

Мозаичный нейрофиброматоз 1-го типа у ребенка 13 лет: описание клинического случая

Г.Б. Сагоян¹, А.Р. Забродина², Н.А. Семенова³, А.М. Сулейманова¹, В.В. Стрельников^{3, 4}, В.В. Мартыненко⁵, А.М. Пивоварова², О.В. Божко², С.В. Боченков², С.Р. Варфоломеева¹, М.Ю. Дорофеева²

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

²Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 125412, Москва, ул. Талдомская, 2;

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; Россия, 115522, Москва, ул. Москворечье, 1;

⁴ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1;

⁵ГБУЗ «Брянская областная детская больница»; Россия, 241033, Брянск, просп. Станке Димитрова, 100

Контактные данные: Гарик Барисович Сагоян sagoyan-garik@mail.ru

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) представляет собой аутосомно-доминантное наследственное заболевание с высокой пенетрантностью, возникающее вследствие патогенных вариантов (мутаций) в гене *NF1*. Мозаичный НФ1 представляет собой отдельную форму данного заболевания. Соматический мозаицизм при НФ1 – редкая ситуация, обусловленная постзиготическими патогенными вариантами в гене *NF1*. В статье представлен клинический случай мозаичного НФ1 у 13-летнего ребенка.

Ключевые слова: нейрофиброматоз 1-го типа, соматический мозаицизм, мозаичная форма нейрофиброматоза 1-го типа

Для цитирования: Сагоян Г.Б., Забродина А.Р., Семенова Н.А., Сулейманова А.М., Стрельников В.В., Мартыненко В.В., Пивоварова А.М., Божко О.В., Боченков С.В., Варфоломеева С.Р., Дорофеева М.Ю. Мозаичный нейрофиброматоз 1-го типа у ребенка 13 лет: описание клинического случая. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(3):120–5.

Информация об авторах

Г.Б. Сагоян: старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-код: 6304-0159

А.Р. Забродина: врач-педиатр НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: zabrodina@pedklin.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4816-9369>, SPIN-код: 8382-4911

Н.А. Семенова: к.м.н., ведущий научный сотрудник, врач-генетик МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, e-mail: semenova@med-gen.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7041-045X>

А.М. Сулейманова: старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

В.В. Стрельников: д.б.н., доцент, заведующий лабораторией эпигенетики МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, профессор кафедры общей и медицинской генетики Института биомедицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: vstrel@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9283-902X>

В.В. Мартыненко: к.м.н., врач-детский онколог отделения гематологии, онкологии и химиотерапии Брянской областной детской больницы, e-mail: martynenko2915@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5203-7815>

А.М. Пивоварова, к.м.н., врач-невролог НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: ampivovarov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7520-1072>, SPIN-код: 2754-6879

О.В. Божко, к.м.н., врач-рентгенолог НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: bozhko_olga@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6031-5907>

С.В. Боченков: заведующий педиатрическим отделением врожденных и наследственных заболеваний НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: boch@pedklin.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7291-5459>, SPIN-код: 6584-4201

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

М.Ю. Дорофеева: к.м.н., врач-невролог НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: mdorofeeva@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7879-315X>, SPIN-код: 5156-1745

Вклад авторов

Все авторы внесли равнозначный вклад.

Mosaic neurofibromatosis type 1 in a 13-year-old child: description of a clinical case

G.B. Sagoyan¹, A.R. Zabrodina², N.A. Semenova³, A.M. Suleymanova¹, V.V. Strelnikov^{3, 4}, V.V. Martynenko⁵, O.V. Bozhko², S.V. Bochenkov², A.M. Pivovarov², S.R. Varfolomeeva¹, M.Yu. Dorofeeva²

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia;

²Yu.E. Veltishchev Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, N.I. Pirogov National Research Medical University Ministry of Health of Russia; 125412, Moscow, Taldomskaya St., 2; ³N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Ministry of Health of Russia; 1 Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia; ⁴N.I. Pirogov National Research Medical University Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117513, Russia; ⁵Bryansk Regional Children's Hospital; 100 Prosp. Stanke Dimitrova, Bryansk, 241033, Russia

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is an autosomal dominant, highly penetrant disorder caused by pathogenic variants (mutations) in the NF1 gene. Mosaic NF1 is a distinct form of this disorder. Somatic mosaicism in NF1 is a rare condition caused by postzygotic pathogenic variants in the NF1 gene. The article presents a clinical case of mosaic NF1 in a 13-year-old child.

Key words: neurofibromatosis type 1, somatic mosaicism, mosaic form of neurofibromatosis type 1

For citation: Sagoyan G.B., Zabrodina A.R., Semenova N.A., Suleymanova A.M., Strelnikov V.V., Martynenko V.V., Bozhko O.V., Bochenkov S.V., Pivovarov A.M., Varfolomeeva S.R., Dorofeeva M.Yu. Mosaic neurofibromatosis type 1 in a 13-year-old child: description of a clinical case. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(3):120–5.

Information about the authors

G.B. Sagoyan: Researcher, Pediatric Oncologist, Pediatric Oncology Department No. 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-code: 6304-0159

A.R. Zabrodina: Pediatrician, Yu.E. Veltishchev Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, N.I. Pirogov National Research Medical University Ministry of Health of Russia, e-mail: zabrodina@pedklin.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4816-9369>; SPIN-code: 8382-4911

N.A. Semenova: Cand. of Sci. (Med.), Leading Research Assistant at N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Ministry of Health of Russia, e-mail: semenova@med-gen.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7041-045X>

A.M. Suleymanova: Researcher, Pediatric Oncologist, Pediatric Oncology Department No. 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

V.V. Strelnikov: Dr. of Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Laboratory of Epigenetics at N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of General and Medical Genetics of the Institute of Biomedicine of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: vstrel@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9283-902X>

V.V. Martynenko: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Department of Oncology, Hematology and Chemotherapy at Bryansk Regional Children's Hospital, e-mail: martynenko2915@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5203-7815>

A.M. Pivovarov: Cand. of Sci. (Med.), Neurologist, Yu.E. Veltishchev Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, e-mail: ampivovarov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7520-1072>, SPIN-code: 2754-6879

O.V. Bozhko, Cand. of Sci. (Med.), Radiologist, Yu.E. Veltishchev Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, e-mail: bozhko_olga@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6031-5907>

S.V. Bochenkov: Head of the Pediatric Department of Congenital and Hereditary Diseases, Yu.E. Veltishchev Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, e-mail: boch@pedklin.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7291-5459>; SPIN-code: 6584-4201

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-code: 5177-1073

M.Yu. Dorofeeva, Cand. of Sci. (Med.), Neurologist, Yu.E. Veltishchev Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, e-mail: mdorofeeva@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7879-315X>, SPIN-code: 5156-1745

Authors' contribution

The all authors made an equal contribution.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Информированное согласие. От законных представителей пациента получено письменное добровольное информированное согласие на использование его медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в обезличенной форме в научных целях. /

Informed consent. A written voluntary informed consent was obtained from the patient's legal representative for the use of his medical data (results of examination, treatment and observation) in an impersonal form for scientific purposes.

Введение

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) (ОМIM#162200; код по Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра — Q85.0) представляет собой аутосомно-доминантное наследственное заболевание с высокой пенетрантностью, возникающее вследствие патогенных вариантов (мутаций) в гене *NF1*, кодирующем белок нейрофибромин, который функционирует как супрессор опухолевого роста [1]. Согласно эпидемиологическим данным, частота встречаемости НФ1 составляет приблизительно 1 случай на 2000 новорожденных [2], а общая распространенность заболевания оценивается как 1 на 4000 [3].

Мозаичный НФ1 представляет собой отдельную форму данного заболевания. Соматический мозаицизм при НФ1 — редкая ситуация, обусловленная

постзиготическими патогенными вариантами в гене *NF1*. В зависимости от времени возникновения генетического дефекта выделяют 2 формы НФ1: генерализованную и локализованную (сегментарную) [4]. У пациентов с генерализованной формой гиперпигментированные пятна (цвета «кофе с молоком», café-au-lait) и нейрофибромы не имеют четкой сегментарной локализации, что затрудняет дифференциальную диагностику с классическим НФ1, вызванным герминальными патогенными вариантами [4, 5]. В отличие от генерализованной формы локализованный (сегментарный) НФ1 характеризуется односторонним поражением определенного участка кожи, где могут наблюдаться пятна цвета «кофе с молоком» и/или нейрофибромы [6, 7].

Приводим описание клинического случая мозаичного НФ1 у 13-летнего ребенка.

Клинический случай

Мальчик, 13 лет, от первой беременности, роды на 36-й неделе. Мать пациента подписала отказ от родительских прав, он воспитывается в доме ребенка с 2 месяцев. Данные генеалогического анамнеза отсутствуют.

С рождения у ребенка отмечается объемное образование в области правой ушной раковины и шеи. Впервые магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга проведена в возрасте 6 лет: очаговых изменений не выявлено. В мягких тканях околоушной, челюстно-лицевой области справа определяется наличие патологической ткани, не проникающей в полость черепа. Пациент наблюдается у онколога с клиническим диагнозом: НФ1. Плексиформная нейрофиброма правой половины лица.

При осмотре: в области подбородка, правой щеки, ушной раковины с переходом на кожу скальпа и шеи отмечается массивное объемное образование, которое деформирует правую глазную щель. В заушной области пальпируется более плотное узловое, ограниченное, мягкое, эластичное, безболезненное образование (рис. 1).

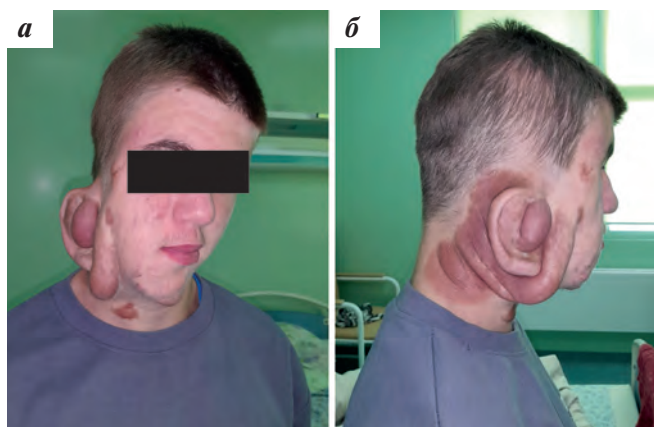


Рис. 1. Внешний вид пациента: а — спереди; б — сбоку
Fig. 1. Patient's appearance: а — from the side; б — from the front

В области левой боковой поверхности грудной клетки отмечаются множественные пятна цвета «кофе с молоком», сгруппированные в овальный очаг, на поянице — единичное пятно коричневого цвета.

Впервые поступил в возрасте 12 лет в педиатрическое отделение врожденных и наследственных заболеваний Института им. акад. Ю.Е. Вельтищева, где было проведено обследование, выполнена МРТ головного мозга, мягких тканей лица и шеи: очаговых изменений в больших полушариях, стволе и мозжечке не выявлено. В мягких тканях головы и шеи справа определяются поверхностная плексиформная нейрофиброма в виде утолщения мягких тканей волосистой части головы, лица до 10 мм, наличие мягкотканного образования в околоушной области и на шее приблизительно размерами 55 × 100 × 90 мм (поперечный, вертикальный, сагиттальный размеры) (рис. 2). На этом фоне ушная раковина увеличена, деформирована. Отмечается инфильтративный рост образования в подвисочную ямку, крыловидно-небную ямку, окологлоточное пространство с умеренной деформацией правых отделов глотки. МР-сигнал образования умеренно неравномерно повышен на STIR, после контрастирования отмечается повышение МР-сигнала на T1-взвешенном изображении (ВИ). В толще образования выявляются расширенные извитые сосуды. Заключение: поверхностная плексиформная нейрофиброма в мягких тканях головы и шеи справа. Косвенные признаки дисплазии большого крыла клиновидной кости.

МРТ в режиме whole body: патологических образований в мягких тканях не выявлено. Позвоночник, спинной мозг не изменены. Отмечается аномалия строения почек — подковообразная почка. В мошонке определяется единственное левое яичко.

Ультразвуковое исследование мягких тканей лица: справа в подкожно-жировой клетчатке отмечается образование приблизительно размерами 15,0 × 10,0 × 3,5 см с неровными, нечеткими контурами, представленное множественными гипозоногенными структурами до 2,0 см, овальной и округлой форм, без кровотока при цветовом доплеровском картировании.

В области подбородка наблюдается аналогичное образование, представленное 3 гипозоногенными структурами овальной формы, суммарными размерами 1,6 × 0,4 см. В области ушной раковины — образование 4,3 × 2,4 × 3,3 см с нечеткими, неровными контурами,

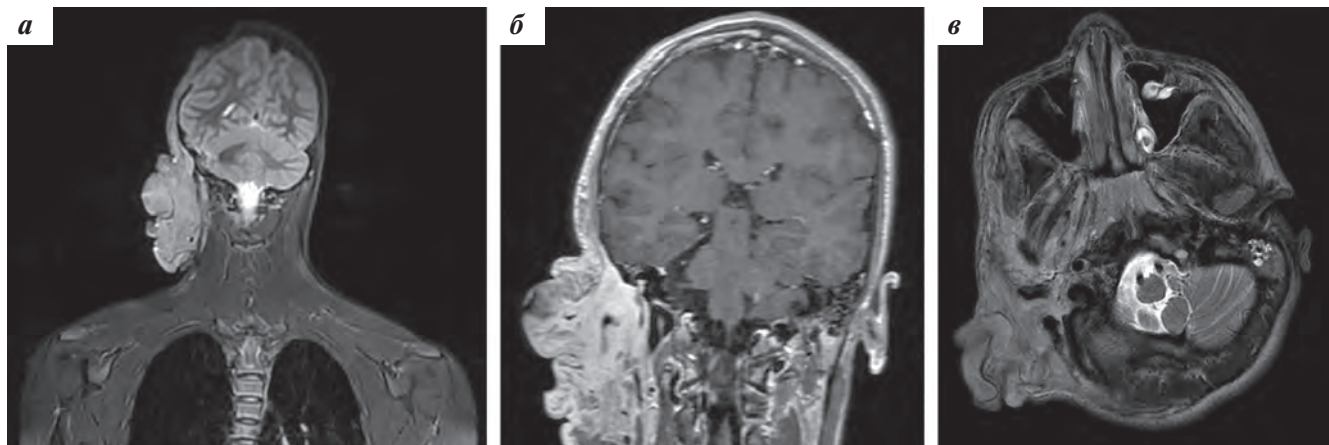


Рис. 2. МРТ мягких тканей головы с внутривенным контрастным усилением: а — STIR-ВИ, коронарная проекция; б — T1-ВИ, коронарная проекция; в — T2-ВИ, аксиальная проекция
Fig. 2. MRI of soft tissues of the head with intravenous contrast: а — STIR WI, coronal projection; б — T1 WI, coronal projection; в — T2 WI, axial projection

смешанной экзоструктуры, обтурирующее слуховой проход, плохо дифференцируемое от окружающих тканей, с кровотоком при цветовом доплеровском картировании.

Пациент проконсультирован узкими специалистами.

Офтальмолог: OD — миопия высокой степени, птоз верхнего века I степени, расходящееся косоглазие, OS — миопия средней степени.

Дерматолог: нейрофибромы, пятна кофейного цвета в области боковой поверхности грудной клетки, возможно, пятнистый невус или веснушки.

Сурдолог: правосторонняя кондуктивная тугоухость II степени.

Ребенку выполнено генетическое исследование в Медико-генетическом научном центре им. акад. Н.П. Бочкова. Методом NGS-секвенирования ДНК, выделенной из крови пациента, произведен поиск патогенных вариантов в генах *NF1*, *NF2* — изменений не выявлено. Проведен поиск делеций/дупликаций в этих же генах методом MLPA — патологии не обнаружено.

Для уточнения диагноза было принято решение о проведении биопсии образования, которая была выполнена в возрасте 12 лет в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Материал опухоли направлен на гистологическое исследование и в Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова для проведения поиска мутаций в генах *NF1*, *NF2*, *LZTR1*, *SMARCB1*, *SPRED1* методом NGS-секвенирования ДНК, выделенной из ткани опухоли. Глубина покрытия составляла более 700×. Выявлен соматический вариант REF = 0,12; *NF1*: NM_000267.3:c.3721C>T;p.R1241*. Данный вариант неоднократно описан в литературе [8], в базах данных классифицирован как патогенный (HGMD, ClinVar) [9] и ассоциирован с синдромом НФ1 (OMIM#162200). Также был выявлен участок потери гетерозиготности на протяжении гена *NF1*, что свидетельствует о двухударной модели нейрофибромы. Оценка клинической значимости (патогенности) выявленных вариантов проводилась на основании российских рекомендаций для интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования [10].

По данным гистологического исследования определяется многоузловое новообразование кожи с низкой клеточностью, миксоидной и коллагенозной стромой с диффузным ростом в дерме. Определяется рост опухоли вокруг нервов и лимфоузлов, также наблюдаются участки с плексиформным, интраневральным ростом. При иммуногистохимическом исследовании выявлена положительная экспрессия *S100* (фокально), *CD34* (диффузно). Морфоиммунофенотип с учетом макроскопической картины соответствует плексиформной нейрофиброме.

Таким образом, учитывая наличие множественных пятен цвета «кофе с молоком» на туловище, поверхностной плексиформной нейрофибромой в мягких тканях головы и шеи справа, косвенных признаков дисплазии большого крыла клиновидной кости, патогенных вариантов гена *NF1* в ткани опухоли, НФ1 подтвержден.

Мальчику была назначена патогенетическая терапия препаратом селуметиниб (Коселуго) — селективный ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы 1-го и 2-го типов (MEK1/2) — под наблюдением невролога, онколога по месту жительства.

Обсуждение

Диагностика НФ1 основывается на выявлении специфических клинических признаков и/или идентификации патогенных вариантов в гене *NF1* посредством молекулярно-генетического анализа. Однако у пациентов с мозаичным НФ1 постановка диагноза на основе клинических данных и генетического тестирования представляет значительные трудности. Для улучшения диагностики мозаичного НФ1 E. Legius et al. предложили специализированные диагностические критерии [11] (таблица).

Необходимо подчеркнуть, что при выявлении патогенных вариантов *NF1* у лиц с мозаичным/сегментарным проявлением заболевания следует уделять особое внимание чувствительности применяемых методов детекции генетических вариантов. Также важен выбор типа клеток для анализа, особенно если патогенный вариант не обнаруживается в образцах крови. В таких случаях рекомендуется исследовать пораженные ткани, например меланоциты (а не кератиноциты или фибробласты), из пятен цвета «кофе с молоком» [11] или шванновские клетки, полученные из кожных или плексиформных нейрофибром [12]. Данный подход был реализован в представленном клиническом случае.

В 2019 г. К.О. Карандашева и соавт., исследуя группу из 275 пациентов с клинически установленным диагнозом НФ1 при отсутствии герминальных мутаций, выявили наличие постзиготической (мозаичной) формы НФ1 у 12 (4,4 %) пациентов методом мультиплексной полимеразной цепной реакции на ДНК лимфоцитов периферической крови. Данная группа пациентов отличалась ранней манифестацией заболевания и классическим фенотипом НФ1, включающим пятна цвета «кофе с молоком» и нейрофибромы [13].

В 2021 г. С. Ejerskov et al. продемонстрировали, что пациенты с мозаичным НФ1 в 29 % случаев имели плексиформные нейрофибромы, располагающиеся в области головы и шеи [14]. М. Ruggieri et al. в 2001 г. также показали, что плексиформные нейрофибромы у пациентов с мозаичным НФ1 только с плексиформными нейрофибромами чаще всего располагались на голове и шее (88 %) [4]. I. Lara-Corrales et al. в 2017 г. также продемонстрировали, что у 73 % всех плексиформных нейрофибром у пациентов с мозаичным НФ1 были расположены на голове и шее [15]. В представленном нами клиническом случае плексиформная нейрофиброма также располагается в области головы и шеи. Вероятнее всего, принимая во внимание вышеуказанные данные, плексиформная нейрофиброма в области головы и шеи является одним из основных проявлений мозаичного НФ1.

Критерии диагностики мозаичного НФ1 [11]

Diagnostic criteria for mosaic NF1 [11]

Диагностические критерии мозаичного НФ1 выполняются при наличии любого из нижеперечисленных признаков <i>Diagnostic criteria for mosaic NF1 are met by the presence of any of the following features</i>	
I	Патогенный гетерозиготный вариант <i>NF1</i> с фракцией альтернативного аллеля значительно меньше 50 % в нормальных тканях (лейкоциты) и наличие одного иного диагностического критерия НФ1 (за исключением случаев, когда родитель полностью соответствует диагностическим критериям НФ1) <i>Pathogenic heterozygous variant of NF1 with an alternative allele fraction significantly less than 50% in normal tissues (leukocytes) and the presence of one other diagnostic criterion for NF1 (except in cases where the parent fully meets the diagnostic criteria for NF1)</i>
II	Идентичные патогенные гетерозиготные варианты <i>NF1</i> в 2 анатомически независимых тканях (при отсутствии патогенного варианта <i>NF1</i> в непораженных тканях) ¹ <i>Identical pathogenic heterozygous variants of NF1 in 2 anatomically independent tissues (in the absence of a pathogenic variant of NF1 in unaffected tissues)¹</i>
III	Четкое сегментарное расположение пигментных пятен цвета «кофе с молоком» или кожных нейрофибром и а) наличие другого диагностического критерия НФ1 (за исключением случаев, когда родитель полностью соответствует диагностическим критериям НФ1) ² ; б) у ребенка выполняются диагностические критерии НФ1 <i>Distinct segmental distribution of café-au-lait pigmented spots or cutaneous neurofibromas and a) the presence of another diagnostic criterion for NF1 (except in cases where the parent fully meets the diagnostic criteria for NF1)²; b) the child meets the diagnostic criteria for NF1</i>
IV	Наличие только одного из следующих диагностических критериев: веснушки в подмышечных и паховых областях, глиома зрительных нервов, ≥ 2 узелков Лиша или ≥ 2 аномалий сосудистой оболочки глаза, характерные изменения костей для НФ1, ≥ 2 нейрофибром или 1 плексиформная нейрофиброма и ребенок отвечает критериям НФ1 <i>Presence of only one of the following diagnostic criteria: axillary and inguinal freckling, optic nerve glioma, ≥ 2 Lisch nodules or ≥ 2 choroidal abnormalities, bone changes characteristic of NF1, ≥ 2 neurofibromas or 1 plexiform neurofibroma and the child meets the criteria for NF1</i>

Примечание. ¹ — нейрофиброма и гиперпигментированная кожа учитываются только для одной ткани; поражение различных тканей из одного первичного очага считают относящимся к одному; ² — если присутствуют только пятна цвета «кофе с молоком» и веснушки, наиболее вероятным диагнозом является мозаичный НФ1, но редко может быть мозаичный синдром Легиса или синдром дефицита репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (constitutional mismatch repair deficiency syndrome, CMMRD).

Note. ¹ — neurofibroma and hyperpigmented skin are considered only for one tissue; lesions in different tissues from the same primary lesion are considered as belonging to one tissue; ² — if only café-au-lait spots and freckles are present, the most likely diagnosis is mosaic NF1, but rarely mosaic Legius syndrome or constitutional mismatch repair deficiency syndrome (CMMRD) may be present.

Закключение

Мозаичный НФ1 представляет собой заболевание, диагностика которого сопряжена со значительными трудностями. Своевременное выявление и верификация мозаичного НФ1 имеют решающее значение для организации дальнейшего наблюдения за пациента-

ми и принятия терапевтических решений, позволяя улучшить качество жизни пациентов и предотвратить инвалидизацию, а также для возможности предоставления медико-генетического консультирования больным и членам их семей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gutmann D.H., Ferner R.E., Listernick R.H., Korf B.R., Wolters P.L., Johnson K.J. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17004. doi: 10.1038/nrdp.2017.4. PMID: 28230061.
- Uusitalo E., Leppävirta J., Koffert A., Suominen S., Vahtera J., Vahlberg T., Pöyhönen M., Peltonen J., Peltonen S. Incidence and mortality of neurofibromatosis: a total population study in Finland. *J Invest Dermatol*. 2015;135(3):904–6. doi: 10.1038/jid.2014.465. Epub 2014 Oct 29. PMID: 25354145.
- Kallionpää R.A., 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. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29215653.
- Ruggieri M., Huson S.M. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses. *Neurology*. 2001;56(11):1433–43. doi: 10.1212/wnl.56.11.1433. PMID: 11409413.
- Vandenbroucke I., van Doorn R., Callens T., Cobben J.M., Starink T.M., Messiaen L. Genetic and clinical mosaicism in a patient with neurofibromatosis type 1. *Hum Genet*. 2004;114(3):284–90. doi: 10.1007/s00439-003-1047-9. Epub 2003 Nov 6. PMID: 14605872.
- Supek F., Lehner B. Differential DNA mismatch repair underlies mutation rate variation across the human genome. *Nature*. 2015;521(7550):81–4. doi: 10.1038/nature14173. Epub 2015 Feb 23. PMID: 25707793; PMCID: PMC4425546.
- Xu W., Yang X., Hu X., Li S. Fifty-four novel mutations in the *NF1* gene and integrated analyses of the mutations that modulate splicing. *Int J Mol Med*. 2014;34(1):53–60. doi: 10.3892/ijmm.2014.1756. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24789688; PMCID: PMC4072343.
- Scala M., Schiavetti I., Madia F., Chelleri C., Piccolo G., Accogli A., Riva A., Salpietro V., Bocciardi R., Morcaldi G., Di Duca M., Caroli F., Verrico A., Milanaccio C., Viglizzo G., Traverso M., Baldassari S., Scudieri P., Iacomino M., Piatelli G., Minetti C., Striano P., Garrè M.L., De Marco P., Diana M.C., Capra V., Pavanello M., Zara F. Genotype-Phenotype correlations in neurofibromatosis type 1: A single-center cohort study. *Cancers*. 2021;13(8):1879. doi: 10.3390/cancers13081879.
- [Electronic resource]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/361/> (accessed 03.09.2025).
- Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А., Афанасьев А.А., Заклязьминская Е.В., Ребриков Д.В., Савостьянов К.В., Глотов А.С., Костарева А.А., Павлов А.Е., Голубенко М.В., Поляков А.В., Куцев С.И. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика. 2019;18(2):3–23. doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23. [Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B., Kononov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A., Afanasyev A.A., Zaklyazminskaya E.V., Rebrikov D.V., Savostianov K.V., Glotov A.S., Kostareva A.A., Pavlov A.E., Golubenko M.V., Polyakov A.V., Kutsev S.I. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Medicinskaya genetika = Medical genetics*. 2019;18(2):3–23. (In Russ.)].
- Legius E., Messiaen L., Wolkenstein P., Pancza P., Avery R.A., Berman Y., Blakeley J., Babovic-Vuksanovic D., Cunha K.S., Ferner R., Fisher M.J., Friedman J.M., Gutmann D.H., Kehrer-Sawatzki H., Korf B.R., Mautner V.F., Peltonen S., Rauen K.A., Riccardi V., Schorry E., Stemmer-Rachamimov A., Stevenson D.A., Tadini G., Ullrich N.J., Viskochil D., Wimmer K., Yohay K.; International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria (I-NF-DC); Huson S.M., Evans D.G., Plotkin S.R. 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. Epub 2021 May 19. PMID: 34012067; PMCID: PMC8354850.
- Wolkenstein P., Mitrofanoff M., Lantieri L., Zeller J., Wechsler J., Boui M., Revuz J., Mansat E., Stalder J.F. Bleeding: a complication of neurofibromatosis 1 tumors. *Arch Dermatol*. 2001;137(2):233–4. PMID: 11176708.
- Карандашева К.О., Пашченко М.С., Дёмина Н.А., Акимова И.А., Макиенко О.Н., Петухова М.С., Бессонова Л.А., Анисимова И.В., Танас А.С., Залетаев Д.В., Стрельников В.В., Кузнецова Е.Б. Соматический мозаицизм при нейрофиброматозе первого типа. *Медицинская генетика*. 2019;18(5):28–36. doi: 10.25557/2073-7998.2019.05.28-36 [Karandasheva K.O., Pashchenko M.S., Demina N.A., Akimova I.A., Makienko O.N., Petuhova M.S., Bessonova L.A., Anisimova I.V., Tanas A.S., Zaletaev D.V., Strelnikov V.V., Kuznetsova E.B. Somatic mosaicism in neurofibromatosis type 1. *Medicinskaya genetika = Medical Genetics*. 2019;18(5):28–36. (In Russ.)].
- Ejerskov C., Raundahl M., Gregersen P.A., Handrup M.M. 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. PMID: 33853649; PMCID: PMC8048193.
- Lara-Corrales I., Moazzami M., García-Romero M.T., Pope E., Parkin P., Shugar A., Kannu P. Mosaic neurofibromatosis type 1 in children: A single-institution experience. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(5):379–82. doi: 10.1177/1203475417708163. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28448720.

Статья поступила в редакцию: 04.09.2025. Принята в печать: 16.09.2025.

Article was received by the editorial staff: 04.09.2025. Accepted for publication: 16.09.2025.