

The central role in the regulation of breathing belongs to the brainstem. The hypothalamus, cerebellum, and cortex also play a role in the modulation of breathing depending on various physiological states. The motor cortex and limbic system, through descending pathways, influence breathing during volitional efforts and the experience of various emotions.

The important function of the parabrachial nucleus of the brainstem has been noted. It receives information from the vestibular nuclei, respiratory and cardiovascular systems, and has extensive connections with higher centers of emotional reactions.

The cause of respiratory failure may be dysfunction of homeostatic system regulation. There are scientific studies that show changes in the bioelectrical activity of CNS neurons in people with panic disorders.

There is currently limited research on panic disorder at the biochemical level. However, the potential for CO₂ and lactate, the two most well-studied panicogens, to alter brain pH suggests that pH chemosensation may be important.

Conclusions. The picture of panic disorder is a complex result of numerous physiological and biochemical processes in various networks of neurons in the brain and major systems of the body.

Key words: panic disorder, breathing, brain centers related to panic, hypotheses of the pathogenesis of panic disorders.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та його внесок до статті:

Karnaukh T. V.: <https://orcid.org/0000-0002-9698-1960>^{ABDE}

Babak S. V.: <https://orcid.org/0000-0002-6985-1394>^{ABDEF}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Karnaukh Tetiana Volodimirivna / Карнаух Тетяна Володимирівна
National University of Ukraine on Physical Education and Sport of Ukraine / Національний університет фізичного виховання і спорту України
Ukraine, 03150, Kyiv, 1 Fizkultury str. / Адреса: Україна, 03150, м. Київ, вул. Фізкультури 1
Tel: +380633744623 / Тел.: +380633744623
E-mail: tatiana.karnaukh@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статистичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 06.01.2025 / Стаття надійшла 06.01.2025 року

Accepted 05.03.2025 / Стаття прийнята до друку 05.03.2025 року

DOI 10.29254/2077-4214-2025-1-176-43-61

UDC 616.833-006.48-06:616.12]-07:575.1

^{1,3}Kuzevanova M. V., ²Koniushenska A. A., ¹Smyrnova G. S., ²Gerasymenko V. V., ¹Globo M. V.

THE ROLE OF MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN THE PROCESS OF DIAGNOSING NEUROFIBROMATOSIS, TYPE 1, IN COMBINATION WITH CONGENITAL HEART PATHOLOGY

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

²Donetsk National Medical University (Kropyvnytskyi, Ukraine)

³Irpin Central City Hospital (Irpin, Ukraine)

konyshetskaya63@gmail.com

Neurofibromatosis type 1 is a complex hereditary disease that poses a challenge to clinicians of any speciality. Affecting numerous organ systems, this disease has a high tendency to develop tumours, primarily damages the peripheral and central nervous system, and requires certain knowledge and constant diagnostic monitoring. Complications of neurofibromatosis type 1 can vary significantly between people, even within the same family. The neurofibromatosis gene NF1 has one of the highest mutation rates, with more than 3700 pathogenic mutation variants described in the literature, requiring careful differential diagnosis. Clinical manifestations of the disease can be highly variable, ranging from exclusively skin lesions to the involvement of various organs, making the development of the disease unpredictable and its prognosis unclear and uncertain. In recent years, the understanding of this disease has improved significantly as a result of the creation of special diagnostic and observation centres. However, the problem of a one-sided view of a patient with neurofibromatosis still remains. It is difficult for an ophthalmologist, neurologist, dermatologist, cardiologist, oncologist and other specialists to analyse the diverse clinical picture of such patients from birth throughout their lives alone, so the role of an interdisciplinary approach with an expert neurofibromatosis coordinator is extremely important for timely referral of patients for additional diagnostic testing and timely treatment and prevention of complications, which is the key to improving the overall quality of life.

Key words: neurofibromatosis, heart pathology, clinic, diagnostics, interdisciplinary group.

Connection of the publication with planned research works.

The work is a fragment of the research work "Multimodal diagnostics of breast pathology", state registration number 0124U001961.

Introduction.

Neurofibromatosis (NF) is a complex multi syndromic hereditary pathology with significant clinical variability, unpredictable evolution, age dependence and uncertain prognosis, which makes this disease difficult to diagnose at the early stage [1]. Delay in making an accurate diagnosis and late initiation of therapy leads to severe complications and even death of patients.

The aim of the study.

To analyse the current state of neurofibromatosis, in-depth study of this problem, knowledge of the algorithm of timely diagnosis, differential diagnosis and individual approach to treatment.

Object and research methods.

The article presents an analysis of data on neurofibromatosis published in open access, in electronic form, on the official websites of peer-reviewed medical journals over the past 10 years.

Main part.

Definition. Neurofibromatosis (ICD 10 – Q85. 0) is a complex multi-syndromic neurocutaneous hereditary pathology with an autosomal dominant type of inheritance, characterised by the appearance of coffee-coloured spots on the skin, multiple tumours of the central or peripheral nervous systems, with a risk of malignant transformation and other various disorders of the skin, nervous system, bones, endocrine organs and blood vessels, which can dramatically reduce the patient's quality of life [1, 2].

History. NF was first described by the German pathologist Friedrich Daniel von Recklinghausen [3, 4]. In 1882, in his work "On multiple skin fibromas and their relationship to multiple neuromas", F. Recklinghausen described the tumours as neurofibromas (Nfs), consisting of an intense mixing of nerve cells and fibrous tissue. After that, the disease became known as von Recklinghausen's disease.

Classification. Today, NF includes three nosologies: NF type 1 (NF1 – 96%), NF type 2 (NF2 – 3%) and schwannomatosis (less than 1%). Each variant has its pathogenesis and a different genetic nature. Peripheral NF1 is associated with mutations in the NF1 gene [4-9]. Central NF2 is associated with mutations in the NF2 gene, and schwannomatosis is associated with mutations in the SMARCB1 and LZTR genes [8, 10-12]. The three nosological variants of NF differ in the spectrum of clinical manifestations, age of onset, severity of course, and prognosis [4, 8, 11-12]. A common clinical manifestation of NF is the formation of multiple tumours in tissues of neuroectodermal origin. The tumours arise from the nerve sheaths, including perineural and fibroblastic cell differentiation in Nfs and Schwann cell differentiation in schwannoma. The characteristic tumour in NF1 is Nf, while schwannomas are the main tumour type in NF2 and schwannomatosis [10-13].

Pathogenesis. Genetic predisposition. NF1 disease is caused by a mutation of the NF1 gene. The genetic defect is located on the 17th chromosome (17q11.2). The NF1 gene encodes the synthesis of a large protein, neurofibromin 1. When it is damaged, the balance of

cell growth is shifted towards proliferation [5-9]. The tumour suppressor protein neurofibromin acts as a negative regulator of the Ras/MAPK (mitogen-activated protein kinase) and PI3K (phosphoinositide 3-kinase)/mTOR signalling pathways. Cyclic adenosine monophosphate (cAMP)-dependent signalling, neurofibromin is a regulator of adenylate cyclase, which generates cAMP. The NF1 gene provides dynamic control of cell growth. It is one of the main tumour suppressor genes, primarily for tissues of neuroectodermal origin, the proliferation of which is determined by the Ras protein system [3-6, 8, 9, 14].

A shift in the balance of cell growth towards proliferation occurs when the NF1 gene is damaged in one of the chromosomes of the 17th pair when 50% of the synthesised neurofibromin becomes defective. At the same time, the intact allelic NF1 gene (in the paired 17th chromosome) ensures the synthesis of 50% of normal neurofibromin and the severity of clinical manifestations of NF is determined by the state of the body's general anti-tumour immunity and can vary widely, but benign tumours occur. Concerning the loss of the normal allelic NF1 gene (spontaneous mutation), i.e. when a cell loses heterozygosity, rapid uncontrolled cell growth begins due to a gross disruption of the process of inactivation of Ras proteins. A malignant tumour most often of the myeloid type, or a malignant tumour of the peripheral nerve sheath occurs [3, 8, 15].

This pathology is characterised by complete penetrance and a high mutation rate [6, 8, 15-16]. New mutations are observed in 30-50% of patients with NF1 [5, 7-9]. Although NF1 is an autosomal dominant genetic disease, in approximately 50% of cases, it has no family history and results from sporadic mutations in the NF1 gene. The NF1 gene is one of the largest human genes with many mutations [5-9], with gross mutations of the entire NF1 gene accounting for 3% and point mutations for 97% [7-8]. However, every child of a person with NF1 has a 50% chance of inheriting the variant that causes the disease. NF1 has a full 100% penetrance, which means that every patient with a pathogenic mutation will have signs of the disease. Thus, a child who inherits a pathogenic variant of the NF1 gene is expected to develop NF1 symptoms, but the symptoms may be significantly more or less severe in the affected child than in the affected parent [5, 8, 17].

NF2 disease is genetically caused by a mutation of the neurofibromin-2 gene on chromosome 22 [4, 10-11].

Epidemiology. Most epidemiological studies report a prevalence of NF1 ranging from 1/2000 to 1/6000 [5, 6, 15, 18]. The prevalence of NF2 is 1 per 25000 [10, 11]. The total number of patients with NF worldwide is close to 1 million. NF is equally typical in men and women. NF1 is one of the most common genetic diseases with tumour syndrome [12, 15].

Clinic. Diagnostic criteria. Differential diagnosis. The initial diagnostic criteria for NF1 and NF2 were formulated and approved in 1987 at the Conference of the National Institutes of Health (NIH). Since then, knowledge about the genetic disorders and genes that cause NF1 and NF2 has increased [4, 5, 8, 11, 15, 19], so the diagnostic criteria for NF1 were revised and recommended in 2020 [17, 19]. The Manchester criteria (1992) were used to make the diagnosis of NF2 [10, 11], and the updated (2022) diagnostic criteria are based on both physical ex-

amination and genetic tests [4, 10]. Recently, a 3rd type of NF, schwannomatosis, has been described [10, 11].

A physical examination and family history are the most commonly used diagnostic tools. The majority of patients (95-97%) with NF1 meet the NIH criteria as early as 8-9 years of age, and 100% of the clinical criteria for the diagnosis of NF1 are met by the age of 20 years. In some patients, the diagnosis is made late due to the development of clinical manifestations of the disease in adulthood [8, 15, 19].

Clinic. Clinical manifestations of the disease are numerous and diverse, affecting almost all organs and systems, but their appearance depends on the age of the child or adult [4, 12, 15, 19, 20].

Skin manifestations:

1. Pathognomonic café-au-lait lesions (CALMs), which range in size from 5 mm to 15 mm (can be 2 mm to more than 20 mm) and depend on puberty. CALMs are detected in 99% of cases, have no tendency to malignancy, and do not require medical treatment [13, 15, 18, 21-24].

2. Freckles under the axillae or in the inguinal region – Crowe's symptom – diffuse pigmentation of the axillary areas, large folds, in 85% of patients [8, 15, 19].

3. Other rarer skin changes reported in NF1 are juvenile xanthogranulomas (37%). These are benign, small, painless, waxy, yellowish nodules, often in the scalp and trunk. They are usually present in children with NF1 up to 2 years of age and spontaneously disappear by the age of 5 years [8, 25]. Patients with NF1 and multiple xanthogranulomas have a 20-30 times higher risk of developing juvenile myelomonocytic leukaemia, with some authors reporting a risk of more than 100 times [8, 26].

Tumour manifestations: Tumours of peripheral nerve sheaths:

1. Cutaneous neurofibromas (Nfs) are benign peripheral nerve sheath tumours with self-limited growth, usually located in the abdomen, paraspinal region, extremities, head, and neck. They are most often less than 2 cm in diameter. The appearance of Nfs is rarely recorded in children under 7 years of age; in 44%, they occur in late puberty and before the age of 19, and in 85% – at the age of 20-29. They can be divided into four types: cutaneous, subcutaneous, nodular or diffuse plexiform [15, 19, 21-24].

2. Plexiform neurofibromas (PNfs) occur in 30-60% of patients [4, 8, 27]. The progression of PNfs is unpredictable, and although some remain dormant, their growth can occur at any age [1, 8, 13]. This tumour is an atypical histological variant of Nfs, characterised by large size and diffuse growth involving nerve nodes, plexuses, and branches, often extending beyond the epineurium into the surrounding tissues. PNfs can be located anywhere except the brain and spinal cord. When located in cavities, the tumour often cannot be detected on clinical examination [8, 28]. The size and location of the tumour determine the severity of clinical manifestations [1]. Large tumours can lead to thickening and deformation of the nerve, developing severe pain, limited mobility, and loss of vision and hearing. Also, these tumours can have a compressive effect on adjacent organs, disrupting their normal function [8, 29]. Only 15% of PNfs can be radically surgically removed, but PNfs often recur. Most PNfs are benign, but these neoplasms can transform into malignant tumours of the peripheral nerve sheath (10%)

and have a poor prognosis [4, 15, 20, 30-34]. Patients with NF1, especially those with plexiform or deep nodular Nfs in large numbers or of large size, are at risk of developing malignant peripheral nerve sheath tumours (8-13%), which tend to occur at a younger age and have poorer prognosis [8].

Tumours of the central nervous system. Patients with NF1 may develop gliomas of various locations. The number of cases of low-grade gliomas in NF1 varies from 5 to 20%, depending on the area (optic pathways, hypothalamus, posterior fossa, brainstem, etc.) and are recorded at different ages [8, 21, 35, 36].

1. The most common brain tumour affecting children with NF1 is optic nerve gliomas (ONGs), which are observed in 15-20% of patients with NF1, usually appearing in early childhood, before the age of 7 years [4, 19, 37, 38]. Most commonly, approximately two-thirds of these are pilocytic astrocytomas, which almost always remain completely benign but can lead to blindness or other symptoms associated with the location of the tumour [8, 39, 40]. ONGs can cause rapid onset of exophthalmos, combined with moderate to severe visual loss in the affected eye, but may be asymptomatic for a long time [15, 31, 32, 41]. ONGs in NF1 are often stable for many years or progress very slowly, regress spontaneously, and their prevalence decreases from about 20% in young children to 5% in the elderly [8].

2. About 80% of gliomas affect the optic pathways, and about 20% affect the brainstem [4, 8, 34, 42, 43]. Brainstem glioma (BSG) is the second most common brain tumour in patients with NF1. Gliomas have a low risk of malignancy but are often refractory to treatment, recurrent, and have progressive growth [43, 44]. Similarly to ONGs, these tumours are usually pilocytic astrocytomas. Patients present with headache, nausea, vomiting, neuropathy, and ataxia. These tumours can cause obstructive hydrocephalus, requiring a ventriculoperitoneal shunt or endoscopic ventriculostomy [15, 43].

Other types of malignant tumours associated with NF1. NF1 is associated with an increased risk of developing malignant tumours; the probability of developing a malignant tumour in a patient with NF1 is 4-5 times higher, and life expectancy is 10-15 years shorter than in the general population. Malignant tumours are the leading cause of death in NF1 [6, 8, 15, 45, 46]. The most common malignant tumours in NF1 are lymphoproliferative diseases, breast cancer, rhabdomyosarcoma, pheochromocytoma, and gastrointestinal stromal tumours [8, 44, 47-50]. Stromal tumours of the gastrointestinal tract (sarcomas) can be located in any part of the digestive system and usually occur at an earlier age. The most common symptoms are abdominal pain, intestinal obstruction, bleeding, and intestinal perforation [8, 51]. Compared to the general population, patients with NF1 are 2-3 times more likely to develop oesophageal, stomach, large intestine and lung cancer; 3-7 times more likely to develop cancer of liver, thyroid, ovarian, breast, malignant melanoma, non-Hodgkin's lymphoma and chronic myeloid leukaemia; small intestine tumours are 15 times more likely to develop, bone cancer is 20 times more likely to develop, and the risk of developing neurogenic malignancies is 2000 times higher [6, 15, 52].

Ophthalmological manifestations. Lisch nodules are pigmented hamartomas of the iris that develop in adolescence. After puberty, they are present in almost all

patients with NF1. These lesions do not cause visual impairment [3, 4, 8, 21, 41]. Congenital and acquired glaucoma, congenital ptosis, and Nfs affecting the eyelid are ophthalmological complications of NF1 [8, 15].

Neurological manifestations. They are epilepsy, hypertension-hydrocephalus syndrome, intellectual disability, headaches, and neuropathic pain. Epilepsy is rare in patients with NF1 (4-13%). Seizures are usually well controlled with antiepileptic medications. However, almost 30% of epilepsy in patients with NF1 cannot be treated with anticonvulsants, which can be associated with severe mental retardation. Approximately 50% of patients with NF1 have cognitive impairment [8, 15].

Cardiovascular manifestations. Cardiovascular manifestations of NF1 account for 15-27% and may include secondary arterial hypertension due to renal artery stenosis or pulmonary hypertension, rarely pheochromocytoma, congenital heart defect (CHD, most commonly pulmonary valve stenosis and mitral valve anomalies, and rarely other CHD – defects of the interventricular and atrial septa, aortic coarctation), valvular pathologies (aortic and mitral valve insufficiency), primary mitral valve prolapse, cardiomyopathy (hypertrophic cardiomyopathy), arteriosclerosis and aneurysms, ocular artery stenosis, heart attack or stroke, even in children [1, 5, 15, 22, 23, 53]. Hypertension affects 15-20% of patients with NF1 [8]. The incidence of CHDs in patients with NF1 is 10 times higher than in the general population [8, 15, 23]. CHDs are common among individuals with deletions of the entire NF1 gene [5, 8]. Intracardiac Nfs can also occur. Thus, cardiovascular diseases in patients with NF1 can complicate the course of the disease and cause premature death and, therefore, require early diagnosis by a cardiologist [8, 15, 53, 54].

Lung disease. Diffuse lung disease occurs in 10-20% of adults with NF1 and is characterised by cystic changes in the upper lung lobe and basilar interstitial lesions [8, 55].

Orthopaedic manifestations. They are characterised by various bone lesions and a wide range of skeletal manifestations contributing to deformity, pain and dysfunction [1, 8, 21, 56]. These include wedge-shaped dysplasia, scoliosis, chest deformity (pectus carinatum, pectus excavatum), pseudoarthrosis (false joints), increased risk of fractures, and osteoporosis. Kyphosis and short stature are present in 50% of patients. Scoliosis is a common manifestation in patients with NF1 (10-28%), associated with vertebral dysplasia, which is detected in 70% of patients [8, 15, 19, 57]. Dysplasia of the sphenoid

wing is a distinctive feature of NF1 (1-7%) and can cause pulsatile exophthalmos without visual loss [8, 15, 19].

Endocrine disorders most often manifest in the form of delayed or premature puberty [8, 58]. Hormonal influence on the Nfs is also interesting. Various receptors sensitive to steroid hormones (estrogen, progesterone, growth hormone, and androgens) have been found in Nf cells, potentially explaining their growth and development during puberty or pregnancy. Pregnancy can increase the volume of both cutaneous and subcutaneous Nfs [15, 59].

It should be noted that these clinical signs of NF1 can occur in any combination, but none of them alone is sufficient for diagnosis [17]. The diagnostic criteria must be met to make a diagnosis of NF1 [4, 8, 17, 19, 20] (table 1).

The revision of the diagnostic criteria is currently a hot topic in the NF1 community, as it has been shown that these criteria cannot be used to make a diagnosis at an early age. Only 50% of children with sporadic NF1 under 2 years meet only one criterion, which delays diagnosis [15, 19, 60, 61].

Recently, several authors have proposed adding a pathogenic mutation in the NF1 gene to the list of diagnostic criteria. However, a negative result of molecular testing for a mutation in the NF1 gene does not exclude the diagnosis of NF1 [8, 19]. Several diseases have similar multiple CALM spots that may be a sign of other syndromes, which require careful differential diagnosis. Such syndromes include Legius, Noonan, Watson and others [15, 19, 23, 62, 63]. Differential diagnosis of different types of NF should also be performed (table 2).

A distinctive feature of NF2 is the development of bilateral vestibular nerve schwannomas, which are usually characterised by hearing loss, tinnitus, balance disorders, and dizziness. Nausea, vomiting or dizziness are observed in the later stages of the disease. Cranial meningiomas and spinal tumours can develop long before bilateral vestibular nerve schwannomas appear. In addition, schwannomas of other cranial, spinal and peripheral nerves, intracranial (including optic nerve meningiomas) and intraspinal meningiomas, as well as several low-grade malignant neoplasms of the central nervous system (ependymomas and gliomas) develop in NF2 [10-12].

Treatment. The issue of treating patients with NF is complex, as there is no way to treat this disease causally, so treatment is mainly **symptomatic or surgical** [3, 4, 12, 20]. There is no single method of treatment [21]. The mainstay of NF treatment is long-term care with

Table 1 – Diagnostic criteria for NF1 [4, 8, 17, 19, 20]

A. No family history
At least two NF1 criteria are required:
Presence of ≥ 6 spots on the skin of the colour «coffee with milk» (≥ 0.5 cm in children or ≥ 1.5 cm in adults)
Presence of ≥ 2 cutaneous/intradermal neurofibromas or one plexiform neurofibroma
Freckles under the axillae or in the inguinal region
Optic nerve glioma (optic chiasm)
Presence of ≥ 2 Lisch nodules (pigmented hamartomas of the iris)
Expressed bone abnormalities in the form of sphenoid dysplasia, thinning of the cortical layer of long bones with or without pseudoarthrosis
Heterozygous pathogenic variant in the NF1 gene
B. In case of family history: 1 criterion is enough

Table 2 – Differential diagnosis of NF types [12]

I	Neurofibromatosis type 1
	Presence of neurofibromatosis type 1 in a relative of the 1st degree of kinship (father, brother, sister or descendant)
	Presence of ≥ 6 spots of «coffee and milk» colour with a diameter of >5 mm in pre-pubertal individuals and >15 mm in diameter in adults
	Presence of ≥ 2 neurofibromas of any type or 1 plexiform neurofibroma
	Presence of ≥ 2 Lisch nodules (pigmented hamartomas of the iris)
	Freckles under the axillae or in the inguinal region
	Optic nerve glioma
	Expressed bone abnormalities in the form of sphenoid dysplasia, thinning of the cortical layer of long bones with or without pseudoarthrosis
	Heterozygous pathogenic variant in the NF gene
	Neurofibromas are a characteristic tumour in NF1
II	Neurofibromatosis type 2
	Bilateral vestibular schwannomas (VS) or the presence of neurofibromatosis type 2 in a relative of the 1st degree of kinship (father, brother, sister or descendant)
	Unilateral VS and age <30 years or 2 of the following pathologies: meningioma, glioma, schwannoma, juvenile posterior lens opacification/juvenile cortical cataract
	Unilateral vestibular schwannomas or two of the following pathologies: meningioma, glioma, neurofibroma, schwannoma; posterior subcapsular lens opacities
	Mutation of the NF2 gene
	Schwannomas are the main type of tumour in NF2 type
III	Schwannomatosis
	Age >30 years
	Presence of ≥ 2 schwannomas that are not intradermal, of which at least 1 is histologically confirmed
	Vestibular schwannomas on high-resolution magnetic resonance imaging (MRI)
	Absence of a constitutional NF2 mutation
	Possible (probable) features: age <30 ; presence of 2 nondermal schwannomas, at least 1 of which is histologically confirmed, no evidence of ONGs on high-resolution MRI; absence of constitutional NF2 mutation; or age >45 ; presence of ≥ 2 nondermal schwannomas, at least 1 of which is histologically confirmed, radiological evidence of non-vestibular schwannomatosis
	Mutation in the SMARCB1 and LZTR genes
	Schwannomas are the main type of tumour in schwannomatosis

age-related monitoring of clinical manifestations aimed at early recognition and symptomatic treatment of complications. In recent years, progress has been made in treating NF1, especially in treating PNfs, due to magnetic resonance imaging (MRI), which allows for accurate detection, assessment of tumour localisation and response to therapy [15].

The development of targeted therapies is very important for patients with multiple Nfs, giant PNfs, gliomas and peripheral nerve stem malignancies. In May 2020, the FDA approved **selumetinib**, a selective protein kinase inhibitor, MEK1 and MEK2, which is used to treat children from 2 years of age and adults with NF1 with inoperable PNfs. The mechanism of action of this medication is to inhibit the RAS pathway. In clinical trials, a reduction in the size of PNfs was observed, and no progression was observed [3, 27, 64, 65]. **Imatinib**, a tyrosine kinase inhibitor, also causes a reduction in the size of the PNf [2], but unfortunately, in a limited number of patients [15]. **Trametinib** is a MEK inhibitor used to treat inoperable low-grade gliomas and PNfs [3, 12, 43, 66-68].

Surgical excision is a treatment option for Nfs that reduces quality of life, causes pain, and impairs functioning. However, surgical removal of Nfs is associated with recurrence and induces the growth of new tumours, so

new ways of treating NFs1 are needed [12]. PNfs are treated with surgery or the medications mentioned above if they are inoperable [2, 3, 20, 43]. PNfs are formed along the trunks of peripheral nerves. Complete removal of the tumour is associated with the risk of irreversible damage to nerves and vital organs and severe blood loss due to high vascularisation, so radical surgical excision is rarely used [8, 69].

The treatment of gliomas is a complex problem. For gliomas and other tumours, surgical treatment, radiological treatment, and chemotherapy with **carboplatin, vincristine, vinblastine, irinotecan, and avastin (bevacizumab)** should be considered [12, 38, 70]. An ophthalmologist should monitor patients with NF1 and ONGs. Unfortunately, no actual treatment for ONGs can prevent or reverse visual impairment [38]. In case of seizures, brain imaging and neurological monitoring should be performed [4, 20]. ONGs are usually asymptomatic and clinically stable; surgical treatment is required only with clinically significant growth and progressive visual loss or to remove large orbital tumours in case of 3rd ventricular compression with secondary hydrocephalus. In treating gliomas, targeted therapy (**selumetinib, trametinib**) is used as an alternative to chemotherapy [3, 43, 44, 66, 67]. Numerous studies have been devoted to



Figure 1 – Patient K. 65 years old. Neurofibromas in various parts of the body.

the treatment of neuropathic pain in children and adults with NF1 [8, 71, 72].

Radiotherapy for optic-hypothalamic gliomas is used when the process is advanced, but it is not always recommended for children with NF1 due to the increased likelihood of developing secondary malignancies [42]. Newer radiation techniques, such as proton therapy and stereotactic radiosurgery, are now available [42, 67] and may become potential treatment options in the future for patients with NF1 and ONGs.

Dermatological care is used to treat skin lesions. In patients with NF1 with cutaneous Nfs that cause discomfort, surgical removal is recommended. Removal is done in various ways: benign skin lesions are removed by electrocoagulation, laser coagulation, cryo destruction, excision of the lesion, and radio wave removal [73].

Patients with NF1 should undergo regular ophthalmological, neurological, dermatological, orthopaedic, surgical, and other examinations every year. The risk of optic glioma is highest in children under 7 years of age. Since young children do not complain of vision loss, all children with NF1 should undergo ophthalmological follow-up annually [8, 15]. Children with NF1 should undergo annual orthopaedic examinations. Scoliosis is treated with exercise therapy, corsets or, in severe cases, surgery [4, 20]. The method of choice in treating formed pseudoarthrosis of the lower leg bones is osteoplasty (with auto- and allografts). MRI of the cranium and spine should be performed every 2-3 years, starting from age 10. Children with NF1 should be cared for by a qualified paediatric orthopaedist.

Patients with NF1 should undergo annual cardiovascular examinations by experienced cardiologists, echocardiography, renal artery imaging, and ECG [4, 8, 20]. Experts recommend yearly breast screening with mammography for adults with NF1 [8, 15]. Regular imaging examinations are necessary to monitor the presence of new tumours and timely referral to an oncologist with a special focus on cancer prevention [4, 20]. Genetic testing is useful for patients who do not meet the NIH diagnostic criteria and should be offered to patients with NF and all first-degree relatives. It also allows for a definitive diagnosis of NF1 [8, 19, 74].

We present our observation, a clinical case, to your attention. Patient K. was born in 1965 and is 65 years old. On 18.02.2024, she consulted a therapist at a private medical centre in Irpin with complaints of high blood pressure and weakness. She has been experiencing these complaints since December 2023. She has not

visited a doctor. She is an internally displaced person from Kherson. There is no outpatient medical record.

Diagnosis: Hypertension, 2nd degree, left ventricular hypertrophy. Risk 3. Hypertensive crisis from 12.02.2024. Acquired heart disease (aortic valve stenosis?). High myopia (OD), complicated cataracts. High degree myopia OS, immature cataract. A visually impaired person in group 2. Localised idiopathic epilepsy. Neurofibromatosis type 1.

Anamnesis of the disease: She has been ill since the age of 8 when her eyesight began to decline progressively. The visual acuity is reduced in both eyes, and the degree of myopia is 24 dptr. In recent years, vision in the right eye has been almost lost. At the age of 11-12, he had his first epileptic seizure with a preceding aura, which manifested itself in the inability to stand up and speak. The frequency of seizures was recorded with a frequency of 1 time per month. She was consulted by a neurologist and diagnosed with localised idiopathic epilepsy. Data on the extent of the epileptogenic zone of the cerebral cortex, where seizures correlated with epileptogenic lesions are initiated, are lost. Previous medical examination documents are missing due to military operations in Ukraine. She did not have any learning disabilities at school. The first skin changes appeared during pregnancy at 29 in the form of café-au-lait spots. The first Nf, the main clinical sign of the disease, was localised on the abdomen. At first, nodules were single, but over time, they began to increase in number and location, affecting new areas of the skin – arms, legs, back, and face. They were of different sizes, painless to the touch, and soft, with a maximum size of 13-15 mm. Some of them increased in size over time (**fig. 1**). During her first pregnancy, she was diagnosed with NF1. The family history was burdened, and the mother had the same skin changes among relatives of the 1-st degree of consanguinity. Genetic testing was not performed. The patient has been taking diphenhydramine 117 mg (1 tablet) per day for 20 years and 58.5 mg (1/2 tablet) per day for the last 10 years. The patient's informed consent was obtained for the publication of the photo.

Therapist (from 18.02.2024). The general condition is satisfactory. Height 150 cm, weight 45 kg. The lung limits are not changed. Breathing is vesicular. The borders of the heart are widened to the left. The heart sounds are rhythmic and muffled, with a second-tone accent over the aorta and a systolic murmur at the apex. Blood oxygen saturation is 97%. Heart rate – 96/min, blood pressure – 198/96 mm Hg. The abdomen is soft

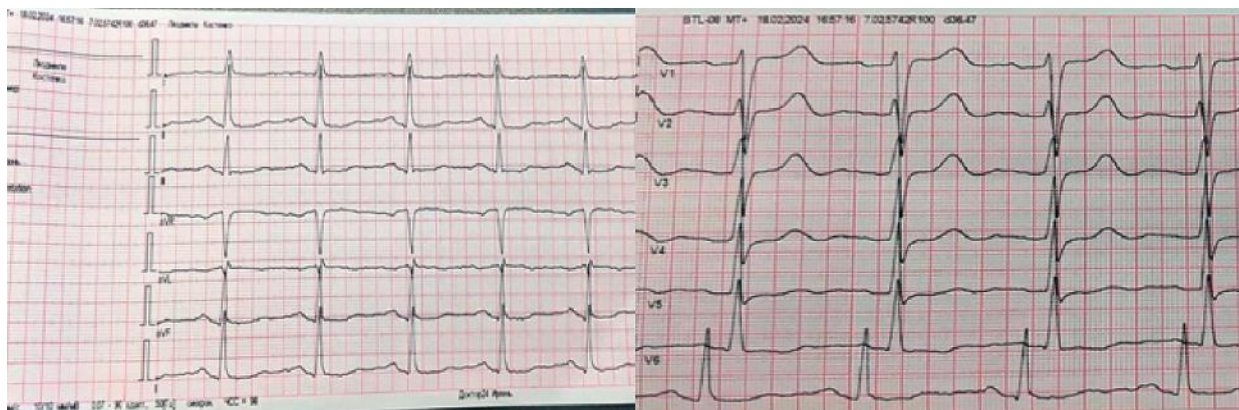


Figure 2 – Electrocardiogram of patient K, 65 years old.

on palpation, and the liver and spleen do not protrude from under the edge of the rib arch. Stools and diuresis are without abnormalities. Prescribed medications: Coprenessa tab. 8 mg/2.5 mg/1 time per day; concor 2.5 mg/1 time per day under blood pressure control. The following examination plan was proposed: clinical blood count, thyroid-stimulating hormone (TSH), glycated haemoglobin, blood glucose, renal and liver tests, general urinalysis, ECG, echocardiogram, abdominal and renal ultrasound, and thyroid ultrasound. Consultation with a cardiologist, dermatologist, neurologist/epileptologist.

Examination. Complete blood count: Er – 4.81 T/l, Hb – 133 g/l, Cl – 0.9, haematocrit – 42.6%, L – 7.08 G/l, T – 235 G/l. Neutrophils (im/n – 3%, s/n – 65%) – 68%, lymphocytes – 27%, monocytes – 3%, eosinophils – 2%. ESR – 33 mm/h. Biochemical blood tests: creatinine – 82 $\mu\text{mol/l}$ (normal – 44.0-80.0 $\mu\text{mol/l}$), urea – 11.6 mmol/l (normal – 2.76-8.07 mmol/l), uric acid – 379 $\mu\text{mol/l}$ (normal – 142.8-339.2 $\mu\text{mol/l}$), aspartate aminotransferase (AST) – 11.9 (the norm is up to 32 U/l), gamma-glutamyltransferase (GGT) – 189 U/l (the norm is 6.0-42.0 U/l), alanine aminotransferase (ALT) – 16.7 U/l (the norm is up to 33 U/l), alkaline phosphatase (ALP) – 190 U/l (the norm is 35-104 U/l), total bilirubin – 15 $\mu\text{mol/l}$ (normal 0.5-20.58 $\mu\text{mol/l}$), direct bilirubin – 1.8 $\mu\text{mol/l}$ (normal ≤ 5.0), indirect bilirubin – 13.2 $\mu\text{mol/l}$ (normal ≤ 16.2 $\mu\text{mol/l}$), total protein – 81.0 g/l (normal 66.0-87.0 g/l), glycated haemoglobin (HbA1c) – 5.14% (normal 4-5.6%). General urine analysis – within normal limits. ECG (dated 23.02.2024): Sinus tachycardia.

Deviation of the electrical axis of the heart to the left. Left ventricular hypertrophy (fig. 2).

Echocardiography (23.02.2024): body surface area 1.42 m²; aortic diameter – 2.7 cm (normal <3.7 cm); left atrial diameter (LA) – 3.8 cm (normal <4.0 cm); LA volume index – 40 (normal 22±6 ml/m²); end-diastolic diameter (EDD) – 5.27 cm (normal 3.9-5.3 cm); EDD/body surface area (BSA) index – 3.7 cm/m² (normal 2.4-3.2 cm/m²); EDD/height index – 3.5 cm/m (normal 2.5-3.2 cm/m); interventricular septal thickness – 1.12 cm (normal 0.6-1.1 cm); left ventricular posterior wall thickness – 1.18 cm (normal 0.6-1.1 cm); left ventricular mass (LVM) – 284.93 g (normal 67-162 g); LVM mass index – 200.65 g/m² (normal 43-95 g/m²); ejection fraction – 74% (normal 53-70%).

Conclusion of echocardiography: Increased echogenicity of the aortic walls. Fibrosis of the aortic valve leaflets. Thickening up to 6 mm, “friability”, moderate multisegmental prolapse of mitral valve leaflets – primary prolapse, myxomatous degeneration. Minimal aortic insufficiency. Moderate mitral insufficiency (eccentric jet). Grade 1 tricuspid insufficiency. Dilatation of the left heart. Eccentric hypertrophy of the left ventricular myocardium. Age-related changes in left ventricular diastolic function. General and local contractility of the left ventricular myocardium is satisfactory (fig. 3-5).

Therapist (from 23.02.2024). *Diagnosis:* Neurofibromatosis type 1, Hypertension 2, grade 2. Risk 3. Primary mitral valve leaflet prolapse. Myxomatous degeneration. Minimal aortic insufficiency. Moderate mitral insufficiency. Hypertrophy of the left ventricle. High myopia,

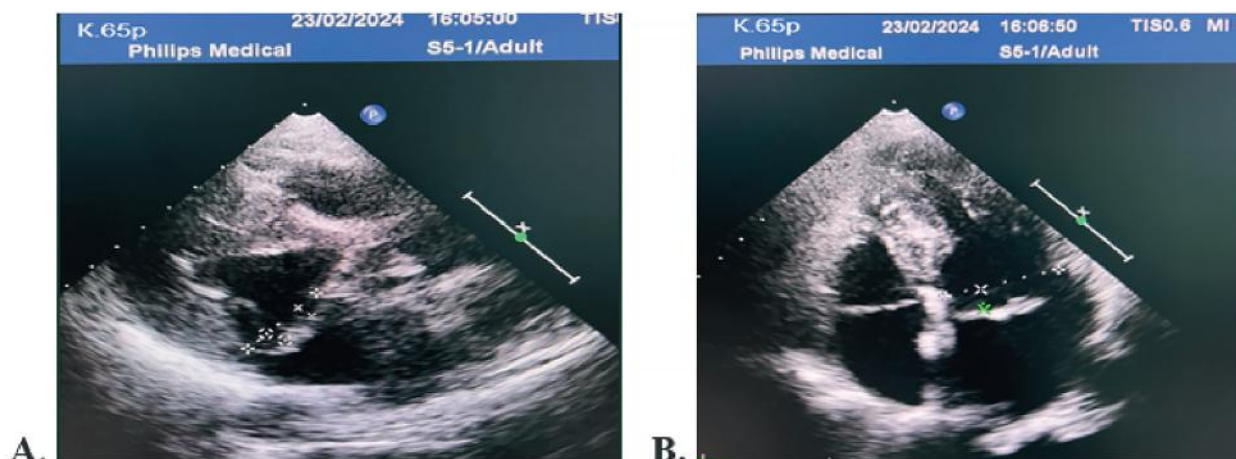


Figure 3 – Echo-CG of patient K, 65 years old: A – Prolapse of the mitral valve leaflets beyond the fibrous ring is more than 4 mm. Parasternal position along the long axis; B – Prolapse of the mitral valve leaflets beyond the fibrous ring is more than 5 mm. Apical 4-chamber apical position.

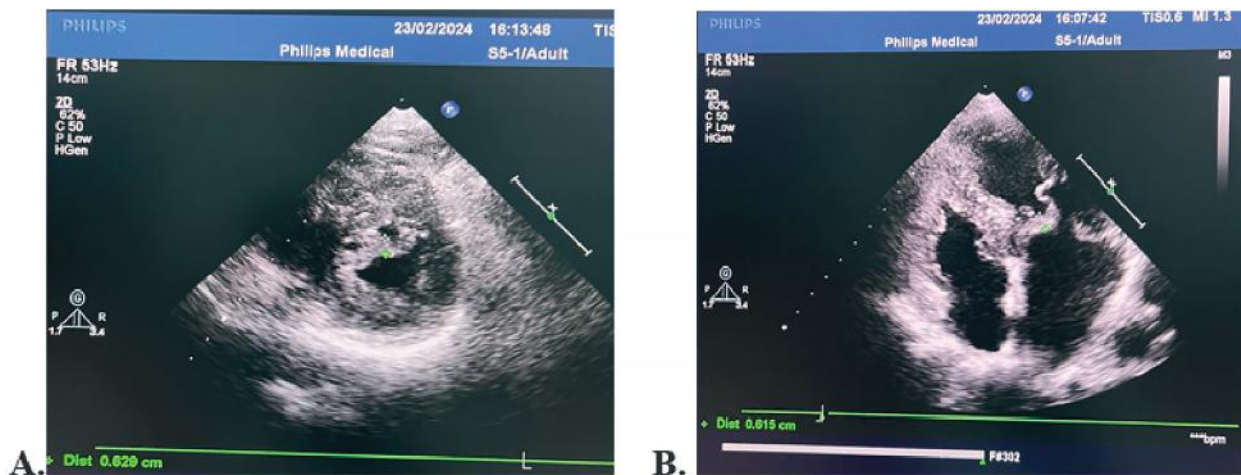


Figure 4 – Patient K. 65 years old. The thickness of the anterior mitral leaflet is 6.1 cm: A – parasternal position along the short axis at the level of the mitral valve; B – apical 4-chamber position.

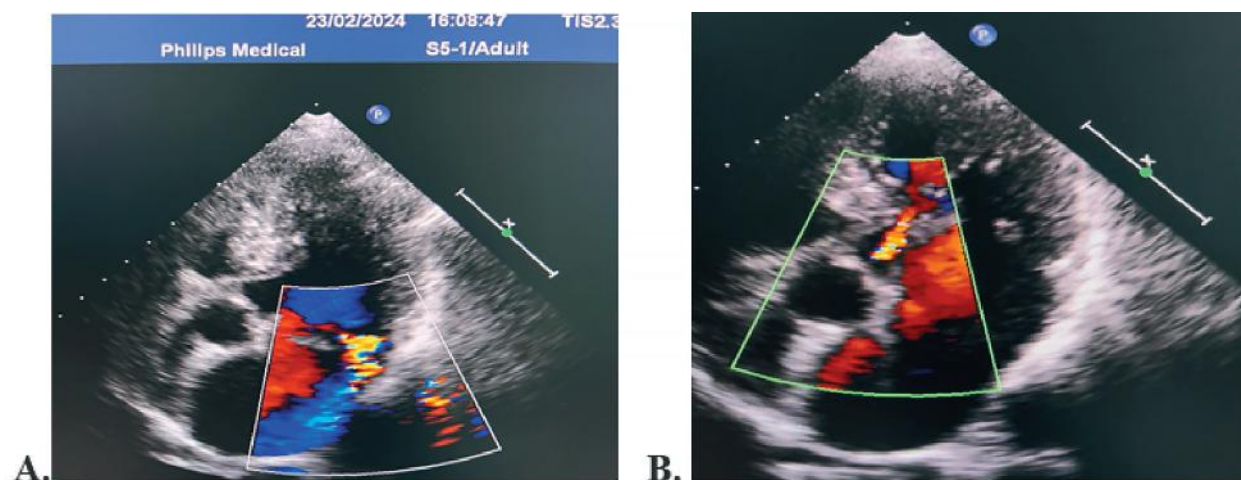


Figure 5 – Patient K. 65 years old. Insufficiency of the aortic and mitral valves: A – Moderate, grade 2 mitral valve insufficiency (eccentric jet); B – Minimal grade 1 aortic valve insufficiency.

complicated by OD cataract. High myopia, immature cataract OS. A visually impaired person in group 2. Localised idiopathic epilepsy.

The patient's condition has improved. She notes stabilisation of blood pressure, 130/80 mm Hg. Based on the examination, no indications for cardiac surgery for heart disease in the near future were found. Recommendation: Blood pressure control, further observation, and additional examination – neuroimaging of the brain using MRI, as well as examination by an ophthalmologist.

Thus, according to the examination, against the background of maternal heredity, the patient had clinical signs of NF1 type, namely, Nfs, the presence of spots on the skin of the colour «coffee with milk», severe myopia, epilepsy, and congenital heart defect.

This clinical case clearly demonstrated the complexity of the diagnostic search for complex hereditary pathology of NF1. The analysis of the onset of the disease, in our example, short stature, progression of myopia and early manifestations of epilepsy, suggests a combination of pathology as a manifestation of a single complex hereditary disease that requires a team medical approach at the stages of early diagnosis when congenital mitral valve disease was diagnosed only at the age of 65. Team thinking might have enabled the patient to prevent progressive vision loss and almost complete blindness if a timely appointment for a more detailed examination

using head MRI and in-depth ophthalmological and neurological diagnostic search had been suggested. This clinical case demonstrated the importance of the NF1 coordinator's role as the main specialist in overseeing the patient's diagnostic route, which unfortunately does not exist in many clinical facilities.

Conclusions.

Neurofibromatosis is a serious problem in modern medicine. The availability of clear and understandable diagnostic criteria, the collaboration of doctors of different specialities, the creation of a multidisciplinary team, and the involvement of an expert coordinator in the diagnostic search process to refer patients for additional examinations and specialists are necessary for timely diagnosis, treatment, and prevention of complications. The expert coordinator of this rare disease should be a paediatrician, therapist, or family doctor, who should have in-depth knowledge of the clinical signs of NF and conduct a thorough differential diagnosis.

Prospects for further research.

Given that NF is a diagnostically complex hereditary pathology involving numerous organs and systems and associated with an increased risk of developing malignant tumours, further in-depth study of this problem, optimisation of the diagnostic algorithm, differential diagnosis, and individual approaches to treatment are planned. The search for new methods of treating NF and more effective pathogenetic medications continues.

РОЛЬ МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОГО ПІДХОДУ НА ШЛЯХУ ДО ДІАГНОЗУ НЕЙРОФІБРОМАТОЗУ 1 ТИПУ В ПОЄДНАННІ З ВРОДЖЕНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ СЕРЦЯ¹Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л.Шупика (м. Київ, Україна)²Донецький національний медичний університет (м. Кропивницький, Україна)³Ірпінська центральна міська лікарня (м. Ірпін, Україна)

konyshevskaya63@gmail.com

Нейрофіброматоз типу 1 – це складне спадкове захворювання, яке є викликом для клініциста будь-якої спеціальності. Вражаючи чисельні системи органів, це захворювання має велику схильність до розвитку пухлин, в першу чергу пошкоджує периферичну та центральну нервову систему та потребує певних знань і постійного діагностичного моніторингу. Ускладнення нейрофіброматозу 1 типу дуже суттєво можуть відрізнятися між людьми, навіть у межах однієї родини. Ген нейрофіброматозу NF1 демонструє один із найвищих показників мутації, в літературі описано понад 3700 різних патогенних варіантів мутацій, що потребує ретельної диференційної діагностики. Клінічні прояви захворювання можуть бути дуже варіабельними від виключно шкірного ураження до ураження різних органів, що робить розвиток захворювання непередбачуваним, а його прогноз незрозумілим та невизначеним. За останні роки розуміння цього захворювання значно покращилося в результаті створення спеціальних діагностичних центрів і центрів спостереження. Але й досі залишається проблема однобічного погляду на пацієнта з нейрофіброматозом. Офтальмологу, неврологу, дерматологу, кардіологу, онкологу та іншим спеціалістам важко наодинці аналізувати різноманітну клінічну картину таких пацієнтів від народження впродовж всього життя, тому саме роль міждисциплінарного підходу з наявністю експерта координатора нейрофіброматозу є вкрай важливою для своєчасного скерування пацієнта на додаткове діагностичне обстеження та своєчасне лікування та попередження ускладнень, що є запорукою покращення загальної якості життя.

Ключові слова: нейрофіброматоз, патологія серця, клініка, діагностика, міждисциплінарна група.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Мультимодальна діагностика патології грудних залоз», номер державної реєстрації 0124U001961.

Вступ.

Нейрофіброматоз (НФ) є складною мультисиндромною спадковою патологією, має значну клінічну варіабельність, непередбачувану еволюцію, вікову залежність та невизначений прогноз, що робить це захворювання важким на етапі ранньої діагностики [1]. Несвоєчасність в постановці точного діагнозу, пізній початок терапії призводить до важких ускладнень і навіть смерті пацієнтів.

Мета дослідження.

Проаналізувати сучасний стан проблеми нейрофіброматозу, поглиблене дослідження цієї проблеми, знання алгоритму своєчасної діагностики, диференційної діагностики та індивідуального підходу до лікування.

Об'єкт і методи дослідження.

Наведено аналіз даних щодо нейрофіброматозу, опублікованих у відкритому друку, в електронному вигляді на офіційних сайтах медичних видань, що рецензуються, за останніх 10 років.

Основна частина.

Визначення. Нейрофіброматоз (МКБ 10 – Q85.0) – це складна мультисиндромна нейрошкірна спадкова патологія з аутосомно-домінантним типом успадкування, яка характеризується появою плям кавового кольору на шкірі, множинними пухлинами центральної або периферичної нервової систем, з ризиком злоякісної трансформації та іншими різноманітними порушеннями шкіри, нервової системи, кісток, ен-

докринних органів і кровоносних судин, які можуть різко знизити якість життя пацієнта [1, 2].

Історія. НФ вперше було описано німецьким патологом Фрідріхом Даніелем фон Реклінгхаузенем [3, 4]. В 1882 році в роботі “Про множинні фіброми шкіри та їх зв'язок з множинними невромами”, Ф. Реклінгхаузен охарактеризував пухлини, як нейрофіброми (НФ), що складаються з інтенсивного змішування нервових клітин і фіброзної тканини. Після цього захворювання стало називатися як хвороба фон Реклінгхаузена.

Класифікація. На сьогодні НФ включає 3 нозології: НФ тип 1 (НФ1 – 96%), НФ тип 2 (НФ2 – 3%) і шванноматоз (менше 1%). Кожен варіант має свій патогенез і різну генетичну природу. Периферичний НФ1 пов'язаний із мутаціями в гені NF1 [4-9]. Центральний НФ2 пов'язаний з мутаціями в гені NF2, а шванноматоз – з мутаціями в генах SMARCB1 та LZTR [8, 10-12]. Три нозологічні варіанти НФ розрізняються за спектром клінічних проявів, віком маніфестації, тяжкістю перебігу та прогнозом [4, 8, 11-12]. Загальним клінічним проявом НФ є формування множинних пухлин у тканинах нейроектодермального походження. Пухлини виходять із оболонок нервів, що включають периневральну і фібробластичну диференціювання клітин при НФ, і шванівське клітинне диференціювання при шванномі. Характерною пухлиною при НФ1 є НФ, тоді як шванноми є основним типом пухлини при НФ2 і шванноматозі [10-13].

Патогенез. Генетична схильність. Хвороба НФ1 обумовлена мутацією гену NF1. Генетичний дефект розташований у 17-й хромосомі (17q11.2). Ген NF1 кодує синтез великого білка – нейрофібрину 1. При його пошкодженні спостерігається усунення

рівноваги зростання клітин у бік проліферації [5-9]. Білок-супресор пухлини нейрофібромін діє як негативний регулятор сигнальних шляхів Ras/MAPK (мітоген-активована протеїнкіназа) та PI3K (фосфоінозитид-3-кіназа)/mTOR. Передача сигналів, залежна від циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ), нейрофібромін є регулятором аденілатциклази, яка генерує цАМФ. Ген NF1 забезпечує динамічний контроль клітинного росту, є одним з основних генів-супресорів пухлинного росту, насамперед, для тканин нейроектодермального походження, проліферація яких визначається системою Ras-протеїнів [3-6, 8, 9, 14].

Зміщення рівноваги росту клітин у бік проліферації відбувається при пошкодженні гена NF1 в одній з хромосом 17-ї пари, коли 50% нейрофіброміну, що синтезується, стає дефектним. У той же час ген NF1, що залишається неушкодженим алельним (в парній 17-й хромосомі), забезпечує синтез 50% нормального нейрофіброміну і вираженість клінічних проявів НФ визначається станом загального протипухлинного імунітету організму і може відрізнятися в широкому діапазоні, але при цьому виникають доброякісні пухлини. Що стосується втрати нормального алельного гена NF1 (спонтанна мутація), тобто при втраті клітиною гетерозиготності, у зв'язку з грубим порушенням процесу інактивації Ras-протеїнів починається бурхливий неконтрольований ріст клітини, виникає злоякісна пухлина, частіше мієлоїдного ряду, або злоякісна пухлина оболонки периферичного нерва [3, 8, 15].

Дана патологія характеризується повною пенетрантністю та високою частотою мутацій [6, 8, 15-16]. У 30-50% пацієнтів з НФ1 спостерігаються нові мутації [5, 7-9]. Хоча НФ1 є аутосомно-домінантним генетичним захворюванням, приблизно в 50% він не має сімейного анамнезу, а виникає в результаті спорадичних мутацій у гені NF1. Ген NF1 є одним із найбільших генів людини, у якому відбувається безліч мутацій [5-9], при цьому грубі мутації всього гена NF1 становлять 3%, точкові мутації – 97% [7-8]. Але кожна дитина людини з НФ1 має 50% шансів успадкувати варіант, що викликає захворювання. НФ1 має повну 100% пенетрантність, що означає, що кожен пацієнт з патогенною мутацією матиме ознаки захворювання. Таким чином, у дитини, яка успадковує патогенний варіант геному NF1, очікується розвиток ознак НФ1, але ознаки можуть бути значно більш або менш вираженими у хворої дитини, ніж у її ураженого батька [5, 8, 17].

Хвороба НФ2 генетично обумовлена мутацією гена нейрофіброміну-2 на 22-й хромосомі [4, 10-11].

Епідеміологія. Більшість епідеміологічних досліджень повідомляють про поширеність НФ1 у межах від 1/2000 до 1/6000 [5, 6, 15, 18]. Поширеність НФ2 – 1 на 25000 [10, 11]. Загальна кількість хворих на НФ у світі наближається до 1 мільйону. Однаково часто НФ зустрічається у чоловіків і у жінок. НФ1 є одним з найбільш поширених генетичних захворювань з пухлинним синдромом [12, 15].

Клініка. Критерії діагностики. Диференційна діагностика. Початкові діагностичні критерії для НФ1 та НФ2 сформульовані та затверджені у 1987 році на Конференції Національного інституту здоров'я США (National Institutes of Health, NIH). З того часу розширилися знання про генетичні порушення та гени, що

викликають НФ1 і НФ2 [4, 5, 8, 11, 15, 19], тому діагностичні критерії для НФ1 були переглянуті і рекомендовані у 2020 році [17, 19]. Критерії Manchester (1992) використовувалися для постановки діагнозу НФ2 [10, 11], оновленні (2022) діагностичні критерії засновані як на фізичному огляді, так і генетичних тестах [4, 10]. Нещодавно описаний 3 тип НФ – шванноматоз [10, 11].

Аналіз фізичного огляду та оцінка сімейного анамнезу пацієнта в більшості дозволяють визначитися в діагнозі. Більшість пацієнтів (95-97%) з НФ1 відповідають критеріям NIH вже у віці 8-9 років, число клінічних критеріїв для встановлення діагнозу НФ1 в 100% досягається у віці 20 років. У ряду пацієнтів діагноз встановлюється пізно у зв'язку з розвитком клінічних проявів хвороби у дорослому віці [8, 15, 19].

Клініка. Клінічні прояви захворювання численні і різноманітні, уражаються майже усі органи і системи, але їх появлення залежить від віку дитини чи дорослого [4, 12, 15, 19, 20].

Шкірні прояви:

1. Патогномічні плями café-au-lait (CALM), розмір яких варіює від 5 мм до 15 мм (можуть бути від 2 мм до понад 20 мм), залежать від статевого дозрівання. CALM виявляються у 99%, не мають схильності до малігнізації та не потребують медикаментозного лікування [13, 15, 18, 21-24].

2. Веснянки під пахвами або в паху – симптом Кроува (Crowe) – дифузна пігментація пахвових областей, великих складок, у 85% хворих [8, 15, 19].

3. Іншими більш рідкісними шкірними змінами, що реєструються при НФ1, є ювенільні ксантогранульоми (37%). Це доброякісні дрібні, безболісні воскоподібні жовтуваті вузлики, що найчастіше локалізуються в ділянці волосистої частини голови, тулуба. Вони зазвичай присутні у дітей з НФ1 до 2 років, спонтанно зникають у віці до 5 років [8, 25]. У пацієнтів з НФ1 та множинними ксантогранулемами у 20–30 разів вищий ризик розвитку ювенільного мієломоноцитарного лейкозу, деякі автори вказують, що ризик більше ніж в 100 разів [8, 26].

Пухлинні прояви: Пухлини оболонки периферичних нервів.

1. Шкірні нейрофіброми (Нф) – це доброякісні пухлини периферичної нервової оболонки, з самообмеженим ростом, зазвичай локалізуються в черевній, параспинальній області, кінцівках, голові, шиї та найчастіше менші за 2 см у діаметрі. Поява Нф рідко реєструється у дітей до 7 років, у 44% вони виникають в пізньому пубертаті та до 19 років, у 85% – у віці 20-29 років. Їх можна розділити на 4 типи: шкірні, підшкірні, вузлові або дифузні плексиформні [15, 19, 21-24].

2. Плексиформні нейрофіброми (ПНф) зустрічаються у 30-60% пацієнтів [4, 8, 27]. Прогресування ПНф є непередбачуваним, і хоча деякі з них залишаються в стані спокою, їх зростання може відбуватися в будь-якому віці [1, 8, 13]. Дана пухлина є нетиповим гістологічним варіантом Нф, характеризується великими розмірами та дифузним зростанням з залученням нервових вузлів, сплечень і гілок, часто виходячи за межі епіневрію в навколишні тканини. ПНф можуть мати будь-яку локалізацію, за винятком головного та спинного мозку. При локалізації в порожнинах пухлину часто не вдається виявити при клінічному огляді [8, 28]. Розмір та локалізація пухлини

визначають тяжкість клінічних проявів [1]. Пухлини великого розміру можуть призводити до потовщення та деформації нерву, розвитку вираженого больового синдрому, обмеження рухливості, втрати зору та слуху. Також дані пухлини можуть надавати компресійний вплив на прилеглі органи, порушуючи їхню нормальну функцію [8, 29]. Тільки в 15% ПНФ може бути радикально хірургічно видалена, але ПНФ часто рецидивують. Більшість ПНФ є доброякісними, проте дані новоутворення можуть трансформуватися у злоякісні пухлини оболонки периферійних нервів (10%) та мають поганий прогноз [4, 15, 20, 30-34]. Пацієнти з НФ1, особливо ті, у кого плексиформні або глибокі вузлові Нф у великій кількості або великого розміру, схильні до ризику розвитку злоякісних пухлин оболонок периферичних нервів (8-13%), які, як правило, виникають у молодшому віці і мають гірший прогноз [8].

Пухлини центральної нервової системи. У пацієнтів з НФ1 можливе виникнення гліом різної локалізації. Кількість випадків гліом низького ступеня злоякісності при НФ1 варіює від 5 до 20%, в залежності від локалізації (зорові шляхи, гіпоталамус, задня черепна ямка, стовбур головного мозку та інші) і реєструються в різному віці [8, 21, 35, 36].

1. Найпоширенішою пухлиною мозку, що вражає дітей з НФ1, є гліоми зорового шляху (ГЗШ), які спостерігаються у 15-20% хворих із НФ1, зазвичай з'являються в ранньому дитинстві, до 7 років [4, 19, 37, 38]. Найчастіше, приблизно дві третини, це пілоцитарні астроцити, які майже завжди залишаються повністю доброякісними, але можуть призвести до сліпоти або інших симптомів, пов'язаних із розташуванням пухлини [8, 39, 40]. ГЗШ можуть викликати швидку появу екзофтальму, у поєднанні з помірною або вираженою втратою зору в ураженому оці, але можуть довго бути безсимптомними [15, 31, 32, 41]. ГЗШ при НФ1 часто стабільні протягом багатьох років або прогресують дуже повільно, регресують спонтанно, їх поширеність знижується приблизно з 20% у маленьких дітей до 5% у людей похилого віку [8].

2. Близько 80% гліом поражають зорові шляхи, а близько 20% – стовбур мозку [4, 8, 34, 42, 43]. Гліома стовбуру (ГС) – друга пухлина мозку, що найчастіше зустрічається у пацієнтів із НФ1. Гліома має низький ризик злоякісності, але часто є рефрактерною на лікування, рецидивує, має прогресивний зріст [43, 44]. Подібно до ГЗШ, ці пухлини зазвичай є пілоцитарними астроцитами. Пацієнти скаржаться на головний біль, нудоту, блювання, нейропатії та атаксію. Ці пухлини можуть викликати обструктивну гідроцефалію, що вимагає установки вентрикуло-перитонеального шунту або ендоскопічної вентрикулостомії [15, 43].

Інші типи злоякісних пухлин, асоційовані з НФ1. НФ1 асоціюється з підвищеним ризиком розвитку злоякісних пухлин, ймовірність розвитку злоякісної пухлини у пацієнта з НФ1 у 4-5 рази вища, а тривалість життя на 10-15 років коротша, ніж у загальній популяції. Злоякісні пухлини є основною причиною смерті при НФ1 [6, 8, 15, 45, 46]. Найчастішими злоякісними пухлинами при НФ1 є лімпроліферативні захворювання, рак молочної залози, рабдіоміосаркома, феохромоцитома, гастроінтестинальні стромальні пухлини [8, 44, 47-50]. Стромальні пухлини шлунково-кишкового тракту (саркоми), можуть локалізува-

тися в будь-якій частині травної системи, зазвичай виникають у більш ранньому віці. Найбільш поширеними симптомами є біль у животі, кишкова непрохідність, кровотеча та перфорація кишечника [8, 51]. Порівняно із загальною популяцією, у пацієнтів з НФ1 у 2-3 рази більше шансів захворіти на рак стравоходу, шлунка, товстої кишки та легень; у 3-7 разів більше шансів на розвиток раку печінки, щитовидної залози, яєчників, молочної залози, злоякісної меланоми, неходжкінської лімфоми та хронічного мієлоїдного лейкозу; у 15 разів частіше розвиваються пухлини тонкої кишки, в 20 разів частіше розвивається рак кісток, ризик розвитку нейрогенних злоякісних утворень вищий у 2000 разів [6, 15, 52].

Офтальмологічні прояви. Вузлики Ліша – пігментовані гамартоми райдужної оболонки, розвиваються в підлітковому віці. Після статевого дозрівання вони присутні майже у всіх пацієнтів з НФ1. Ці ураження не викликають порушень зору [3, 4, 8, 21, 41]. Вроджена та набута глаукома, вроджений птоз і Нф, які вражають повіку, є офтальмологічними ускладненнями НФ1 [8, 15].

Неврологічні прояви. Епілепсія, гіпертензійно-гідроцефальний синдром, інтелектуальні порушення, головні болі, нейропатичні болі. Епілепсія рідка у пацієнтів з НФ1 (4-13%). Судоми, як правило, добре контролюються протиепілептичними препаратами. Але майже 30% епілепсія у хворих з НФ1 не піддається лікуванню протисудомними препаратами, що може асоціюватися з тяжкою розумовою відсталістю. Приблизно 50% пацієнтів з НФ1 мають когнітивні порушення [8, 15].

Серцево-судинні прояви. Серцево-судинні прояви НФ1 складають 15-27% та можуть включати вторинну артеріальну гіпертензію внаслідок стенозу ниркової артерії, або легеневої гіпертензії, рідше феохромоцитому, вроджені вади серця (ВВС, найчастіше стеноз легеневого клапана та аномалії мітрального клапана, та рідше інші ВВС – дефекти міжшлуночкової та міжпередсердної перегородок, коарктація аорти), клапанні патології (недостатність аортального, мітрального клапанів), первинний пролапс мітрального клапана, кардіоміопатії (гіпертрофічна кардіоміопатія), артеріосклероз і аневризми, стеноз очних артерій, розвинення інфаркту або інсульту навіть у дітей [1, 5, 15, 22, 23, 53]. На артеріальну гіпертензію страждають 15-20% хворих з НФ1 [8]. Частота ВВС у пацієнтів з НФ1 у 10 разів вища, ніж у загальній популяції [8, 15, 23]. ВВС є частими серед осіб із делеціями цілого гена NF1 [5, 8]. Також можуть виникати внутрішньосерцеві Нф. Таким чином, серцево-судинні захворювання у пацієнтів з НФ1 можуть ускладнювати перебіг хвороби, бути причиною передчасної смерті, тому вимагають ранньої діагностики кардіологом [8, 15, 53, 54].

Захворювання легень. Дифузне захворювання легень зустрічається у 10-20% дорослих з НФ1, характеризується кістозним змінами верхньої частки легень та базиллярними інтерстиціальними ураженнями [8, 55].

Ортопедичні прояви. Характерне різноманітне ураження кісткової тканини, широкий спектр скелетних проявів, що сприяє деформації, болю та дисфункції [1, 8, 21, 56]. До них відносять клиноподібну дисплазію, сколіоз, деформацію грудної клітини (кі-

леподібна, воронкоподібна), псевдоартрози (ложні суглоби), підвищений ризик переломів, остеопороз. Кіфоз, низький зріст мають 50% пацієнтів. Сколіоз є поширеним проявом у пацієнтів з НФ1 (10-28%), пов'язаний з дисплазією хребців, яка виявляється у 70% пацієнтів [8, 15, 19, 57]. Дисплазія клиновидного крила є відмінною рисою НФ1 (1-7%), може стати причиною пульсуючого екзофтальму без втрати зору [8, 15, 19].

Ендокринні порушення найчастіше проявляються у вигляді затримки чи передчасного статевого дозрівання [8, 58]. Також цікавим є факт гормонального впливу на Нф. У клітинах Нф були знайдені різні рецептори чутливі до стероїдних гормонів (рецептори для естрогенів, прогестерону, гормону росту та андрогенів), що потенційно пояснює їх ріст і розвиток у період статевого дозрівання або під час вагітності. Вагітність може спричинити збільшення об'єму як шкірних, так і підшкірних Нф [15, 59].

Слід наголосити, що зазначені клінічні ознаки НФ1 можуть зустрічатися в будь-якому поєднанні, але жоден з них сам по собі не є достатнім для діагностики [17]. Для постановки діагнозу НФ1 треба дотримуватися діагностичних критеріїв [4, 8, 17, 19, 20] (табл. 1).

Перегляд діагностичних критеріїв наразі є гарячою темою в спільноті НФ1, оскільки доведено, що ці критерії не можливо використати для встановлення діагнозу в ранньому віці. Лише 50% дітей із спорядичним НФ1 віком до 2 років відповідають лише одному критерію, що затримує діагностику [15, 19, 60, 61].

Нещодавно рядом авторів було запропоновано додати до списку діагностичних критеріїв патогенну мутацію в гені NF1. Але негативний результат молекулярного тестування на мутацію гена NF1 не виключає діагноз НФ1 [8, 19]. Відомо ряд захворювань, які мають подібні численні плями CALM, які можуть бути ознакою інших синдромів, що потребує ретельної диференційної діагностики. До таких синдромів належать синдроми Легіуса, Нунана, Уотсона та інші [15, 19, 23, 62, 63]. Також треба проводити диференційну діагностику різних типів Нф (табл. 2).

Відмінною рисою НФ2 є розвиток двосторонніх шванном вестибулярного нерва, які зазвичай характеризуються втратою слуху, звоном у вухах, порушенням рівноваги, запамороченням. Нудота, блювання або головокружіння спостерігаються на пізніх стадіях захворювання. Черепні менінгіоми та пухлина хребта можуть розвинути задовго до появи

двосторонніх шванн вестибулярного нерва. Також при НФ2 розвиваються шванноми інших черепних, спинномозкових та периферичних нервів, внутрішньочерепні (включаючи менінгіоми зорового нерву) і внутрішньоспінальні менінгіоми, а також ряд злоякісних новоутворень центральної нервової системи низького ступеня злоякісності (епендімоми та гліоми) [10-12].

Лікування. Питання щодо лікування хворих з Нф є складним, бо немає можливості причинно лікувати це захворювання, тому лікування є переважно **симптоматичне або хірургічне** [3, 4, 12, 20]. Не існує єдиного метода лікування [21]. Основою лікування Нф є довгострокове лікування з віковим моніторингом клінічних проявів, спрямованим на раннє розпізнавання та симптоматичне лікування ускладнень. За останні роки відбувся прогрес у лікуванні НФ1, особливо в лікуванні ПНф, завдяки магнітно-резонансній томографії (МРТ), що дозволяє точно виявити, оцінити локалізацію пухлини і відповідь її на терапію [15].

Розробка таргетної терапії має величезне значення для пацієнтів з множинними Нф, гігантськими ПНф, гліомами та злоякісними пухлинами периферичних нервових стовбурів. У травні 2020 року FDA схвалило **селуметиніб**, селективний інгібітор протекінази, MEK1 и MEK2, який використовується для лікування дітей від 2х років і дорослих з НФ1 з неоперабельними ПНф. Механізм дії цього препарату полягає в інгібуванні шляху RAS. У клінічних випробуваннях спостерігалось зменшення розміру ПНф, не спостерігалось прогресування [3, 27, 64, 65]. Інгібітором тирозинкінази є **імаїніб**, також спричиняє зменшення розміру ПНф [2], але на жаль, у обмеженої кількості пацієнтів [15]. **Траметиніб** є інгібітором MEK, використовується для лікування неоперабельних низькодиференційованих гліом та ПНф [3, 12, 43, 66-68].

Хірургічне висічення є варіантом лікування для Нф, які знижують якість життя, викликають біль та порушують функціонування. Але хірургічне видалення Нф пов'язане з рецидивами та індукує зростання нових пухлин, тому необхідний пошук нових способів лікування НФ1 [12]. ПНф лікують хірургічним шляхом або вищезгаданими препаратами, якщо ПНф є неоперабельними [2, 3, 20, 43]. ПНф формуються вздовж стовбурів периферичних нервів, повне видалення пухлини пов'язане з ризиком незворотного пошкодження нервів і життєве важливих органів, вираженою крововтратою через високу васкуляризацію, тому радикальне хірургічне висічення застосовують рідко [8, 69].

Таблиця 1 – Критерії діагностики НФ1 [4, 8, 17, 19, 20]

А. Без сімейного анамнезу	
Необхідна наявність не менше двох критеріїв НФ1:	
Наявність ≥ 6 плям на шкірі кольору «кава з молоком» ($\geq 0,5$ см у дітей або $\geq 1,5$ см у дорослих)	
Наявність ≥ 2 шкірних/внутрішньошкірних нейрофібром або одна плексиформна нейрофіброма	
Веснянки під пахвами або в паху	
Гліома зорового нерва (хіазми зорового тракту)	
Наявність ≥ 2 вузликів Ліша (пігментовані гамартоми райдужної оболонки ока)	
Виражені кісткові аномалії у вигляді дисплазії клиноподібної кістки, витончення кортикального шару довгих кісток з псевдоартрозом або без	
Гетерозиготний патогенний варіант у гені NF1	
В. За наявності сімейного анамнезу: достатньо 1 критерію	

Таблиця 2 – Диференційна діагностика типів НФ [12]

I	Нейрофіброматоз 1-го типу
	Наявність нейрофіброматозу 1-го типу у родича 1-го ступеня спорідненості (батька, брата, сестри чи нащадка)
	Наявність ≥ 6 плям кольору «кава з молоком» діаметром >5 мм у осіб до статевого дозрівання та діаметром >15 мм у дорослих
	Наявність ≥ 2 нейрофібром будь-якого типу або 1 плексиформної нейрофіброми
	Наявність ≥ 2 вузликів Ліша (пігментовані гамартоми райдужної оболонки ока)
	Веснянки під пахвами або в паху
	Гліома зорового нерва
	Виражені кісткові аномалії у вигляді дисплазії клиноподібної кістки, витончення кортикального шару довгих кісток з псевдоартрозом або без такого
	Гетерозиготний патогенний варіант у гені NF
	Характерною пухлиною при НФ1 є нейрофіброми
II	Нейрофіброматоз 2-го типу
	Двосторонні вестибулярні шванноми (ВШ) або наявність нейрофіброматозу 2-го типу у родича 1-го ступеня спорідненості (батька, брата, сестри чи нащадка)
	Односторонні ВШ та вік <30 років або 2 з наступних патологій: менінгіома, гліома, шваннома, ювенільне помутніння заднього кришталика/ювенільна кортикальна катаракта
	Односторонні вестибулярні шванноми або дві з таких патологій: менінгіома, гліома, нейрофіброма, шваннома; задні субкапсулярні лінзовідні помутніння
	Мутація гена NF2
	Шванноми є основним типом пухлини при НФ2 типу
III	Шванноматоз
	Вік >30 років
	Наявність ≥ 2 шванном, які не є інтрадермальними, з яких принаймні 1 гістологічно підтверджено
	Вестибулярні шванноми на магнітно-резонансній томографії (МРТ) високої роздільної здатності
	Відсутність конституційної мутації NF2
	Можливі (імовірні) ознаки: вік <30 ; наявність 2 недермальних шван, з яких принаймні 1 гістологічно підтверджена, відсутність ознак ЗШ на МРТ високого дозволу; відсутність конституційної мутації NF2, або вік >45 ; наявність ≥ 2 недермальних шванном, з яких принаймні 1 гістологічно підтверджено, рентгенологічні ознаки невестибулярного шванноматозу
	Мутація в генах SMARCB1 та LZTR
	Шванноми є основним типом пухлини при шванноматозі

Складною проблемою є лікування гліом. Для гліом та інших пухлин слід розглянути хірургічне лікування, радіологічне лікування, хіміотерапію **карбоплатиномом, вінкрістином, вінбластином, іринотеканом і авастинном (бевацизумабом)** [12, 38, 70]. Хворі на НФ1 з ГЗШ повинні бути під наглядом офтальмолога. На жаль, не існує фактичного лікування ГЗШ, яке б запобігло або повернуло порушений зір [38]. У разі розвитку судом слід проводити візуалізацію мозку і контроль невролога [4, 20]. ГЗШ зазвичай безсимптомні та клінічно стабільні, хірургічне лікування необхідне лише з клінічно значущим ростом і прогресуючою втратою зору, або для видалення великих орбітальних пухлин, при компресії 3-го шлуночка з вторинною гідроцефалією. В лікуванні гліом використовують таргетну терапію (**селуметиніб, траметиніб**), яка є альтернативою хіміотерапії [3, 43, 44, 66, 67]. Численні роботи присвячені лікуванню нейропатичного болю у дітей та дорослих з НФ1 [8, 71, 72].

Променева терапія при оптико-гіпоталамічних гліомах використовується при прогресуванні процесу, але не завжди рекомендована дітям з НФ1 через підвищену ймовірність розвитку вторинних злоякісних пухлин [42]. На сьогодні існують новіші методи опромінення, такі як протонна терапія та стереотаксична радіохірургія [42, 67], які можуть стати потенційними

варіантами лікування у майбутньому пацієнтів з НФ1 і ГЗШ.

Для лікування шкірних уражень застосовується дерматологічна допомога. Пацієнтам з НФ1 із шкірними НФ, які доставляють пацієнту дискомфорт, рекомендується хірургічне видалення. Видалення проводиться різними способами: видалення доброякісних новоутворень шкіри методом електрокоагуляції, лазерної коагуляції, кріодеструкції, висіченням новоутворення, видалення радіохвильовим методом [73].

Пацієнти з НФ1 повинні щорічно проходити регулярні офтальмологічні, неврологічні, дерматологічні, ортопедичні, хірургічні, та інші обстеження. Ризик наявності гліоми зорового нерву найбільший у дітей до 7 років. Оскільки діти раннього віку не скаржаться на втрату зору, усі діти з НФ1 повинні проходити офтальмологічне спостереження щороку [8, 15]. Діти з НФ1 мають проходити щорічні ортопедичні огляди. В лікуванні сколіозу використовують ЛФК, корсети або, у тяжких випадках, хірургічне втручання [4, 20]. Методом вибору, при лікуванні псевдоартрозів кісток гомілки, що сформувалися, є остеопластика (ауто- і алотрансплантатами). МРТ черепа та хребта слід проводити кожні 2-3 роки, починаючи з 10-річного віку.



Рисунок 1 – Пацієнтка К. 65 років. Нейрофіброми різних ділянок тіла.

За дітьми з НФ1 повинен бути догляд кваліфікованого дитячого ортопеда.

Пацієнти з НФ1 повинні проходити щорічно обстеження серцево-судинної системи у досвідчених кардіологів, слід пройти ЕхоКГ та візуалізацію ниркових артерій, ЕКГ [4, 8, 20]. Експерти рекомендують дорослим з НФ1 щорічний скринінг грудей із застосуванням маммографії [8, 15]. Регулярні візуалізуючі обстеження необхідні для контролю наявності нових пухлин і своєчасного звернення до онколога з особливим акцентом на протиракову профілактику [4, 20]. Генетичне тестування є корисним для пацієнтів, які не відповідають діагностичним критеріям NIH, його слід пропонувати пацієнтам з НФ та всім родичам першого ступеня, воно дозволяє поставити остаточний діагноз НФ1 [8, 19, 74].

До вашої уваги надаємо власне спостереження, клінічний випадок. Пацієнтка К. 1965 р.н, 65 років. 18.02.2024 звернулася до терапевта приватного медичного центру м. Ірпінь зі скаргами на високий артеріальний тиск, слабкість. Зазначені скарги відмічає з грудня 2023 р. До лікарів не зверталася, є внутрішньо переміщеною особою з Херсона. Амбулаторна медична карта відсутня.

Діагноз: Гіпертонічна хвороба 2 ст., 2 ст., Гіпертрофія лівого шлуночка. Ризик 3. Гіпертонічний криз від 12.02.2024. Набута вада серця (стеноз аортального клапана?). Короткозорість високого ступеню OD, ускладнена катаракта. Короткозорість високого ступеню OS, незріла катаракта. Інвалід 2 групи по зору. Локалізована ідіопатична епілепсія. Нейрофіброматоз 1 тип.

Анамнез захворювання: Хворою рахує себе з 8 років, коли почав прогресивно падати зір. Гострота зору знижена на обох очах, ступінь короткозорості складає 24 дптр. За останні роки на праве око зір майже втрачений. У віці 11-12 років стався перший напад епілепсії з попередньою аурую, яка проявлялася неможливістю встати на ноги та говорити. Періодичність нападів реєструвалася з частотою 1 раз на місяць. Була проконсультована невропатологом, виставлено діагноз локалізована ідіопатична епілепсія. Данні щодо ступеня епілептогенної зони кори головного мозку, де ініціюються напади, які корелюють з епілептогенним ураженням, втрачено. Попередні документи щодо медичного обстеження відсутні через військові дії на території України. В школі відставань в навчанні не визначала. Перші зміни шкірних покривів з'явилися під час вагітності у 29 років у вигляді

плям café-au-lait. Перша Нф, яка є основною клінічною ознакою захворювання, була локалізована на животі. Нарости спочатку були поодинокі, а з часом почали збільшуватися як в кількості, так і в локалізації, вражаючи нові ділянки шкіри – руки, ноги, спину та обличчя. Були різного розміру, на дотик безболісні, м'які, максимальний розмір до 13-15 мм. Деякі з них з часом збільшувалися в розмірах (рис. 1). Під час першої вагітності було виставлено діагноз НФ1. Сімейний анамнез обтяжений, серед родичів I ступеня спорідненості у матері були такі ж самі зміни шкірних покривів. Генетичне дослідження не проводилося. Постійно на протязі 20 років приймає дифенін 117мг (1 таб.) на добу, останні 10 років 58,5 мг(1/2 таб.) на добу. Щодо розміщення фото була отримана інформована згода пацієнтки.

Терапевт (від 18.02.2024). Загальний стан задовільний. Зріст 150 см, Вага 45 кг. Межі легень не змінені. Дихання везикулярне. Межі серця розширені вліво. Тони серця ритмічні, приглушені, акцент II тона над аортою, систолічний шум на верхівці. Сатурація кисню в крові – 97%. ЧСС – 96/хв, АТ – 198/96 мм рт. ст. Живіт при пальпації м'який, печінка, селезінка не виступають з під краю реберної дуги. Випорожнення, діурез без відхилень від норми. Призначені ліки: Ко-пренеса таб. 8 мг/2,5 мг/1 раз на добу; конкор 2,5 мг/1 раз на добу під контролем АТ. Запропоновано план обстеження: клінічний аналіз крові, тиреотропний гормон (ТТГ), глікований гемоглобін, глюкоза крові, ниркові, печінкові проби, загальний аналіз сечі, ЕКГ, ЕхоКГ, УЗД органів черевної порожнини, нирок, УЗД щитоподібної залози. Консультація кардіолога, дерматолога, невролога/епілептолога.

Обстеження. Загальний аналіз крові: Ег – 4.81 Т/л., Нb – 133 г/л., КР – 0,9., гематокрит – 42.6 %, L – 7.08 Г/л., Т – 235 Г/л. Нейтрофіли (п/я – 3%, с/я – 65%) – 68%, лімфоцити – 27%, моноцити – 3%, еозинофіли – 2%. ШОЕ – 33 мм/год. Біохімічні аналізи крові: креатинін – 82 мкмоль/л (норма 44,0-80,0 мкмоль/л), сечовина – 11,6 ммоль/л (норма – 2,76-8,07 ммоль/л), сечова кислота – 379 мкмоль/л (норма 142,8-339,2 мкмоль/л), аспартатамінотрансфераза (АСТ) – 11,9 (норма до 32 Од/л), гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ) – 189 Од/л (норма 6,0-42,0 Од/л), аланінамінотрансфераза (АЛТ) – 16,7 Од/л (норма до 33 Од/л), лужна фосфатаза (ЛФ) – 190 Од/л (норма 35-104 Од/л), білірубін загальний – 15 мкмоль/л (норма 0,5-20,58 мкмоль/л), білірубін прямий – 1,8 мкмоль/л (норма ≤5,0), білірубін непрямої – 13,2

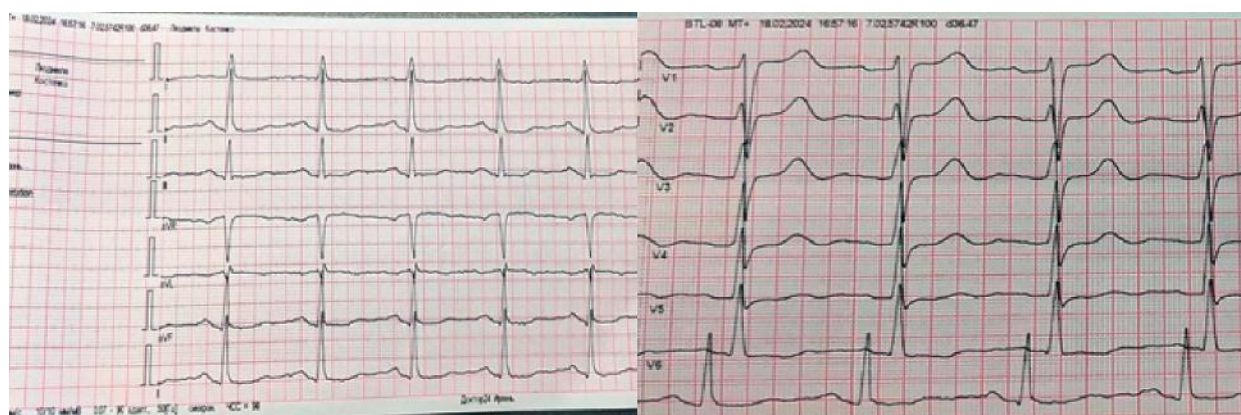


Рисунок 2 – Електрокардіограма пацієнтки К. 65 років.

мкмоль/л (норма $\leq 16,2$ мкмоль/л), білок загальний – 81,0 г/л (норма 66,0-87,0 г/л), глікований гемоглобін (HbA1c) – 5,14% (норма 4-5,6%). Загальний аналіз сечі – в межах норми. ЕКГ (від 23.02.2024): Синусова тахікардія. Відхилення електричної вісі серця вліво. Гіпертрофія лівого шлуночка (рис. 2).

ЕхоКГ (від 23.02.2024): площа тіла $1,42 \text{ м}^2$; діаметр аорти – 2,7 см (норма $< 3,7$ см); діаметр лівого передсердя (ЛП) – 3,8 см (норма $< 4,0$ см); індекс об'єму ЛП – 40 (норма $22 \pm 6 \text{ мл/м}^2$); кінцево-діастолічний розмір (КДР) – 5,27 см (норма 3,9-5,3 см); індекс КДР/площину поверхні тіла (ППТ) – $3,7 \text{ см/м}^2$ (норма $2,4-3,2 \text{ см/м}^2$); індекс КДР/зріст – $3,5 \text{ см/м}$ (норма $2,5-3,2 \text{ см/м}$); товщина міжшлуночкової перетинки – 1,12 см (норма 0,6-1,1 см); товщина задньої стінки лівого шлуночка – 1,18 см (норма 0,6-1,1 см); маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) – 284,93 г. (норма 67-162 г.); індекс маси ММЛШ – $200,65 \text{ г/м}^2$ (норма 43-95 г/м²); фракція викиду – 74% (норма 53-70%).

Заключення ЕхоКГ: Підвищена ехогенність стінок аорти. Фіброз стулок аортального клапана. Потовщення до 6 мм, «рихлість», помірне полісегментарне пролабування стулок мітрального клапана – первинний пролапс, міксоматозна дегенерація. Мінімальна аортальна недостатність. Помірна мітральна недостатність (струмінь ексцентричний). Тристулкова недостатність 1 ст. Розширення лівих відділів серця. Ексцентрична гіпертрофія міокарда лівого шлуночка. Вікові зміни діастолічної функції лівого шлуночка. Загальна та локальна скоротливість міокарда лівого шлуночка задовільна (рис. 3-5).

Терапевт (від 23.02.2024). *Діагноз:* Нейрофіброматоз 1 тип, Гіпертонічна хвороба 2 ст, 2ст. Ризик 3. Первинний пролапс стулок мітрального клапана. Міксоматозна дегенерація. Мінімальна аортальна недостатність. Помірна мітральна недостатність. Гіпертрофія лівого шлуночка. Короткозорість високого ступеню, ускладнена катаракта OD. Короткозорість високого ступеню, незріла катаракта OS. Інвалід 2 групи по зору. Локалізована ідіопатична епілепсія.

Стан пацієнтки покращився, відмічає стабілізацію артеріального тиску, АТ – 130/80 мм рт.ст. На основі виконаного обстеження не виявлено показань для кардіохірургічної корекції вад серця найближчим часом. Рекомендовано: Контроль АТ, подальше спостереження та дообстеження – нейровізуалізація мозку за допомогою МРТ, огляд окуліста.

Таким чином, за даними огляду, на фоні спадковості по лінії матері, у пацієнтки були клінічні ознаки НФ1 типу, а саме, Нф, наявність плям на шкірі кольору «кава з молоком», короткозорість тяжкого ступеня, епілепсія, вроджена патологія серця.

Даний клінічний випадок чітко продемонстрував всю складність діагностичного пошуку складної спадкової патології НФ1. Аналіз початку захворювання, в нашому прикладі: низький зріст, прогресування короткозорості та ранні прояви епілепсії, наштовхує на думку про поєднання патології як прояв єдиного складного спадкового захворювання, що потребує командного лікарського підходу на етапах ранньої діагностики, коли вроджена патологія мітрального клапана було діагностовано лише у 65 років. Команд-

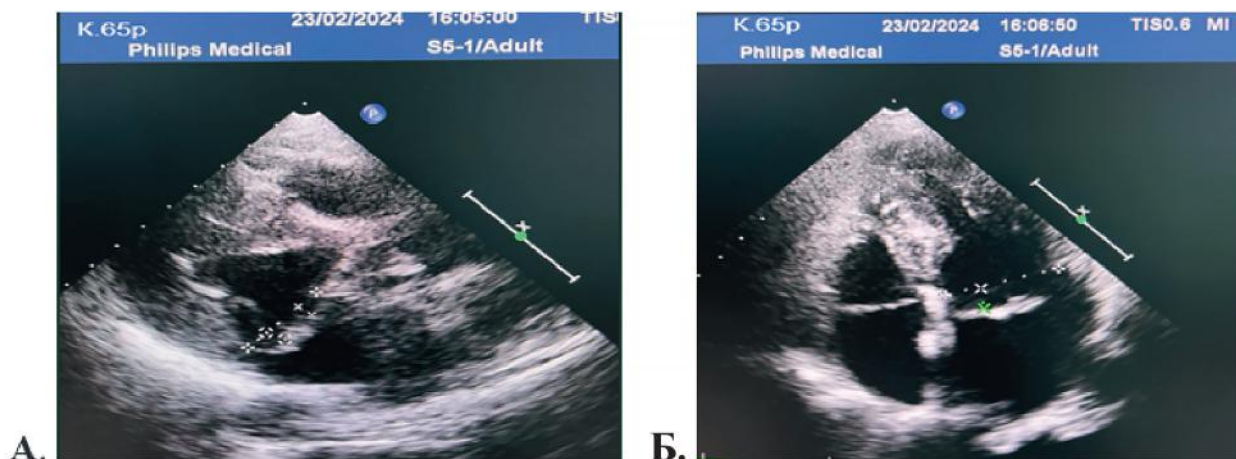


Рисунок 3 – Ехо-КГ пацієнтки К. 65 років: А – Прогин стулок мітрального клапана за фіброзне кільце більше 4 мм. Парастернальна позиція по довгій вісі; Б – Прогин стулок мітрального клапана за фіброзне кільце більше 5 мм. Апікальна 4-х камерна верхівкова позиція.

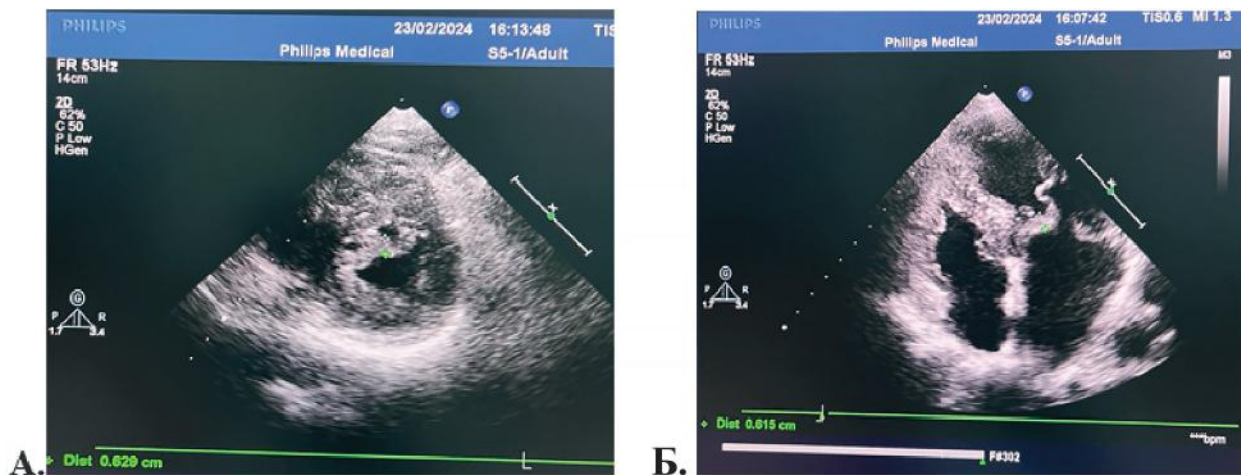


Рисунок 4 – Пацієнтка К. 65 років. Товщина передньої стулки мітрального клапану 6.1 см: А – парастернальна позиція по короткій вісі на рівні мітрального клапану; Б – Апікальна 4-х камерна позиція.

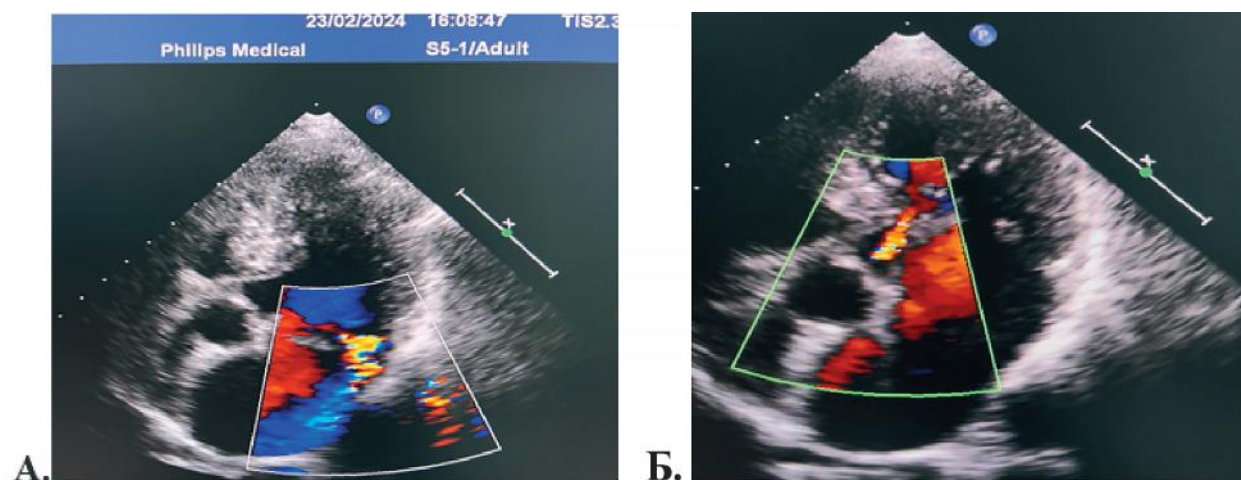


Рисунок 5 – Пацієнтка К. 65 років. Недостатність аортального, мітрального клапанів: А – Помірна, 2 ст. недостатність мітрального клапану (струмінь ексцентричний); Б – Мінімальна 1 ст. недостатність аортального клапану.

не мислення можливо могло б дати можливість пацієнтці запобігти прогресивного падіння зору і майже повній сліпоті, якби було запропоновано своєчасне призначення більш детального обстеження, використовуючи МРТ голови, поглиблений офтальмологічний та неврологічний діагностичний пошук. Даний клінічний випадок продемонстрував значення ролі координатора НФ1, як головного спеціаліста в нагляді за діагностичним маршрутом пацієнта, якого, на жаль, не існує в багатьох клінічних установах.

Висновки.

Нейрофіброматоз є серйозною проблемою сучасної медицини. Наявність чітких та зрозумілих діагностичних критеріїв, співдружність лікарів різних спеціальностей, створення мультидисциплінарної групи, залучення експерта-координатора до процесу діагностичного пошуку для направлення пацієнтів на

додаткові обстеження та до спеціалістів, необхідні для своєчасного встановлення діагнозу, лікування і попередження ускладнень. Експертом-координатором цієї рідкісної хвороби повинен бути педіатр або терапевт, чи сімейний лікар, від яких потребуються глибокі знання клінічних ознак НФ та проведення ретельної диференційної діагностики.

Перспективи подальших досліджень.

Враховуючи, що НФ є діагностично складною спадковою патологією з ураженням численної кількості органів і систем, з підвищеним ризиком розвитку злоякісних пухлин, планується подальше поглиблене вивчення цієї проблеми, оптимізація алгоритму діагностики, диференційної діагностики та індивідуального підходу до лікування. Продовжується пошук нових методів лікування НФ та більш ефективних патогенетичних препаратів.

References / Література

1. Lalvani S, Brown RM. Neurofibromatosis Type 1: Optimizing Management with a Multidisciplinary Approach. J Multidisc Healthc. 2024;17:1803-17. DOI: [10.2147/JMDH.S362791](https://doi.org/10.2147/JMDH.S362791).
2. Karaconji T, Whist E, Jamieson RV, Flaherty MP, Grigg JRB. Neurofibromatosis Type 1: Review and Update on Emerging Therapies. Asia Pac J Ophthalmol. (Phila). 2019;8(1):62-72. DOI: [10.22608/APO.2018182](https://doi.org/10.22608/APO.2018182).
3. Tamura R. Current Understanding of Neurofibromatosis Type 1, 2, and Schwannomatosis. Int J Mol Sci. 2021;22(11):5850. DOI: [10.3390/ijms22115850](https://doi.org/10.3390/ijms22115850).
4. Leśniewski M, Welian-Polus I, Oleksak I, Maliszewska K. Diagnostic and therapeutic process of neurofibromatosis type 1 and type 2. J Educ Health Sport. 2024;63:168-81. DOI: [10.12775/JEHS.2024.63.013](https://doi.org/10.12775/JEHS.2024.63.013).
5. Pinna V, Daniele P, Calcagni G, Mariniello L, Criscione R, Giardina C, et al. Prevalence, Type, and Molecular Spectrum of NF1 Mutations in Patients with Neurofibromatosis Type 1 and Congenital Heart Disease. Genes (Basel). 2019;10(9):675. DOI: [10.3390/genes10090675](https://doi.org/10.3390/genes10090675).

6. Peltonen S, Kallionpää RA, Peltonen J. Neurofibromatosis type 1 (NF1) gene: Beyond café au lait spots and dermal neurofibromas. *Exp Dermatol*. 2017;26(7):645-8. DOI: [10.1111/exd.13212](https://doi.org/10.1111/exd.13212).
7. Palma MC, Lezana RJM, López MJ, Garrido LDA, Sánchez Linares C, Carmona Tamajón S, et al. Neurofibromatosis type I: mutation spectrum of NF1 in Spanish patients. *Ann Hum Genet*. 2018;82(6):425-36. DOI: [10.1111/ahg.12272](https://doi.org/10.1111/ahg.12272).
8. Friedman JM. Neurofibromatosis 1 Gene Reviews. Seattle (WA): University of Washington; 1998. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>.
9. Assunto A, Ferrara U, De Luca A, Pivonello C, Lombardo L, Piscitelli A, et al. Isoform-specific NF1 mRNA levels correlate with disease severity in Neurofibromatosis type 1. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):261. DOI: [10.1186/s13023-019-1223-1](https://doi.org/10.1186/s13023-019-1223-1).
10. Ghalavand MA, Asghari A, Farhadi M, Taghizadeh-Hesary F, Garshasbi M, Falah M. The genetic landscape and possible therapeutics of neurofibromatosis type 2. *Cancer Cell Int*. 2023;23(1):99. DOI: [10.1186/s12935-023-02940-8](https://doi.org/10.1186/s12935-023-02940-8).
11. Hiruta R, Saito K, Bakht M, Fujii M. Current progress in genomics and targeted therapies for neurofibromatosis type 2. *Fukushima J Med Sci*. 2023;69(2):95-103. DOI: [10.5387/fms.2023-05](https://doi.org/10.5387/fms.2023-05).
12. Farschtschi S, Mautner VF, McLean ACL, Schulz A, Friedrich RE, Rosahl SK. The Neurofibromatoses. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(20):354-60. DOI: [10.3238/arztebl.2020.0354](https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0354).
13. Kokkinou E, Roka K, Alexopoulos A, Tsina E, Nikas I, Krallis P, et al. Development of a multidisciplinary clinic of neurofibromatosis type 1 and other neurocutaneous disorders in Greece. A3-year experience. *Postgrad Med*. 2019;131(7):445-52. DOI: [10.1080/00325481.2019.1659708](https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1659708).
14. Bergoug M, Doudeau M, Godin F, Mosrin C, Vallée B, Bénédicti H. Neurofibromin Structure, Functions and Regulation. *Cells*. 2020;9(11):2365. DOI: [10.3390/cells9112365](https://doi.org/10.3390/cells9112365).
15. Bergqvist C, Servy A, Valeyrie-Allanore L, Ferkal S, Combemale P, Wolkenstein P. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):37. DOI: [10.1186/s13023-020-1310-3](https://doi.org/10.1186/s13023-020-1310-3).
16. Wang W, Wei CJ, Cui XW, Li YH, Gu YH, Gu B, et al. Impacts of NF1 Gene Mutations and Genetic Modifiers in Neurofibromatosis Type 1. *Front Neurol*. 2021;12:704639. DOI: [10.3389/fneur.2021.704639](https://doi.org/10.3389/fneur.2021.704639).
17. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med*. 2021;23(8):1506-13. DOI: [10.1038/s41436-021-01170-5](https://doi.org/10.1038/s41436-021-01170-5).
18. Kallionpää RA, Uusitalo E, Leppävirta J, Pöyhönen M, Peltonen S, Peltonen J. Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population. *Genet Med*. 2018;20(9):1082-6. DOI: [10.1038/gim.2017.215](https://doi.org/10.1038/gim.2017.215).
19. Kehrer-Sawatzki H, Cooper DN. Challenges in the diagnosis of neurofibromatosis type 1 (NF1) in young children facilitated by means of revised diagnostic criteria including genetic testing for pathogenic NF1 gene variants. *Hum Genet*. 2022;141(2):177-91. DOI: [10.1007/s00439-021-02410-z](https://doi.org/10.1007/s00439-021-02410-z).
20. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, Ullrich NJ, Viskochil D, Korf BR. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. *Pediatrics*. 2019;143(5):e20190660. DOI: [10.1542/peds.2019-0660](https://doi.org/10.1542/peds.2019-0660).
21. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17004. DOI: [10.1038/nrdp.2017.4](https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.4).
22. Chen H, Li X, Liu X, Wang J, Zhang Z, Wu J, et al. Clinical and mutation profile of pediatric patients with RASopathy-associated hypertrophic cardiomyopathy: results from a Chinese cohort. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):29. DOI: [10.1186/s13023-019-1010-z](https://doi.org/10.1186/s13023-019-1010-z).
23. Calceagni G, Limongelli G, D'Ambrosio A, Gesualdo F, Digilio MC, Baban A, et al. Cardiac defects, morbidity and mortality in patients affected by RASopathies. CARNET study results. *Int J Cardiol*. 2017;245:92-98. DOI: [10.1016/j.ijcard.2017.07.068](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.068).
24. Ortonne N, Wolkenstein P, Blakeley JO, Korf B, Plotkin SR, Riccardi VM. Cutaneous neurofibromas: Current clinical and pathologic issues. *Neurology*. 2018;91(2.1):5-13. DOI: [10.1212/WNL.0000000000005792](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005792).
25. Fenot M, Stalder JF, Barbot S. Juvenile xanthogranulomas are highly prevalent but transient in young children with neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):389-90. DOI: [10.1016/j.jaad.2014.02.049](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.02.049).
26. Paulus S, Koronowska S, Fölster-Holst R. Association Between Juvenile Myelomonocytic Leukemia, Juvenile Xanthogranulomas and Neurofibromatosis Type 1: Case Report and Review of the Literature. *Pediatr Dermatol*. 2017;34(2):114-8. DOI: [10.1111/pde.13064](https://doi.org/10.1111/pde.13064).
27. Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, Fisher MJ, Weiss B, Kim A, et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2550-60. DOI: [10.1056/NEJMoa1605943](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1605943).
28. Yoo HK, Porteous A, Ng A, Haria K, Griffiths A, Lloyd A, et al. Impact of neurofibromatosis type 1 with plexiform neurofibromas on the health-related quality of life and work productivity of adult patients and caregivers in the UK: a cross-sectional survey. *BMC Neurol*. 2023;23(1):419. DOI: [10.1186/s12883-023-03429-7](https://doi.org/10.1186/s12883-023-03429-7).
29. Staser K, Yang FC, Clapp DW. Pathogenesis of plexiform neurofibroma: tumor-stromal/hematopoietic interactions in tumor progression. *Annu Rev Pathol*. 2012;7:469-95. DOI: [10.1146/annurev-pathol-011811-132441](https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011811-132441).
30. Vasconcelos RAT, Coscarelli PG, Alvarenga RP, Acioly MA. Malignant peripheral nerve sheath tumor with and without neurofibromatosis type 1. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(6):366-71. DOI: [10.1590/0004-282X2017.0052](https://doi.org/10.1590/0004-282X2017.0052).
31. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol*. 2014;13(8):834-43. DOI: [10.1016/S1474-4422\(14\)70063-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70063-8).
32. Cimino PJ, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol*. 2018;148:799-811. DOI: [10.1016/B978-0-444-64076-5.00051-X](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64076-5.00051-X).
33. Miraglia E, Moliterni E, Iacovino C, Roberti V, Laghi A, Moramarco A, et al. Cutaneous manifestations in neurofibromatosis type 1. *Clin Ter*. 2020;171(5):e371-e377. DOI: [10.7417/CT.2020.2242](https://doi.org/10.7417/CT.2020.2242).
34. Shofty B, Barzilai O, Khashan M, Lidar Z, Constantini S. Spinal manifestations of Neurofibromatosis type 1. *Childs Nerv Syst*. 2020;36(10):2401-8. DOI: [10.1007/s00381-020-04754-9](https://doi.org/10.1007/s00381-020-04754-9).
35. Helfferich J, Nijmeijer R, Brouwer OF, Boon M, Fock A, Hoving EW, et al. Neurofibromatosis type 1 associated low grade gliomas: A comparison with sporadic low grade gliomas. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;104:30-41. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2016.05.008](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.05.008).
36. Mahdi J, Shah AC, Sato A, Morris SM, McKinstry RC, Listernick R, et al. A multi-institutional study of brainstem gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*. 2017;88(16):1584-9. DOI: [10.1212/WNL.0000000000003881](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003881).
37. Prada CE, Hufnagel RB, Hummel TR, Lovell AM, Hopkin RJ, Saal HM, et al. The Use of Magnetic Resonance Imaging Screening for Optic Pathway Gliomas in Children with Neurofibromatosis Type 1. *J Pediatr*. 2015;167(4):851-6. DOI: [10.1016/j.jpeds.2015.07.001](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.07.001).
38. Bianchi F, Cocilovo FM, Ruggiero A, Tamburrini G. Optic Pathway Gliomas: The Trends of Basic Research to Reduce the Impact of the Disease on Visual Function. *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*. 2023;48:123-37. DOI: [10.1007/978-3-031-36785-4_6](https://doi.org/10.1007/978-3-031-36785-4_6).
39. Anastasaki C, Orozco P, Gutmann DH. RAS and beyond: the many faces of the neurofibromatosis type 1 protein. *Dis Model Mech*. 2022;15(2):dmm049362. DOI: [10.1242/dmm.049362](https://doi.org/10.1242/dmm.049362).
40. Ejerskov C, Raundahl M, Gregersen PA, Handrup MM. Clinical features and disease severity in patients with mosaic neurofibromatosis type 1: a single-center study and literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):180. DOI: [10.1186/s13023-021-01796-3](https://doi.org/10.1186/s13023-021-01796-3).
41. Kinori M, Hodgson N, Zeid JL. Ophthalmic manifestations in neurofibromatosis type 1. *Surv Ophthalmol*. 2018;63(4):518-33. DOI: [10.1016/j.survophthal.2017.10.007](https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.10.007).
42. Tsang DS, Murphy ES, Merchant TE. Radiation Therapy for Optic Pathway and Hypothalamic Low-Grade Gliomas in Children. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;99(3):642-51. DOI: [10.1016/j.ijrobp.2017.07.023](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.07.023).
43. Wang D, Ge L, Guo Z, Li Y, Zhu B, Wang W, et al. Efficacy and Safety of Trametinib in Neurofibromatosis Type 1-Associated Plexiform Neurofibroma and Low-Grade Glioma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(8):956. DOI: [10.3390/ph15080956](https://doi.org/10.3390/ph15080956).
44. Fangusaro J, Onar-Thomas A, Poussaint TY, Wu S, Ligon AH, Lindeman N, et al. Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type 1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade glioma: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(7):1011-22. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30277-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30277-3).
45. Patil S, Chamberlain RS. Neoplasms associated with germline and somatic NF1 gene mutations. *Oncologist*. 2012;17(1):101-16. DOI: [10.1634/theoncologist.2010-0181](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0181).

46. Seminog OO, Goldacre MJ. Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study. *Br J Cancer*. 2013;108(1):193-8. DOI: [10.1038/bjc.2012.535](https://doi.org/10.1038/bjc.2012.535).
47. Uusitalo E, Kallionpää RA, Kurki S, Rantanen M, Pitkaniemi J, Kronqvist P, et al. Breast cancer in neurofibromatosis type 1: overrepresentation of unfavourable prognostic factors. *Br J Cancer*. 2017;116(2):211-7. DOI: [10.1038/bjc.2016.403](https://doi.org/10.1038/bjc.2016.403).
48. Madanikia SA, Bergner A, Xiaobu Y, O'Neill Blakeley J. Increased risk of breast cancer in women with NF1. *Am J Med Genet*. 2012;158A(12):3056-60. DOI: [10.1002/ajmg.a.35550](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35550).
49. Képénékian L, Moggetti T, Lifante JC, Giraudet AL, Houzard C, Pinson S, et al. Combemale Patrick. Interest of systematic screening of pheochromocytoma in patients with neurofibromatosis type 1. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(4):335-44. DOI: [10.1530/eje-16-0233](https://doi.org/10.1530/eje-16-0233).
50. Gruber LM, Erickson D, Babovic-Vuksanovic D, Thompson GB, Young WF Jr, Bancos I. Pheochromocytoma and paraganglioma in patients with neurofibromatosis type 1. *J Clin Endocrinol*. 2016;86(1):141-9. DOI: [10.1111/cen.13163](https://doi.org/10.1111/cen.13163).
51. Salvi PF, Lorenzon L, Caterino S, Antonino L, Antonelli MS, Balducci G. Gastrointestinal stromal tumors associated with neurofibromatosis 1: a single centre experience and systematic review of the literature including 252 cases. *Int J Surg Oncol*. 2013;2013:398570. DOI: [10.1155/2013/398570](https://doi.org/10.1155/2013/398570).
52. Landry JP, Schertz KL, Chiang YJ, Bhalla AD, Yi M, Keung EZ, et al. Comparison of Cancer Prevalence in Patients With Neurofibromatosis Type 1 at an Academic Cancer Center vs in the General Population From 1985 to 2020. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e210945. DOI: [10.1001/jamanetwork.open.2021.0945](https://doi.org/10.1001/jamanetwork.open.2021.0945).
53. İncecik F, Hergüner ÖM, Alıncı Erdem S, Altunbaşak Ş. Neurofibromatosis type 1 and cardiac manifestations. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2015;43(8):714-6. DOI: [10.5543/tkda.2015.27557](https://doi.org/10.5543/tkda.2015.27557).
54. Cutruzzola A, Irace C, Frazzetto M, Sabatino J, Gullace R, De Rosa S, et al. Functional and morphological cardiovascular alterations associated with neurofibromatosis 1. *Sci Rep*. 2020;10(1):12070. DOI: [10.1038/s41598-020-68908-0](https://doi.org/10.1038/s41598-020-68908-0).
55. Spinnato P, Facchini G, Tetta C, Lotrecchiano L, Colangeli M, Bazzocchi A, et al. Neurofibromatosis type-1-associated diffuse lung disease in children. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(11):1760-4. DOI: [10.1002/ppul.24481](https://doi.org/10.1002/ppul.24481).
56. Kaspiris A, Savvidou D, Vasiladis ES, Hadjimichael AC, Melissaridou D, Iliopoulou-Kosmadaki S, et al. Current Aspects on the Pathophysiology of Bone Metabolic Defects during Progression of Scoliosis in Neurofibromatosis Type 1. *J Clin Med*. 2022;11(2):444. DOI: [10.3390/jcm.11020444](https://doi.org/10.3390/jcm.11020444).
57. Shofty B, Barzilai O, Khashan M, Lidar Z, Constantini S. Spinal manifestations of Neurofibromatosis type 1. *Childs Nerv Syst*. 2020;36(10):2401-8. DOI: [10.1007/s00381-020-04754-9](https://doi.org/10.1007/s00381-020-04754-9).
58. Bizzarri C, Bottaro G. Endocrine implications of neurofibromatosis 1 in childhood. *Horm. Res. Paediatr*. 2015;83(4):232-41. DOI: [10.1159/000369802](https://doi.org/10.1159/000369802).
59. Well L, Jaeger A, Kehr-Sawatzki H, Farschtschi S, Avanesov M, Sauer M, et al. The effect of pregnancy on growth-dynamics of neurofibromas in Neurofibromatosis type 1. *PLoS One*. 2020;15(4):e0232031. DOI: [10.1371/journal.pone.0232031](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232031).
60. Kehr-Sawatzki H, Cooper DN. Challenges in the diagnosis of neurofibromatosis type 1 (NF1) in young children facilitated by means of revised diagnostic criteria including genetic testing for pathogenic NF1 gene variants. *Human Genetics*. 2021;141(2):177-91. DOI: [10.1007/s00439-021-02410-z](https://doi.org/10.1007/s00439-021-02410-z).
61. Tadini G, Milani D, Menni F, Pezzani L, Sabatini C, Esposito S. Is it time to change the neurofibromatosis 1 diagnostic criteria? *Eur J Intern Med*. 2014;25(6):506-10. DOI: [10.1016/j.ejim.2014.04.004](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.04.004).
62. Renzi S, Michaeli O, Salvador H, Alderete D, Ponce NF, Zapotocky M, et al. Bevacizumab for NF2-associated vestibular schwannomas of childhood and adolescence. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(5):e28228. DOI: [10.1002/pbc.28228](https://doi.org/10.1002/pbc.28228).
63. Jiramongkolchai P, Schwartz MS, Friedman RA. Management of Neurofibromatosis Type 2-Associated Vestibular Schwannomas. *Otolaryngol Clin North Am*. 2023;56(3):533-41. DOI: [10.1016/j.otc.2023.02.012](https://doi.org/10.1016/j.otc.2023.02.012).
64. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1430-42. DOI: [10.1056/NEJMoa1912735](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912735).
65. Gross AM, Glassberg B, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, et al. Selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 and asymptomatic inoperable plexiform neurofibroma at risk for developing tumor-related morbidity. *Neuro Oncol*. 2022;24(11):1978-88. DOI: [10.1093/neuonc/noac109](https://doi.org/10.1093/neuonc/noac109).
66. Anforth R, Liu M, Nguyen B, Uribe P, Kefford R, Clements A, et al. Acneiform eruptions: a common cutaneous toxicity of the MEK inhibitor trametinib. *Australas J Dermatol*. 2014;55(4):250-4. DOI: [10.1111/ajd.12124](https://doi.org/10.1111/ajd.12124).
67. Klesse LJ, Jordan JT, Radtke HB, Rosser T, Schorry E, Ullrich N, et al. The Use of MEK Inhibitors in Neurofibromatosis Type 1-Associated Tumors and Management of Toxicities. *Oncologist*. 2020;25(7):e1109-e1116. DOI: [10.1634/theoncologist.2020-0069](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0069).
68. de Blank PMK, Gross AM, Akshintala S, Blakeley JO, Bollag G, Cannon A, et al. MEK inhibitors for neurofibromatosis type 1 manifestations: Clinical evidence and consensus. *Neuro Oncol*. 2022;24(11):1845-56. DOI: [10.1093/neuonc/noac165](https://doi.org/10.1093/neuonc/noac165).
69. Miller J, Perotti V, Moore P. Massive spontaneous haemorrhage in a plexiform neurofibroma: A case report and discussion of the literature. *J Clin Neurosci*. 2020;80:229-31. DOI: [10.1016/j.jocn.2020.08.024](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.08.024).
70. Winter N, Dohrn MF, Wittlinger J, Loizides A, Gruber H, Grimm A. Role of high-resolution ultrasound in detection and monitoring of peripheral nerve tumor burden in neurofibromatosis in children. *Childs Nerv Syst*. 2020;36(10):2427-32. DOI: [10.1007/s00381-020-04718-z](https://doi.org/10.1007/s00381-020-04718-z).
71. Donado C, Nedeljkovic K, Wangnamthip S, Solodiuk JC, Bourgeois FT, Berde CB. Trends in Gabapentin and Pregabalin Prescribing in a Tertiary Pediatric Medical Center. *Hosp. Pediatr. American Academy of Pediatrics*. 2021;11(8):909-14. DOI: [10.1542/hpeds.2020-003582](https://doi.org/10.1542/hpeds.2020-003582).
72. Walker SM. Neuropathic pain in children: Steps towards improved recognition and management. *EBioMedicine*. 2020;62:103124. DOI: [10.1016/j.ebiom.2020.103124](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103124).
73. Poplasky D, Young JN, Tai H, Rivera-Oyola R, Gulati N, Brown RM. Dermatologic manifestations of neurofibromatosis type 1 and emerging treatments. *Cancers*. 2023;15(10):2770. DOI: [10.3390/cancers15102770](https://doi.org/10.3390/cancers15102770).
74. Stewart DR, Korf BR, Nathanson KL, Stevenson DA, Yohay K. Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2018;20(7):671-82. DOI: [10.1038/gim.2018.28](https://doi.org/10.1038/gim.2018.28).

РОЛЬ МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОГО ПІДХОДУ НА ШЛЯХУ ДО ДІАГНОЗУ НЕЙРОФІБРОМАТОЗ 1 ТИПУ В ПОЄДНАННІ З ВРОДЖЕНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ СЕРЦЯ

Кузеванова М. В., Конюшевська А. А., Смирнова Г. С., Герасименко В. В., Глоба М. В.

Резюме. Згідно з сучасними даними, нейрофіброматоз типу 1, раніше відома як хвороба фон Реклінгхаузена – це складна мультисиндромна нейрошкірна спадкова патологія, яка зустрічається приблизно в 1 випадку на 3000-4000 новонароджених та характеризується появою плям на шкірі кавового кольору, множинними пухлинами периферичних нервів та іншими різноманітними диспластичними порушеннями шкіри, нервової системи, кісток, ендокринних органів, серцево-судинної системи, які можуть різко знижувати якість життя пацієнта. Цей синдром сімейної пухлини діагностується клінічно і переважно вражає шкіру, кістки та нервову систему. Непередбачувана еволюція, яка залежить від віку, та невідомий прогноз роблять це захворювання складним на етапі ранньої стадії діагностики. З кожним роком розуміння цієї хвороби природним чином покращується, все більше точних молекулярних аналізів стає доступними. Найпоширенішою причиною смерті від нейрофіброматозу є злоякісна трансформація новоутворень, яка може виникати як в дитинстві, так і в дорослому віці. Гормональні зміни під час вагітності та ураження серцево-судинної системи серйозно впли-

вають на прояв нейрофіброматозу, що може стати вирішальним на шляху до діагностики. На основі літературних даних та клінічного випадку ця стаття підкреслює важливість ранньої діагностики та лікування під керівництвом міждисциплінарної групи, особливо у випадку прогресуючої втрати зору в дитинстві, або розвитку пухлин. Крім того, у дослідженні розглядається питання важливості залучення експерта-координатора нейрофіброматозу до процесу діагностичного пошуку для своєчасного направлення пацієнтів на додаткові обстеження та до спеціалістів, яких необхідно залучати при роботі з конкретними клінічними проявами пацієнта з нейрофіброматозом 1 типу.

Ключові слова: нейрофіброматоз, патологія серця, клініка, діагностика, міждисциплінарна група.

THE ROLE OF MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN THE PROCESS OF DIAGNOSING NEUROFIBROMATOSIS, TYPE 1, IN COMBINATION WITH CONGENITAL HEART PATHOLOGY

Kuzevanova M. V., Koniushevska A. A., Smyrnova G. S., Gerasymenko V. V., Globa M. V.

Abstract. According to current data, neurofibromatosis, type 1, previously known as Von Recklinghausen's disease, is a complex multisyndromic inherited autosomal dominant neurocutaneous disorder affecting 1 in 3,000 to 4,000 newborns, is characterized by yellow spots on the coffee-brown skin, numerous peripheral nerve tumors and other various dysplastic disorders of the skin, nervous system, bones, endocrine organs, cardiovascular system, which can drastically reduce quality of life of the patient. This familial tumor syndrome is diagnosed clinically and predominantly affects the skin, bones, and nervous system. Unpredictable evolution, which depends upon the age, and unclear forecast make this disease difficult to be diagnosed on the early stage. Comprehension of this disease is improving every year and more and more molecular analyses become available. The most common cause of death from neurofibromatosis are malignancies, those can occur both in the childhood and adulthood. Hormonal changes during pregnancy and damage of the cardiovascular system have a serious impact on the manifestation of neurofibromatosis, which can become crucial in the process of diagnosis. On the basis of literature data and a clinical case, this article stresses upon the importance of early diagnosis and treatment under the guidance of an interdisciplinary crew, especially in case of tumors' development or progressive vision loss in the childhood. Furthermore, the research tackles the significance of involving a neurofibromatosis expert coordinator in the diagnostic search process for timely referral of patients to extra examinations and to the specialists, necessary to be involved, when dealing with specific clinical manifestations in patients with neurofibromatosis, type 1.

Key words: neurofibromatosis, heart pathology, clinic, diagnostics, interdisciplinary group.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Kuzevanova M. V.: <https://orcid.org/0000-0002-1383-5555> ^{ABDF}

Koniushevska A. A.: <https://orcid.org/0000-0002-1056-7137> ^{BDEF}

Smyrnova G. S.: <https://orcid.org/0000-0001-8788-7975> ^{BEF}

Gerasymenko V. V.: <https://orcid.org/0000-0001-8196-9486> ^{BEF}

Globa M. V.: <https://orcid.org/0000-0001-5112-5143> ^{BEF}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest during the preparation of this article. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів під час підготовки цієї статті.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Koniushevska Alla Anatoliyivna / Конюшевська Алла Анатоліївна

Donetsk National Medical University / Донецький національний медичний університет

Ukraine, 25000, Kropyvnytskyi, 4A Yuria Kovalenko str. / Адреса: Україна, 25000, м. Кропивницький, вул. Юрія Коваленка 4А

Tel.: +380684474040 / Тел.: +380684474040

E-mail: konyshevskaya63@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статистичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 25.09.2024 / Стаття надійшла 25.09.2024 року
Accepted 19.02.2025 / Стаття прийнята до друку 19.02.2025 року