УДК 616.5-006.38-616-053.2

Ю.Г. Антипкін[1], Л.Г. Кирилова[1], О.О. Мірошников[1], О.В. Берегела[1], Л.Ю. Сілаєва[1], М.В. Філозоп[1], Л.М. Вербова[2], Т.А. Малишева[2]

Нейрошкірний меланоз (хвороба Рокітанського) як рідкісна причина епілептичних нападів у педіатричній практиці

[1]ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
[2]ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 1(93): 87-97; doi 10.15574/PP.2023.93.87

For citation: Antypkin YuH, Kyrylova LH, Miroshnykov OO, Berehela OV et al. (2023). Neurocutaneous melanosis (Rokitansky'sdisease)asararecauseofepilepticseizuresinpediatricpractice.UkrainianJournalofPerinatologyandPediatrics.1(93):87-97. doi: 10.15574/PP.2023.93.87.

Нейрошкірний меланоз — рідкісне захворювання, що належить до групи факоматозів, характеризується наявністю гігантських меланоцитарних невусів на шкірі та меланоцитарною інфільтрацією паренхіми і оболонок мозку, а також високим ризиком неврологічних ускладнень і малігнізації.

Мета — проаналізувати відомості сучасної фахової літератури щодо етіології, патогенезу, підходів до діагностики та лікування рідкісного орфанного захворювання — нейрошкірного меланозу (хвороби Рокітанського); описати клінічні випадки цього захворювання.

Наведено огляд наукової літератури та власний випадок встановлення діагнозу і лікування двох пацієнтів. У першому випадку описано клінічну історію хлопчика віком 1 рік 4 місяці з нейрошкірним меланозом та аномалією Денді—Вокера, ускладненими частими фармакорезистентними епілептичними нападами. У другому випадку — історію хвороби хлопчика віком 14 років з уперше діагностованим нейрошкірним меланозом, ускладненим прогресуючою обструктивною гідроцефалією та генералізованими тоніко-клонічними нападами. Особливої уваги заслуговують МРТ-ознаки, зокрема, специфічні зміни в Т2-зваженому режимі, що виявляє типові ділянки гіперінтенсивного сигналу в паренхімі мозку та від твердої оболонки (лептомеланоз).

Саме дані нейровізуалізації з високою імовірністю дають змогу припустити правильний діагноз, скоротивши час і витрати на додаткові обстеження. Патогенетичне лікування цього захворювання відсутнє. Для симптоматичного лікування обструктивної гідроцефалії застосовують оперативне втручання, а за наявності епілептичних нападів — антиконвульсивну терапію.

Висновки. Наведене клінічне спостереження підтверджує складність діагностичного пошуку при орфанних захворюваннях нервової системи. У діагностиці нейрошкірного меланозу ключове місце належить даним об'єктивного огляду та методам нейровізуалізації (КТ і МРТ головного та спинного мозку).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: нейрошкірний меланоз, епілепсія, гідроцефалія, орфанні захворювання, факоматози, синдром Денді—Вокера, вроджені вади розвитку, меланома, генетичні синдроми, центральна нервова система.

Neurocutaneous melanosis (Rokitansky's disease) as a rare cause of epileptic seizures in pediatric practice

Yu.H. Antypkin[1], L.H. Kyrylova[1], O.O. Miroshnykov[1], O.V. Berehela[1], L.Iu. Silaieva[1], M.V. Filozop[1], L.M. Verbova[2], T.A. Malysheva[2]

[1]SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv
[2] SI «Institute of Neurosurgery named after academician A.P. Romodanov of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Neurocutaneous melanosis is a rare disease belonging to the group of phakomatoses, characterized by the presence of giant melanocytic nevi on the skin and melanocytic infiltration of the parenchyma and meninges, as well as a high risk of neurological complications and malignancy.

Purpose — to analyze the information of modern specialized literature on the etiology, pathogenesis, approaches to diagnosis and treatment of a rare orphan disease — neurocutaneous melanosis (Rokitansky's disease) and to describe clinical cases of this disease.

A review of the scientific literature and a personal case of diagnosis and treatment of two patients are given. In the first case, the clinical history of a boy aged 1 year and 4 months is presented with neurocutaneous melanosis and Dandy—Walker anomaly, complicated by frequent drug-resistant epileptic seizures. In the second case, a description of the medical history of a 14-year-old boy with newly diagnosed neurocutaneous melanosis complicated by progressive obstructive hydrocephalus and generalized tonic-clonic seizures is presented. MRI features deserve special attention, namely specific changes in the T2-weighted mode, which reveals typical areas of hyperintense signal in the brain parenchyma and from the dura mater (leptomelanosis).

It is the neuroimaging data with a high probability that gives reason to assume the correct diagnosis, reducing time and costs for additional examinations. There is no pathogenetic treatment for this disease. For the symptomatic treatment of obstructive hydrocephalus, surgical intervention is used, and in the presence of epileptic seizures, anticonvulsant therapy is used.

Conclusions. The given clinical observation confirms the complexity of the diagnostic search for orphan diseases of the nervous system. Objective examination data and neuroimaging methods (CT and MRI of the brain and spinal cord) play a key role in the diagnosis of neurocutaneous melanosis.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: neurocutaneous melanosis, epilepsy, hydrocephalus, orphan diseases, phakomatoses, Dandy—Walker syndrome, congenital malformations, melanoma, genetic syndromes.

Раніше ми вже неодноразово зверталися до проблеми діагностики і курації факоматозів із нейрошкірними проявами (туберозний склероз, нейрофіброматоз I типу — хвороба Реклінгхаузена), проте нові неординарні клінічні випадки, що трапились у нашій практиці, змусили нас повернутися до цієї проблеми [14,15].

Мета — проаналізувати відомості сучасної фахової літератури щодо етіології, патогенезу, підходів до діагностики та лікування рідкісного орфанного захворювання — нейрошкірного меланозу (хвороби Рокітанського); описати клінічні випадки цього захворювання.

Нейрошкірні синдроми, або факоматози (грец. *phakos* — пляма, сочевиця) — група захворювань, при яких спостерігається поєднане ураження нервової системи, шкірних покривів і внутрішніх органів, що виникає внаслідок синхронних ембріональних порушень [4].

Нейрошкірний меланоз (НШМ), або хвороба Рокітанського — це рідкісне, вроджене нейрошкірне захворювання, що характеризується наявністю численних або великих вроджених внутрішньошкірних пігментних невусів у поєднанні з меланоцитарною інфільтрацією різних структур центральної нервової системи (ЦНС) [10]. Уперше захворювання описано великим чеським патоморфологом C. Rokitansky у 1861 р. на прикладі 14-річної дівчинки з поєднанням гігантського вродженого меланоцитарного невусу, розумової відсталості та гідроцефалії [18]. Термін «нейрошкірний меланоз» уперше запропоновано van Bogaert у 1948 р. На сьогодні в літературі описано понад 100 випадків захворювання.

Нейрошкірний меланоз не успадковується, виникає спорадично з однаковою частотою в осіб обох статей. Захворюваність оцінюється приблизно в 1 випадок на 20 тис. новонароджених. Відомі лише поодинокі сімейні випадки захворювання з імовірно аутосомно-рецесивним характером успадкування [9].

Патогенез захворювання на сьогодні залишається до кінця не відомим. Відповідно до загальноприйнятої гіпотези, основною причиною виникнення захворювання вважається порушення розвитку нейроектодерми в ембріональному періоді. Попередники клітин меланобластів мігрують із нервового гребеня до шкіри та мозкових оболонок, де відбувається їхня диференціація в меланобласти та меланоцити. У ЦНС меланоцити присутні в м'якій мозковій оболонці, чорній субстанції та ретикулярній формації. У шкірі та мозкових оболонках відбувається аномальна проліферація меланоцитів, що призводить до виникнення пігментних невусів та інфільтрації ЦНС [7,9].

У порушенні диференціювання меланоцитів важливу роль відіграє підвищена активність цитокіна HGF/SF (Hepatocyte growth factor/scatter factor), який являє собою розсіюючий фактор росту гепатоцитів, який стимулює проліферацію, міграцію та морфогенез різних типів ектодермальних клітин, у тому числі меланоцитів. Іншою можливою причиною захворювання є патологія рецепторів Met, які містяться на мембранах меланоцитів і відповідають за зв'язування HGF/SF. У дослідах виявлено розвиток невусів на шкірі та в оболонках мозку в мишей з підвищеною активністю HGF/SF [3,20].

Вроджені меланоцитарні невуси (ВМН) — це гамартоми, які складаються переважно з клональних проліферацій меланоцитів, виникають під час ембріогенезу. Соматичні мутації *BRAF* V600E виявлені в значній частці малих ВМН, а також у набутих меланоцитарних невусах і шкірних меланомах [20]. Навпаки, 70–95% великих і гігантських ВМН мають соматичні мутації в гені *NRAS,* що призводять до посилення його функції [5].

У пацієнтів з НШМ мутації *NRAS* виявлені в численних CMN та уражених ділянках меланоцитарної проліферації в ЦНС [5]. Активація мутацій *BRAF* або *NRAS* призводить до клітинної проліферації через посилення передачі сигналів кількома шляхами, зокрема мітогенактивованою протеїнкіназою [21].

Уперше клінічні критерії для діагностики НШМ запропоновані в 1972 р. H. Fox [8]:

1) наявність поширених або численних пігментних невусів у поєднанні з лептоменінгеальним меланозом або меланомою;

2) відсутність ознак будь-якого злоякісного ураження шкіри;

3) відсутність ознак меланоми в будь-якому органі, крім мозкових оболонок.

З часів публікації наведених критеріїв у літературі з'явилися повідомлення про можливість злоякісної трансформації шкірних невусів, а також про випадки метастазування в інші органи лептоменінгеальної меланоми, що призвело до перегляду критеріїв. Більш сучасні діагностичні критерії НШМ запропоновані Kadonaga and Frieden в 1991 р. [10]:

1) наявність невусів великих розмірів або множинних вроджених невусів у поєднанні з меланоцитарною інфільтрацією мозкових оболонок;

2) відсутність ознак шкірної меланоми, за винятком пацієнтів, у яких гістологічно підтверджене доброякісне ураження мозкових оболонок;

3) відсутність ознак менінгеальної меланоми, за винятком пацієнтів, у яких гістологічно підтверджений доброякісний характер ураження шкіри.

У 66% пацієнтів з НШМ відзначається один або кілька гігантських вроджених меланоцитарних невусів, зазвичай розташованих у попереково-крижовій ділянці та покритих волоссям. Водночас численні малі та середнього розміру невуси, за відсутності хоча б одного гігантського, спостерігаються у 34% хворих. Невуси, як правило, наявні від народження, хоч і можуть розвинутися пізніше протягом життя [9,10].

Меланоцитарні невуси є гіперпігментованими ділянками ураження шкіри з нерівними межами, плоскі або з піднятою над рівнем шкіри поверхнею. У пацієнтів монголоїдної раси нерідко зустрічається так званий «невус Ота» — великих розмірів однобічний пігментний невус, що локалізується в ділянці іннервації 1 і 2 гілок *n. trigeminus*, захоплюючи кон'юнктиву, склеру та райдужну оболонку ока [2].

Гігантськими називають невуси, діаметр яких становить не менше 20 см у дорослих, а у новонароджених і грудних дітей — не менше 9 см у разі розташування на голові і не менше 6 см у разі розташування на тілі. Термін «множинні невуси» вживають за наявності не менше трьох утворень. За даними D.O. de Andrade та співавт., серед 289 хворих із гігантським уродженим меланоцитарним невусом у 33 (11,4%) осіб відзначалося ураження ЦНС [6].

Неврологічні прояви НШМ зазвичай виникають у новонароджених і немовлят, проте іноді можуть не виявлятися до підліткового або навіть дорослого віку. Найчастіші неврологічні симптоми включають гідроцефалію і, якнаслідок,—макроцефалію,частігенералізовані або фокальні фармакорезистентні епілептичні напади, які дебютують у ранньому віці, затримку психомовленнєвого та моторного розвитку [7,9,10].

Причиною розвитку гідроцефалії вважають зниження здатності м'яких мозкових оболонок реабсорбувати ліквор унаслідок інфільтрації меланоцитами. Можливий варіант розвитку гідроцефалії внаслідок обтурації меланоцитами Сільвієвого водопроводу. У разі ураження стовбура мозку клінічна симптоматика поєднує ознаки підвищення внутрішньочерепного тиску, ураження черепних нервів. Іноді виникає схильна до прогресування меланоцитарна інфільтрація спинномозкової оболонки, що призводить до мієлопатії, радикулопатії, порушень функцій тазових органів [21].

Найчастішою ознакою захворювання є епілептичні напади переважно у вигляді генералізованих тоніко-клонічних нападів, іноді — інфантильних спазмів, що починаються в перші місяці життя і супроводжуються ознаками внутрішньочерепної гіпертензії та розвитком гідроцефалії. У пацієнтів старшої вікової групи виникають зазвичай фокальні напади в поєднанні з локальними сенсомоторними розладами, порушеннями мовлення та психіки [23].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) дає змогу виявити надмірне накопичення меланоцитів у мозкових оболонках, що проявляється підвищенням інтенсивності сигналу на Т1-зважених знімках. Найчастіше уражуються базилярна лептоменінгеальна оболонка задньої черепної ямки, спинномозкового каналу, рідше — супратенторіальні ділянки оболонок мозку [16,19]. Комп'ютерна томографія (КТ) головного мозку може мати перевагу над МРТ за ідентифікації меланоцитарної інфільтрації оболонок.

Ураження паренхіми мозку спостерігається значно рідше за ураження оболонок. Меланоцитарна інфільтрація проявляється у вигляді ділянок підвищеного на Т1 і зниженого на Т2 сигналу, переважно у передніх відділах скроневих часток, мигдалеподібного тіла, таламусі та Варолієвому мосту. Вважається, що ураження паренхіми мозку спричинене первинною міграцією меланоцитів на ранніх стадіях розвитку або зумовлене їхнім подальшим вторинним поширенням просторами Вірхова–Робіна [13,19].

Частота виникнення злоякісних уражень мозкових оболонок, за даними різних авторів, становить близько 50%. Меланома може розвиватися з мозкових оболонок у паренхімі півкуль або стовбурі мозку [22]. За допомогою МРТ складно підтвердити злоякісний характер ураження мозку. A.J. Barkovich та співавт. [1] стверджують, що великі некротичні геморагічні вогнища або поширений вазогенний набряк можуть свідчити про наявність злоякісної меланоми.

Нейрошкірний меланоз може поєднуватися з іншими нейрошкірними захворюваннями, такими як ангіоматоз Штурге–Вебера або НФ 1-го типу (хвороба Реклінгхаузена).

У літературі є повідомлення про виявлення НШМ у поєднанні зі спінальною ліпомою, арахноїдальною кістою, агенезією мозолистого тіла, інтравентрикулярним дермоїдом та іншими аномаліями розвитку ЦНС [1,17,22].

Нерідкісним є поєднання НШМ із різними проявами синдрому Денді–Вокера (10–16% випадків). МРТ дає змогу виявити типові ознаки патології у вигляді збільшення розмірів великої цистерни (*cisterna magna*), кісти задньої черепної ямки або гіпоплазії черв'яка мозочка [12].

J.N. Kadonaga та співавт. [11] припускають, що одночасний розвиток синдрому Денді–Вокера та НШМ не є випадковим. Синдром Денді–Вокера може виникати внаслідок порушення розвитку як півкуль мозочка, так і четвертого шлуночка. Будь-яке порушення включення судинних сплетінь у покрівлю четвертого шлуночка або затримка відкриття отвору Мажанді може призводити до утворення кісти задньої черепної ямки. Клітини оболонок мозку відіграють важливу роль у розвитку мозочка. При НШМ лептоменінкс містить аномальні менінгеальні локальні скупчення меланоцитів, що може порушити розвиток як мозочка, так і четвертого шлуночка [1,17,22].

Крім нейрорадіологічних методів дослідження, підтвердити діагноз НШМ дає змогу виявлення меланоцитів у цереброспінальній рідині. У 25–33% випадків у спинномозковій рідині визначається карциноембріональний антиген [7,17].

Необхідне також гістологічне дослідження невусів, особливо підозрілих щодо можливої злоякісної трансформації [13].

Прогноз при НШМ надзвичайно складний і навіть за відсутності розвитку меланоми ЦНС залишається несприятливим для життя. За наявності неврологічних симптомів прогноз несприятливий незалежно від того, чи відбудеться злоякісна трансформація в шкірі або ЦНС. Близько 50% хворих помирають протягом трьох років після появи неврологічних симптомів. Поєднання із синдромом Денді–Вокера має особливо несприятливий перебіг. У таких пацієнтів швидко прогресує неврологічна симптоматика, що призводить до загибелі до 4-річного віку [7,17,19].

Лікування НШМ симптоматичне. При гідроцефалії проводять ліквороншунтуючі оперативні втручання. Вибір протиепілептичної терапії при епілептичних нападах залежить від їхнього типу [21,23].

Можливість лікування вроджених невусів залишається дискусійним питанням. Їхня злоякісна трансформація розвивається у 5–15% хворих, у зв'язку з чим деякі дерматологи рекомендують профілактичну резекцію. Променева та хіміотерапія не поліпшують прогноз захворювання [22].

Для ілюстрації наведено клінічні спостереження дітей з поєднанням НШМ і резистентних до протисудомної терапії епілептичних нападів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Клінічний випадок 1

Хлопчик М., віком 1 рік 4 місяці, госпіталізований до відділення зі скаргами на часті генералізовані тоніко-клонічні епілептичні напади, під час яких виникало короткочасне апное та ціаноз обличчя. Напади відзначалися з частотою 2–4 рази на добу (максимум — 6 нападів) тривалістю до 1 хвилини.

З анамнезу відомо, що дитина народилася від I вагітності, яка перебігала з раннім гестозом у I триместрі (нудотою та блюванням у матері). Ультразвукове дослідження (УЗД) під час вагітності проводилося тричі: за результатами першого та другого УЗД патології не виявлено, а за даними третього УЗД (у 34–35 тижнів вагітності) виявлено маловоддя. Пологи відбулися в термін 37–38 тижнів, шляхом не планового кесаревого розтину з приводу кровотечі внаслідок відшарування плаценти. Хлопчик народився з ознаками внутрішньоутробної гіпотрофії (маса тіла при народженні — 2580 г, зріст — 38 см, окружність голови — 33 см). Закричав одразу. Не смоктав самостійно. Виписаний із пологового будинку на 7-му добу. Від народження на шкірі тулуба, кінцівок і голови відзначалися численні пігментні невуси, частково вкриті волоссям. На шкірі нижньої частини спини був гігантський невус діаметром понад 20 см.

Початок епілептичних нападів відмічено у віці 2 місяців, за 2 тижні після щеплення БЦЖ. Водночас відзначено збільшення діаметра голови. Дитині проведено МРТ, за результатами якого виявлено МРТ-ознаки синдрому Денді–Вокера (внутрішньої відкритої гідроцефалії, гіпоплазії черв'яка та гемісфер мозоч-

ка), зменшення обсягу лобних часток мозку. Окружність голови на той час — 43 см. У 3 місяці виконано ліквороншунтуючу операцію, після чого близько 1 тижня напади не відзначалися. У віці до 5 місяців дитині не призначено протисудомного лікування, а з 5-місячного віку призначено фенобарбітал по 0,005 г 5 разів/добу, через 2 місяці дозу препарату зменшено до 0,005 г 2 рази/добу.

Неврологічний статус на момент госпіталізації. Дитина у свідомості. Окружність голови — 44 см. Окружність грудної клітки — 45 см. На шкірі тулуба, кінцівок і голови — численні невуси діаметром до 20 см, частково вкриті волоссям (рис. 1). На шкірі нижньої частини спини — гігантський невус діаметром до 20 см. Очні щілини сформовані правильно, зіниці круглої форми, симетричні. Фотореакція жива, співдружня. Відзначається «готичне» піднебіння, деформація лівої вушної раковини. Язик у роті розташований по середній лінії. Функції черепних нервів — без патології. Слідкує за предметом, реагує на матір, посміхається. Бере предмети в руки. Голову утримує. На животі піднімає голову, не сидить самостійно та не сідає. Реакція опору відсутня. М'язовий тонус дифузно знижений. Сухожильні рефлекси живі, D=S. Симптом Бабінського з двох боків позитивний. Черевні рефлекси викликаються, D=S. Менінгеальні симптоми відсутні.

У клініці дитині проведено клініко-лабораторні та інструментальні методи обстеження: загальний та біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі, коагулограму, аналіз крові на рівень лактату та пірувату, електрокардіографію (ЕКГ), ехокардіографію, УЗД органів черевної порожнини. Суттєвих відхилень від норми не виявлено.

На *МРТ* виявлено ознаки внутрішньої відкритої гідроцефалії та синдрому Денді–Вокера (гіпоплазія півкуль і черв'яка мозочка, збільшення 4-го шлуночка, високе стояння палатки мозочка), стан після ліквороншунтуючої операції.

За результатами МРТ-ангіографії відмічено множинну судинну патологію (венозні ангіоми, венозні мальформації, гіпоплазія та звивистість судин) — помилково прийнято за судинну патологію накопичення меланоцитів (рис. 2).

На *електроенцефалограмі* (ЕЕГ) виявлено дифузне вповільнення фонової активності. Зареєстровано періодичне регіональне вповільнення фонової активності в задньоцентральних відведеннях справа, повільні хвилі періодично мали загострену форму.

Дитині відкореговано протисудомну терапію: скасовано фенобарбітал і призначено леветирацетам у початковій дозі 25 мг/кг, поступово збільшуючи дозу до 60 мг/кг/добу. Крім того, призначено нейропротекторну та нейрометаболічну терапію: вітамін B_6, бурштинову кислоту, L-карнітин, магній.

За час перебування у відділенні відмічено позитивну динаміку стану дитини: зменшення частоти епілептичних нападів, поліпшення психоемоційного розвитку дитини.

Дитину виписано з клініки з діагнозом «Множинні вроджені вади розвитку: синдром Денді–Вокера, нейрошкірний меланоз, ненапружена внутрішня гідроцефалія, множинні стигми дисембріогенезу (готичне небо, деформація вушної раковини). Нейрометаболічна епілептична енцефалопатія з частими генералізованими резистентними до протисудомної терапії нападами. Груба затримка статокінетичного та психоемоційного розвитку. Стан після ліквороншунтуючої операції».

Клінічний випадок 2

Хлопчик Д., віком 14 років, переведений з нейрохірургічного відділення до відділення психоневрології зі скаргами на наростаючий біль у грудній клітці, животі та в лобній ділянці голови, що посилюється під час ходьби, часті генералізовані тоніко-клонічні епілептичні напади, що вперше виникли після оперативного втручання.

З анамнезу відомо, що хлопчик народився від I вагітності, яка перебігала без ускладнень. УЗД під час вагітності проводилося тричі: патології не виявлено. Пологи I, відбулися на 40–41-му тижні, шляхом планового кесаревого розтину, маса тіла при народженні — 4350 г, зріст — 55 см. За шкалою Апгар — 8 балів. Виписаний з пологового будинку на 3-тю добу. Зростав і розвивався відповідно до віку. Алергічний та сімейний анамнез не обтяжений.

Від народження наявний гігантський невус у грудинно-поперековій ділянці темно-коричневого кольору, не виступає над поверхнею шкіри, має неправильні краї (рис. 3). Уперше за три місяці до госпіталізації, після тренування з тхеквондо, з'явилися скарги на порушення сну та наростаючий біль у лобній ділянці, неприємні відчуття в лівому оці. У зв'язку



Рис. 1. *Пацієнт М.,* віком 1 рік 4 місяці. Множинні середні та гігантські гіперпігментні невуси на шкірі живота, спини, сідниць, нижніх кінцівок. На шкірі нижньої частини спини — гігантський невус діаметром до 20 см

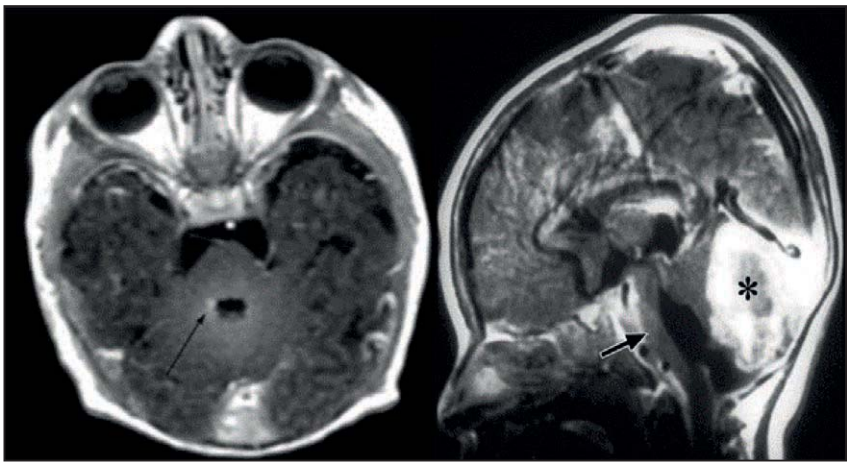


Рис. 2. *Пацієнт М.*, віком 1 рік 4 місяці. КТ головного мозку. Вогнища підвищеної щільності мозкової речовини в проєкції Варолієвого моста та лівої скроневої частки, обумовлені локальним скупченням меланоцитів (клінічно — нейрошкірний меланоманоз). МРТ-ознаки варіанта аномалії Денді—Вокера



Рис. 3. *Пацієнт Д.*, віком 14 років. Гігантський невус у грудинно-поперековій ділянці темно-коричневого кольору, не виступає над поверхнею шкіри, має неправильні краї

зі скаргами звернувся до офтальмолога, який виявив набряк диску зорового нерва лівого ока. У подальшому наростали скарги на головний біль і порушення сну, згодом приєдналися скарги на блювання 1 раз/добу. Сімейний лікар запідозрив ротавірусну інфекцію, яку лікував у домашніх умовах. За кілька діб стан поліпшився, проте після заняття з тхеквондо хлопець прийшов додому і поскаржився на біль у грудній клітці, після чого стався передсинкопальний стан. Хлопця госпіталізовано до нейрохірургічного відділення, де встановлено діагноз: «Вроджена вада розвитку: тератома спинного мозку на рівні Th6». Проведено оперативне втручання з приводу видалення дермального синуса, стінок кісти, усунення фіксації спинного мозку.

Патогістологічне дослідження: морфологічна та імуногістологічна картина свідчать на користь менінгеальної меланоцитоми, Lowgrade, ICD-0 code 8728/1 (рис. 4).

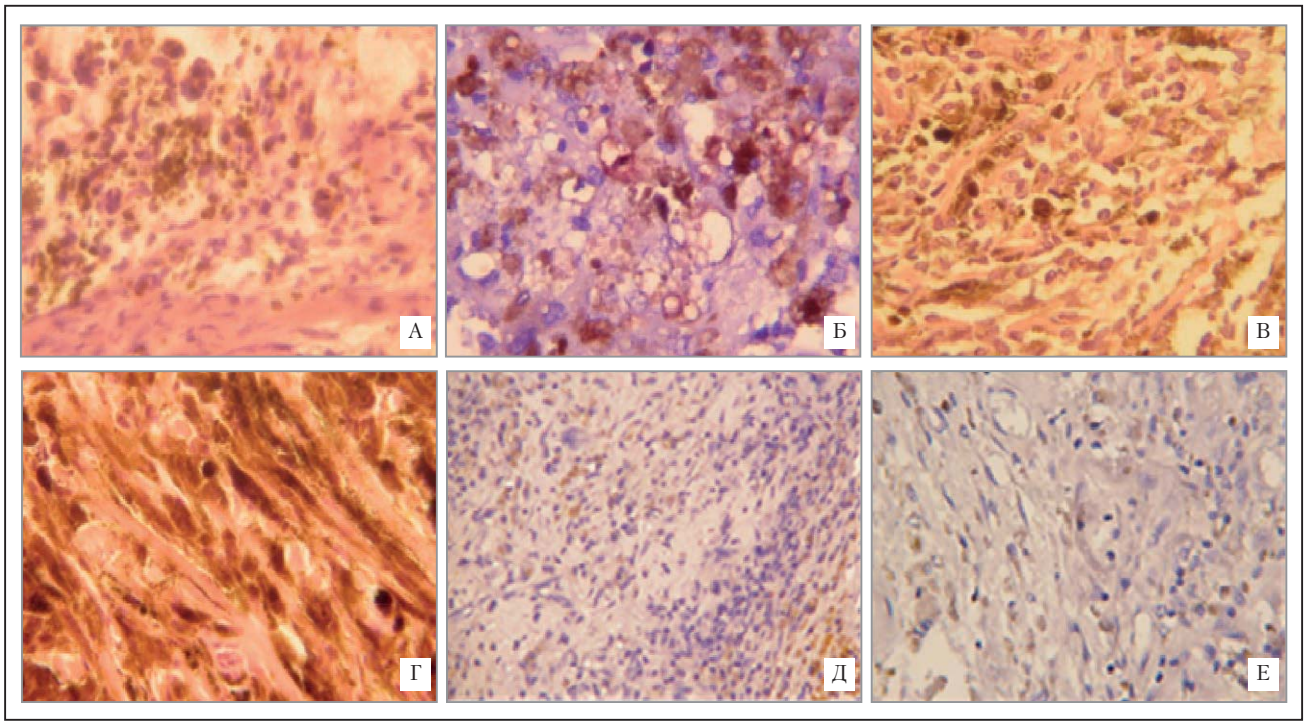


Рис. 4. *Хлопчик Д.*, віком 14 років: **А** — загальна гістоархітектоніка біоптату об'ємного утворення оболонок спинного мозку на рівні Th6; скупчення меланоцитів; забарвлення гематоксилін-еозином ×250; **Б** — позитивна реакція з антитілами до меланосом; збільшення ×800; **В** — загальна будова проліферату, характер розподілу меланоцитів (ділянки дифузного розташування); забарвлення гематоксилін-еозином, ×250; **Г** — загальна будова проліферату, характер розподілу меланоцитів (ділянки фокального розташування); забарвлення гематоксилін-еозином, ×800; **Д** — імунопозитивні клітини з антитілами до меланосом; дозабарвлення гематоксиліном, ×150; **Е** — проліферативна активність: імунопозитивні клітини (поодинокі) з антитілами до Ki-67; дозабарвлення гематоксиліном, ×250

Неврологічний огляд. Дитина у свідомості. Когнітивний розвиток відповідає вікові. На огляд реагує адекватно, сидить і тримає правою рукою за правий відділ грудної клітки, стогне. Зіниці округлі, D=S, ністагм горизонтальний, рухи очних яблук не обмежені, фотореакція жвава. Обличчя симетричне. Язик у порожнині рота по середній лінії. Ковтання та фонація не порушені. М'язова сила — 5 балів. М'язовий тонус нормостенічний, D=S. Сухожильні рефлекси живі, D=S. Чутливість не порушена. Черевні рефлекси викликаються, D=S. Патологічні рефлекси негативні. Патологія збоку тазових органів не виявлена. У позі Ромберга стійкий. Менінгеальні симптоми негативні.

У клініці дитині проведено клініко-лабораторні та інструментальні методи обстеження.

ЕЕГ за європротоколом. Помірні дифузні неспецифічні зміни у вигляді дезорганізації та періодичного дифузного вповільнення фонової активності. Періодичне регіональне вповільнення фонової активності в задньоскроневих відведеннях справа, повільні хвилі періодично мали загострену форму. Епілептифорні зміни не відмічені.

ЕЕГ тривалістю 3 години. Виявлено зміни біопотенціалів головного мозку епілептифорного характеру та у вигляді дифузного періодичного уповільнення основної активності. Регіональне продовження вповільнення в правих скроневих відведеннях. Регіональні комплекси гостра-повільна хвиля частотою 1,6–2,5 Гц та амплітудою до 120 мкВ у правих скроневих відведеннях у складі продовженого регіонального вповільнення. Фотостимуляція та гіпервентиляція впливають на епілептифорну активність у вигляді підвищення її індексу. Зафіксовані зміни самопочуття пацієнта не супроводжуються синхронними патологічними змінами ЕЕГ. Напади не зареєстровані.

МРТ головного мозку за епіпротоколом. Багатовогнищевий процес лобних і тім'яних часток, імовірно, запального ґенезу або обумовлений мікроангіопатією. Структура обох гіпокампів не змінена.

МРТ головного мозку та усіх відділів хребта з контрастуванням. Стан після оперативного видалення інтрадурального утвору на рівні Th6, усунення фіксації спинного мозку, дренування арахноїдальних кіст у задніх відділах

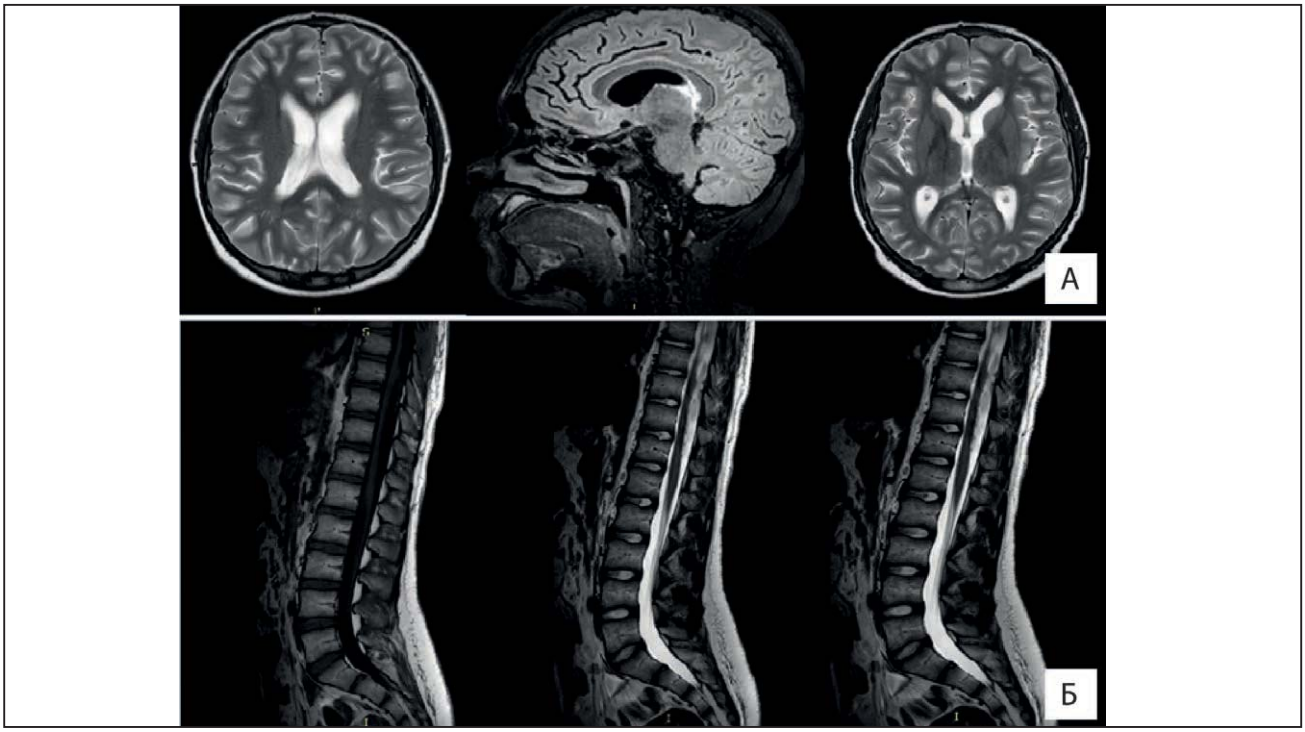


Рис. 5. *Пацієнт Д.,* віком 14 років. МРТ головного мозку (**А**) та всіх відділів хребта (**Б**) з контрастуванням. Стан після оперативного видалення інтрадурального утвору на рівні Th6, усунення фіксації спинного мозку, дренування арахноїдальних кіст у задніх відділах дурального мішка. МРТ-ознаки злукового процесу в оболонках спинного мозку та дуральному мішку на рівні C4-Th12, з огляду на дані клініки та анамнезу, як наслідок хронічного арахноїдиту, імовірно, спровокованого нейрошкірним процесом (меланозом оболонок у рамках Congenital giant pigmented hair nevus), з розвитком внутрішньої гідроцефалії та енцефалопатії (T1- і T2-зважені зображення)

дурального мішка. МРТ-ознаки злукового процесу в оболонках спинного мозку та дуральному мішку на рівні C4-Th12, з огляду на дані клініки та анамнезу, як наслідок хронічного арахноїдиту, імовірно, спровокованого нейрошкірним процесом (меланозом оболонок у рамках *Congenital giant pigmented hair nevus*), з негативною МРТ-динамікою порівняно з даними попередніх МРТ-досліджень, розвитком внутрішньої гідроцефалії та енцефалопатії (рис. 5).

Консультація офтальмолога: застрійний диск зорового нерва, двобічно. Проведено оптично когерентну томографію.

Консультація дерматолога: вроджений термальний меланоцитоз спини, обмежений.

Консультація кардіолога: даних про ваду серця і патологію міокарда немає.

Допплерографія судин нирок: допплерометричні ознаки підвищення резистентності судинах нирок не виявлені.

Дитину переведено до ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова» з діагнозом: «Нейрошкірний меланоз Рокітанського, стан після видалення тератоми з меланоцитозом на рівні Th6. Судомний синдром. Внутрішня гідроцефалія».

Отже, у пацієнта діагноз НШМ встановлено лише після розвитку ускладнень, обумовлених дисемінацією процесу після оперативного втручання на спинному мозку. Поширення меланоцитарних клітин до оболонок головного мозку призвело до розвитку оклюзійної гідроцефалії. У подальшому дитині проведено ліквороншунтуючу операцію (вентрикулоперитонеальне шунтування), після якої зникли епізоди вираженого головного болю, наростаючого болю в грудній клітці, животі та блювання. На даний момент отримує протиепілептичну терапію, топірамат у терапевтичній дозі, епілептичні напади відсутні. Наведений клінічний випадок показує необхідність раннього обстеження дітей з гігантським меланоцитарним невусом на наявність проявів НШМ (КТ оболонок головного мозку з контрастуванням, генетичне тестування).

Обговорення

Описані клінічні випадки показують поліморфізм вікового дебюту, клінічних симптомів, перебігу та прогнозу НШМ у дітей. Нами проведено зіставлення клінічних особливостей перебігу НШМ у пацієнтів, яких ми спостерігали в клініці, з даними літератури (табл.).

Таблиця

Особливості перебігу нейрошкірного меланозу в обстежених дітей та за даними літератури [1–3,5,7,9,13,16,17,20–22]

Ознаки	Літературні дані	Пацієнт 1	Пацієнт 2
Перинатальний період	Часто мертвонародження або діти гинуть протягом перших місяців життя	Пізній гестоз під час вагітності, маловоддя на 34–35-му тижні	Без особливостей
Вік появи неврологічних ускладнень	Перші 2–3 роки життя	1 рік 4 місяці	14 років
Шкірні зміни	Великі або множинні невуси коричневого кольору з плоскою або сосочковою поверхнею, чіткими межами та гіпертрихозом	Множинні середні та гігантські гіперпігментні невуси на шкірі живота, спини, сідниць, нижніх кінцівок. На шкірі нижньої частини спини — гігантський невус діаметром до 20 см	Гігантський невус у грудинно-поперековій ділянці темно-коричневого кольору, не виступає над поверхнею шкіри, має неправильні краї
Нервово-психічний розвиток	Переважно без затримки	Відставання в психомоторному розвитку	Без затримки
Перші клінічні симптоми	Поліморфні	Часті генералізовані тоніко-клонічні напади	Застійний диск зорового нерва, біль у грудній клітці, животі та в лобній ділянці голови, нудота, генералізовані тоніко-клонічні епілептичні напади
Наявність аномалії Денді–Вокера	У 10% пацієнтів	Так	Ні
Гіпертензійно-гідроцефальний синдром	Головний: дратівливість, сонливість, блювання, ригідність потиличних м'язів і набряк дисків зорових нервів	Розвинувся після 3 років	Розвинувся після 14 років
Епілептичні напади	Поліморфізм епілептичних нападів: фокальні і вторинно-генералізовані з позитивною відповіддю на монотерапію або з резистентністю	Генералізовані тоніко-клонічні напади. Дифузне вповільнення фонової активності на ЕЕГ	Генералізовані тоніко-клонічні напади. Судомні напади у структурі симптому епілепсії або декомпенсація гіпертензійного синдрому, що є тригером судомного синдрому. Регіональне продовження вповільнення у правих скроневих відведеннях. Регіональні комплекси гостра-повільна хвиля частотою 1,6–2,5 Гц та амплітудою до 120 мкВ у правих скроневих відведеннях
МРТ головного та спинного мозку	Вогнища гіпер- або ізоінтенсивного сигналу на Т1 у паренхімі та оболонках мозку	Вогнища підвищеного МРТ-сигналу в проєкції Варолієвого моста та лівої скроневої ділянки, обумовлені відкладенням меланоцитів у рамках НШМ. МРТ-ознаки варіанта Денді–Вокера	Багатовогнищевий процес у лобних і тім'яних частках із розвитком внутрішньої гідроцефалії та енцефалопатії. МРТ-ознаки злукового процесу в оболонках спинного мозку та дуральному мішку на рівні С4-Th12, з огляду на дані клініки та анамнезу, як наслідок хронічного арахноїдиту, імовірно, спровокованого нейрошкірним процесом (меланозом оболонок)
Неврологічний статус	Ураження краніальних нервів, сенсорно-моторний дефіцит, порушення функції кишечника та сечового міхура	Відставання в психомоторному розвитку	Вогнищевої патології немає
Особливості прогресування	Швидко — при малігнізації невусів, повільно — за безсимптомного перебігу	Досягнуто стабілізації клінічної картини. Після 3 років прогресування процесу з розвитком гідроцефалії та летальним наслідком	Досягнуто стабілізації клінічної картини
Відповідь на протиепілептичну терапію	Ефективного лікування немає. Тимчасовий ефект від гормонотерапії	Позитивна відповідь на леветирацетам	Позитивна відповідь на топірамат
Оперативне лікування	Вентрикуло-перитонеальне шунтування (лікворошунтуючу операцію) з метою корекції гіпертензійного синдрому	Проведено лікворошунтуючу операцію	Проведено лікворошунтуючу операцію

Продовження таблиці

Ознаки	Літературні дані	Пацієнт 1	Пацієнт 2
Результати патогістології	Лептомеланоцитоз оболонок мозку, наявність малігнізації процесу	Не проведено	Морфологічна та імуногістологічна картина свідчать на користь менінгеальної меланоцитоми, Lowgrade, ICD-0 code 8728/1
Прогноз	Виживання — близько 3 років. Без малігнізації прогноз більше сприятливий	Несприятливий	Відносно сприятливий

Серед відмінностей звертає на себе увагу патогенез епілептичних нападів в обстежених пацієнтів з НШМ. У першої дитини вони виникли внаслідок меланоцитарної інфільтрації паренхіми та оболонок мозку, у другої дитини розвинулися симптоматичні напади, імовірно, пов'язані з декомпенсацією внутрішньочерепної гіпертензії, які не можна повною мірою вважати епілепсією в структурі НШМ.

Висновки

Нейрошкірний меланоз є рідкісним захворюванням із групи факоматозів. Своєчасна діагностика та рання симптоматична терапія дають змогу підвищити якість і тривалість життя пацієнтів. Під час огляду дитини лікар незалежно від спеціальності має роздягнути дитину та оглянути шкірні покриви з метою виявлення ознак нейрошкірного захворювання. Зрозуміло, що не кожний невус є проявом нейрошкірного меланозу, але про це захворювання завжди слід пам'ятати, особливо звертаючи увагу на гігантські або множинні невуси.

Нейрошкірний меланоз залишає фахівцям багато питань і труднощів у зв'язку з відсутністю відомостей про ключові ланки патогенезу розладу. Можливість лікування вроджених невусів залишається дискусійним питанням. Потрібно пам'ятати про ризик дисемінації та малігнізації процесу після хірургічних втручань на невусах. Хірургічне втручання неможливе внаслідок дифузної інфільтрації нервової системи меланоцитами. Променева та хіміотерапія не поліпшують прогноз захворювання. Проводять тільки симптоматичну терапію з корекцією гідроцефального синдрому шляхом ліквороншунтуючої операції.

Отже, захворювання характеризується різновіковим дебютом, поліморфною клінічною картиною, багатогранною відповіддю на терапію і варіабельністю прогнозу залежно від наявності дисемінації та малігнізації процесу.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Acosta FL, Binder DK, Barkovich AJ, Frieden IJ, Gupta N. (2005). Neurocutaneous melanosis presenting with hydrocephalus. Case report and review of the literature. J Neurosurg. 102 (1): 96–100.
2. Agarwal P, Patel BC. (2022). Nevus of Ota and Ito. In StatPearls. StatPearls Publishing.
3. Araújo C, Resende C, Pardal F, Brito C. (2015). Giant congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanosis. Case reports in medicine: 545603. https://doi.org/10.1155/2015/545603.
4. Becker B, Strowd RE 3rd. (2019). Phakomatoses. Dermatologic clinics. 37(4): 583–606. https://doi.org/10.1016/j.det.2019.05.015.
5. Chen L, Zhai L, Al–Kzayer LFY, Sarsam SN, Liu T, Alzakar RH, Nakazawa Y. (2019). Neurocutaneous Melanosis in Association with Large Congenital Melanocytic Nevi in Children: A Report of 2 Cases with Clinical, Radiological, and Pathogenetic Evaluation. Frontiers in neurology. 10: 79. https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00079.
6. De Andrade DO Dravet C, Raybaud C, Broglin D, Laguitton V, Girard N. (2004). An unusual case of neurocutaneous melanosis. Epileptic Disord. 6 (3): 145–152.
7. Flores–Sarnat L. (2013). Neurocutaneous melanocytosis. Handbook of clinical neurology. 111: 369–388. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52891-9.00042-7.
8. Fox H. (1972). Neurocutaneous melanosis. In Vinken PJ, Bruyn GW (eds). Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: North–Holland Publishing. 14: 414–428.
9. Jakchairoongruang K, Khakoo Y, Beckwith M, Barkovich AJ. (2018). New insights into neurocutaneous melanosis. Pediatric radiology. 48 (12): 1786–1796. https://doi.org/10.1007/s00247-018-4205-x.
10. Kadonaga J, Frieden I. (1991). Neurocutaneous melanosis: definition and review of the literature. Acad Dermatol. 24: 747–755.
11. Kadonaga JN, Barkovich AJ, Edwards MS et al. (1992). Neurocutaneous melanosis in association with the Dandy–Walker complex. Pediatr Dermatol. 9: 37.
12. Kim YJ, Won YD, Kim KT, Chang ED, Huh PW. (2006). Parenchymal neurocutaneous melanosis in association with intraventricular dermoid and Dandy–Walker variant: a case report. Korean J Radiol. 7 (2): 145–148.
13. Kinsler VA, Paine SM, Anderson GW, Wijesekara DS, Sebire NJ, Chong WK, Harkness W, Aylett SE, Jacques TS. (2012).

Neuropathology of neurocutaneous melanosis: histological foci of melanotic neurones and glia may be undetectable on MRI. Acta neuropathologica. 123 (3): 453–456. https://doi.org/10.1007/s00401-012-0945-0.
14. Kirillova LG i dr. (2011). Vrozhdennyie fakomatozyi, neyrofibromatozyi i bolezn Reklinghauzena u detey. Perinatologlya ta pedlatrlya. 3: 130–135. [Кириллова ЛГ и др. (2011). Врожденные факоматозы, нейрофиброматозы и болезнь Реклингхаузена у детей. Перинатологія та педіатрія. 3: 130–135].
15. Kirillova LG, Shevchenko AA, Lisitsa VV, Silaeva LYu. (2010). Prenatalnaya diagnostika tuberoznogo skleroza — novyie vozmozhnosti v razvitii perinatalnoy nevrologii v Ukraine. Mezhdunar Nevrol Zhurn. 7 (37): 87–93.
16. Mormina E, Granata F, Vinci SL, Coglitore A, Caragliano AA, Tessitore A, Longo M, Visalli C. (2021). Imaging and Clinical Features of Neurocutaneous Melanosis in the Pediatric Population. Current medical imaging. 17 (12): 1391–1402. https://doi.org/10.2174/1573405617666210527091109.
17. Rahman RK, Majmundar N, Ghani H, San A, Koirala M, Gajjar AA, Pappert A, Mazzola CA. (2022). Neurosurgical management of patients with neurocutaneous melanosis: a systematic review. Neurosurgical focus. 52 (5): E8. https://doi.org/10.3171/2022.2.FOCUS21791.
18. Rokitansky J. (1861). An excellent instance of pigmentation of the inner cerebral layers and skin. Allg Wien Med Z. 6: 113–116.
19. Ruggieri M, Polizzi A, Catanzaro S, Bianco ML, Praticò AD, Di Rocco C. (2020). Neurocutaneous melanocytosis (melanosis). Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery. 36 (10): 2571–2596. https://doi.org/10.1007/s00381-020-04770-9.
20. Salgado CM, Basu D, Nikiforova M, Bauer BS, Johnson D, Rundell V, Grunwaldt LJ, Reyes–Múgica M. (2015). BRAF mutations are also associated with neurocutaneous melanocytosis and large/giant congenital melanocytic nevi. Pediatric and developmental pathology: the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society. 18 (1): 1–9. https://doi.org/10.2350/14-10-1566-OA.1.
21. Sharouf F, Zaben M, Lammie A, Leach P, Bhatti MI. (2018). Neurocutaneous melanosis presenting with hydrocephalus and malignant transformation: case-based update. Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery. 34 (8): 1471–1477. https://doi.org/10.1007/s00381-018-3851-5.
22. Thomas S, Patel B, Varghese SS, Backianathan S. (2018). Neurocutaneous Melanosis with Leptomeningeal Melanoma Involving Supratentorium and Infratentorium. Cureus. 10 (9): e3275. https://doi.org/10.7759/cureus.3275.
23. Wen WH, Lee WT, Lin MI, Lin HC, Chiu HC, Shen YZ. (2001). Neurocutaneous melanosis with epilepsy: report of one case. Acta paediatrica Taiwanica = Taiwan er ke yi xue hui za zhi. 42 (2): 108–110.

Відомості про авторів:

Антипкін Юрій Геннадійович — д.мед.н., проф., акад. НАМН України, директор ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0002-8018-4393.

Кирилова Людмила Григорівна — д.мед.н., зав. відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0002-9879-1132.

Мірошников Олександр Олександрович — к.мед.н., учений секретар ДУ «ІПАГ імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. . https://orcid.org/0000-0002-7614-6335.

Берегела Ольга Василівна — лікар-невролог дитячий відділення психоневрології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0002-3040-698X.

Сілаєва Леся Юріївна — зав. відділення психоневрології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Філозоп Марина Валеріївна —лікар-невролог дитячий відділення психоневрології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0001-8889-6849.

Вербова Людмила Миколаївна — д.мед.н., проф., зав. відділення нейрохірургії дитячого віку ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 32. https://orcid.org/0000-0002-7688-1604.

Малишева Тетяна Андріївна — д.мед.н., с.н.с., начальник відділу нейропатоморфології ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 32. https://orcid.org/0000-0003-4071-8327.

Стаття надійшла до редакції 17.12.2022 р.; прийнята до друку 13.03.2023 р.