

# **ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ**

ТОМ 1

# *Заболевания Нервной Системы у Детей*

Том первый

*под редакцией*  
**ЖАНА АЙКАРДИ**

*совместно с*  
**МАРТИНОМ БАКСОМ и КРИСТОФЕРОМ ГИЛБЕРГОМ**

*Под общей редакцией*  
**академика РАМН, д-ра мед. наук А.А. Скоромца**

*Научный редактор перевода*  
**д-р мед наук, профессор А.П. Скоромец**

*Перевод с английского*  
**Т.С. Проценко, С.В. Барашкова**



Москва, 2013

## ГЛАВА 3

# НЕЙРОКОЖНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СИНДРОМЫ

Некоторые заболевания поражают как органы нервной системы, так и кожу, что, вероятно, является следствием общего эктодермального происхождения. Большая часть таких заболеваний генетически детерминирована и характеризуются ранней манифестацией, тем не менее, также часто встречается и позднее появление, так как некоторые нейрокожные синдромы развиваются постепенно.

Группа нейрокожных синдромов весьма гетерогенна и включает состояния, не имеющие никакой патофизиологической взаимосвязи, изучаемые вместе лишь в связи с присутствием в клинической картине как кожных, так и неврологических симптомов и признаков, несмотря на их различия. В качестве синонима иногда используется термин «факоматоз». Однако он применяется обычно в отношении нейрокожных заболеваний, характеризующихся способностью к бурному росту с образованием гамартром или опухолей. Описанные свойства характерны для нейрофиброматоза, туберозного склероза, болезни Гиппеля–Линдау и некоторых других заболеваний, сопровождающихся склонностью к пролиферации, как например, синдром Протея или синдром базальноклеточного невуса. В данной главе термин «нейрокожный синдром» применяется для обозначения всех заболеваний, характеризующихся неслучайной взаимосвязью поражения кожи и нервной системы, включая случаи, когда поражение нервной системы представлено сосудистыми аномалиями, даже если кожные проявления встречаются непостоянно. Используемая классификация достаточно произвольна, но удовлетворяет клиническим потребностям, так как сочетание кожных и неврологических проявлений затрагивает специфические вопросы. Нейрокожные заболевания гораздо более плейотропны, чем можно предположить из названия, так как могут затрагивать как внутренние органы, так и череп и центральную нервную систему. Большая часть нейрокожных заболеваний генетически детерминирована, для них возможны все три основных менделевских типа наследования. Спорадические синдромы могут быть связаны с соматическими мутациями или другими неизвестными механизмами.

### НЕЙРОФИБРОМАТОЗ

Нейрофиброматоз является гетерогенным заболеванием и включает ряд нарушений, характеризующихся общими признаками, но четко отличающихся друг от друга. В настоящее время не существует единого мнения относительно количества проявлений, имеющих отношение к нейрофиброматозу. Общепринято различают две формы заболевания: тип 1 (НФ1), также известный как болезнь Реклингхаузена или периферический нейрофиброматоз, и тип 2 (НФ2), также известный как центральный нейрофиброматоз. Данные заболевания различаются генетически и клинически. Ген НФ1 локализуется в периферической области длинного плеча 17 хромосомы (17q11.2), в то время как ген НФ2 расположен в длинном плече 22 хромосомы (22q11.2). Оба гена являются супрессорами опухолей. Ген НФ1 кодирует белок (нейрофибромин), являющийся белком-активатором гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП). ГГТП переводит протоонкоген *p21-gas* из активной формы в неактивную, снижая таким образом продукцию онкогена и выполняя антионкогенную функцию (De Luca et al., 2005). Большая часть случаев НФ1 с задержкой умственного развития связана со значительной делецией данного гена. Ген НФ2 кодирует белок мерлин и также действует в качестве супрессора опухолей; известно несколько мутаций данного гена (Hamaratoglu et al., 2006). Интересно, что потеря 22 хромосомы и, следовательно, отсутствие НФ2 гена, часто обнаруживается в шванномах и менингиомах, возникающих независимо от НФ2. Клинические и патологические характеристики двух данных заболеваний также различаются (см. ниже).

Существуют и другие формы нейрофиброматоза. Riccardi (1992) предположил возможность выделения семи отдельных форм заболевания. Тем не менее, выделение некоторых из этих форм остается спорным вопросом.

Желательно избегать определений «центральный» и «периферический», так как при НФ1 и НФ2 отмечается поражение центральной нервной системы, хотя

и различного характера. В таблице 3.1 представлены критерии диагностики НФ1 и НФ2.

Основные нарушения при нейрофиброматозе вызваны нарушениями развития клеток нервного гребня, что приводит к аномальному интенсивному росту пораженных тканей и образованию множественных опухолей.

### Нейрофиброматоз 1 типа

НФ1 включает не менее 85% всех случаев нейрофиброматоза. Распространенность заболевания составляет примерно 1:3000. НФ1 наследуется по доминантному типу с пенетрантностью 98%, но с высокой степенью фенотипической вариабельности. В соответствии с публика-

циями Huson et al. (1988) и North (1993), приблизительно в половине случаев заболевание проявляется минимально. Передача по отцовской линии более характерна, чем по материнской. Редкие случаи мозаицизма генеративной отцовской линии могут объяснить случаи рождения более одного больного ребенка у клинически здоровых родителей (Lázaro et al., 1994). Около трети случаев заболевания являются результатом вновь возникших мутаций; частота мутаций составляет приблизительно 1:10000 гамет на поколение.

#### КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Кожные проявления при НФ1 представлены аномалиями пигментации и опухолями (рис. 3.1).

Пятна цвета «кофе с молоком» являются отличительным признаком НФ1 и обнаруживаются практически во всех случаях. Их размер меняется с возрастом; часто при рождении такие пятна отсутствуют, но появляются в раннем возрасте, хотя они не так заметны в младенчестве, как позднее. Обычно к году обнаруживается не менее шести пятен диаметром 0,5–1 см, но в редких случаях их может быть меньше. Среди 46 детей с такими пятнами, в перспективном исследовании Korf (1992), у 27 развились другие признаки НФ1 (в большинстве случаев в течение трех лет), у 6 развился сегментарный нейрофиброматоз, у трех были установлены другие диагнозы и у 8 детей диагноз не был установлен. Веснушки в подмышечной области встречались у 84% из 200 детей, наблюдаемых North (1993), а веснушки в паховой области выявлялись приблизительно у половины пациентов. Над плексиформной нейрофибромой может наблюдаться диффузная пигментация. Реже встречаются ксантомы и ангиомы. Нейрофибромы могут располагаться внутрикожно и иметь фиолетовую окраску и мягкую консистенцию или подкожно в виде плотных опухолей, расположенных вдоль стволов периферических нервов. Размер нейрофибромы может варьировать от нескольких миллиметров до 3–4 см. Нейрофибромы иногда обнаруживаются у детей младше 10 лет, но их количество неуклонно увеличивается с возрастом, особенно в пубертатном периоде (Riccardi, 1992). При поражении крупных нервов нейрофибромы могут приводить к периферической невропатии.

Плексиформные нейрофибромы состоят из кожных и подкожных элементов, образующих гигантские опухоли и представляют собой наиболее серьезное осложнение НФ1. Данные образования могут трансформироваться во внутрочерепные и интраспинальные опухоли. Плексиформные опухоли окологлазничной области, встречающиеся у 5% пациентов, могут вызывать птоз и нарушения зрения. Крупные плексиформные нейрофибромы встречаются в 25–32% случаев (Huson et

ТАБЛИЦА 3.1  
Критерии диагностики нейрофиброматоза\*

#### Нейрофиброматоз 1 типа

1. Шесть или более пятен на коже цвета «кофе с молоком», каждое в диаметре более 5 мм (у ребенка) и более 15 мм (у взрослого).
2. Две или более нейрофибромы (внутрикожных или подкожных) или 1 плексиформная нейрофиброма.
3. Веснушки в подмышечной и паховой области.
4. Глиома зрительного нерва.
5. Две или более гамартомы радужки (узелка Лиша).
6. Типичные костные аномалии, например, в виде дисплазии клиновидной кости или ложного сустава большеберцовой кости.
7. Один или более ближайший родственник (и) с диагностированным НФ1.

*НФ1 может быть диагностирован при наличии двух или более критериев.*

#### Нейрофиброматоз 2 типа

1. Двусторонняя нейрофиброма VIII пары черепных нервов.
2. Одностороннее образование из нервной ткани VIII пары черепных нервов, представленное менингиомой, нейробиромой, шванномой или ювенильной задней субкапсулярной катарактой.
3. Односторонняя опухоль VIII пары черепных нервов или другие описанные выше опухоли позвоночника или головного мозга у ближайших родственников.

*НФ2 может быть диагностирован при наличии одного критерия.*

\* Модификация конференции Национального института здоровья, посвященной проблемам согласования (1998). С помощью данных критериев можно установить диагноз у 94% пациентов.

al., 1988; North, 1998), и с возрастом имеют тенденцию к увеличению размеров. Опухоли могут приводить к косметическим дефектам, а крупные образования на шее могут смещать и сдавливать сосудистые и дыхательные структуры, приводя к угрожающим жизни состояниям. Лечение нейрофибром хирургическое, но проведение его затруднено, в связи с чем изучаются другие методы (Packer and Rosser, 2002). Плексиформные нейрофибромы конечностей могут сопровождаться частичным гигантизмом. Возможно появление опухлей лица, что может сопровождаться экзофтальмом и в редких случаях односторонней мегацефалией (Cutting et al., 2002). Подобные нарушения могут сопровождаться аномалиями костей глазницы и во избежание вторичной амблиопии требуют немедленного лечения в случае, если веко полностью закрывает глаз. Большая часть плексиформных нейрофибром образуется до двухлетнего возраста, а некоторые могут присутствовать с рождения.

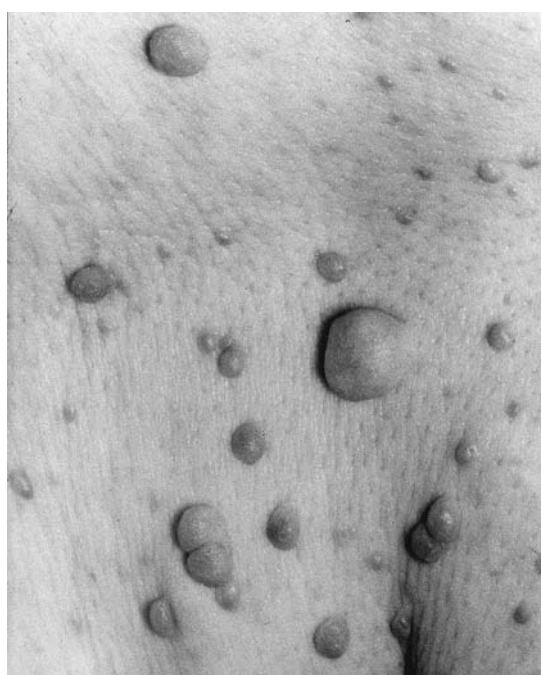
Поражение радужки в виде пигментных гамартом, известное как узелки Лиша, специфично для НФ1. Узелки Лиша к шести годам обнаруживаются у 22–30% пациентов, страдающих НФ1, а к 12 годам — практически у всех пациентов (Flueler et al., 1986; North, 1998).

#### НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Неврологические проявления НФ1 разнообразны и включают умственную отсталость, специфические затруднения в обучении, а также симптомы и признаки внутричерепных и внутрипозвоночных опухолей (North, 1998, 2000; Evans et al., 1999; Friedman 2002).

Макроцефалия (>98-го центиля) отмечается только у 16–45% детей, страдающих НФ1 (Huson et al., 1988, North 1997), и не коррелирует с неврологическими или нейрофизиологическими отклонениями (Cutting et al., 2002). Данное проявление связано с увеличением размеров головного мозга и не сопровождается симптомами повышения внутричерепного давления. Головные боли отмечаются приблизительно у половины пациентов и могут носить мигреноподобный характер.

Умственная отсталость и специфические затруднения в обучении относятся к хорошо известным проявлениям НФ1 (Riccardi, 1992). Задержка умственного развития встречается относительно редко: по данным Riccardi, частота данного отклонения составляет 8%, но в работах других авторов встречается меньшая частота (North, 1997; North et al., 2002). Тем не менее, коэффициент IQ среди пациентов, страдающих НФ1, в среднем ниже, чем среди sibсов. Специфические затруднения в обучении являются частой проблемой, затрагивающей от 32% (Hofman et al., 1994) до 65% случаев (North et al., 1998), если в качестве критерия выбирается ухудше-



**Рисунок 3.1.** Кожные проявления нейрофиброматоза 1 типа; на верхнем рисунке — пятна цвета «кофе с молоком», на нижнем рисунке — множественные нейрофибромы.

ние исполнения заданий. Наиболее вероятны затруднения при выполнении речевых заданий и высокая частота дефектов речи, но возможно и нарушение любых других когнитивных способностей (Cutting et al., 2000). Часто встречается синдром дефицита внимания без гиперактивности, который может поддаваться терапии

амфетаминами. Некоторые исследователи отмечают значимую взаимосвязь между когнитивными нарушениями и наличием участков повышенной интенсивности при проведении МРТ в T2-режиме (Denckla et al., 1996; Wang et al., 2000; Goh et al., 2004), но другими авторами такой взаимосвязи выявлено не было (Moore et al., 1996; Rosenbaum et al., 1999), что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения данной взаимосвязи. Часто отмечается нарушение социальных навыков, приводящее к затруднению в общении (Barton and North 2004). Так же часто встречаются изменения поведения (Kayl и Moore, 2000).

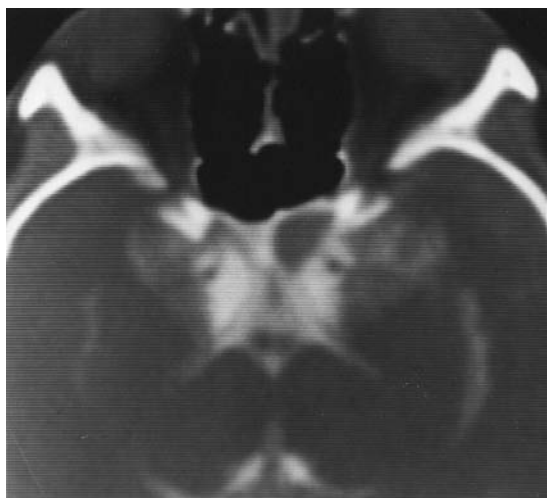
Среди детей, страдающих НФ1, эпилепсия встречается чаще, чем среди населения в целом, по имеющимся данным частота данного заболевания колеблется между 3,5% (North, 1998), 4,2% (Kulkantrakorn и Geller, 1998) и 7,3% (Huson et al., 1988). Возможно развитие всех типов судорог, включая инфантильные спазмы (Motte et al., 1993; Fois et al., 1994).

Глиомы зрительного нерва (см. главу 13) встречаются у 15–20% пациентов, страдающих НФ1 (North, 1998). Гистологически данные образования представляют собой типичные полициитарные астроцитомы, но могут отличаться от других глиом зрительного нерва наличием арахноидального глиоматоза, окружающего зрительный нерв (Seiff et al., 1987). Глиомы могут ограничиваться поражением зрительного нерва или распространяться на хиазму и ретрохиазмальный участок зрительного пути. От 10% до 60% глиом зрительного нерва связаны с НФ1. Отмечается тенденция к увеличению относительного числа глиом зрительного нерва, в особенности двусторонних глиом, которые обнаруживаются практически только среди пациентов, страдающих НФ1.

Клинические проявления включают проптоз и снижение остроты зрения, но в настоящее время глиомы часто остаются бессимптомными и обнаруживаются при систематическом рентгеновском обследовании пациентов с НФ1. До 39% случаев заболевания проявляется преждевременным половым созреванием (Habiby et al., 1995). Доля симптоматических случаев составляет 20–30%; симптомы заболевания чаще всего манифестируют в раннем возрасте (до 6 лет, а часто к двум годам) (Listernick et al., 1994). Глиомы зрительного нерва при НФ1 можно разделить на две группы: стабильные и активно растущие, угрожающие зрению. Только у 52% пациентов, у которых глиомы зрительного нерва выявлялись при проведении МРТ, отмечалось развитие симптомов (Listernick et al., 1997). Появление симптомов в возрасте старше шести лет, а также прогрессирование заболевания после 10 лет встречается крайне редко, тем не менее, зарегистрированы случаи позднего проявления и прогрессирования заболевания (Listernick et

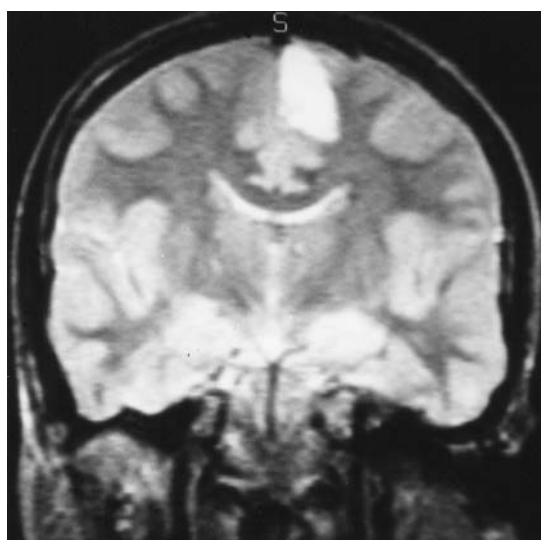
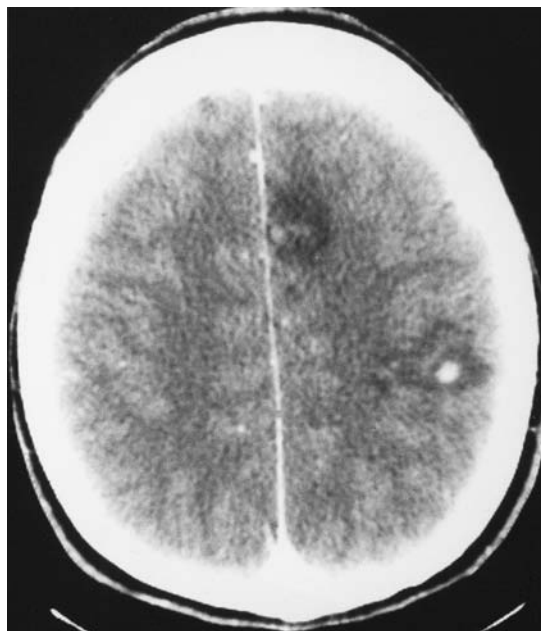
al., 2004). Даже в случае форм, сопровождающихся клиническими проявлениями, исход заболевания зачастую носит благоприятный характер, что следует принять во внимание при назначении лечения и проведении повторной диагностической визуализации. Из 104 пациентов (в том числе 88 детей), страдающих опухолями центральной нервной системы, включая 88 случаев глиом зрительного нерва, 55 из которых сопровождались клиническими проявлениями, у большинства отмечался благоприятный исход (Guillamo et al., 2003). Высокая частота случаев заболевания, сопровождающихся клиническими проявлениями, объясняется тем, что исследование проводилось в области хирургии. Внутриглазные глиомы редко распространяются внутрь черепа. Развитие глиом зрительного нерва при НФ1 носит доброкачественный характер чаще, чем при изолированных формах заболевания (Listernick et al., 1994), но единого мнения по данному вопросу не существует. Опухоли, располагающиеся спереди от хиазмы, часто являются стабильными, в то время как глиомы, расположенные позади хиазмы, часто склонны к инвазивному росту. Наличие глиомы зрительного нерва может быть предположено при обнаружении увеличенного глазничного отверстия, но данный признак не является специфичным, и удлинение зрительного нерва и расширение твердой мозговой оболочки может походить на опухоль (Riccardi, 1992; North, 1997).

Современные методы визуализации нервной системы изменили методику диагностики опухолей зрительного нерва среди пациентов, страдающих НФ1 (рис. 3.2). На снимке, полученном методом КТ, опухоль выглядит как неравномерное утолщение, которое может распространяться на хиазму с выпячиванием или заполнением цистерны хиазмы. В настоящее время продолжается спор о показаниях для проведения визуализации при НФ1. По общему мнению, визуализация необходима в случае клинического проявления заболевания. В случае бессимптомного течения заболевания по решению, принятому на конференции Национального института здоровья (1988 г.) не рекомендуется систематическое обследование, так как лечение обычно не назначается. Riccardi (1992 г.) придерживается противоположного мнения, так как некоторые агрессивные глиомы могут прогрессировать бессимптомно в течение относительно длительного времени и в дальнейшем приводить к повреждениям, которых можно было бы избежать при ранней диагностике. Регистрация вызванных зрительных потенциалов может обеспечить раннюю диагностику глиомы, но при этом велика доля ложноположительных результатов; при использовании данного метода часто выявляется распространение глиомы на зрительный тракт (Di Mario et al., 1993).



**Рисунок 3.2.** НФ1 у 12-летней девочки. На верхнем рисунке: на компьютерной томограмме, проведенной после люмбального введения контрастного вещества (метризамид), видно небольшое образование в месте начала левого зрительного нерва. На нижнем рисунке: на снимке МРТ в T2-режиме ясно видна небольшая глиома зрительного нерва.

В настоящее время не существует единого мнения по поводу лечения глиомы зрительного нерва (Riccardi, 1992) (см. главу 13). Большая часть опухолей, характеризующихся стабильностью, в особенности расположенных в передней части зрительного пути, требует тщательного наблюдения без проведения хирургического или любого другого вмешательства. В рамках совместного исследования распространение опухоли на хиазму зрительного нерва отмечалось только в четырех



**Рисунок 3.3.** 10-летняя девочка с НФ1, сопровождающимся недавно начавшимися правосторонними парциальными моторными припадками. На верхнем рисунке: на КТ видны области пониженной плотности, расположенные в левом полушарии, с повышенным контрастированием в центре задней части. На нижнем рисунке: на снимке МРТ в T2-режиме (коронарный срез) видно усиление сигнала в переднемедиальной области слева. В дальнейшем было удалено две опухоли (астроцитомы I–II степени) с полным устранением припадков на один год.

из 106 случаев односторонней опухоли (Wilson, 1998). В случае растущей глиомы зрительного нерва, приводящей к заметному проптозу и полной односторонней потере зрения, хирургическое удаление приводит к удовлетворительным результатам. В случае нестабильных нарушений эффективна радиотерапия. Тем не менее, обычно используемая доза облучения (52 Грей) в трети