

Синдром Шиммельпеннинга–Фейерштейна–Мимса (описание клинического случая)

А.С. Ольшанская, А.В. Дюжакова, Н.А. Шнайдер, Д.В. Дмитренко, Т.Н. Гузей

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

Линейный невус сальных желез — редкое спорадическое нейроокулокожное заболевание, характеризующееся триадой симптомов: линейным невусом сальных желез, поражением центральной нервной системы и поражением органов зрения. Авторами представлен краткий обзор отечественной и зарубежной литературы и собственное клиническое наблюдение пациентки со специфическим поражением кожи на фоне врожденного синдрома Шиммельпеннинга–Фейерштейна–Мимса. Проанализированы проблемы дифференциальной диагностики невуса Ядассона с синдромом Шиммельпеннинга–Фейерштейна–Мимса.

Ключевые слова: факоматоз, синдром Шиммельпеннинга–Фейерштейна–Мимса, невус Ядассона, поражение глаз, эпилепсия

DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-4-50-55

SCHIMMELPENNING–FEUERSTEIN–MIMS SYNDROME (A CASE REPORT)

A.S. Ol'shanskaya, A.V. Dyuzhakova, N.A. Shnyder, D.V. Dmitrenko, T.N. Guzey

Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of Russia; 1 Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022, Russia

Linear nevus sebaceous is a rare sporadic neuro-oculocutaneous syndrome characterizes by a triad of symptoms: linear nevus sebaceous, lesion of the central nervous system and lesion of the organs of vision. The authors present a brief overview of Russian and foreign literature and clinical observation of a patient with a specific skin lesion against the background of the congenital Schimmelpenning–Feuerstein–Mims syndrome. The problems of differential diagnostics of the nevus sebaceous of Jadassohn with the syndrome Schimmelpenning–Feuerstein–Mims are analyzed.

Key words: phacomatosis, Schimmelpenning–Feuerstein–Mims syndrome, nevus sebaceous of Jadassohn, lesion of eye, epilepsy

Синдром линейного невуса сальных желез (СЛНСЖ), или синдром Шиммельпеннинга–Фейерштейна–Мимса, — редкий нейрокожный синдром, характеризующийся сочетанием крупного линейного невуса сальных желез (невуса Ядассона), эпилепсии и задержки психического и речевого развития [12]. Данный синдром также часто сопровождается поражением других органов и систем, включая органы зрения, сердечно-сосудистую, мочеполовую и опорно-двигательную системы [2, 6]. Среди аномалий опорно-двигательной системы при СЛНСЖ наиболее часто встречаются сколиоз, пороки развития тазобедренных суставов, верхних и нижних конечностей, рахит, резистентный к приему витамина D. Поражение органов зрения включает врожденную катаракту, гемангиомы, помутнение роговицы, колобомы радужки или сетчатки [11]. По данным литературы, у пациентов с СЛНСЖ эпилепсия и задержка психического и речевого развития встречаются в 67 и 61 % случаев соответственно, офтальмологические аномалии — в 50 %, вовлечение других систем органов — в 61 % случаев. Наиболее частой (72 % случаев) аномалией развития при данном

заболевании является структурная аномалия головного мозга или черепа, включающая увеличение одного из боковых желудочков, гемимегалэнцефалию и асимметрию черепа [12].

Впервые СЛНСЖ был описан Г. Шиммельпеннингом в 1957 г.; в представленном им клиническом случае крупный линейный невус сальных желез сочетался с поражением органов зрения, эпилепсией и нарушениями координации [8]. В 1962 г. Р. Фейерштейн и Л. Мимс также описали 2 детей с линейным невусом сальных желез в ассоциации с эпилепсией и задержкой психического и речевого развития [3]. Позднее аналогичные клинические проявления были описаны под различными синонимами, такими как синдром линейного невуса сальных желез (СЛНСЖ), синдром Шиммельпеннинга–Фейерштейна–Мимса, факоматоз невуса Ядассона.

Невус сальных желез Ядассона (НСЖЯ) — органоидный невус, частое врожденное кожное заболевание с преимущественной локализацией на лице и волосистой части головы [1]. Заболевание клинически проявляется сразу после рождения ребенка в виде желтоватой бляшки неправильной округлой или линейной

формы, с гладкой или несколько папилломатозной поверхностью, как правило, лишенной волос. С наступлением пубертата невус становится более заметным: увеличивается в размерах, поверхность его становится более грубой, бородавчатой [5]. НСЖЯ обусловлен пролиферацией клеток сальных желез, а также, в меньшей степени, других производных кожи (волосных фолликулов, апокриновых желез). По современным представлениям, НСЖЯ — результат дифференцировки плюрипотентных клеток в сторону зрелых сальных и апокриновых структур; именно плюрипотентной природой этих клеток объясняют повышенный риск развития на фоне НСЖЯ других опухолей придатков кожи [1].

СЛНСЖ (код OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) 163 200) является результатом генетического мозаицизма, связанного с мутациями гена *NRAS* (код MIM (Mendelian Inheritance in Man) 164 790) в локусе 1p13.2, гена *HRAS* (код MIM 190 020) в локусе 11p15.5 и гена *KRAS* (MIM 190 070) в локусе 12p12.1. Форма и распределение невуса, а также объем поражения центральной нервной системы (ЦНС) и других систем органов определяются стадией, на которой возник мозаицизм. Изолированный НСЖЯ может быть обусловлен соматическим мозаицизмом в различных генах, включая гены *HRAS* и *KRAS* [6, 7].

Ведение больных с СЛНСЖ должно быть индивидуализировано и направлено на коррекцию имеющихся у пациента симптомов. Наиболее благоприятным является междисциплинарный подход с участием команды специалистов, состоящей из невролога, дерматолога, офтальмолога, ортопеда-травматолога, физиотерапевта и терапевта (педиатра). Возможно хирургическое удаление невуса при подозрении на его малигнизацию или с косметической целью. Эпилептические приступы, как правило, купируются на фоне приема антиэпилептических препаратов (АЭП); при неэффективности медикаментозной терапии может быть рекомендовано нейрохирургическое вмешательство. Также могут потребовать хирургической коррекции скелетные и офтальмологические аномалии. Прогноз для пациентов с СЛНСЖ варьирует и зависит от тяжести связанных с заболеванием аномалий [11].

Офтальмологические аномалии при СЛНСЖ встречаются у 50 % пациентов [9]. Наиболее распространены эпibuльбарная хориома (дермоид или липодермоид), васкуляризация роговицы, колобома сосудистой оболочки глаза (хориоидеи), диска зрительного нерва и век. Также описаны случаи выявления склеральной или конъюнктивальной остеомы и кальцинатов задних полюсов обоих глаз, которые обнаруживаются при компьютерной томографии орбит и ультразвуковом исследовании глаз. Офтальмологические аномалии, связанные с СЛНСЖ, как правило, не прогрессируют. Раннее хирургическое иссечение эпibuльбарной хориомы

рекомендуется в случаях ее распространения на зрительную зону — роговицу (что приводит к развитию астигматизма), а также при появлении в глазах чувства раздражения. Небольшие области поражения могут быть иссечены. Удаление больших образований может оказаться более сложным и потребовать послойной пластики роговицы или склеры. Случаи злокачественного перерождения эпibuльбарной хориомы встречаются у 20 % больных с СЛНСЖ, поэтому такие пациенты с детского возраста требуют тщательного динамического контроля [10].

В связи с низкой частотой встречаемости этого фактоматоза в популяции (СЛНСЖ относится к орфанным заболеваниям) его диагностика может вызывать определенные трудности как у детских неврологов, так и у ряда других специалистов. С демонстрационной целью представляем клинический случай СЛНСЖ из нашей практики. Информированное согласие родителей пациентки на использование ее данных в научных целях получено.

Клинический случай

Пациентка В., 2 года. Впервые проконсультирована специалистом неврологического центра Университетской клиники (НЦ УК) в возрасте 4 мес (в апреле 2014 г.) в связи с жалобами (со слов родителей) на постоянные обильные срыгивания съеденной пищи, иногда «фонтаном», слабость мышц шеи, рук (преимущественно левой) при сохранности силы мышц нижних конечностей. С 1-го месяца жизни отмечалось появление эпизодов в виде срыгиваний во время бодрствования или дремы через 20 мин после еды или питья в сочетании с насильственным дистоническим поворотом головы в сторону, замиранием взгляда, затруднением контакта, появлением «квакающих» звуков, напоминающих икание, слюнотечение из угла рта. Длительность эпизодов — 2–3 мин. После приступа у ребенка отмечаются общая слабость, вялость, затем сон в течение нескольких часов.

Из анамнеза: ребенок от 1-й беременности (возраст матери — 23 года), протекавшей на фоне острой респираторной вирусной инфекции во II триместре. Роды в срок (в 40 нед гестации) путем кесарева сечения в условиях спинальной анестезии в связи с развитием признаков внутриутробной гипоксии у плода. После выписки из родильного дома у ребенка возникали частые и обильные срыгивания, приступообразная икота, в связи с чем родители неоднократно обращались к участковому педиатру, совершались попытки замены молочной смеси — без отчетливого клинического эффекта. В возрасте 2 мес (7 июля 2014 г.) в течение дня впервые в жизни 3 вышеописанных приступа развились в положении ребенка лежа на спине через 15–20 мин после кормления (около 12, 16 и 20 ч), приступы протекали однотипно. Родители самостоятельно доставили ребенка в центральную районную больницу, где девочка была осмотрена

дежурным педиатром приемного отделения. На момент осмотра патологии не выявлено, ребенок направлен домой под наблюдение участкового педиатра. В конце июля 2014 г. развился повторный приступ после еды, который протекал тяжелее, с уриной, отмечено появление отеков стоп и голеней с 2 сторон в постприступном периоде. Ребенок был госпитализирован в стационар. Диагностированы предположительно симптоматические фокальные приступы, назначен препарат вальпроовой кислоты (депакин) в дозе 150 мг/сут. На фоне терапии через 2 нед развился повторный приступ.

Наследственный анамнез по факоматозам не отягощен, однако сведения о родословной неполные. Мать пробанда страдает микроаденомой гипофиза, гормонально неактивной, наблюдается у эндокринолога; прием гормональных препаратов во время вынашивания беременности и во время грудного вскармливания отрицает.

Состояние пациентки на момент первичной консультации удовлетворительное, сознание ясное, фон настроения ровный, доброжелательна. На коже лица — крупный плоский линейный пигментный невус, начинающийся с лобной области по центру и слева, с продолжением через левую периорбитальную область, левый глаз, переносицу (больше слева), левую щеку, с расширением и усилением пигментации в области шеи слева; с явлениями шелушения, локальным «выбуханием» мягких тканей в области невуса над поверхностью кожи в виде мелких плотных желтовато-белых узелков размером с просыное зерно. Со слов матери, невус у ребенка присутствует с рождения, но с тенденцией к росту по мере взросления. Отмечаются асимметрия крыльев носа (больше слева), асимметрия роста ресниц (короче слева), шея укорочена, в области шейной складки по передней поверхности слева область мацерации кожи (опрелость) в связи с тем, что девочка чаще несколько поворачивает и наклоняет голову влево. Область алопеции в области затылка. Мышечный тонус аксиальной мускулатуры (мышцы спины,

живота и верхних конечностей) снижен, голову держит неуверенно. Левосторонний гемипарез. При вертикализации ребенка — скрещивание ног, подгибание пальцев ног, тонус мышц нижних конечностей повышен по спастическому типу, больше слева. Рефлексы верхних конечностей снижены, нижних конечностей — умеренные, выше слева. Клонуса нет. Расстройств чувствительности не выявлено. Менингеальных знаков нет. Периодически стридорозное дыхание в положении ребенка лежа на спине.

В связи с подозрением на диагноз нейрокожного синдрома проводилась дифференциальная диагностика между болезнью Реклингхаузена и СЛНСЖ, рекомендовано дополнительное обследование.

По данным ночного видео-ЭЭГ-мониторинга выявлены периодическое фокальное замедление корковой ритмики по лобно-центральному отведению левого полушария и одиночная вспышка с нечетко структурированными комплексами острая — медленная волна частотой 2 Гц, амплитудой до 230 мкВ, длительностью до 1,5 с в лобных отведениях слева, без изменения поведения, двигательных феноменов и пробуждения ребенка.

По результатам проведенной магнитно-резонансной томографии выявлен врожденный порок развития головного мозга (рис. 1): диспластическое увеличение в размерах левого полушария с утолщением коры и отсутствием четкой дифференциации между серым и белым веществом, обеднение сулькации пораженного полушария, диспластическое расширение левого бокового желудочка с явлениями демиелинизации в перивентрикулярном белом веществе. Также обращает на себя внимание открытый характер левой боковой щели. Перивентрикулярно слева определяются участки слабо повышенного сигнала в режиме T2-взвешенных изображений и пониженного — в режиме T1-взвешенных изображений, при использовании последовательности IR (inversion recovery) с толщиной среза 4 мм вышеописанные изменения по сигнальным характеристикам идентичны серому веществу головного мозга, с довольно четкими неровными контурами, несколько деформирующие

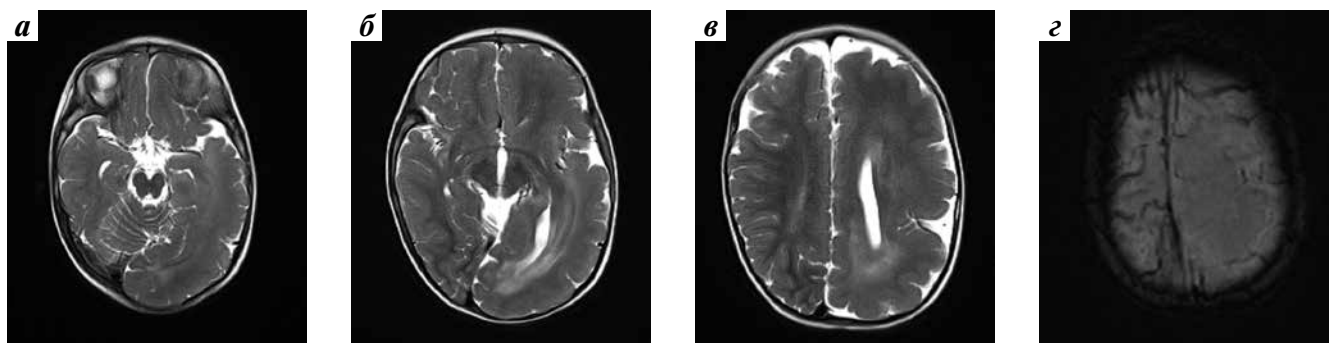


Рис. 1. Пациентка В., 2 года. Диагноз: синдром Шиммельпеннинга—Фейерштейна—Мимса. Магнитно-резонансная томография головного мозга: гемимегалэнцефалия слева (объяснения в тексте)

Fig. 1. Patient V., 2 y. o. Diagnosis: Schimmelpennin—Feuerstein—Mims syndrome. Magnetic resonance image of the brain: left-sided hemimegalencephaly (explanations in the text)



Рис. 2. Пациентка В., 2 года. Диагноз: синдром Шиммельпеннинга—Фейерштейна—Мимса. Линейный невус сальных желез с вовлечением кожи лица, шеи и околоушной области слева (фотографии сделаны А.С. Ольшанской и соавт., 2016)

Fig. 2. Patient V., 2 y. o. Diagnosis: Schimmelpenning—Feuerstein—Mims syndrome. Linear sebaceous nevus involving the skin of the face, neck and left parotid area (pictures taken by A.S. Olshanskaya et al., 2016)

стенки рогов данного желудочка. Боковые желудочки мозга ассиметричные, расширены, передний рог левого бокового желудочка имеет антеро-супралатеральную диспозицию, III желудочек размером до 0,6 см, IV желудочек и базальные цистерны не изменены.

Ребенок проконсультирован дерматологом, врачом-генетиком; установлен диагноз НСЖЯ. Проконсультирован нейрохирургом ФГАУ «Национальный научно-практический центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России, оперативное вмешательство отложено ввиду высокого риска послеоперационных осложнений. Последующее наблюдение продолжено неврологом по месту жительства.

В декабре 2016 г. — повторное обращение в НЦ УК в связи со срывом достигнутой медикаментозной ремиссии эпилептических приступов (длительность ремиссии — 8 мес) на фоне политерапии АЭП (депакин и кепра), также жалобы на задержку речевого развития, гиперактивность, нарушения сна и агрессивность в день возникновения приступов, увеличение в объеме и усиление пигментации невуса в области лица и шеи. Неврологический статус: состояние ребенка по соматическому статусу удовлетворительное, сознание ясное, на момент консультации приступов не зарегистрировано, речевое развитие с задержкой, однако, со слов родителей, девочка произносит до 10–15 двусложных слов. Гиперактивна, неусидчива, на уговоры реагирует адекватно, но непродолжительно, любознательна, охотно идет на контакт с врачом, доброжелательна. Кожные покровы лица с крупным плоским гладким линейным пигментным невусом, начинающимся с лобной области

по центру и слева, с продолжением через левую периорбитальную область, левый глаз, переносицу (больше слева), левую щеку, с расширением и усилением пигментации в области шеи слева (рис. 2), вовлечением волосистой части головы (рис. 3), с явлениями шелушения, локальным «выбуханием» мягких тканей над поверхностью кожи в виде мелких плотных желтовато-белых узелков размером с просыное зерно. Черепно-мозговые нервы: зрачки округлые, без асимметрии сторон, сходящееся косоглазие слева, за игрушкой следит, слух сохранен, расстройств чувствительности на лице нет, мимическая мускулатура интактна, бульбарных нарушений нет. Двигательная сфера: самостоятельная ходьба сформирована, неустойчивость при ходьбе, уверенно ходит с поддержкой за руку, центральный гемипарез справа со снижением



Рис. 3. Пациентка В., 2 года. Диагноз: синдром Шиммельпеннинга—Фейерштейна—Мимса. Линейный невус сальных желез с вовлечением волосистой части головы (фотография сделана А.С. Ольшанской, 2016)

Fig. 3. Patient V., 2 y. o. Diagnosis: Schimmelpenning—Feuerstein—Mims syndrome. Linear sebaceous nevus involving the scalp (picture taken by A.S. Olshanskaya, 2016)



Рис. 4. Пациентка В., 2 года. Диагноз: синдром Шиммельпеннинга — Фейерштейна — Мимса. Поражение органа зрения: линейный невус сальных желез периорбитальной области и волосяных фолликулов верхнего века левого глаза, мадароз ресниц левого глаза (фотография сделана А.С. Ольшанской, 2016)

Fig. 4. Patient V., 2 y. o. Diagnosis: Schimmelpennin — Feuerstein — Mims syndrome. Eye lesions: linear sebaceous nevus involving the periorbital area and follicles of the left upper eyelid, left-sided madarosis (picture taken by A.S. Olshanskaya, 2016)

мышечной силы в правых конечностях до 4 баллов, анизорефлексия с преобладанием рефлексов справа. Правосторонняя гемигипестезия. Тазовые функции контролирует, но гигиенические навыки не привиты (мочеиспускание и дефекация в памперс). Менингеальных знаков нет.

Ребенок был осмотрен нейроофтальмологом НЦ УК. Визометрия обоих глаз: не отвечает по возрасту. Сходящее косоглазие левого глаза (угол косоглазия 9–10°), маятникообразный нистагм. Биомикроскопия правого глаза: передний отрезок не изменен, оптические среды прозрачные. Биомикроскопия левого глаза: в периорбитальной области, на верхнем и нижнем веке визуализируется линейный невус светло-коричневого цвета с явлениями шелушения и локальным «выбуханием» мягких тканей над поверхностью кожи в виде мелких плотных узелков. Частичное отсутствие ресниц верхнего века у внутреннего угла левого глаза (рис. 4), передний отрезок не изменен, оптические среды прозрачные. Веки прилежат к глазному яблоку, смыкание век полное. Офтальмоскопия: оба глаза — рефлекс с глазного дна бледно-розовый. Диск зрительного нерва бледно-розовый, границы слегка ступеваны, сосудистый пучок в центре.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Ход сосудов умеренно извит, вены полнокровны. В макуле и по периферии без очагов.

На основании комплексного мультидисциплинарного обследования пациентке в возрасте 2 лет выставлен диагноз «наследственный нейрокожный синдром Шиммельпеннинга—Фейерштейна—Мимса, спорадический случай с поражением кожи в виде крупного левостороннего линейного невуса (гамартомы) на коже лба, переносицы, носа, периокулярной области, щеки и шеи; с поражением головного мозга в виде левосторонней гемимегалэнцефалии, перивентрикулярной гетеротопии серого вещества в левой лобной и теменных областях, правостороннего центрального гемипареза, правосторонней гемигипестезии, задержки психоречевого развития; с поражением органа зрения в виде левостороннего сходящегося косоглазия, линейного невуса волосяных фолликулов и мадароза верхнего века левого глаза». Поскольку при данном синдроме в ряде случаев могут выявляться также аномалии развития сердечно-сосудистой, мочеполовой и скелетной систем, пациентка нуждается в междисциплинарном диспансерном наблюдении и расширении спектра диагностических процедур в плановом порядке.

Патологические изменения со стороны кожи при СЛНСЖ можно условно разделить на 3 стадии. Первая стадия характеризуется недоразвитием волос и сальных желез, 2-я стадия чаще всего происходит в момент полового созревания и характеризуется грубым изменением сальных желез, бородавчатой гиперплазией эпидермиса и созреванием апокриновых желез, в 3-й стадии изменения кожи могут подвергаться злокачественной трансформации. Таким образом, линейные невусы сальных желез должны удаляться хирургическим путем или тщательно контролироваться с целью исключения злокачественного перерождения. По данным литературы, при СЛНСЖ судороги и умственная отсталость встречаются у 67 и 61 % пациентов соответственно [4]. Другие неврологические нарушения в большинстве связаны с аномалиями развития ЦНС, как было показано в нашем клиническом случае. При фармакорезистентной эпилепсии показано нейрохирургическое вмешательство. Учитывая частоту и дебют офтальмологических аномалий при СЛНСЖ, пациентам с раннего детского возраста необходимо проводить тщательный офтальмологический осмотр в условиях медикаментозной циклоплегии с применением дополнительных методов диагностики с целью выявления аномалий на ранних стадиях развития и своевременной коррекции тактики лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Молочков В.А., Марди Ш. К развитию базалиомы на фоне невуса сальных желез Ядассона. Альманах клинической медицины 2007;15:232–5. [Molochkov V.A., Mardi Sh. Development of basal cell carcinoma in patients with nevus sebaceus of Jadassohn. Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of clinical medicine 2007;15:232–5. (In Russ.)].
2. Diven D.G., Solomon A.R., McNeely M.C. et al. Nevus sebaceous associated with major ophthalmologic abnormalities. Arch Dermatol 1987;123(3):383–6. DOI: 10.1001/arch-derm.1987.01660270121029.
3. Feuerstein R.C., Mims L.C. Linear nevus sebaceous with convulsions and mental retardation. Am J Dis Child 1962;104:675–9. PMID: 13944982.
4. Lambert H.M., Sipperley J.O., Shore J.W. et al. Linear nevus sebaceous syndrome. Ophthalmology 1987;94(3):278–82. PMID: 3587906.
5. Liu Y., Valdebran M., Chen J. et al. Nevus sebaceous of Jadassohn with eight secondary tumors of follicular, sebaceous and sweat gland differentiation. Am J Dermatopathol 2016;38(11):861–6. DOI: 10.1097/DAD.0000000000000603.
6. Menascu S., Donner E.J. Linear nevus sebaceous syndrome: case reports and review of the literature. Pediatr Neurol 2008;38(3):207–10. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.10.012.
7. Mahajan R., Dogra S., Kanwar A.J. et al. Extensive cerebriform nevus sebaceous: an unusual presentation. Dermatol Online J 2012;18(5):9. PMID: 22630579.
8. Schimmelpenning G.W. Klinischer Beitrag zur symptomatologie der phakomatosen. Fortschr Rontgenstr 1957;87: 716–20.
9. Singal A., Dhaliwal U., Bhattacharya S.N. et al. Complex ocular choristomas in linear nevus sebaceous syndrome: a report of 2 cases. J Dermatol 2001;28(5):259–64. PMID: 11436364.
10. Traboulsi E.I., Zin A., Massicotte S.J. et al. Posterior scleral choristoma in the organoid nevus syndrome (linear nevus sebaceous of Jadassohn). Ophthalmology 1999;106(11):2126–30. DOI: 10.1016/S0161-6420(99)90494-3.
11. Ullah W., Abdullah H.M.A., Shahzad M.A. et al. First reported case of epidermal nevus syndrome with a triad of central nervous system deformities. Cureus 2016;8(12):916. DOI: 10.7759/cureus.916.
12. Van de Warrenburg B.P., van Gulik S., Renier W.O. et al. The linear nevus sebaceous syndrome. Clin Neurol Neurosurg 1998;100(2):126–32. PMID: 974630.

Статья поступила: 5.09.2017. Принята в печать: 30.09.2017

Article received: 5.09.2017. Accepted for publication: 30.09.2017