

Научная статья

УДК 616.8-056.7

DOI: 10.17816/pmj403122-130

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА (ПЛЕКСИФОРМНЫЕ УЗЛЫ)

А.А. Малкова, Е.Г. Молчанова, А.Р. Фаттахова*, А.Л. Зарипова, Ю.Н. Пчеловодова

Ижевская государственная медицинская академия, Россия

CLINICAL CASES OF NEUROFIBROMATOSIS (PLEXIFORM NODES)

A.A. Malkova, E.G. Molchanova, A.R. Fattakhova*, A.L. Zaripova, Yu.N. Pchelovodova

Izhevsk State Medical Academy, Russian Federation

Ретроспективно-проанализированы истории болезни двух пациентов, лечившихся стационарно в БУЗ УР «Республиканская детская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики». У пациентки в возрасте 17 лет обнаружена гетерозиготная мутация (делеция 1) в 24-м экзоне гена NF1, которая привела к множественным очаговым изменениям головного мозга, к нарушениям в сердечно-сосудистой, эндокринной, половой и костной системах и когнитивным дисфункциям. Во втором случае у девочки в возрасте 7 лет методом секвенирования ДНК была выявлена гетерозиготная мутация (однонуклеотидная замена) в 9-м экзоне гена NF1 NM_000267: exon9: c.C910T: p.R304X. Данная мутация отразилась внушительными изменениями орбиты и отклонениями в костной системе. Нейрофиброматоз 1-го типа, безусловно, сложное заболевание, вызывающее опухоли у человека, а также поражения кожи, нервной и костной систем. Причиной его развития является мутация белка-онкосупрессора нейрофибромина. Лечение заболевания направлено на уменьшение прогрессивного роста нейрофибром, но стоит отметить, что таргетная терапия разработана только для плексиформных опухолей.

Ключевые слова. Нейрофиброматоз, нейрофибромы, плексиформные узлы, ген NF1, мутации, секвенирование.

The case histories of two patients treated at the Republican Children's Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Udmurt Republic were retrospectively analyzed. A seventeen-year-old patient was found to have a heterozygous mutation (deletion 1) in the exon 24 of the NF1 gene, which led to multiple focal changes in the brain, disorders in the cardiovascular, endocrine, reproductive and skeletal systems, and cognitive dys-

© Малкова А.А., Молчанова Е.Г., Фаттахова А.Р., Зарипова А.Л., Пчеловодова Ю.Н., 2023

тел. +7 919 647 48 42

e-mail: alias_fattakhova_2001@mail.ru

[Малкова А.А. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, врач-невролог; Молчанова Е.Г. – врач-невролог; Фаттахова А.Р. (*контактное лицо) – студентка; Зарипова А.Л. – студентка; Пчеловодова Ю.Н. – студентка].

© Malkova A.A., Molchanova E.G., Fattakhova A.R., Zaripova A.L., Pchelovodova Yu.N., 2023

tel. +7 919 647 48 42

e-mail: alias_fattakhova_2001@mail.ru

[Malkova A.A. – Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, neurologist; Molchanova E.G. – neurologist; Fattakhova A.R. (*contact person) – student; Zaripova A.L. – student; Pchelovodova Yu.N. – student].

functions. In the second case, DNA sequencing revealed a heterozygous mutation (single nucleotide substitution) in the 9th exon of the NF1 gene NM_000267: exon9: c.C910T: p.R304X in a seven-year-old girl. This mutation was reflected in impressive changes in the orbit and deviations in the skeletal system.

Type 1 neurofibromatosis is certainly a complex disease that causes tumors in humans, as well as lesions of the skin, nervous and skeletal systems. The cause of its development is a mutation of the oncosuppressor protein neurofibromin. Treatment of the disease is aimed at reducing the progressive growth of neurofibromas, but it should be noted that a targeted therapy has been developed only for plexiform tumors.

Keywords. Neurofibromatosis, neurofibromas, plexiform nodes, NF1 gene, mutations, sequencing.

ВВЕДЕНИЕ

Нейрофиброматоз 1-го типа (NF1) – генетическое заболевание, в основе которого лежат аномалии эктодермального и мезодермального листков [1]. Это заболевание было впервые описано немецким врачом Фридрих Даниель фон Реклингхаузенем в 1882 г. и в настоящее время носит его имя – болезнь Реклингхаузена [2].

NF1 – аутосомно-доминантное заболевание с высокой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью, частота которого 1 на 3000 новорожденных (20–40 на 100 тысяч населения) [3]. NF1 носит наследственный характер либо же является результатом спонтанной мутации [4; 5], которая объясняется крупными размерами гена и/или определенными особенностями его внутренней структуры. В 1990–1995 гг. была локализована мутация на хромосоме 17q11.2. Эта мутация кодирует белок нейрофибромин, который подавляет рост опухоли и регулирует пути пролиферации клеток Ras [6]. Нейрофибромин регулирует путь RAS-циклической АМФ (циклический аденозинмонофосфат), MAPK/ERK-киназный каскад, аденилатциклазу и сборку цитоскелета. Основным доменом белка является GRD (GAP (GTP-aseactivatingprotein) relateddomain), который переводит ГТФ-связанные онкогены RAS в ГДФ-связанные (инактивированные) формы. Патогенез НФ1 обусловлен влиянием дефицита нейрофиброминина (вследствие мутаций NF1) на гиперактивацию онкогенов RAS, которые уси-

ливают сигналинг АКТ (RAC-alpha-serine/threonine-proteinkinase) /mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) и RAF (rapidlyacceleratedfibrosarcoma) / MEK (mitogen-activatedproteinkinase). В результате повышается риск развития опухолей [7].

Заболевание проявляется множественными нейрофибромами по ходу периферических нервов. Они определяются в виде болезненных округлых узелков в слоях кожи, различных по своим размерам и локализации. Выявляемость кожного нейрофиброматоза зависит от возраста больных: до 10 лет – 14 %, с 10 до 19 лет – 44 %, с 20 до 29 лет – 85 %, старше 30 лет – 94 %.

Первые видимые нейрофибромы в большинстве случаев появляются в препубертатном или пубертатном периоде. К 30-летнему возрасту отмечается постоянный медленный рост нейрофибром, особенно заметный в период полового созревания индивида, а также в период беременности, а после рост нейрофибром становится относительно стабильным [7]. Опухоли имеют округлую форму и разные размеры. При пальпации они обычно безболезненны, но если в патологический процесс вовлечены периферические нервы, то возникают боли и повышенная чувствительность. Опухоль смещается только в поперечном направлении вместе с нервным стволом, и при этом возникают распространяющиеся боли в зоне иннервации.

В некоторых случаях нейрофиброматоз может носить весьма ограниченный сегментарный характер. Например, медиастиналь-

ные нейрофибромы в сочетании с опухолью в соответствующем кожном сегменте. Однако чаще всего нейрофиброматоз носит генерализованный характер, то есть опухоли появляются на туловище, шее, голове и конечностях, а также имеется склонность к их злокачественному перерождению (3–15 %). Часто появление нейрофибром сопровождается гипертрофией пораженных участков тела и внутренних органов.

Плексиформные нейрофибромы представлены разрастанием тканей нерва в строении из нормальных окружающих тканей. Они обычно одиночные, но могут достигать больших размеров. Несмотря на то, что частота таких нейрофибром очень маленькая (5 %), они всё же вызывают проблемы. Формируются они ещё до рождения, но заметны становятся лишь к возрасту двух лет. Вначале нейрофибромы доброкачественные, затем ретикулярный рост может перейти в злокачественные опухоли оболочек периферических нервов, которые рано метастазируют и снижают продолжительность жизни больных с нейрофиброматозом 1-го типа [8]. Риск малигнизации при NF1 составляет 5–10 % [9].

К опухолевидным разрастаниям на коже относятся папилломы, которые встречаются намного реже, чем новообразования в подкожной клетчатке. Сегментарный нейрофиброматоз связывают с соматическими мутациями на определенной стадии эмбриогенеза, которые приводят к вовлечению ограниченного клона клеток и соматическому мозаицизму.

Для нейрофиброматоза 1-го типа характерны пятна на коже цвета «кофе с молоком», так же в виде «веснушчатых гроздьев». У большинства больных к началу второго года жизни число таких пятен близко к шести, диаметром 5 мм и более. Также у некоторых больных наблюдается веснушчатость в паховых и подмышечных областях [10].

Также характерными для нейрофиброматоза являются узелки Лиша – патогномо-

ничные пигментные пятна на радужке глаза, которые обнаруживают при офтальмологическом осмотре с помощью щелевой лампы. Выявляемость узелков Лиша повышается с возрастом пациента: в возрасте от 0 до 4 лет – до 22 % случаев; в 5–9 лет – до 41 %; в 10–19 лет – до 85 %; старше 20 лет – до 95 % больных NF1. Как правило, пятна «кофе с молоком» и узелки Лиша безопасны для здоровья человека, но бывает доставляют дискомфорт из-за косметического дефекта. Узелки не видны невооруженным взглядом. Зачастую пигментные кожные пятна являются единственным проявлением NF1 из-за того, что небольшие нейрофибромы не всегда удается обнаружить, особенно в детском возрасте [1].

Несмотря на периферический характер NF1, у части больных может наблюдаться вовлечение центральной нервной системы и периферической с развитием опухолей другой гистологической природы – астроцитом и глиом зрительных путей, эпендимом, менингиом, нейролемм, шванном, спинальных нейрофибром [1]. Среди 20 % с NF1 наблюдается глиома зрительного нерва [11], которая чаще дебютирует в десятилетнем возрасте в виде плавного снижения зрения и редко встречается у детей младшего возраста. Одной из особенностей является феохромоцитом.

Мутация гена NF1 может быть причиной миелодиспластического синдрома и ювенильной миеломоноцитической лейкемии, являющейся патогномоничной для детей младше двух лет. Дети с такой лейкемией жалуются на быструю утомляемость, усталость, лихорадку, частые кровотечения при незначительных травмах. Также характерно развитие феохромоцитомы, преждевременное половое созревание, нарушение роста, могут быть деформации скелета, частые переломы костей.

В связи с заболеванием у половины больных нарушаются когнитивные функции, которые проявляются снижением IQ, особенностями являются трудности в письме, чте-

нии, счете. Такие дети могут быть малоинициативными и менее эмоциональными по сравнению со здоровыми сверстниками [11].

В 1987 г. Национальный институт здравоохранения США разработал первые диагностические критерии, в соответствии с которыми диагноз NF1 мог быть выставлен при наличии двух клинических признаков и более или при наличии одного признака и семейного анамнеза:

1) шесть или более пятен цвета «кофе с молоком» диаметром более 5 мм в препубертатном периоде или диаметром 15 мм в постпубертатном периоде;

2) веснушки в подмышечной или паховой области;

3) две или более нейрофибромы любого типа либо одна плексиформная нейрофиброма;

4) глиома зрительного нерва;

5) два или более узелка Лиша (гамартом радужной оболочки);

6) костные изменения: дисплазия крыла клиновидной кости, истончение кортикального слоя трубчатых костей с псевдоартрозом или без него;

7) наличие нейрофиброматоза 1-го типа у родственников первой степени родства (по этим критериям).

Пересмотр критериев состоялся в 2021 г., обновленная версия позволяет поставить диагноз при наличии гетерозиготного патогенного варианта в NF1 совместно с одним клиническим проявлением или наличием родственника 1-й линии с NF1.

Диагностические критерии Legius:

1) шесть или более пятен цвета «кофе с молоком» диаметром более 5 мм в препубертатном периоде или диаметром 15 мм в постпубертатном периоде;

2) веснушки в подмышечной или паховой области;

3) две или более нейрофибромы любого типа либо одна плексиформная нейрофиброма;

4) глиома зрительного нерва;

5) два или более узелка Лиша или две и более аномалии хориоидеи;

6) костные изменения: дисплазия крыла клиновидной кости, истончение кортикального слоя трубчатых костей с псевдоартрозом или без него;

7) гетерозиготный патогенный вариант в гене NF1.

Поскольку клинические проявления NF1 могут не соответствовать установленным критериям, одним из важнейших методов диагностики болезни должна быть молекулярно-генетическая идентификация мутации во всех подозрительных случаях. Поскольку болезнь обусловлена герминативными гетерозиготными мутациями в гене NF1, для их выявления используют ДНК, выделенную из лейкоцитов периферической крови. В дальнейшем обнаружение внутригенных мутаций проводят с помощью секвенирования нового поколения (next generation sequencing) с использованием программного обеспечения Integrativegenomics viewer [12] и подтверждения результатов с помощью секвенирования по Сэнгеру [13]. Так как 10 % случаев NF1 обусловлены микроделециями локуса 17q11.2, для их выявления используется метод лигирования мультиплексной амплификации зонда (MLPA) с анализом результатов при помощи программного обеспечения Coffalyser MLPA analysissoftware [14].

Представленные ниже клинические случаи характеризуют классическую картину нейрофиброматоза 1-го типа с плексиформными узлами.

Клинический случай 1

Девочка М.А., 17 лет. Поступила с жалобами на наличие пятен «кофе с молоком» на туловище, наличие крупных и мелких нейрофибром. Беспокоили головные боли, жаловалась на снижение внимания, памяти.

Дублировала второй год девятый класс (так как сложно давались точные науки). Жаловалась на трудное засыпание, но сон был спокойный. Эмоционально стабильна. На фоне головной боли отмечались эпизоды повышения АД до 130/80 мм рт. ст.

Из анамнеза известно, что в возрасте одного месяца появились пятна «кофе с молоком». Пациентка осмотрена неврологом, сразу клинически выставлен диагноз нейрофиброматоза. В 6 лет появились нейрофибромы, которые увеличивались в объеме, и ежегодно среди них выявлялись новые мелкие. Была обследована в Республиканской детской клинической больнице г. Москвы в отделении гематологии и химиотерапии в 16 лет в апреле с диагнозом нейрофиброматоза, далее была переведена в отделение микрохирургии. Пациентке была проведена биопсия сосудистых и мягкотканых образований задней части шеи. Согласно данным биопсии был поставлен диагноз: нейрофибромы. Диагноз подтвержден молекулярно-генетическим исследованием, методом секвенирования в 16 лет – обнаружена гетерозиготная мутация (делеция одного нуклеотида) в 24-м экзоне гена NF1.

В соматическом статусе: на коже туловища и конечностей множественные пигментные пятна цвета «кофе с молоком», многочисленные нейрофибромы, нарушение осанки по сколиотическому типу, продольное плоскостопие, ожирение 1-й степени, миокардиодистрофия, вторичная дисменорея, легкое когнитивное расстройство.

Заключение офтальмолога: анизометропия, гиперметропия сл. ст., миопия сред. ст. OS, миопический астигматизм OS, глазодвигательные нарушения ОИ, ангиопатия сетчатки ОИ.

В неврологическом статусе: без патологий, за исключением периодически расходящегося страбизма, оживления глубоких рефлексов с ног D = S.

МРТ головного мозга, шейного, грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника: МР-картина множественных очаговых изменений головного мозга, структурные изменения правого зрительного нерва, образование мягких тканей затылочной области. В сравнении с исследованием в возрасте 15 лет – отмечается увеличение размеров образования мягких тканей затылочной области. Локальное расширение субарахноидального пространства лобной области. Киста кармана Ратке.

МРТ шейного и грудного отделов позвоночника – без особенностей.

МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника: патологических изменений спинного мозга и нервных корешков не выявлено. Минимальный синовит дуготростчатых суставов на уровне L3 – S1.

Результаты эхокардиографии в норме.

Был назначен препарат «Селуметиниб».

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Девочка М.В., 7 лет. Поступила с жалобами на боли и отечность левой окологлазничной области, которая увеличивалась в утренние часы, также жалобы на снижение зрения на левый глаз, головные боли в лобно-теменных областях.

Из анамнеза известно, что с рождения отмечаются единичные пигментные пятна цвета «кофе с молоком» на коже туловища и конечностей.

С 6 месяцев отмечалась отечность в области левого верхнего века.

В 3 года было проведено МРТ г/м с КУ – выявлено ретробульбарное объемное образование (как проявление нейрофиброматоза), отек ретробульбарной клетчатки, локальная наружная гидроцефалия в левой височной области.

Также в 3 года СКТ г/м: КТ-картина кисты конвексимальной поверхности теменной

области, височного полюса слева; объемное образование ретроорбитального пространства слева, ВПР глазниц.

В возрасте 4 лет был поставлен диагноз: нейрофиброматоз с наличием плексиформных узлов в левой орбите.

Диагноз подтвержден методом секвенирования ДНК, была выявлена гетерозиготная мутация (однонуклеотидная замена) в 9-м экзоне гена NF1 NM_000267: exon9: c.C910T: p.R304X.

В 4 года было выполнено СКТ г/м: хронический остеомиелит верхней челюсти, вторичный остеомиелит левого крыла основной кости с деструкцией кости и признаками вторичного кистозного арахноидита левой височной области, очаги деструкции в левой ветви нижней челюсти (признаки остеомиелита).

В 6 лет, со слов родителей, отмечался рост нейрофибромы вместе с ростом ребенка, усилились головные боли, которые стали ежедневными.

В возрасте 6 лет МР-картина диффузно-го объемного образования левой орбиты, подвисочной ямки, левосторонний экзофтальм. Асимметрия костей основания черепа.

Наследственность: нейрофиброматоз 1-го типа у матери ребенка – пигментные пятна цвета «кофе с молоком» по всему телу. Аналогичная клиника у тети и бабушки ребенка, а также у младшего брата – ребенку в настоящее время 9 месяцев.

В соматическом статусе (6 лет): на коже множественные пятна цвета «кофе с молоком» от 2 мм до 4 см. Обширное новообразование орбиты, периорбитальной области (нейрофиброма) слева. Деформация левой орбиты, экзофтальм, отек век, рефракционная амблиопия ОС. Нарушение осанки по кифосколиотическому типу. Плосковальгусные стопы выраженной степени, ФН 1-й степени.

В неврологическом статусе: на осмотр реакция адекватная. Глазные щели OD > OS.

Зрачки средней величины, фотореакции сохранены. Движения глазных яблок в полном объеме, конвергенция хорошая OU (рефракционная амблиопия слабой степени OU, анизометропия, миопия слабой степени OD, гиперметропия слабой степени OS, смешанный астигматизм OS, отек век OS, легкая ангиопатия сетчатки OU). Парезов, чувствительных и координаторных нарушений нет.

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства: ЭХО-признаки диффузных изменений поджелудочной железы.

СКТ лицевого черепа в 6 лет: КТ-картина диффузно-деструктивных изменений костей лицевого черепа слева, может соответствовать нейрофиброматозу 1-го типа. Объемное образование крылонёбной ямки слева.

СКТ г/м в 6 лет: КТ-картина кисты конвексальной поверхности теменной области височного полюса слева. Объемное образование ретроорбитального пространства слева.

МРТ г/м с КУ в 6 лет: мозговое вещество: отмечена асимметрия костей основания черепа (увеличен объем левой средней черепной ямки, несколько уменьшен объем левой передней черепной ямки). Кости свода черепа без явно значимой асимметрии. Отмечена асимметрия височных долей мозга (S > D) с викарным расширением субарахноидального пространства и межгиральных борозд слева. В веществе мозга визуализированы точечные очаговые изменения: в бледном шаре слева до 3,5 мм, в левой ножке среднего мозга до 5,5×5,3 мм, в среднем мозге периакведуктально слева до 3,9×3,5 мм.

Область орбит: отмечена деформация и увеличение объема левой орбиты за счет наличия во всех ее отделах патологической ткани. МР-сигнал от нее повышен на STIR, T2, умеренно снижен на T1-ВИ. Левосторон-

ний экзофтальм. Отмечено небольшое количество жидкости в левой конъюнктивальной полости. МР-сигнал от глазных яблок – не изменен, оболочки не утолщены.

Образование распространяется из левой подвисочной ямки, между височной и крыловидными мышцами, через верхнюю глазничную щель в полость орбиты, левой половины основной пазухи (деформация контура), частично верхний носовой ход слева. Отмечено пролабирование медиальной стенки левой орбиты в сторону ячеек решетчатой кости до 10 мм (уровень срединной линии). Сигнал от ретроорбитальной клетчатки гетерогенно повышен. Глазные мышцы умеренно утолщены, сигнал на них повышен. Увеличен объем век слева.

Полость Меккеля слева смещена книзу, деформирована. Кавернозный синус слева увеличен в объеме за счет распространения патологической ткани, с обрастанием сифона левой ВСА до полуокружности по нижнему контуру.

Левая верхнечелюстная пазуха уменьшена в объеме, несколько смещена книзу, отмечен отек слизистой без наличия экссудата.

Был назначен препарат «Селуметиниб».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные клинические примеры отображают, насколько различно проявление нейрофиброматоза с плексиформными узлами в зависимости от варианта мутаций. Кожные проявления в виде пятен «кофе с молоком», наличие нейрофибром, изменения осанки, нарушение зрения были клинически значимы у обеих девочек. У пациентки 17 лет (гетерозиготная мутация (делеция 1одного нуклеотида) в 24 экзоне гена NF1) более ярко и значимо выявлялись соматические нарушения: продольное плоскостопие, ожирение 1-й степени, миокардиодистрофия, вторичная дисменорея, легкое когнитивное расстройство.

У девочки 7 лет (гетерозиготная мутация (однонуклеотидная замена) в 9 экзоне гена NF1) наблюдалось объемное образование левой орбиты с остеомиелитом верхней и нижней челюсти, с вовлечением крыла основной кости, арахноидитом левой височной области, но при этом отсутствовали значимые соматические изменения в дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, лимфатической, мочевыделительной системах.

ВЫВОДЫ

Таким образом, нейрофиброматоз 1-го типа с плексиформными узлами – это тяжелое системное наследственное заболевание, которое необходимо вовремя диагностировать для назначения лечения. Признаками нейрофиброматоза являются шесть (или более) пятен цвета «кофе с молоком», веснушки в подмышечной или паховой области, нейрофибромы, глиома зрительного нерва, узелки Лиша, костные изменения, наследственность.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Великая клиническая наука. Случаи из практики одной терапевтической кафедры: учебное пособие. Под ред. А.В. Ягода. Ставрополь: СтГМУ 2020; 18.
2. *João Roberto Antônio, Eny Maria Goloni-Bertollo, Livia Arroyo Tridico* Neurofibromatosis: chronological history and current issues. *An Bras Dermatol.* 2013; 88 (3): 329–343.
3. *Brosius S.* A history of von Recklinghausen's NF1. *J Hist Neurosci.* 2010; 19 (4): 333–48. DOI: 10.1080/09647041003642885
4. *Shen M.H., Harper P.S., Upadhyaya M.* Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF 1). *J. Med. Genet.* 1996; 2–17.
5. *Riccardi V.M., Eichner J.E.* Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History and Pato-

genesis. Baltimore. Johns Hopkins University Press 1986.

6. *Bollag G., McCormick F.* Differential regulation of rasGAP and neurofibromatosis gene product activities. *Nature* 1991; 351 (6327): 576–9. DOI: 10.1038/351576a0 24.

7. *Hirbe A.C., Gutmann D.H.* Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol* 2014; 13 (3): 834–43. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70063-8

8. *Evans D.G., Baser M.E., McGaughran J. et al.* Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2002; 39 (5): 311–314. DOI: 10.1136/jmg.39.5.311

9. *DeBella K., Szudek J., Friedman J.M.* Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000; 105 (3 Pt. 1): 608–14. DOI: 10.1542/peds.105.3.608

10. *Cawthon R.M., Weiss R., Xu G. et al.* A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. *Cell*. 1990; 62 (1): 193–201. DOI: 10.1016/0092-8674(90)90253-b

11. *Скварская Е.А.* Нейрофиброматоз: этиология, патогенез, лечение. 2014; 5 (2): 55–59.

12. *Robinson J.T.* Integrative genomics viewer. *Nat. Biotechnol.* 2011; 29: 24–26. DOI: 10.1038/nbt.1754.

13. *Tsipi M., Poulou M., Fylaktou I. et al.* Phenotypic expression of a spectrum of Neurofibromatosis Type 1 (NF1) mutations identifies through NGS and MLPA. *J. Neurol. Sci.* 2018; 395: 95–105. DOI: 10.1016/j.jns.2018.10.006.

14. *Coffa J., van den Berg J.* Analysis of MLPA data using novel software coffalyser. *NET by MRC-Holland. Modern Approaches To Quality Control.* 2011; 125–150.

REFERENCES

1. Great clinical science. Cases from the practice of one therapeutic department: text-

book. Edited by A.V. Yagoda. Stavropol: StGMU 2020; 18.

2. *João Roberto Antônio, Eny Maria Goloni-Bertollo, Livia Arroyo Tridico* Neurofibromatosis: chronological history and current issues. *An Bras Dermatol.* 2013; 88 (3): 329–343.

3. *Brosius S.* A history of von Recklinghausen's NF1. *J Hist Neurosci.* 2010; 19 (4): 333–48. DOI: 10.1080/09647041003642885

4. *Shen M.H., Harper P.S., Upadhyaya M.* Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF 1). *J. Med. Genet.* 1996; 2–17.

5. *Riccardi V.M., Eichner J.E.* Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History and Pathogenesis. Baltimore. Johns Hopkins University Press 1986.

6. *Bollag G., McCormick F.* Differential regulation of rasGAP and neurofibromatosis gene product activities. *Nature* 1991; 351 (6327): 576–9. DOI: 10.1038/351576a0.

7. *Hirbe A.C., Gutmann D.H.* Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol* 2014; 13 (3): 834–43. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70063-8

8. *Evans D.G., Baser M.E., McGaughran J. et al.* Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2002; 39 (5): 311–4. DOI: 10.1136/jmg.39.5.311

9. *DeBella K., Szudek J., Friedman J.M.* Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000; 105 (3 Pt. 1): 608–14. DOI: 10.1542/peds.105.3.608

10. *Cawthon R.M., Weiss R., Xu G. et al.* A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. *Cell*. 1990; 62 (1): 193–201. DOI: 10.1016/0092-8674(90)90253-b

11. *Skvarkaya E.A.* Neurofibromatosis: etiology, pathogenesis, treatment. 2014; 5 (2): 55–59.

12. *Robinson J.T.* Integrative genomics viewer. *Nat. Biotechnol.* 2011; 29: 24–26. DOI: 10.1038/nbt.1754.

13. Tsipi M., Poulou M., Fylaktou I. et al. Phenotypic expression of a spectrum of Neurofibromatosis Type 1 (NF1) mutations identifies through NGS and MLPA. *J. Neurol. sci.* 2018; 395: 95–105. DOI: 10.1016/j.jns.2018.10.006.

14. Coffa J., van den Berg J. Analysis of MLPA data using novel software coffalyser. NET by MRC-Holland. *Modern Approaches To Quality Control.* 2011; 125–150.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 26.02.2023

Одобрена: 25.03.2023

Принята к публикации: 03.05.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Клинические случаи нейрофиброматоза (плексиформные узлы) / А.А. Малкова, Е.Г. Молчанова, А.Р. Фаттахова, А.Л. Зарипова, Ю.Н. Пчеловодова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 3. – С. 122–130. DOI: 10.17816/pmj403122-130

Please cite this article in English as: Malkova A.A., Molchanova E.G., Fattakhova A.R., Zaripova A.L., Pchelovodova Yu.N. Clinical cases of neurofibromatosis (plexiform nodes). *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 3, pp. 122-130. DOI: 10.17816/pmj403122-130