.
8. Gutmann D.H., Ferner R.E., Listernick R.H., Korf B.R., Wolters P.L., Johnson K.J. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Feb 23;3: 17004. doi: 10.1038/nrdp.2017.4.
9. Legius E., Messiaen L., Wolkenstein P., Pancza P., Avery R.A., Berman Y., Blakeley J., Babovic-Vuksanovic D., Cunha K.S., Ferner R., Fisher M.J., Friedman J.M., Gutmann D.H., Kehrer-Sawatzki H., Korf B.R., Mautner V.F., Peltonen S., Rauen K.A., Riccardi V., Schorry E., Stemmer-Rachamimov A., Stevenson D.A., Tadani G., Ullrich N.J., Viskochil D., Wimmer K., Yohay K.; International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria (I-NF-DC); Huson SM, Evans DG, Plotkin SR. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med*. 2021 Aug;23(8):1506–1513. doi: 10.1038/s41436–021–01170–5.
10. Kutsev S.I., Maschan A.A., Belogurova M.B. et al. Resolution of the Expert council on the problems of diagnosis and treatment of patients with plexiform neurofibromas. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2021;8(2):144–152. (In Russ.) doi: 10.21682/2311–1267–2021–8–2–144–152.
Куцев С.И., Масчан А.А., Белогурова М.Б. и соавт. Резолюция Экспертного совета по проблемам диагностики и лечения пациентов с плексиформными нейрофибромами. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО)*. 2021;8(2):144–152. doi: 10.21682/2311–1267–2021–8–2–144–152.
11. Koczkowska M., Callens T., Chen Y. et al. Clinical spectrum of individuals with pathogenic NF1 missense variants affecting p.Met1149, p.Arg1276, and p.Lys1423: genotype-phenotype study in neurofibromatosis type 1. *Hum Mutat*. 2020 Jan;41(1):299–315. doi: 10.1002/humu.23929.
12. Friedrich R.E., Tuzcu C.T. Surgery for Peripheral Nerve Sheath Tumours of the Buttocks, Legs and Feet in 90 Patients With Neurofibromatosis Type 1. *In Vivo*. 2021 Mar-Apr;35(2):889–905. doi: 10.21873/invivo.12329.
13. Zarichanskij V.A., Chkadua T.Z., Egiazyryan A.K., Sogachev G.V. Modern concept of generalized neurofibromatosis type I: diagnosis, treatment. *Head and neck. Russian Journal*. 2023;11(1):28–36. (in Russ.) doi: 10.25792/HN.2023.11.1.28–36.
Заричанский В.А., Чкадуа Т.З., Егиазарян А.К., Согочев Г.В. Современная концепция генерализованного нейрофиброматоза I типа: диагностика, лечение. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал*. 2023;11(1):28–36. doi: 10.25792/HN.2023.11.1.28–36.

14. Filizoglu N., Ozguven S. Neurofibromatosis Type 2: Multiple Meningiomatosis and Vestibular Schwannomas on 68 Ga-DOTATATE PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2022 Nov 1;47(11): e710-e712. doi: 10.1097/RLU.0000000000004355.
15. Anderson M.K., Johnson M., Thornburg L., Halford Z. A Review of Selumetinib in the Treatment of Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *Ann Pharmacother.* 2022 Jun;56(6):716–726. doi: 10.1177/10600280211046298.
16. Coy S., Rashid R., Stemmer-Rachamimov A., Santagata S. An update on the CNS manifestations of neurofibromatosis type 2. *Acta Neuropathol.* 2020 Apr;139(4):643–665. doi: 10.1007/s00401–019–02029–5.
17. Bachir S., Shah S., Shapiro S., Koehler A., Mahammedi A., Samy R.N., Zuccarello M., Schorry E., Sengupta S. Neurofibromatosis Type 2 (NF2) and the Implications for Vestibular Schwannoma and Meningioma Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 12;22(2):690. doi: 10.3390/ijms22020690.
18. Evans D.G., King A.T., Bowers N.L., Tobi S., Wallace A.J., Perry M., Anup R., Lloyd S.K.L., Rutherford S.A., Hammerbeck-Ward C., Pathmanaban O.N., Stapleton E., Freeman S.R., Kellett M., Halliday D., Parry A., Gair J.J., Axon P., Laitt R., Thomas O., Afridi S., Ferner R.E., Harkness E.F., Smith M.J.; English Specialist NF2 Research Group. Identifying the deficiencies of current diagnostic criteria for neurofibromatosis 2 using databases of 2777 individuals with molecular testing. *Genet Med.* 2019 Jul;21(7):1525–1533. doi: 10.1038/s41436–018–0384–y.
19. Jordan J.T., Smith M.J., Walker J.A. et al. Pain correlates with germline mutation in schwannomatosis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Feb;97(5): e9717. doi: 10.1097/MD.00000000000009717.
20. MacCollin M., Chiocca E.A., Evans D.G. et al. Diagnostic criteria for schwannomatosis. *Neurology.* 2005 Jun 14;64(11):1838–45. doi: 10.1212/01.WNL.0000163982.78900.AD.
21. Mansouri S., Suppiah S., Mamatjan Y. et al. Epigenomic, genomic, and transcriptomic landscape of schwannomatosis. *Acta Neuropathol.* 2021 Jan;141(1):101–116. doi: 10.1007/s00401–020–02230-x.
22. Plotkin S.R., Blakeley J.O., Evans D.G. et al. Update from the 2011 International Schwannomatosis Workshop: From genetics to diagnostic criteria. *Am J Med Genet A.* 2013 Mar;161A(3):405–16. doi: 10.1002/ajmg.a.35760.
23. Tamura R. Current Understanding of Neurofibromatosis Type 1, 2, and Schwannomatosis. *Int J Mol Sci.* 2021 May 29;22(11):5850. doi: 10.3390/ijms22115850.
24. Schraepen C., Donkersloot P., Duyvendak W., Plazier M., Put E., Roosen G., Vanvolsem S., Wissels M., Bamps S. What to know about schwannomatosis: a literature review. *Br J Neurosurg.* 2022 Apr;36(2):171–174. doi: 10.1080/02688697.2020.1836323.