

Т.М. Прыгунова, Е.И. Карпович, М.Н. Чернигина, Е.Е. Береснева, Л.А. Трынкова

Нижегородская областная детская клиническая больница, Нижний Новгород, Российская Федерация

# Особенности течения нейрокожного меланоза у детей

## Контактная информация:

Прыгунова Татьяна Михайловна, врач-невролог отделения для детей с поражением ЦНС и нарушением психики НОДКБ

Адрес: 603040, Нижний Новгород, проспект Союзный, д. 11-165, e-mail: p-tanchita@yandex.ru

Статья поступила: 29.06.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

Нейрокожный меланоз входит в группу наследственных заболеваний, характеризуется большими и/или множественными пигментными невусами, меланозом или меланомой мягкой мозговой оболочки, без признаков злокачественных кожных поражений и вовлечения других органов. Заболевание описано более 150 лет назад, но патогенез его остается недостаточно изученным, а эффективные методы лечения до сих пор не разработаны. Разный характер течения заболевания в связи с выраженным полиморфизмом клинических симптомов затрудняет диагностику, а низкая эффективность симптоматической терапии ухудшает прогноз заболевания. В статье описан опыт ведения детей с факоматозами, не схожими между собой ни дебютом и течением, ни ответом на терапию и прогнозом. Ранняя диагностика нейрокожного меланоза у детей позволяет проводить своевременное симптоматическое лечение, осуществлять динамическое наблюдение и улучшать выживаемость пациентов.

**Ключевые слова:** дети, нейрокожный меланоз, эпилепсия, гидроцефальный синдром.

(Для цитирования: Прыгунова Т.М., Карпович Е.И., Чернигина М.Н., Береснева Е.Е., Трынкова Л.А. Особенности течения нейрокожного меланоза у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (5): 513–521. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1626)

## ВВЕДЕНИЕ

Нейрокожные заболевания, или факоматозы, представляют собой гетерогенную группу состояний, связанных с поражением кожи (нарушения пигментации, сосудистые или кожные опухоли) и центральной или периферической нервной системы (с врожденными аномалиями или опухолями). Очень часто в патологический процесс вовлечены глаза, кости, сердце, легкие и другие органы [1, 2]. Наиболее известными синдромами из группы факоматозов являются болезнь Реклингхаузена, гипомеланоз Ито, синдром недержания пигмента Блоха–Сульцбергера, ангиоматоз Штурге–Вебера, а также нейрокожный меланоз.

## НЕЙРОКОЖНЫЙ МЕЛАНОЗ

### Эпидемиология

Нейрокожный меланоз был впервые описан J. Rokitski в 1861 г. Это заболевание представляет собой

редкое спорадическое проявление эмбриональной нейроэктодермальной дисплазии с характерными врожденными меланоцитарными невусами и опухолями, поражением мягкой мозговой оболочки или паренхимы мозга [3]. В настоящее время описано около 100 случаев заболевания; распространенность составляет 1/50 000–200 000 населения. Гендерной предрасположенности к развитию нейрокожного меланоза не выявлено [4].

### Патогенез

Патогенез нейрокожного меланоза до конца неясен. Известно, что меланоциты кожи и мягкой мозговой оболочки являются производными мультипотентных клеток нервного гребня [5]. Вследствие дисплазии меланоцитнейроэктодермальных клеток-предшественников возникает быстрое распространение меланин-продуцирующих клеток в коже и мягкой мозговой обо-

Tatyana M. Prygunova, Ekaterina I. Karpovich, Marina N. Chernigina, Elena E. Beresneva, Larisa A. Trynkova

Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russian Federation

## Course Peculiarities of Neurocutaneous Melanosis in Children

Neurocutaneous melanosis is part of a group of hereditary diseases characterized by large and/or multiple pigmented nevi, melanosis or melanoma of the pia mater, with no evidence of malignant skin lesions and involvement of other organs. The disease was described over 150 years ago, but its pathogenesis has not been studied yet, and treatment methods have not been developed yet. Different disease courses due to the pronounced polymorphism of clinical symptoms complicate the diagnosis, and the low efficacy of the symptomatic treatment worsens the disease prognosis. The article describes the experience of managing children with phakomatoses not similar to each other neither in debut and course nor in response to the therapy and prognosis. Early diagnosis of neurocutaneous melanosis in children allows to carry out timely symptomatic treatment and dynamical monitoring, and to improve the survival of patients.

**Key words:** children, neurocutaneous melanosis, epilepsy, hydrocephalic syndrome.

(For citation: Prygunova Tatyana M., Karpovich Ekaterina I., Chernigina Marina N., Beresneva Elena E., Trynkova Larisa A. Course Peculiarities of Neurocutaneous Melanosis in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (5): 513–521. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1626)

лочке с морфологическим формированием диффузного лептоменингеального меланоцитоза и обширным распространением изначально незлокачественных клеток на мозговые оболочки [4, 6, 7]. Риск малигнизации (трансформация доброкачественных клеток в злокачественные) при таком процессе достигает 40–60% [8, 9]. Продемонстрировано также вовлечение ранних постзиготических мутаций в онкогене *NRAS* [10, 11].

В 10% случаев нейрокожный меланоз сочетается с мальформацией Денди–Уокера (порок развития головного мозга, характеризующийся триадой симптомов: гипотрофия червя мозжечка и/или полушарий мозжечка, киста задней черепной ямки, гидроцефалия разной степени). Данные процессы, вероятнее всего, имеют общие звенья патогенеза: обструкция четвертого желудочка меланоцитами приводит к нарушению его строения, меняя нейрональную миграцию и формирование ликворных путей [4, 5, 12]. Описаны также клинические случаи сочетания нейрокожного меланоза и *spina bifida occulta* (скрытое расщепление позвонков: спинной мозг и нервные корешки в норме, отсутствует дефект в области спины, имеется только небольшая щель в позвонках) [13].

### Клиническая картина

Клинически манифестные формы нейрокожного меланоза с дебютом в детском возрасте, преимущественно в первые 2–3 года жизни, составляют до половины всех случаев нейрокожного меланоза [4, 10]. Начало заболевания характеризуется полиморфизмом клинических симптомов. Чаще всего возникают судороги, прогрессирующая гидроцефалия, поражение краниальных и спинномозговых нервов [4, 6, 12]. Эпилептические приступы могут быть как фокальными, так и вторично-генерализованными, проявляться симптоматической формой синдрома Веста (ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия, характеризующаяся серийными приступами по типу инфантильных спазмов, задержкой психомоторного развития и выраженными пароксизмальными изменениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) по типу гипсаритмии). Для заболевания характерны как хороший ответ на первый же противосудорожный препарат, так и резистентность к политерапии [14]. Нервно-психическое развитие детей с нейрокожным меланозом часто не отличается от такового у сверстников. Манифестация заболевания трудно купируемой продолжительной головной болью, раздражительностью, сонливостью, тошнотой и рвотой, а также ригидностью затылочных мышц, отеком диска зрительного нерва свидетельствует о повышении внутричерепного давления и прогрессирующем гидроцефальном синдроме [4, 5, 14]. В старшем возрасте на первый план выходят клинические проявления развившихся опухолей: сенсорно-моторный дефицит и нарушение функции кишечника и мочевого пузыря, связанные с прогрессирующим поражением спинного мозга [13].

### Диагностика

Диагностические критерии нейрокожного меланоза впервые были описаны Н. Fox в 1982 г. К ним были отнесены наличие менингеального меланоза у пациентов, обширные или множественные врожденные невусы без признаков кожной меланомы [4]. Критерии были пересмотрены J. Kadonaga и I. Frieden [15], и в настоящее время включают:

- наличие больших врожденных невусов (> 20 см у взрослых и поражение кожи около 9 см на голове или 6 см на туловище у младенца) или множественных невусов ( $\geq 3$ ) в сочетании с менингеальным меланозом или меланомой;
- отсутствие признаков кожной меланомы, кроме пациентов, у которых результаты биопсии мозговой оболочки показали наличие доброкачественного процесса;
- отсутствие признаков менингеальной меланомы, кроме тех пациентов, у которых исследованные кожные участки являются гистологически доброкачественными [4, 14, 15].

Таким образом, нейрокожный меланоз может быть диагностирован, даже если малигнизация кожных невусов произошла при отсутствии признаков злокачественных изменений в нервной системе [13].

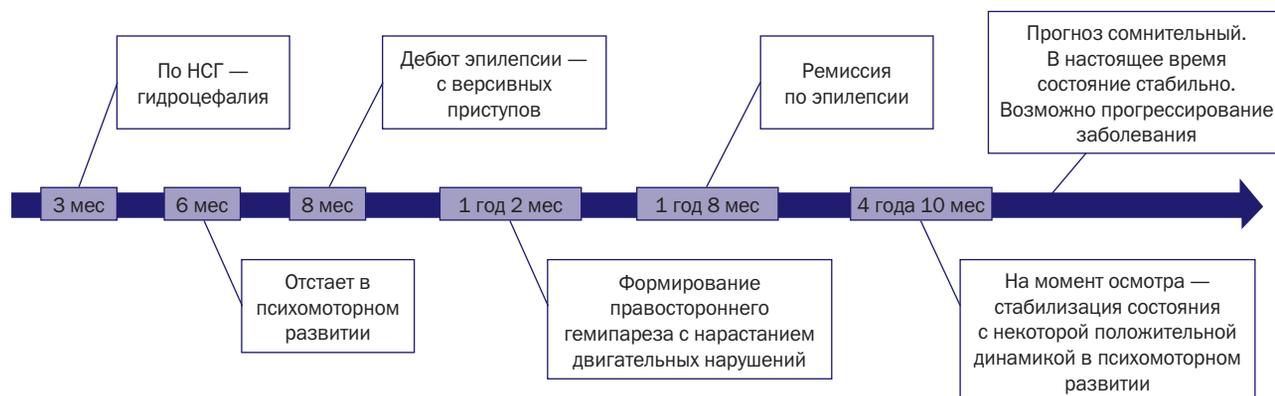
Решающую роль в постановке диагноза играет наличие кожных проявлений, и диагноз может быть установлен при визуальном осмотре пациента с учетом описанных диагностических критериев [15]. На коже пациента имеются крупные или множественные врожденные меланокитарные невусы, представляющие собой очаг поражения коричневого цвета с плоской или сосочковой поверхностью, четкими границами и гипертрихозом. При этом клетки невуса распространяются в глубокие слои кожи, образуя сложные морфологические структуры [16]. Однако, только у 7% детей с крупными врожденными невусами имеется поражение центральной нервной системы, что требует гистологического подтверждения инфильтрации меланоцитами мягкой мозговой оболочки [14]. Наибольший риск лептомеланоцитоза имеется при локализации невусов в области головы и шеи, на коже в области позвоночника, при этом описаны случаи нейрокожного меланоза при локализации невусов только на конечностях [14, 17].

Для диагностики меланокитарного поражения мягкой мозговой оболочки методом выбора является магнитно-резонансная томография (МРТ). Патологическим считается наличие гипер- или изоинтенсивного сигнала на T1-взвешенных изображениях [4, 8, 9]. Наиболее частой локализацией меланокитов являются передние отделы лобных долей, миндалина, нижняя поверхность мозжечка, вентральная поверхность моста и продолговатого мозга, а также верхнешейный отдел спинного мозга при интактности твердой мозговой оболочки [4, 8, 9]. При этом дифференциация злокачественности процесса по данным МРТ довольно сложна. Накопление контраста, наличие массивного поражения, геморрагий или участков некроза позволяют предположить произошедшую малигнизацию меланокитов [4, 13].

С целью решения вопроса о целесообразности симптоматической терапии всем детям с врожденными крупными или множественными невусами необходимо проведение скринингового магнитно-резонансного обследования, желательного в возрасте до 4 мес [14]. При этом многократное повторение нейровизуализационных исследований при бессимптомных формах болезни нецелесообразно в связи с малым влиянием на прогноз [14]. При проведении люмбальной пункции в цереброспинальной жидкости может быть обнаружено повышение уровня белка и глюкозы [13, 18].

Маркером прогрессирования заболевания и малигнизации в процессе динамического наблюдения за паци-

**Рис. 1.** Пациент Б., 4 года 10 мес: хронология течения заболевания



Примечание. НСГ — нейросонография.

ентом после первичной биопсии является 5-S-цистеинил-дофамин (5-S-Cysteinyldopa, 5-S-CD) определяемый в сыворотке крови и ликворе [19]. В ряде исследований показано, что при прогрессировании меланомы (до обнаружения метастазов) увеличение маркера 5-S-CD предшествует изменению основных показателей — феомеланина и белка S100B [20]. В России указанный маркер не исследуется.

### Лечение

Эффективного лечения нейрокожного меланоза не существует. При малигнизации процесса проведение химио- или лучевой терапии неэффективно [4, 12]. Хирургическое лечение невозможно вследствие диффузной инфильтрации нервной системы меланоцитами [4, 12]. Проводится только симптоматическая терапия с коррекцией гидроцефального синдрома путем постановки вентрикулоперитонеального шунта. Временный эффект при гипертензионном синдроме приносит терапия глюкокортикостероидами *per os*, что, однако, не замедляет прогрессирования болезни [13]. С учетом генетических причин развития нейрокожного меланоза в настоящее время проводится исследование таргетной терапии с использованием ингибиторов поврежденного гена [11].

### Прогноз

Нейрокожный меланоз часто приводит к мертворождению или гибели детей в течение первых месяцев жизни. По данным литературы, средняя продолжительность жизни пациентов с симптоматической формой нейрокожного меланоза составляет около 3 лет в связи с прогрессирующей диффузной инфильтрацией меланоцитами мягкой мозговой оболочки и развитием прогрессирующей гидроцефалии, а также вследствие малигнизации процесса [15]. При бессимптомном течении процесса и отсутствии малигнизации прогноз более благоприятный [1, 4, 9]. Ассоциация нейрокожного меланоза с мальформацией Денди–Уокера имеет крайне неблагоприятную перспективу с гибелью пациентов в возрасте до 4 лет. Однако, описан клинический случай успешного симптоматического лечения с помощью установки вентрикулоперитонеального шунта при прогрессирующем гипертензионно-гидроцефальном синдроме у новорожденного ребенка с множественными невусами и сопут-

ствующей мальформацией Денди–Уокера, при отсутствии злокачественных меланоцитов в ликворе [5]. Тем не менее подобное сочетание является фенотипическим маркером более глубокой инфильтрации меланоцитами вещества мозга и мягкой мозговой оболочки и повышает риск быстрой малигнизации [5, 7].

Ниже представлено описание трех историй болезни пациентов с нейрокожным меланозом, которые находятся под нашим наблюдением.

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

#### Клинический пример 1

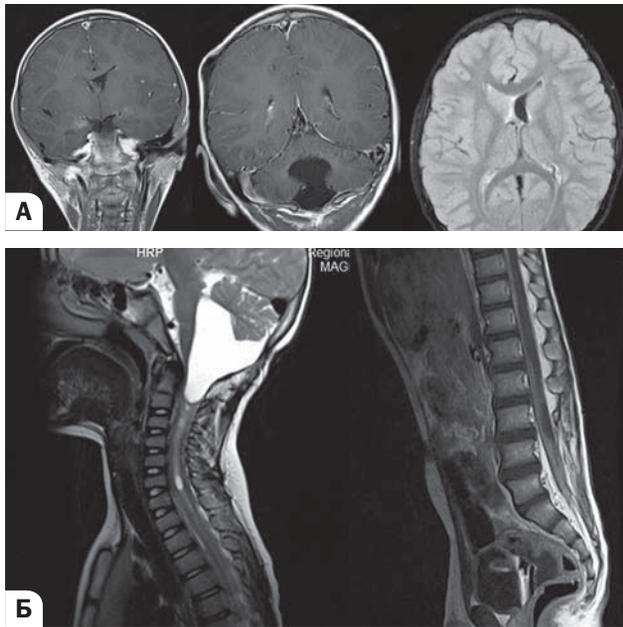
Пациент Б., 4 года 10 мес, клинический дебют заболевания с возраста 3 мес (рис. 1). Ребенок родился от 2-й беременности (1-я — замершая), протекавшей с угрозой прерывания. Роды самостоятельные в срок. Масса тела при рождении составила 3850 г. На коже туловища и конечностей отмечались множественные невусы (более 5) размером от 2 до 15 см, часть из них с оволосением (рис. 2).

В возрасте 3 мес у ребенка по данным нейросонографии выявлена гидроцефалия. С 6 мес мальчик стал отставать в психомоторном развитии. В возрасте 8 мес впервые появились эпилептические приступы версивного характера: с поворотом глаз и головы влево до 20 раз/сут. В дальнейшем приступы носили полиморфный характер и изменялись в течение года на фоне подбора терапии: левосторонние гемиконвульсивные, сопровождаемые реверсией головы и глаз влево, фиксацией взгляда до 20 раз/сут, со сжатием рук в кулаки, напряжением, расширением зрачков практически каждый час; клонии правой ноги и правого глаза без нарушения сознания до 5 раз/сут; замиранья, сопровождаемые клониями правой ноги; после приступа — рвота. Последний приступ зарегистрирован в возрасте 1 года 8 мес. В возрасте 1 года 2 мес появились выраженные

**Рис. 2.** Пациент Б., 4 года 10 мес: крупные пигментные пятна с гипертрихозом на спине (А) и задней поверхности голени (Б)



**Рис. 3.** Пациент Б., 4 года 10 мес: магнитно-резонансная томография головного (А) и спинного (Б) мозга



очаговые изменения двигательной сферы — сформировался верхний правосторонний монопарез.

На момент осмотра (возраст 4 года 10 мес): в активной речи ребенка 10 простых слов, фразовой речи нет, обращенную речь понимает. Инструкции выполняет. Гигиенические навыки сформированы. Со стороны черепно-мозговых нервов без особенностей. Спастический тетрапарез, грубее выражен в левой руке и в ногах, усиливается при вертикализации. Сухожильные рефлексы  $S \geq D$  с рук, с ног — высокие симметричные с расширением рефлексогенной зоны. Походка спастикопаретическая. В настоящее время периодически отмечается головная боль, купируемая ибупрофеном.

По данным МРТ головного и спинного мозга: в возрасте 8 мес у пациента выявлены признаки мальформации Денди–Уокера, компенсированная гидроцефалия, сирингомиелия на всем протяжении спинного мозга,

утолщенная конечная нить, низкое расположение конуса на уровне L4 с диффузным накоплением контрастного вещества оболочками спинного мозга.

С учетом выявленных изменений мальчику в возрасте 2 лет проводилось оперативное лечение в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (Москва): декомпрессия краниовертебрального перехода, биопсия оболочек спинного мозга на уровне L4–L5, пересечение конечной нити, фенестрация сирингомиелической кисты. Вентрикулоперитонеальное шунтирование (ВПШ) справа. По данным биопсии выявлена клеточная нейрофиброма, индекс пролиферации Ki 67 < 5%.

В настоящее время (возраст 4 года 10 мес) у ребенка отмечается положительная динамика в психомоторном развитии, достигнута клиничко-нейрофизиологическая ремиссия эпилепсии (3 года) на фоне постоянного комбинированного приема препарата вальпроевой кислоты в суточной дозе 30 мг/кг и окскарбазепина в суточной дозе 34 мг/кг массы тела. По данным видео-ЭЭГ мониторинга в течение 3 ч с регистрацией дневного сна эпилептиформной активности не выявлено. По данным МРТ головного мозга — также стабилизация нейровизуализационных изменений.

При обследовании в 2016 г.: МРТ-картина локального изменения мозговых оболочек области парагиппокампальных извилин (неинтенсивное накопление контраста) с сопутствующими глиозными изменениями прилежащих участков вещества мозга; мальформация Денди–Уокера; латероventрикулоасимметрия, состояние после ВПШ; диффузное поражение оболочек спинного мозга, единичные сирингомиелические полости ствола спинного мозга (положительная динамика в сравнении с 2015 г. в виде уменьшения количества визуализируемых сирингомиелических полостей за счет более мелких полостей (рис. 3).

### Клинический пример 2

Пациентка Ч., 2 года 7 мес, клинический дебют заболевания в возрасте 2 лет (рис. 4). Ребенок родился от 1-й беременности. Из акушерско-гинекологического анамнеза матери известно, что ей проводили лечение по поводу бесплодия. Девочка родилась в срок. Масса

**Рис. 4.** Пациентка Ч., 2 года 7 мес: хронология течения заболевания



тела при рождении составила 3900 г. Психомоторное развитие ребенка соответствовало возрасту. Девочка росла возбудимой, эмоционально-лабильной, капризной. На коже выявлялись множественные (более 5) невусы разного размера (от 1,5 до 5 см) с оволосением и сосочковой поверхностью (на туловище, тыльной стороне правой кисти, ногах).

В возрасте 2 лет 1 мес девочка ударилась затылком на детской площадке (падение с высоты роста), через день отмечена рвота. Через 2,5 мес развился вторично-генерализованный судорожный приступ. В течение 5 сут до дебюта судорожного синдрома у ребенка отмечались вялость, слабость, снижение аппетита, отказ от еды, периодически — боль в животе и рвота. Пациентка доставлена в неврологическое отделение Нижегородской областной детской клинической больницы (НОДКБ).

В неврологическом статусе выявлена ригидность затылочных мышц, очаговых неврологических выпадений не отмечено.

На глазном дне определялся застойный диск зрительного нерва 1-й степени по Трону.

При люмбальной пункции: в ликворе цитоз — 1 кл./мкл (норма до 5), белок 0,2 г/л (норма до 0,4).

Результаты анализа крови на онкомаркеры (ферритин, нейроспецифическая енолаза, альфафетопротеин) отрицательные. Показатели биохимии крови (глюкоза, ферменты — аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, билирубин, мочевины, креатинин; электролиты — калий, натрий, кальций, хлориды) в пределах допустимых значений.

Со стороны внутренних органов патологии не выявлено.

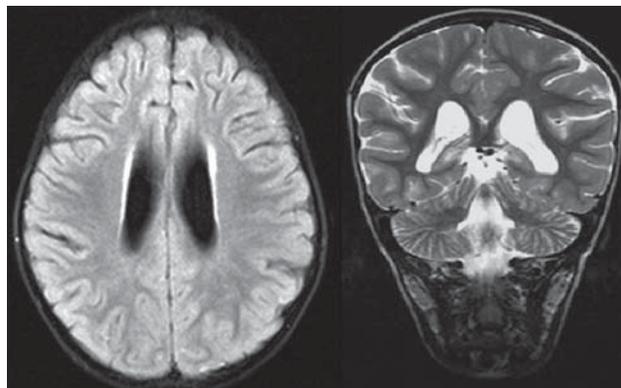
По данным МРТ головного мозга: перивентрикулярная лейкопатия, признаки внутричерепной гипертензии (рис. 5).

Ребенку проведены курс дегидратации глюкозо-солевыми растворами, симптоматическая терапия (иммуноглобулин человеческого нормальный, ацетазолamid, калия и магния аспарагинат, гопантевая кислота, пиридоксина гидрохлорид), антибактериальная терапия. Достигнуто клиническое улучшение в виде дневной активности и улучшения ночного сна, девочка стала менее капризна.

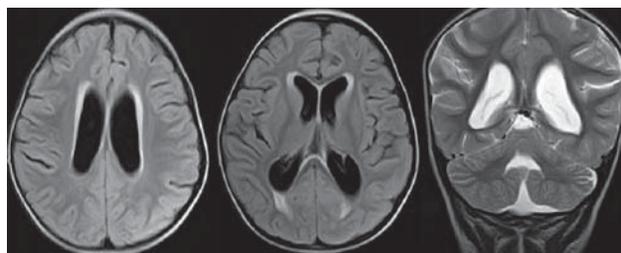
Через 4 сут после выписки ребенка из стационара вновь появились слабость, снижение аппетита, повторные рвоты. В неврологическом статусе — без очаговых выпадений, при осмотре девочка капризная, вялая. Проводилось видео-ЭЭГ мониторинг: зарегистрирована билатерально-асинхронная эпилептиформная активность (острые волны, единичные комплексы остроя-медленная волна) с акцентом в лобно-височных отведениях до 15 с амплитудой 250–300 мкВ во время сна. Противосудорожные препараты не назначались.

При проведении повторного обследования выявлено повышение уровня креатинфосфокиназы в 2 раза (7,07 при референсных значениях 0,4–3,4 мккат/л). Во время суточного ЭКГ-мониторинга выявлен синдром автономной дисрегуляции по типу ваготонии. При повторении МРТ головного мозга с контрастным усилением (через 1 мес после первого обследования) у ребенка отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размеров перивентрикулярной лейкопатии, умеренно выраженная внутренняя симметричная гидроцефалия замещающего характера; накопления контраста не отмечено

**Рис. 5.** Пациентка Ч., 2 года 4 мес: по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга определяются перивентрикулярная лейкопатия, признаки внутричерепной гипертензии



**Рис. 6.** Пациентка Ч., 2 года 5 мес: повторная магнитно-резонансная томография головного мозга, выполненная спустя 1 мес наблюдения



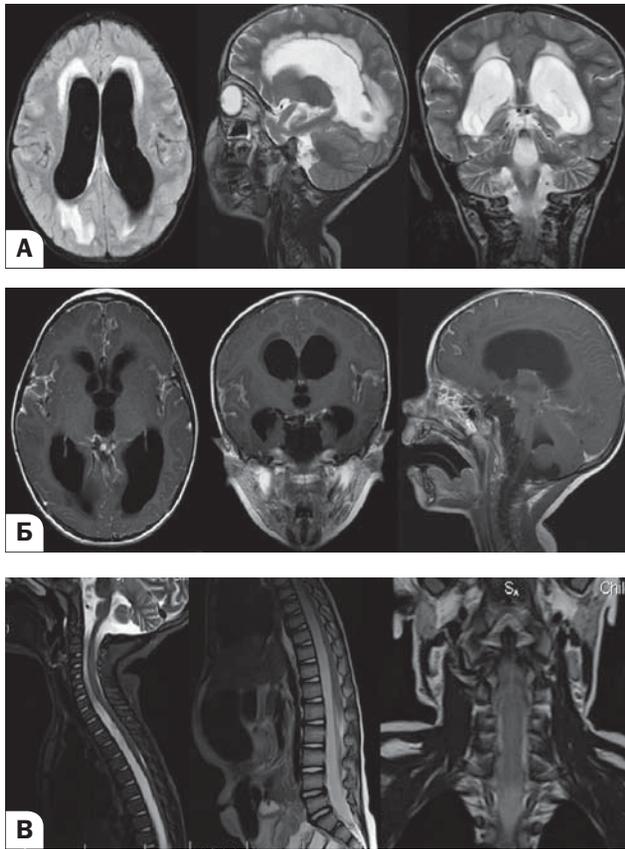
(рис. 6). Через 1 мес от начала терапии достигнута нормализация картины глазного дна. В ходе настоящей госпитализации кроме дегидратационного и симптоматического лечения начат курс гормональной терапии дексаметазоном инъекционно с переходом на пероральный преднизолон в дозе 1 мг/кг в сут с положительной динамикой: девочка стала активнее, менее капризна, хорошо выполняет предложенные инструкции. При попытке снижения дозы преднизолона отмечалось ухудшение самочувствия.

В течение последующих 2 мес пребывания дома динамика состояния волнообразная, аппетит снижен, периодически у ребенка отмечалось ночное беспокойство (купировалось приемом ибупрофена с постепенным увеличением дозы из-за снижения эффективности). Длительность периода максимальной стабилизации состояния с улучшением самочувствия составляла 10–14 сут. Между «светлыми» промежутками у ребенка отмечались периоды вялости, плаксивости, чаще утром (при приеме утренней дозы преднизолона отмечена положительная динамика, в течение дня становилась активнее, веселее, «разгуливалась»).

В 2 года 7 мес состояние пациентки ухудшилось. Девочка стала очень беспокойной, хваталась за голову, перестала спать ночью, при пробуждении плакала; исчез эффект от ибупрофена, утренняя доза преднизолона стала недостаточной, к вечеру возобновлялись резкая вялость, капризность. При транспортировке в стационар — флюктуирующий уровень сознания, девочка «закатывала» глаза, не узнавала маму (звала и спрашивала: «Где мама?»).

При осмотре выражена ригидность затылочных мышц. Впервые выявлены очаговые изменения в виде левосторонней пирамидной недостаточности с преобладанием

**Рис. 7.** Пациентка Ч., 2 года 7 мес: магнитно-резонансная томография головного (А — нативные снимки; Б — контрастное усиление) и спинного (В — нативно и с контрастным усилением) мозга, выполненная через 2 мес наблюдения

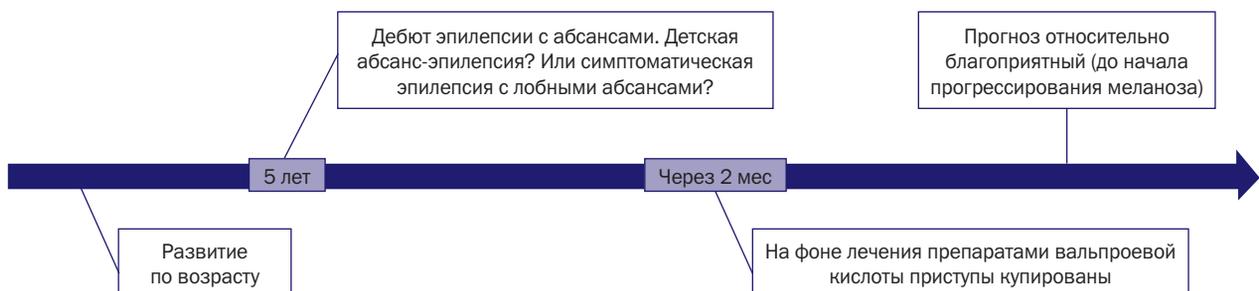


в левой ноге, повышением мышечного тонуса и оживлением рефлексов.

При обследовании в динамике обнаружено повышение активности креатинфосфокиназы в 4 раза (до 15,5 мккат/л), онкомаркеры (ферритин, нейроспецифическая енолаза, альфафетопротеин — в пределах допустимых значений). При проведении люмбальной пункции: цитоз — 1 кл./мкл, белок 0,28 г/л, сахар 2,6 ммоль/л (норма 2,5–4,4), хлориды 107 ммоль/л (норма 120–130).

При видео-ЭЭГ мониторинговании в течение 4 ч во сне: эпилептиформная активность билатерально-асинхронная (острые волны, острая-медленная волна) до 1–3 с, с акцентом в лобно-височных областях; перед пробуждением — низкоамплитудная эпилептиформная активность (острая-медленная волна) в лобно-височных областях.

**Рис. 8.** Пациент С., 5 лет: хронология течения заболевания



Наросли изменения на глазном дне: застойный диск зрительного нерва справа 2-й степени по Трону, краевой отек диска зрительного нерва слева.

По данным МРТ головного мозга у ребенка значительно выраженная отрицательная динамика: нарастающий перивентрикулярный глиоз, внутренняя симметричная гидроцефалия с расширением базальных цистерн; реактивные изменения паутинной оболочки головного мозга с диффузным накоплением контрастного вещества; диффузное поражение оболочек спинного мозга с интенсивным контрастированием оболочек преимущественно в шейном и грудном отделах; патологии вещества спинного мозга не выявлено (рис. 7). Несмотря на интенсивную симптоматическую и дегидратационную терапию, состояние девочки оставалось тяжелым, нарастал очаговый неврологический дефицит. За время стационарного наблюдения развился второй вторично-генерализованный судорожный приступ с выраженным версивным компонентом в виде поворота головы и глаз вправо продолжительностью до 3 мин. К терапии была подключена вальпроевая кислота в стартовой дозе 10 мг/кг в сут. В связи с ухудшением состояния и снижением ответа на пероральные препараты девочка переведена на инъекционную терапию дексаметазоном. В условиях НОДКБ проведено ВПШ с временным положительным эффектом. Биопсией мозговых оболочек подтверждено наличие лептоменингеальной меланомы. Ребенок направлен в Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва, где проводятся курсы химиотерапии.

### Клинический пример 3

Пациент С., возраст 5 лет, клинический дебют заболевания в возрасте 5 лет (рис. 8). Ребенок родился от 1-й беременности, протекавшей без особенностей. Роды срочные. Психомоторное развитие мальчика соответствовало возрасту. На коже ребенка выявлялись множественные невусы (более 5) размером от 2 до 10 см, часть из них с оволосением (рис. 9). На коже лба, на границе с зоной роста волос, — невус около 10 см в диаметре, травмирован (повреждение кожи лба с рассечением, наложены кожные швы).

В возрасте 5 лет у пациента наблюдались эпизоды по типу «замирания» до 2–3 с с последующим продолжением начатого действия. В дебюте заболевания — ежедневные эпизоды «замираний».

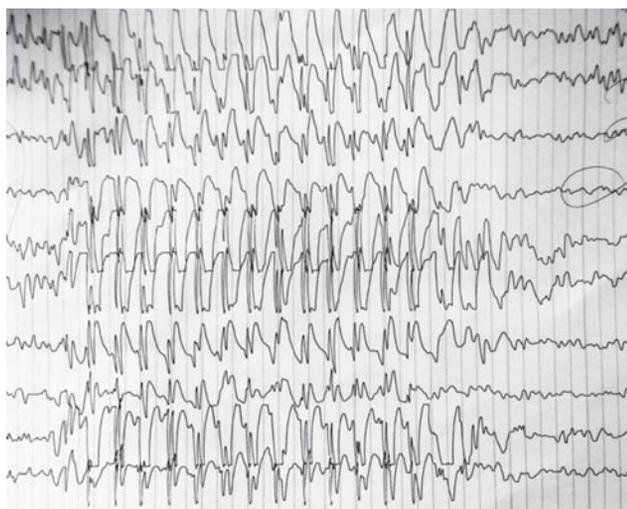
В неврологическом статусе без очаговой патологии.

При проведении ЭЭГ у ребенка зарегистрирован абсанс, сопровождаемый билатерально-синхронной эпилептиформной активностью (комплексы острая-медленная волна с частотой 3 Гц — иктальный паттерн абсанса) (рис. 10).

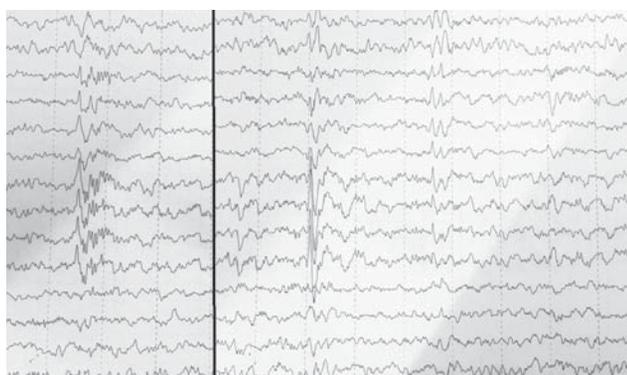
**Рис. 9.** Пациент С., 5 лет: множественные невусы на коже спины (А), крупный невус на задней поверхности голени (Б)



**Рис. 10.** Пациент С., 5 лет: иктальный паттерн абсанса



**Рис. 11.** Пациент С., 5 лет. Фрагменты электроэнцефалограммы: запись во время сна (разделены вертикальной чертой)



**Таблица.** Особенности течения нейрокожного меланоза у детей

Детерминанта	Литературные данные	Пациент Б.	Пациентка Ч.	Пациент С.
Особенности перинатального периода	Часто мертворождение, или дети погибают в течение первых месяцев жизни [4, 6, 9]	Беременность с угрозой прерывания, предыдущая — замершая	Подготовка к беременности, терапия бесплодия	Без особенностей
Возраст клинического дебюта	Первые 2–3 года жизни [4, 10]	3 мес	2 года	5 лет
Кожные изменения	Крупные или множественные невусы коричневого цвета с плоской или сосочковой поверхностью, четкими границами и гипертрихозом [16]	Множественные невусы (более 5) 2–15 см, часть из них с оволосением	Множественные невусы (более 5) 1,5–5 см с оволосением и сосочковой поверхностью	Множественные невусы (более 5) 2–10 см, часть с оволосением, на коже лба травмированный невус (накладывались кожные швы)

При видео-ЭЭГ мониторинге во время сна зарегистрирована эпилептиформная активность в виде комплексов острая-медленная волна в виде коротких билатерально-синхронных вспышек с акцентом в лобно-теменно-височных отведениях (рис. 11).

По данным МРТ головного мозга: очаговых изменений вещества мозга и участков патологического контрастирования не выявлено (рис. 12).

По данным ультразвукового исследования внутренних органов выявлена деформация желчного пузыря, кальцинаты селезенки, спленомегалия, со стороны сердца — умеренный пролапс митрального клапана.

Через 1,5 мес от дебюта заболевания мальчику начата терапия препаратом вальпроевой кислоты с титрацией суточной дозы до 25 мг/кг в сут под контролем уровня концентрации вальпроевой кислоты в крови. В течение 1 мес терапии достигнута клиническая ремиссия эпилепсии.

В настоящее время за пациентом проводится клиническое наблюдение, мальчик продолжает прием препарата вальпроевой кислоты в суточной дозе 25 мг/кг в сут; запланирован контроль видео-ЭЭГ через 6–8 мес с момента достижения ремиссии.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Описанные клинические случаи демонстрируют полиморфизм возрастного дебюта, клинических симптомов, течения заболевания с практически индивидуальным ответом на терапию и дальнейшего прогноза (табл.). Среди различий больше всего вопросов возникает в отношении эпилепсии в структуре нейрокожного меланоза. У одного ребенка это проявления симптоматической формы, у другого — судорожный синдром, вероятно, связанный с декомпенсацией внутричерепной гипертензии и не являющийся эпилепсией как таковой, в третьем же случае не исключается совместное течение двух коморбидных друг другу заболеваний, что требует дальнейшего наблюдения.

**Рис. 12.** Пациент С., 5 лет: по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга очаговых изменений вещества мозга и участков патологического контрастирования не обнаружено

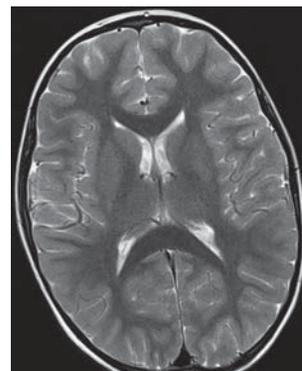


Таблица. Продолжение

Детерминанта	Литературные данные	Пациент Б.	Пациентка Ч.	Пациент С.
Нервно-психическое развитие	Преимущественно по возрасту [4, 5, 15]	Отставание психомоторного развития	По возрасту	По возрасту
Первые клинические симптомы	Полиморфны [4, 6, 12]	По данным нейросонографии — гидроцефалия	Вялость, слабость, снижение аппетита, отказ от еды, тошнота, гипертензионный синдром	Эпилептический синдром с развитием приступов по типу типичных абсансов
Ассоциация с мальформацией Денди–Уокера	В 10%. Общность патогенеза. Ухудшение прогноза [4, 5, 12]	Да	Нет	Нет
Гипертензионно-гидроцефальный синдром, изменения глазного дна	Трудно купируемые головные боли, раздражительность, сонливость, рвота, ригидность затылочных мышц и отек дисков зрительных нервов [4, 5, 15]	С 3 мес, по данным нейросонографии. Клинически: периодические головные боли	С 2 лет. Клинически: слабость, вялость, капризность, отказ от еды, беспокойный ночной сон. Застойный диск зрительного нерва 1–2-й степени (динамика в процессе наблюдения)	Нет
Эпилепсия в структуре нейрокожного меланоза, изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ)	Полиморфизм эпилептических приступов: фокальные и вторично-генерализованные с хорошим ответом на монотерапию или резистентность к политерапии [15]	С 8 мес полиморфные приступы, последний — в 1 год 8 мес. Клинико-нейрофизиологическая ремиссия в течение 3 лет. ЭЭГ: без эпилептиформных изменений сна и бодрствования. Имеет место проявление симптоматической фокальной эпилепсии в структуре основного заболевания	Всего 2 вторично-генерализованных судорожных приступа. ЭЭГ: билатерально-асинхронная эпилептиформная активность во сне с акцентом в лобно-височных областях. Судорожные приступы в структуре симптоматической фокальной эпилепсии или декомпенсация гипертензионного синдрома является триггером судорожного синдрома?	В 5 лет — абсансы с характерным иктальным паттерном на ЭЭГ. Во время сна на ЭЭГ — эпилептиформная активность билатерально-синхронного характера с акцентом в лобно-теменно-височных отведениях. Клиническая ремиссия — в течение 6 мес терапии. Наличие идиопатической формы детской абсанс-эпилепсии, коморбидной нейрокожному меланозу, или наличие симптоматических лобных абсансов?
Изменения по данным магнитно-резонансной томографии головного и спинного мозга	Гипер- или изоинтенсивный сигнал на T1. Озлокачествление по массивности поражения, накоплению контраста, гемorragиям, некрозу [4, 13]	Локальное изменение мозговых оболочек области парагиппокампальных извилин с сопутствующими глиозными изменениями прилежащих участков вещества мозга; мальформация Денди–Уокера; латероventрикулоасимметрия, диффузное поражение оболочек спинного мозга, единичные сирингомиелические полости ствола спинного мозга	Нарастающий перивентрикулярный глиоз, внутренняя симметричная гидроцефалия с расширением базальных цистерн; реактивные изменения паутинной оболочки головного мозга; диффузное поражение оболочек спинного мозга, преимущественно в шейном и грудном отделах	Очаговой патологии вещества мозга и накопления контраста не выявлено
Неврологический статус	Проявления развившихся опухолей: поражение краниальных нервов, сенсорно-моторный дефицит, нарушение функции кишечника и мочевого пузыря [13]	Спастический тетрапарез, отставание психомоторного развития	Ригидность затылочных мышц, левосторонняя пирамидная недостаточность с преобладанием в левой ноге	Очаговой патологии нет
Особенности прогрессирования	Быстро — при малигнизации, относительно медленно — при бессимптомном течении [4, 9, 15]	Достигнута стабилизация клинической картины (с некоторым улучшением психомоторного развития) и нейровизуализационных параметров	Фатально прогрессирующее течение	Не прогрессирует
Ответ на терапию	Различен. Эффективного лечения нет. Симптоматическая терапия, временный эффект от гормонотерапии <i>per os</i> [13]	Положительный. Ибупрофен для купирования головной боли. Комбинация вальпроевой кислоты и окскарбамазепина. Симптоматическая терапия	Резистентность с течением времени (ибупрофен и гормональная терапия — без эффекта), симптоматическая терапия, вальпроевая кислота. Химиотерапия	Положительный. Вальпроевая кислота. Симптоматическая терапия

Таблица. Продолжение

Детерминанта	Литературные данные	Пациент Б.	Пациентка Ч.	Пациент С.
Оперативное лечение	Вентрикулоперитонеальное шунтирование (ВПШ) с целью коррекции гипертензионного синдрома [1, 13]	Декомпрессия кранио-verteбрального перехода, биопсия оболочек спинного мозга на уровне L4–L5, пересечение конечной нити, фенестрация сириномиелической кисты. ВПШ	ВПШ	Нет
Результат биопсии	Наличие малигнизации процесса, подтверждение лептомеланозита [15, 17]	Целлюлярная нейрофиброма	Лептоменингеальная меланома	Не проводилась
Прогноз	Выживаемость — около 3 лет. Без малигнизации прогноз более благоприятен [4, 9]	Сомнительный	Неблагоприятный	Относительно благоприятный (до начала прогрессирования меланоза)

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейрокожный меланоз является редким заболеванием из группы факоматозов. Описанное более 150 лет назад заболевание оставляет много вопросов и трудностей в связи с отсутствием сведений о ключевых звеньях патогенеза, методов диагностики лептоменингеального процесса и эффективного лечения. Низкая частота встречаемости снижает уровень настороженности в отношении диагностического поиска и верификации нейрокожного меланоза. Заболевание характеризуется разновозрастным дебютом, полиморфной клинической картиной, многогранным ответом на терапию и особенностями прогноза в зависимости от свершившейся малигнизации или обширности лепто-

меланокитарного процесса. Своевременная диагностика и ранняя симптоматическая терапия позволяют повысить качество и продолжительность жизни пациентов.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### ORCID

**Т.М. Прыгунова** <http://orcid.org/0000-0001-8009-6177>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Заболевания нервной системы у детей* / Под ред. Ж. Айкарди, М. Бакса и К. Гиллберга. Пер. с англ. / Под общ. ред. А.А. Скоромца. — М.: Изд-во Панфилова; БИНОМ; Лаборатория знаний; 2013. — Т. 1. — С. 105–139. [Aicardi J, Bax M, Gillberg C, editors. *Diseases of the nervous system in childhood*. Translated from English. Ed by A.A. Skoromts. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova; BINOM; Laboratoriya znaniy; 2013. Vol. 1. P. 105–139. (In Russ.)]
2. Ruggieri M, Pratico AD. Mosaic neurocutaneous disorders and their causes. *Semin Pediatr Neurol*. 2015;22(4):207–233. doi: 10.1016/j.spen.2015.11.001.
3. Kumar M, Dhamija R. Teaching NeuroImages: neurocutaneous melanosis. *Neurology*. 2015;84(24):e207. doi: 10.1212/WNL.0000000000001689.
4. Gocmen R, Guler E, Arslan EA. A case of neurocutaneous melanosis and neuroimaging findings. *J Radiol Case Rep*. 2015;9(3):1–6. doi: 10.3941/jrcr.v9i3.2141.
5. Cho IY, Hwang SK, Kim SH. Dandy-walker malformation associated with neurocutaneous melanosis. *J Korean Neurosurg Soc*. 2011;50(5):475–477. doi: 10.3340/jkns.2011.50.5.475.
6. Burstein F, Seier H, Hudgins PA, Zapiach L. Neurocutaneous melanosis. *J Craniofac Surg*. 2005;16(5):874–876. doi: 10.1097/01.scs.0000181050.06696.4d.
7. Marnet D, Vinchon M, Mostofi K, et al. Neurocutaneous melanosis and the Dandy–Walker complex: an uncommon but not so insignificant association. *Childs Nerv Syst*. 2009;25(12):1533–1539. doi: 10.1007/s00381-009-0976-6.
8. Ginat DT, Meyers SP. Intracranial lesions with high signal intensity on T1-weighted MR images: differential diagnosis. *Radiographics*. 2012;32(2):499–516. doi: 10.1148/rg.322105761.
9. Alikhan A, Ibrahim OA, Eisen DB. Congenital melanocytic nevi: where are we now? Part I. Clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, histology, malignant transformation, and neurocutaneous melanosis. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(4):495.e1–495.e17. doi: 10.1016/j.jaad.2012.06.023.
10. Uguen A, Laurent C, Samaison L, et al. Severe hydrocephalus caused by diffuse leptomeningeal and neurocutaneous melanocytosis of antenatal onset: a clinical, pathologic, and molecular study

- of 2 cases. *Hum Pathol*. 2015;46(8):1189–1196. doi: 10.1016/j.humpath.2015.04.013.
11. Kusters-Vandeveldt HV, Willemsen AE, Groenen PJ, et al. Experimental treatment of NRAS-mutated neurocutaneous melanocytosis with MEK162, a MEK-inhibitor. *Acta Neuropathol Commun*. 2014;2:41. doi: 10.1186/2051-5960-2-41.
12. Pavlidou E, Hagel C, Papavasiliou A, et al. Neurocutaneous melanosis: report of three cases and up-to-date review. *J Child Neurol*. 2008;23(12):1382–1391. doi: 10.1177/0883073808319069.
13. Makin GW, Eden OB, Lashford LS, et al. Leptomeningeal melanoma in childhood. *Cancer*. 1999;86(5):878–886. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19990901)86:5<878::AID-CNCR26>3.0.CO;2-Y.
14. Ramaswamy V, Delaney H, Haque S, et al. Spectrum of central nervous system abnormalities in neurocutaneous melanocytosis. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(6):563–568. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04275.x.
15. Kadonaga JN, Frieden IJ. Neurocutaneous melanosis: definition and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24(5 Pt 1):747–755.
16. Viana AC, Gontijo B, Bittencourt FV. Giant congenital melanocytic nevus. *An Bras Dermatol*. 2013;88(6):863–878. doi: 10.1590/abd1806-4841.20132233.
17. Becher OJ, Souweidane M, Lavi E, et al. Large congenital melanocytic nevi in an extremity with neurocutaneous melanocytosis. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(1):79–82. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00828.x.
18. Reyes-Mugica M, Chou P, Byrd S, et al. Nevomelanocytic proliferations in the central nervous system of children. *Cancer*. 1993;72(7):2277–2285. doi: 10.1002/1097-0142(19931001)72:7<2277::AID-CNCR 2820720736>3.0.CO;2-F.
19. Yamazaki Y, Matsuzawa T, Takasugi K, et al. Rapidly progressive and fatal neurocutaneous melanosis presenting as recurrent headache. *Pediatr Int*. 2013;55(2):240–243. doi: 10.1111/j.1442-200X.2012.03653.x.
20. Banfalvi T, Gilde K, Gergye M, et al. Use of serum 5-S-CD and S-100B protein levels to monitor the clinical course of malignant melanoma. *Eur J Cancer*. 2003;39(2):164–169. doi: 10.1016/S0959-8049(02)00487-2.