

Нейрофиброматоз 1-го типа или гигантский меланоцитарный невус: проблемы диагностики

А.С. Ольшанская, А.В. Дюжакова, И.П. Артюхов, Н.А. Шнайдер, Д.В. Дмитренко, Ю.В. Карачева
 ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России;
 Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1
Контакты: Анна Сергеевна Ольшанская annaolsh@mail.ru

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ-1) — наследственное заболевание, поражающее преимущественно кожу и периферическую нервную систему. Единичные признаки кожных проявлений НФ-1 могут быть симитированы другими нейрокожными синдромами или сочетаться с ними. В настоящее время на амбулаторно-поликлиническом этапе не всегда удается провести детальное обследование пациентов с НФ-1 и определить показания для современного диагностического обследования в условиях специализированного стационара, что может быть важным для верификации диагноза. Авторами представлен краткий обзор отечественной и зарубежной литературы и клиническое наблюдение пациентки со специфическим поражением кожи на фоне врожденного гигантского меланоцитарного невуса. Проанализированы проблемы дифференциальной диагностики НФ-1 с врожденным гигантским меланоцитарным невусом.

Ключевые слова: нейрофиброматоз 1-го типа, болезнь Реклингхаузена, врожденный меланоцитарный невус, дифференциальная диагностика

DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-2-??-??

NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 OR GIANT MELANOCYTIC NEVUS: PROBLEMS OF DIAGNOSTIC

A.S. Ol'shanskaya, A.V. Dyuzhakova, I.P. Artyukhov, N.A. Shnayder, D.V. Dmitrenko, Yu.V. Karacheva
 Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of Russia;
 1 Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk 660022, Russia

Neurofibromatosis type 1 (NF-1) is a hereditary disease mainly affecting skin and peripheral nervous system. Individual signs of cutaneous manifestations of NF-1 can imitate or be combined with other neurocutaneous syndromes. At present on the outpatient phase is not always possible to conduct a detailed examination of the patients with NF-1 and to determine the indications for modern diagnostic examination in a specialized hospital. It can be important to verify the diagnosis. The authors presented short review of russian and foreign literature and clinical case of the patient with a specific lesion of the skin against the background of congenital giant melanocytic nevus. Problems of differential diagnosis of NF-1 and congenital giant pigmented nevus were analyzed.

Key words: neurofibromatosis type 1, Recklinghausen's disease, congenital melanocytic nevus, differential diagnosis

Врожденный гигантский меланоцитарный невус (ВГМН) — доброкачественное новообразование, в основе развития которого лежит миграция в эмбриональном периоде меланобластов из нейроэктодермальной трубки в базальный слой эпидермиса [1]. ВГМН, как правило, выявляется сразу после рождения или в течение первых недель жизни ребенка и достигает более 20 см в диаметре во взрослом возрасте. Имеются сообщения о семейных случаях заболевания [20]. Заболеваемость ВГМН неуклонно растет с каждым годом и составляет примерно 1 случай на 20 тыс. новорожденных [8]. Ранняя диагностика ВГМН имеет большое значение в связи с его тяжелыми осложнениями, такими как меланома и нейрокожный меланоз (болезнь Рокитанского), а также негативным влиянием на качество жизни и психологическое состояние пациента и его

семьи. Риск развития меланомы на фоне ВГМН составляет 6–10 %, нейрокожного меланоза — до 45 % [13, 19].

Клинически ВГМН проявляется в виде интенсивно пигментированного приподнятого гладкого или бородавчатого безболезненного образования с четкими границами. Его поверхность неровная, покрыта вегетирующими разрастаниями, а иногда большим количеством пушковых или более жестких волос (явления гипертрихоза), напоминает шкуру животных [8]. Однако у новорожденных и детей раннего возраста ВГМН могут быть плоскими, слабо пигментированными и содержать малое количество волосяных фолликулов [20]. Хотя ВГМН может затронуть любую область тела, наиболее часто поражается кожа туловища, реже — конечностей и головы. Некоторые ВГМН, затрагивающие несколько анатомических сегментов,

с учетом их локализации названы как предметы одежды: «купальник», «рукав», «воротник», «жилетка», «перчатки». Также характерно наличие мелких невусов-сателлитов, располагающихся вблизи основного образования [16, 20].

В диагностике данной патологии, помимо осмотра и сбора анамнеза, в настоящее время используются различные методы, включая дерматоскопию, магнитно-резонансную томографию (МРТ) и гистологическое исследование [3, 7]. Генетическое исследование необходимо при подозрении на наследственный характер заболевания. Показано, что в большинстве случаев наследственного характера ВГМН определяются хромосомные aberrации в 1, 12, 19-й парах хромосом [14]. Дифференциальный диагноз при ВГМН проводят со сходными пигментированными образованиями: пятнами типа «кофе с молоком» при нейрофиброматозе 1-го типа (НФ-1), невусом Беккера, органоидным (эпидермальным, сальным) невусом, меланомой. Особо важное значение имеет дифференциальная диагностика ВГМН, осложненных нейрокожным меланозом, и НФ-1. При данных заболеваниях, кроме сходных кожных проявлений, могут развиваться аналогичные изменения в центральной нервной системе [11, 13]. В спорных случаях, помимо стандартных методов диагностики, возможно проведение иммуногистохимического исследования с использованием реактива Melan-A/MART-1 (Melanoma Antigen Recognized by T-cells 1) [12, 18]. В литературе также описаны случаи ассоциации ВГМН и НФ-1 [15, 17]. Одно из первых описаний такого случая принадлежит Ф. Д. фон Реклингхаузену и включено в монографию о болезни, которая теперь носит его имя (болезнь Реклингхаузена, или НФ-1) [21].

Менеджмент заболевания — способность ставить достижимые цели при оказании медицинской помощи, используя наиболее эффективные методы, обеспечивая достаточную и своевременную ресурсную помощь (финансирование) всех участников лечебного процесса и распределяя ответственность за результат [2]. Несмотря на очевидность и характер поражения кожи, центральной и периферической нервной систем, внутренних органов у больных НФ-1, а также интенсивное развитие современных методов диагностики, до настоящего времени сохраняются проблемы диагностического менеджмента (способности выбрать наиболее эффективный метод диагностики) при обращении пациентов, в частности детей и членов их семей, к педиатру, дерматологу и неврологу как на уровне первичного звена здравоохранения, так и в ряде специализированных медицинских учреждений [5]. Ниже представлен клинический случай из нашей практики, демонстрирующий проблемы диагностического менеджмента при НФ-1 и ВГМН.

Клинический случай

Пациентка Б., 4 года. Первично осмотрена нейрогенетиком Неврологического центра Университетской клиники Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (далее — НЦ УК) в возрасте 2,5 года (в 2013 г.) по направлению детского невролога по месту жительства в связи с наличием с рождения одиночного гиперпигментированного пятна светло-коричневого цвета («кофе с молоком») со множественными мелкими более темными вкраплениями в области предплечья слева. Ребенок проконсультирован генетиком краевого медико-генетического центра г. Красноярска — данных за НФ-1 недостаточно, рекомендовано наблюдение в динамике. Выставлен предположительный диагноз «спорадический случай НФ-1», так как у родителей пациентки не было выявлено кожных проявлений. Ежегодно пациентка проходила плановый осмотр у участкового педиатра, отмечалось увеличение пигментного пятна по мере роста пациентки, его потемнение за счет слияния многочисленных мелких невусов воедино и появление длинных огрубевших волос на нем (симптом «шкурты крота»), однако с 2013 по 2016 гг. рекомендованное нейрогенетиком дополнительное обследование у дерматолога не было проведено из-за низкой комплаентности родителей пациентки к выполнению рекомендаций нейрогенетика НЦ УК и недооценки важности междисциплинарного ведения пациента с рассматриваемой патологией со стороны участкового педиатра. Генетическая диагностика НФ-1 не проведена, так как секвенирование гена *NF1* было технически недоступно и не входило в программу государственных гарантий. Повторная консультация у нейрогенетика НЦ УК не проводилась.

В ноябре 2016 г. по программе «Нейроокулокожные синдромы» пациентка с родителями приглашена в НЦ УК с целью проведения нейроофтальмологического осмотра и исключения поражения органа зрения, характерного для НФ-1 [6]. Объективно: состояние пациентки по соматическому статусу удовлетворительное, уровень интеллекта соответствует возрасту; кожные покровы чистые, светлые, умеренно влажные; на коже в области левого плеча и предплечья визуализируется крупное гиперпигментированное (темно-коричневое) пятно овальной формы с четкими неровными краями, покрытое грубыми длинными темно-коричневыми волосами, размер пятна 16,0 × 7,0 см (рис. 1а, б). Со стороны неврологического статуса — без видимой очаговой и общемозговой симптоматики. В ходе офтальмологического осмотра патологии со стороны органа зрения, характерной для НФ-1 [6], не выявлено.

На основании характера видоизменения пигментного невуса в области левого плеча и предплечья, отсутствия признаков проявления НФ-1 со стороны кожи, неврологического статуса и органа зрения, диагноз НФ-1 был пересмотрен. Проведена дифференциальная диагностика



Рис. 1. Поражение кожи у пациентки Б., 4 года (а, б). Фото авторов, объяснение в тексте
Fig. 1. Skin lesions in the patient B., 4 y. o. (a, b). Photo was provided by the authors; the explanation is in the text

с невусом Беккера и ВГМН. С родителями пациентки проведена разъяснительная беседа. Пациентка впервые проконсультирована дерматологом, проведена дерматоскопия. Диагноз ВГМН подтвержден, но злокачественная трансформация невуса на момент обращения не выявлена. Рекомендовано наблюдение в динамике у онкодерматолога с целью исключения риска малигнизации, также рекомендовано избегать избыточной инсоляции и травматизации в области невуса. Учитывая работы Ф. Д. фон Реклингхаузуна [21] о возможной мимикрии НФ-1 и возможном сочетании его с ВГМН, также рекомендована МРТ головного мозга, от проведения которой родители пациентки до настоящего времени воздерживаются.

Представленный нами клинический случай демонстрирует важность динамического диспансерного наблюдения пациентов младшего детского возраста с врожденными пятнами гиперпигментации цвета «кофе с молоком», наиболее характерными для НФ-1, междисциплинарной бригадой с участием педиатра, офтальмолога, невролога (нейрогенетика) и дерматолога, поскольку под маской НФ-1 в начальной стадии развития заболевания могут скрываться другие генодерматозы с высоким риском малигнизации. Особое внимание должно уделяться пятнам, расположенным на открытых участках кожи, подверженным инсоляции, макро- и микротравмам, как у наблюдаемой нами пациентки. Указанные факторы внешней среды могут определить дальнейшую судьбу ребенка в связи с высоким риском трансформации пятна в меланому. Это объясняет важную роль привлечения к диспансерным осмотрам рассматриваемой категории пациентов дерматолога и регулярного проведения дерматоскопии как «золотого стандарта» [4] ранней диагностики меланомы на амбулаторно-поликлиническом этапе здравоохранения. Однако в представленном случае комплаентность родителей

к сотрудничеству с нейрогенетиком снижена, консультация дерматолога и дерматоскопия впервые были проведены только на 4-м году жизни ребенка, несмотря на ранние рекомендации нейрогенетика, а от проведения МРТ родители пациентки воздерживаются до настоящего времени. С другой стороны, рекомендации участкового педиатра и невролога поликлиники по месту жительства о включении в план диспансеризации консультации дерматолога и дерматоскопии в амбулаторной карте пациентки нами не найдено.

Спектр дифференциальной диагностики врожденных и приобретенных пигментных пятен на коже достаточно широк. Единичные элементы гиперпигментации могут наблюдаться у здоровых людей, но могут и ассоциироваться с системной патологией. Пятна гиперпигментации могут иметь различное происхождение при сходной клинической картине и нередко встречаются в практике педиатра, детского дерматолога и детского невролога. Поэтому наличие пигментных пятен у детей в большинстве случаев требует дополнительных методов диагностики, проведения осмотра членов их семьи, консультации других специалистов и динамического диспансерного наблюдения.

НФ-1, или болезнь Реклингхаузуна — междисциплинарная проблема здравоохранения [9]. Несмотря на достаточную изученность клинических проявлений заболевания, утвержденных Международным комитетом и принятых в РФ [10], до настоящего времени сохраняются проблемы диагностического менеджмента, обусловленные как отсутствием междисциплинарного подхода к диспансерному наблюдению пациентов с рассматриваемой патологией в поликлинике по месту жительства (прикрепления), так и (в ряде случаев) недостаточной комплаентностью со стороны родителей пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Адашкевич В.П., Коль П.К., Мяделец О.Д. Врожденный гигантский дермальный невоклеточный невус. Клиническая дерматология и венерология 2008;4(6):50–5. [Adaskevich V.P., Kol' P.K., Myadelets O.D. Giant congenital dermal nevocellular nevus. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Clinical Dermatology and Venereology 2008;4(6):50–5. (In Russ.)].
2. Артюхов И.П., Сакович В.А., Валик О.В. и др. Внедрение современных медицинских технологий в сердечно-сосудистую хирургию. Сибирское медицинское обозрение 2014;6:91–9. [Artyukhov I.P., Sakovich V.A., Valik O.V. et al. Implementation of modern medical technologies in cardiovascular surgery. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review 2014;6:91–9. (In Russ.)].
3. Виссарионов В.А., Червонная Л.В., Ильина Е.Э. Продолженный рост невузов после их удаления. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология 2012;4:27–31. [Vissarionov V.A., Chervonnaya L.V., Il'yina E.E. Continued growth of nevi after their removal. Eksperimentalnaya i klinicheskaya dermatokosmetologiya = Experimental and Clinical Dermatocosmetology 2012;4:27–31. (In Russ.)].
4. Гельфонд М.Л. Дифференциальная диагностика опухолей кожи в практике дерматологов и косметологов. Практическая онкология 2012;13(2):69–79. [Gel'fond M.L. Differential diagnosis of skin tumors in clinical practice of dermatologists and cosmetologists. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2012;13(2):69–79. (In Russ.)].
5. Ольшанская А.С., Артюхов И.П., Шнайдер Н.А. и др. Проблемы офтальмологического менеджмента туберозного склероза у женщин. Проблемы женского здоровья 2016;11(4):5–10. [Ol'shanskaya A.S., Artyukhov I.P., Shnayder N.A. et al. Problems associated with eye care management of tuberous sclerosis in women. Problemy zhenskogo zdorovya = Problems of Women Health 2016;11(4):5–10. (In Russ.)].
6. Ольшанская А.С., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В. и др. Современные технологии диагностики поражения органа зрения у больных с нейрофиброматозом 1-го типа (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии 2016;11(3):32–7. [Ol'shanskaya A.S., Shnayder N.A., Dmitrienko D.V. et al. Modern technologies for diagnostics of eye lesions in patients with neurofibromatosis type 1 (literature review). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2016;11(3):32–7. (In Russ.)].
7. Потекаев Н.Н., Шугинина Е.А., Кузьмина Т.С. и др. Дерматоскопия в клинической практике. Руководство для врачей. М.: МДВ, 2010. 144 с. [Potekaev N.N., Shuginina E.A., Kuz'mina T.S. et al. Dermatoscopy in clinical practice. A guide for physicians. Moscow: MDV, 2010. 144 p. (In Russ.)].
8. Цыплакова М.С., Усольцева А.С., Степанова Ю.В. Гигантский врожденный меланоцитарный невус лица. Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста 2015;3(2):56–60. [Tsyplakova M.S., Usol'tseva A.S., Stepanova Yu.V. Giant congenital melanocytic nevus on the face. Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta = Pediatric Traumatology, Orthopaedics, and Reconstructive Surgery 2015;3(2):56–60. (In Russ.)].
9. Шнайдер Н.А., Горелов А.И. Нейрофиброматоз 1-го типа: болезнь Реклингхаузена. Сибирское медицинское обозрение 2007;44(3):91–5. [Shnayder N.A., Gorelov A.I. Neurofibromatosis type 1: von Recklinghausen's disease. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review 2007;44(3):91–5. (In Russ.)].
10. Шнайдер Н.А., Шаповалова Е.А., Молгачев А.А. и др. Клиническое наблюдение поздней диагностики болезни Реклингхаузена у 18-летнего юноши. Международный неврологический журнал 2011;1(39):25–36. [Shnayder N.A., Shapovalova E.A., Molgachev A.A. et al. Clinical observation of the lately diagnosed von Recklinghausen's disease in a 18-year-old youth. Mezhdunarodnyy nevrologicheskii zhurnal = International Neurological Journal 2011;1(39):25–36. (In Russ.)].
11. Bujan M.M., Cervini A.B., Persico S. et al. Neurocutaneous melanosis. Case report and literature review. Arch Agent Pediatr 2011;109(6):109–12. DOI: 10.1590/S0325-00752011000600011. PMID: 22231876.
12. Chen Y., Klonowski P.W., Lind A.C. et al. Differentiating neurotized melanocytic nevi from neurofibromas using Melan-A (MART-1) immunohistochemical stain. Arch Pathol Lab Med 2012;136(7):810–5. DOI: 10.5858/arpa.2011-0335-OA. PMID: 22742554.
13. Gowda V.K., Basude A., Srinivas S.M. et al. Giant melanocytic nevi with neurocutaneous melanosis masquerading as neurofibromas. J Pediatr Neurosci 2016;11(3):258–60. DOI: 10.4103/1817-1745.193357. PMID: 27857802.
14. Habif T.P. Clinical dermatology: a color guide to diagnosis and therapy. 6th edn. Philadelphia: Saunders, 2015. 1064 p.
15. Hadj I., Meziane M., Harmouch T. et al. Giant congenital melanocytic nevus with neurofibroma-like lesions and onset of vitiligo. J Dermatol Surg 2015;19(1):58–61. DOI: 10.1016/j.jdds.2014.08.002.
16. Sawicka E., Szczygielski O., Zak K. et al. Giant congenital melanocytic nevus: selected aspects of diagnostics and treatment. Med Sci Monit 2015;21(11):123–32. DOI: 10.12659/MSM.891279. PMID: 25577155.
17. Shang Z., Dai T., Ren Y. Neurofibroma and lipoma in association with giant congenital melanocytic nevus coexisting in one nodule: a case report. Int J Clin Exp Med 2015;8(7):11048–51. PMID: 26379904.
18. Singh N., Chandrashekar L., Kar R. et al. Neurotized congenital melanocytic nevus resembling a pigmented neurofibroma. Indian J Dermatol 2015;60(1):46–50. DOI: 10.4103/0019-5154.147789. PMID: 25657396.
19. Tønseth K. A., Filip C., Hermann R. et al. Extraordinary large giant congenital melanocytic nevus treated with Integra dermal regeneration template. Plast Reconstr Surg Glob Open 2015;3(7):469. DOI: 10.1097/GOX.0000000000000454. PMID: 26301158.
20. Viana A.C.L., Gontijo B., Bittencourt F.V. Giant congenital melanocytic nevus. An Bras Dermatol 2013;88(6):863–78. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20132233. PMID: 24474093.
21. Von Recklinghausen F. Ueber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuomen. Berlin: Hirschwald, 1882. 138 p.

Поступила: 5.05.2017. Рецензирование: 15.05.2017. Принята в печать: 07.06.2017

Received: 5.05.2017. Reviewing: 15.05.2017. Accepted for publication: 07.06.2017