



# Нейрофиброматоз: анализ клинических случаев и новые диагностические критерии

Е.С. Макашова<sup>1,2</sup>, К.О. Карандашева<sup>3</sup>, С.В. Золотова<sup>1</sup>, М.А. Гинзберг<sup>4</sup>, М.Ю. Дорофеева<sup>5</sup>,  
М.В. Галкин<sup>1</sup>, А.В. Голанов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

<sup>4</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80;

<sup>5</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2

**Контакты:** Елизавета Сергеевна Макашова [emakashova@nsi.ru](mailto:emakashova@nsi.ru)

Нейрофиброматозы – группа наследственных заболеваний, которые характеризуются развитием опухолей центральной и периферической нервной системы. Включают 3 нозологии: нейрофиброматоз I типа, нейрофиброматоз II типа и шванноматоз. Эти заболевания отличаются динамическим развитием и имеют схожие клинические проявления, что осложняет постановку клинического диагноза, особенно на этапе клинического дебюта. В то же время появление новых методов патогенетической терапии и высокий риск передачи заболевания потомству обуславливают необходимость ранней диагностики. Одним из методов подтверждения предполагаемого диагноза является молекулярно-генетическое тестирование. В данной статье приведен анализ данных литературы, посвященных особенностям клинического течения нейрофиброматозов, актуальные диагностические критерии, а также показания к проведению молекулярно-генетической диагностики.

**Ключевые слова:** нейрофиброматоз I типа, *NF1*, нейрофиброматоз II типа, *NF2*, шванноматоз, *SMARCB1*, *LZTR1*

**Для цитирования:** Макашова Е.С., Карандашева К.О., Золотова С.В. и др. Нейрофиброматоз: анализ клинических случаев и новые диагностические критерии. Нервно-мышечные болезни 2022;12(1):39–48. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-1-39-48.

## Neurofibromatosis: analysis of clinical cases and new diagnostic criteria

E.S. Makashova<sup>1,2</sup>, K.O. Karandasheva<sup>3</sup>, S.V. Zolotova<sup>1</sup>, M.A. Ginzberg<sup>4</sup>, M. Yu. Dorofeeva<sup>5</sup>, M.V. Galkin<sup>1</sup>,  
A.V. Golanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Neurosurgery; 4-ya Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia;

<sup>2</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86 Shosse Entuziastov, Moscow 111123, Russia;

<sup>3</sup>Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

<sup>4</sup>Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;

<sup>5</sup>Research Clinical Pediatric Institute of Pirogov Russian National Research Medical University; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia

**Контакты:** Elizaveta Sergeevna Makashova [emakashova@nsi.ru](mailto:emakashova@nsi.ru)

Neurofibromatoses are a group of genetic disorders with predisposing for central and peripheral nervous system tumor development. The group includes three entities: neurofibromatosis type I, neurofibromatosis type II and schwannomatosis, which are characterized by gradual phenotype development and have a partially overlapping spectrum of manifestations, which complicates diagnosis establishing, especially at the stage of clinical onset. At the same time, the emergence of new pathogenetic therapy and the high risk of transmission to descendants actualize the necessity of early diagnosis. DNA tests allow us to reliably confirm the presumed diagnosis. This article presents a review of neurofibromatoses, their clinical features and courses, modern diagnostic criteria and indications for DNA tests.

**Key words:** neurofibromatosis type I, *NF1*, neurofibromatosis type II, *NF2*, schwannomatosis, *SMARCB1*, *LZTR1*

**For citation:** Makashova E.S., Karandasheva K.O., Zolotova S.V. et al. Neurofibromatosis: analysis of clinical cases and new diagnostic criteria. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(1):39–48. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-1-39-48.

## Введение

Нейрофиброматозы (НФ) — группа наследственных заболеваний, характеризующихся появлением множественных доброкачественных и реже злокачественных опухолей центральной и периферической нервной системы. В настоящее время группа включает 3 нозологии: нейрофиброматоз I типа (НФ I), нейрофиброматоз II типа (НФ II) и шванноматоз (ШВМТ) [1].

Нейрофиброматозы относятся к факоматозам, или нейрокожным синдромам, так как большинство клинических проявлений затрагивают ткани нейроэктодермального происхождения [2].

Все НФ являются аутосомно-доминантными заболеваниями с полной пенетрантностью, этиологическим фактором развития которых выступают мутации в ассоциированных генах-онкосупрессорах. Казуальная мутация, приводящая к развитию заболевания, может как быть унаследована от одного из родителей, так и являться спорадической (*de novo*) [1, 3]. В свою очередь, *de novo* мутации могут возникать в процессе эмбриогенеза, приводя к сосуществованию в одном организме 2 генетически различных клеточных популяций. Данное явление получило название соматического мозаицизма [4]. Для пациентов с мозаичным фенотипом характерно более мягкое течение заболевания. В ряде случаев могут отсутствовать облигатные клинические признаки, что затрудняет своевременную постановку диагноза [5, 6].

На протяжении длительного времени диагностика НФ основывалась преимущественно на оценке фенотипа пациента, однако постепенное развитие заболевания и частично перекрывающийся спектр клинических проявлений затрудняют дифференциальную диагностику НФ, особенно в момент клинического дебюта. Современные представления о клиническом и генетическом разнообразии данной группы нозологий делают нерелевантным использование данного подхода в качестве основного диагностического инструмента. Обновленные диагностические критерии последних лет опираются в равной степени на фенотип пациента и результаты молекулярно-генетического тестирования [7].

Ранняя диагностика НФ позволяет своевременно инициировать терапию, предотвратив развитие тяжелого неврологического дефицита, и потому является актуальной задачей лечащего врача [8, 9].

## Нейрофиброматоз I типа

**Клиническая картина.** НФ I (ранее известный как периферический) — одно из наиболее часто встречающихся генетических заболеваний, его распростра-

ненность составляет 1/3000–4000 человек (ОМIM: 162200) [10]. К облигатным признакам НФ I относят множественные нейрофибромы, узелки Лиша, гиперпигментные пятна на коже цвета кофе с молоком, веснушки в подмышечных впадинах и паховых складках (симптом Кроува) [10, 11]. Также для пациентов характерны аномалии развития костной ткани: вальгусные стопы, формирование ложных суставов, искривление длинных костей, сколиоз, дисплазия скуловой кости, макроцефалия [12, 13]. Заболевание отличается высокой вариабельностью клинической картины: комбинация фенотипических проявлений и степень их выраженности могут значительно различаться как в общей популяции больных, так и между членами одной семьи [10].

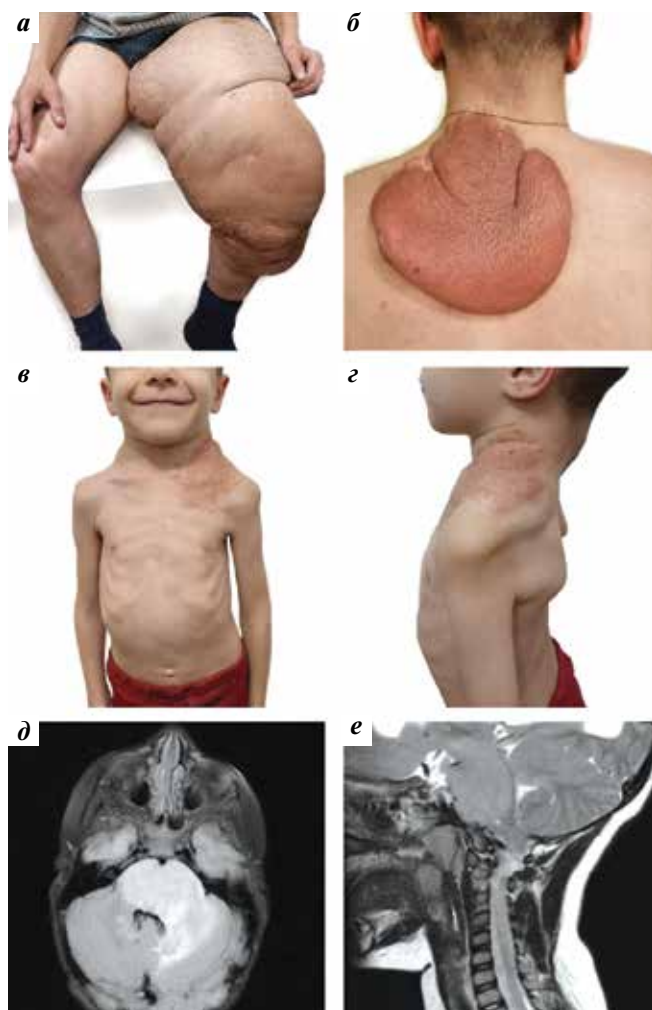
Основной тип опухоли при НФ I — нейрофиброма, представляющая собой конгломерат из шванновских клеток, фибробластов, тучных и периневральных клеток. Данная опухоль является четко ограниченным неинкапсулированным новообразованием с локализацией в дерме или подкожно-жировой клетчатке и обладает низким потенциалом к злокачественной трансформации [14].

У 30 % пациентов развивается специфический тип нейрофибром — плексиформные нейрофибромы, характеризующиеся быстрым инфильтрирующим ростом и прогрессирующим неврологическим дефицитом [15]. В результате поражения опухолью крупных нервных стволов у пациентов нередко наблюдается тяжелая неврологическая симптоматика (рис. 1а, б). Плексиформные нейрофибромы склонны к малигнизации и требуют постоянного наблюдения [16].

Также у пациентов наблюдаются другие опухоли центральной нервной системы: глиомы зрительных нервов, эпендимомы, менингиомы, астроцитомы, невриномы и нейрофибромы (рис. 1д, е) [17].

Нейрофиброматоз I типа — клинически гетерогенное заболевание, которое нередко сочетается с васкулопатиями (болезнь мойя-мойя), с заболеваниями, связанными с нарушением развития нервной системы (расстройства аутистического спектра, синдром дефицита внимания и гиперактивности), кардиомиопатиями, эпилепсией [18–21]. Описаны случаи НФ I с фенотипическими признаками синдрома Нунан (ОМIM: 601321), включая низкий рост, птоз, гипоплазию средней зоны лица, перепончатую шею и мышечную слабость (рис. 1в, з) [22].

**Этиология.** Этиологическим фактором развития НФ I выступает патогенная мутация в гене *NFI*, расположенном на длинном плече 17-й хромосомы. В половине случаев заболевание является следствием



**Рис. 1.** Клинические проявления нейрофиброматоза I типа (НФ I): а, б – плексиформные нейрофибромы; в, г – ребенок с фенотипом НФ I – Нуан; д, е – глиома ствола мозга. Источник – собственные наблюдения

**Fig. 1.** Clinical manifestations of neurofibromatosis type I: а, б – plexiform neurofibromas; в, г – a child with the neurofibromatosis – Noonan syndrome; д, е – brain stem glioma. Own observations

мутации *de novo*. Соотношение точковых мутаций (однонуклеотидных замен) и протяженных делеций у пациентов с НФ I составляет ~9:1 [23].

Мозаичные формы НФ I составляют ~5–10 % всех случаев [24].

**Клинико-генетические корреляции.** Заболевание характеризуется высокой клинической гетерогенностью и отсутствием четких корреляций между типом мутации и фенотипическими проявлениями, однако существуют исключения.

Как правило, у пациентов с протяженными делециями чаще наблюдаются фациальная дисплазия, задержка психоречевого и психомоторного развития, плексиформные нейрофибромы [25].

Миссенс-мутации в цистеин-серин-богатом домене гена *NF1* (Leu844, Cys845, Ala846, Leu847, Gly848) также ассоциированы с тяжелым течением заболевания:

крупными плексиформными нейрофибромами и симптоматическими спинальными нейрофибромами [26].

При миссенс-мутациях p.Arg1809 и p.Met922del наблюдаются мягкие фенотипы без нейрофибром или иных новообразований (исключительно кожная симптоматика – пятна «кофе с молоком» и веснушки) [27].

При соматическом мозаицизме НФ I может иметь форму сегментарного поражения (т.е. все симптомы локализованы в пределах одного анатомического сегмента). Ранее такие фенотипы классифицировались как отдельный тип НФ («сегментарный НФ», «НФ V типа») [6]. Описаны случаи соматического мозаицизма при НФ I, при которых отсутствовали кожные симптомы (пятна «кофе с молоком» и веснушки), а также клинические варианты без подкожных нейрофибром [28].

**Диагностические критерии.** Первые диагностические критерии были разработаны Национальным институтом здравоохранения США (NIH) в 1987 г. [29]. В соответствии с ними диагноз НФ I мог быть выставлен пациенту при наличии 2 клинических признаков из шести или при наличии 1 признака и семейного анамнеза. Пересмотр критериев состоялся в 2021 г., обновленная версия позволяет поставить диагноз при наличии гетерозиготного патогенного варианта в *NF1* совместно с 1 клиническим проявлением или наличием родственника 1-й линии с НФ I (табл. 1) [30].

## Нейрофиброматоз II типа

**Клиническая картина.** НФ II (устаревшее название «центральный») – заболевание, ассоциированное с развитием опухолей центральной нервной системы (ОМIM: 101000). Патогномоничный признак НФ II – билатеральные вестибулярные шванномы, наблюдаются у ~90 % пациентов (рис. 2в). Вестибулярные шванномы – доброкачественные опухоли, возникающие из шванновских клеток вестибулярной порции VIII нерва. Клиническая симптоматика, ассоциированная с прогрессирующей вестибулярной шванномой, включает тиннитус, ухудшение слуха и развитие вестибулярной атаксии [31, 32].

Также у пациентов с НФ II нередко встречаются невестибулярные шванномы, эпендимомы и менингиомы (рис. 2а, б). Ассоциированные с ними клинические проявления детерминированы локализацией новообразований и распространенностью опухолевого процесса [31, 33].

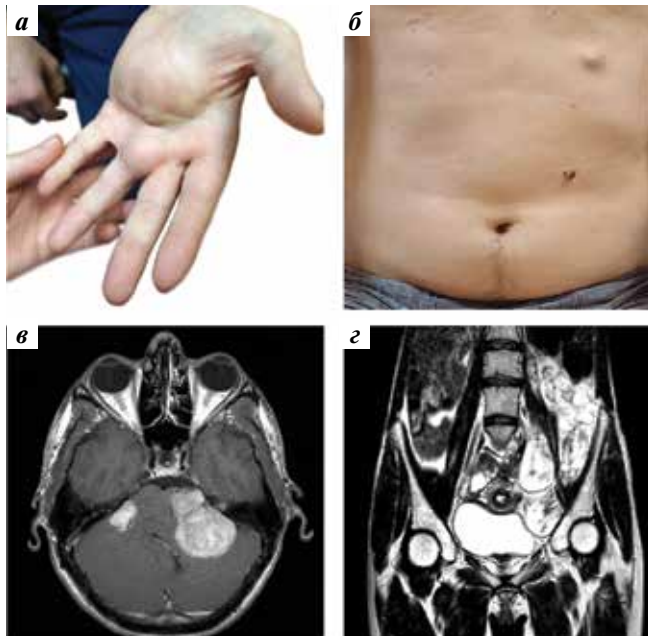
Гиперпигментные пятна по типу «кофе с молоком» встречаются у 42–47 % пациентов, однако не являются облигатным признаком [34].

В среднем клинический дебют происходит в 18–24 года, а билатеральные вестибулярные шванномы развиваются к 30 годам, однако манифестация может происходить в широких возрастных пределах (60–70 лет) [35].

Как правило, ранний клинический дебют (до 25 лет) ассоциирован с более тяжелым течением

**Таблица 1. Диагностические критерии NIH (1987 г.) и диагностические критерии Legius (2021 г.) для нейрофиброматоза I типа**  
**Table 1. NIH diagnostic criteria (1987) and Legius diagnostic criteria (2021) for neurofibromatosis type I**

Диагностические критерии NIH, 1987 г. NIH diagnostic criteria, 1987	Диагностические критерии Legius, 2021 г. Legius diagnostic criteria, 2021
<p>Диагноз может быть поставлен при наличии 2 признаков из следующих:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 или более пятен по типу «кофе с молоком» &gt;5 мм в препубертате и &gt;15 мм после пубертата;</li> <li>• веснушки в подмышечной или паховой области;</li> <li>• 2 или более нейрофибромы любого типа или 1 плексиформная нейрофиброма;</li> <li>• глиома зрительного нерва;</li> <li>• 2 или более узелка Лиша;</li> <li>• характерное поражение костей (клиновидная дисплазия, или псевдоартроз);</li> <li>• родственник 1-го порядка с НФ I</li> </ul> <p>The diagnosis can be established if there are two signs of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• six or more café-au-lait macules over 5 mm in prepubertal individuals and over 15 mm in postpubertal individuals;</li> <li>• freckling in the axillary or inguinal regions;</li> <li>• two or more neurofibromas of any type or one plexiform neurofibroma;</li> <li>• optic pathway glioma;</li> <li>• two or more iris Lisch nodules;</li> <li>• a distinctive osseous lesion (sphenoid dysplasia or pseudarthrosis);</li> <li>• a first-degree relative with neurofibromatosis type I</li> </ul>	<p>А. Для пациентов без семейной истории диагноз может быть поставлен при наличии 2 признаков из следующих:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 или более пятен по типу «кофе с молоком» &gt;5 мм в препубертате и &gt;15 мм после пубертата;</li> <li>• веснушки в подмышечной или паховой области;</li> <li>• 2 или более нейрофибромы любого типа или 1 плексиформная нейрофиброма;</li> <li>• глиома зрительного нерва;</li> <li>• 2 или более узелка Лиша или 2 или более аномалии хориоидеи;</li> <li>• характерное поражение костей (клиновидная дисплазия или псевдоартроз);</li> <li>• гетерозиготный патогенный вариант в гене <i>NF1</i>.</li> </ul> <p>В. Для пациентов с семейной историей достаточно лишь одного признака из перечисленных выше</p> <p>А. In patients with a negative family history the diagnosis can be established if there are two signs of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• six or more café-au-lait macules over 5 mm in prepubertal individuals and over 15 mm in postpubertal individuals;</li> <li>• freckling in the axillary or inguinal regions;</li> <li>• two or more neurofibromas of any type or one plexiform neurofibroma;</li> <li>• optic pathway glioma;</li> <li>• two or more iris Lisch nodules or two or more choroidal abnormalities;</li> <li>• a distinctive osseous lesion (sphenoid dysplasia or pseudarthrosis);</li> <li>• heterozygous pathogenic mutation in <i>NF1</i>.</li> </ul> <p>В. In patients with a positive family history the diagnosis can be established if there is only one of the signs listed above</p>



**Рис. 2. Клинические проявления нейрофиброматоза II типа и шванноматоза: а, б – подкожные шванномы у пациента с нейрофиброматозом II типа; в – билатеральные вестибулярные шванномы у пациента с нейрофиброматозом II типа; г – конгломерат шванном у пациента со шванноматозом. Источник – собственные наблюдения**

**Fig. 2. Clinical manifestations of neurofibromatosis type II and schwannomatosis: а, б – subcutaneous schwannomas in a patient with neurofibromatosis type II; в – bilateral vestibular schwannomas in a patient with neurofibromatosis type II; г – a conglomerate of schwannomas in a patient with schwannomatosis. Own observations**

заболевания: распространенным клиническим типом и высокой скоростью роста опухолей (тип Вишарт). Для пациентов с более поздним клиническим дебютом (после 25 лет) прогноз более благоприятный (тип Гарднер) [36].

**Этиология.** Развитие НФ II обусловлено патогенной мутацией в гене *NF2*, расположенном на длинном плече хромосомы 22.

Заболевание характеризуется высокой представленностью соматического мозаицизма. Распространенность мозаичных форм варьирует, по данным разных исследователей, в пределах 22,0–59,7 % [5].

**Клинико-генетические корреляции.** У пациентов с мозаичной формой НФ II вестибулярная шваннома может быть унилатеральной, также реже встречаются спинальные менингиомы и спинальные шванномы, практически не встречается катаракта [5].

В 1996 г. было выдвинуто предположение об ассоциации нонсенс-мутаций и мутаций со сдвигом рамки считывания с распространенным клиническим типом, более высокой скоростью роста опухолей и меньшей продолжительностью жизни у пациентов с НФ II, что положило начало серии исследований, посвященных поиску клинико-генетических корреляций [37].

В 2017 г. была предложена прогностическая шкала тяжести течения НФ II на основании типа мутации (табл. 2) [38]. Согласно данной шкале, наиболее благоприятным является прогноз для пациентов с соматическим мозаицизмом, у которых не удастся выявить



**Таблица 2.** Прогнозирующая Манчестерская шкала, описывающая связь типа патогенной мутации в *NF2* с тяжестью течения заболевания (2017 г.)  
**Table 2.** The predictive Manchester scale which describes the relationship between the type of pathogenic mutation in *NF2* and the disease severity score (2017)

Тип Type	Клиническая характеристика Clinical characteristics	Результат ДНК-диагностики DNA test results
1A	Предполагаемый соматический мозаицизм Presumed somatic mosaicism	Патогенная мутация отсутствует в крови, не выявлено 2 одинаковых мутаций в 2 разных опухолях No pathogenic mutation in blood, not confirmed molecularly with identical <i>NF2</i> mutations detected in two separate tissue samples
1B	Подтвержденный соматический мозаицизм Confirmed somatic mosaicism	Патогенная мутация отсутствует в крови, однако выявлены 2 одинаковые мутации в 2 разных опухолях No pathogenic mutation in blood, confirmed molecularly with identical <i>NF2</i> mutations detected in two separate tissue samples
2A	Легкий тип Mild subtype	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Инсерции и делеции без сдвига рамки считывания (ГЕР и МОЗ)</li> <li>• Миссенс-мутации (ГЕР и МОЗ)</li> <li>• Нонсенс-мутации, инсерции и делеции со сдвигом рамки считывания в 1-м экзоне (ГЕР и МОЗ)</li> <li>• Мутации сплайсинга в 8–15-м экзоне (ГЕР и МОЗ)</li> <li>• Мутации сплайсинга в 1–7-м экзоне (МОЗ)</li> <li>• Нонсенс-мутации, инсерции и делеции со сдвигом рамки считывания в 14–15-м экзоне (МОЗ)</li> <li>• Протяженные делеции, захватывающие промотор или 1-й экзон (ГЕР и МОЗ)</li> <li>• Протяженные делеции, не захватывающие промотор или 1-й экзон (МОЗ)</li> <li>• Non-frameshift indels (GER and MOS)</li> <li>• Missense mutations (GER and MOS)</li> <li>• Nonsense mutations, frameshift indels in exon 1 (GER and MOS)</li> <li>• Splicing mutations in exons 8–15 (GER and MOS)</li> <li>• Splicing mutations in exons 1–7 (MOS)</li> <li>• Nonsense mutations, frameshift indels in exons 14–15 (MOS)</li> <li>• Microdeletions including the promoter or exon 1 (GER and MOS)</li> <li>• Microdeletions not including the promoter or exon 1 (MOS)</li> </ul>
2B	Средний тип Moderate subtype	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мутации сплайсинга в 1–7-м экзоне (ГЕР)</li> <li>• Нонсенс-мутации, инсерции и делеции со сдвигом рамки считывания в 14–15-м экзоне (ГЕР)</li> <li>• Нонсенс-мутации, инсерции и делеции со сдвигом рамки считывания во 2–13-м экзоне (МОЗ)</li> <li>• Протяженные делеции, не захватывающие промотор или 1-й экзон (ГЕР)</li> <li>• Splicing mutations in exons 1–7 (GER)</li> <li>• Nonsense mutations, frameshift indels in exons 14–15 (GER)</li> <li>• Nonsense mutations, frameshift indels in exons 2–13 (MOS)</li> <li>• Microdeletions not including the promoter or exon 1 (GER)</li> </ul>
3	Тяжелый тип Severe subtype	Нонсенс-мутации, инсерции и делеции со сдвигом рамки считывания во 2–13-м экзоне (ГЕР) Nonsense mutations, frameshift indels in exons 2–13 (GER)

**Примечание.** ГЕР – герминальный; МОЗ – мозаичный.  
*Note.* GER – germline; MOS – mosaic.

мутацию в клетках крови, а наиболее тяжелое течение характерно для пациентов с нонсенс-мутациями, инсерциями или делециями во 2–13-м экзоне гена *NF2*.

В настоящее время ведутся исследования, направленные на определение прогностической точности данного подхода и возможности его использования для определения тактики наблюдения и лечения пациентов [39].

**Диагностические критерии.** В диагностике НФ II типа применяют 2 группы клинических критериев: критерии Baser (2011 г.) и Манчестерские (пересмотр 2015 г.) [34, 40].

Критерии Baser основаны на балльной системе: при наличии фенотипического признака начисляется определенное количество баллов. При сумме 6 баллов диагноз считается «несомненным», при 4–5 – «вероятным» (табл. 3).

Манчестерские диагностические критерии позволяют поставить клинический диагноз при соответствии фенотипа пациента определенному набору клинических признаков (табл. 4).

Несмотря на то, что клинические критерии играют значительную роль в диагностике НФ II, их чувствительность и специфичность не являются абсолютными. В ряде случаев не удается провести дифференциальную

**Таблица 3.** Диагностические критерии Baser (2011 г.). При сумме 6 баллов диагноз считается «несомненным», при сумме баллов 4–5 – «вероятным»

Table 3. Baser diagnostic criteria (2011) for neurofibromatosis type II. A total of 6 points makes the diagnosis “definite”, while a total of 4–5 makes it “possible”

Признак Sign	Возраст ≤30 лет Under 30 years	Возраст >30 лет Over 30 years
Родственник 1-й линии с нейрофиброматозом II типа A first-degree relative with neurofibromatosis type II	2	2
Унилатеральная ВШ Unilateral VS	1	1
Билатеральные ВШ Bilateral VS	4	3
Одна менингиома One meningioma	2	1
Две и более менингиомы Two or more meningiomas	2	1
Подкожная шваннома Cutaneous schwannoma	2	1
Шваннома краниального нерва (не ВШ) Cranial nerve schwannoma (non-VS)	2	1
Мононевропатия Mononeuropathy	2	1
Катаракта Cataract	2	0

**Примечание.** ВШ – вестибулярная шваннома.  
Note. VS – vestibular schwannoma.

диагностику между НФ II и ШВМТ, и наиболее достоверным методом является проведение молекулярно-генетической диагностики [41].

В 2019 г. автор Манчестерских диагностических критериев также охарактеризовал спорный фенотип при НФ II, при котором молекулярно-генетические исследования являются основным методом диагностики [42] (см. табл. 4).

### Шванноматоз

**Клиническая картина.** ШВМТ (ОМIM: 162091, 615670) – редкое наследственное заболевание, характеризующееся появлением множественных периферических и спинальных шванном периферических и, реже, краниальных нервов, а также менингиом (рис. 2с). Нередко ШВМТ сопутствует выраженный невропатический болевой синдром (70 %), к возможным патофизиологическим механизмам формирования которого относят потерю немиелинизированных С-волокон, играющих ведущую роль в формировании болевой чувствительности [43].

**Таблица 4.** Манчестерские диагностические критерии для нейрофиброматоза II типа (2016 г.) и рекомендации Evans к проведению молекулярно-генетического исследования (2019 г.). Диагноз ставится при соответствии фенотипа пациента одной из групп клинических признаков

Table 4. Manchester diagnostic criteria (2016) and Evans recommendations for molecular genetic testing (2019) for neurofibromatosis type II. The diagnosis is made when the patient's phenotype matches one of the groups of clinical features

Манчестерские диагностические критерии, 2016 Manchester diagnostic criteria, 2016
<p>A. Билатеральная ВШ. B. Родственник 1-й линии с нейрофиброматозом II типа и унилатеральная ВШ. C. Родственник 1-й линии с нейрофиброматозом II типа или унилатеральная ВШ и 2 признака из следующих:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• менингиома;</li> <li>• катаракта;</li> <li>• глиома;</li> <li>• шваннома;</li> <li>• кальцификаты в головном мозге.</li> </ul> <p>D. Множественные менингиомы (2 и более) и 2 признака из следующих:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• унилатеральная ВШ;</li> <li>• катаракта;</li> <li>• глиома;</li> <li>• шваннома;</li> <li>• кальцификаты в головном мозге</li> </ul>
<p>A. Bilateral VS. B. A first-degree relative with neurofibromatosis type II and unilateral VS. C. A first-degree relative with neurofibromatosis type II or unilateral VS and two signs of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• meningioma;</li> <li>• cataract;</li> <li>• glioma;</li> <li>• schwannoma;</li> <li>• brain calcifications.</li> </ul> <p>D. Multiple meningiomas (2 or more) and two signs of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unilateral VS;</li> <li>• cataract;</li> <li>• glioma;</li> <li>• schwannoma;</li> <li>• brain calcifications</li> </ul>

### Рекомендации к проведению молекулярно-генетического исследования Indications for genetic testing

- Менингиома или шваннома (не ВШ) до 25 лет
- Две и более менингиомы или эпендимомы
- Менингиома, катаракта, глиома, шваннома или кальцификаты в головном мозге
- Родственники 1-й линии с нейрофиброматозом II типа
- Meningioma or schwannoma (non-VS) under the age of 25
- Two or more meningiomas or ependymomas
- Meningioma, cataract, glioma, schwannoma or brain calcifications
- First-degree relatives with neurofibromatosis type II

**Примечание.** ВШ – вестибулярная шваннома.  
Note. VS – vestibular schwannoma.

Большую часть опухолей составляют шванномы периферических (89 %) и спинальных (74 %) нервов. Гораздо реже встречаются менингиомы (5 %), липомы (11 %) и ангиолипомы (3 %) [44, 45].

Фенотипически ШВМТ наиболее схож с НФ II, дифференциальная диагностика с которым иногда

затруднена. Длительное время считалось, что билатеральные вестибулярные шванномы наблюдаются только при нейрофиброматозе II типа, но определение генов, участвующих в развитии ШВМТ, позволило не только улучшить диагностику заболевания, но впоследствии показало, что пациенты с ШВМТ могут иметь фенотип, полностью идентичный фенотипу НФ II [46].

Распространенность заболевания в популяции оценивается как 1/40 000–70 000. Клиническая манифестация заболевания происходит на 2–3-й декаде жизни, однако описаны случаи и более раннего дебюта [47, 48].

**Этиология.** В настоящее время идентифицированы 2 гена, мутации в которых приводят к развитию шванноматоза: *SMARCB1* и *LZTR1*. Оба гена локализованы на длинном плече 22-й хромосомы, как и ген *NF2* (рис. 3). В ряде случаев структурные нарушения длинного плеча 22-й хромосомы захватывают несколько из перечисленных выше генов, приводя к формированию сложных комплексных фенотипов [47].

Большая часть всех случаев обусловлена *de novo* мутациями, семейные формы составляют 13–25 % всех случаев. До 50 % всех случаев семейного шванноматоза и около 10 % спорадических случаев заболевания обусловлены мутацией в гене *SMARCB1* [44, 47].

Распространенность мозаичных форм ШВМТ не уточнена, нет данных о пенетрантности, а в 14 % семейных случаев и в 60 % спорадических не удается определить патогенную мутацию [45].

**Клинико-генетические корреляции.** Во многих исследованиях показано, что у пациентов с мутацией в *LZTR1* наблюдается более интенсивный болевой синдром [48]. В свою очередь, мутация в гене *SMARCB1* является фактором неблагоприятного прогноза за счет повышенного риска развития злокачественных опухолей оболочек периферических нервов и атипичных тератоидно-рабдоидных опухолей [44, 49].

Синдром Коффина–Сириса (ОМIM: 614608) – редкое генетическое заболевание, которое может сочетаться с ШВМТ при локализации патогенной мутации в *SMARCB1*. В соматическом и неврологическом статусе преобладают когнитивные нарушения, адаптивные и поведенческие расстройства, могут наблюдаться микроцефалия и признаки врожденной дисплазии соединительной ткани [50, 51].

**Диагностические критерии.** Основным методом диагностики ШВМТ остаются клинические критерии.

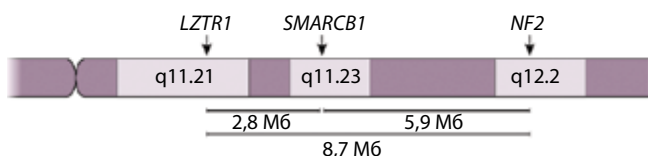


Рис. 3. Схема участка длинного плеча 22-й хромосомы, содержащего гены *NF2*, *SMARCB1*, *LZTR1*

Fig. 3. Diagram of the part of the chromosome 22 long arm indicating the location of *LZTR1*, *SMARCB1*, and *NF2* genes

Таблица 5. Диагностические критерии MacCollin (2005 г.) для шванноматоза

Table 5. MacCollin diagnostic criteria (2005) for schwannomatosis

Тип диагноза Diagnosis type	Признаки Clinical signs
Несомненный* Definite*	1. Возраст >30 лет 2. Две и более неподкожные шванномы (ГП <sup>1</sup> ) 3. Отсутствие ВШ 4. Отсутствие патогенных мутаций в гене <i>NF2</i> 1. Above the age of 30 2. Two or more non-intradermal schwannomas (HC <sup>1</sup> ) 3. The absence of VS 4. The absence of pathogenic mutations in <i>NF2</i>
	1. Родственник 1-й линии с ШВМТ 2. НВШ (ГП <sup>1</sup> ) 1. First-degree relative with SWNTS 2. Non-VS (HC <sup>1</sup> )
Возможный* Possible*	1. Возраст <30 лет 2. Две и более неподкожные шванномы (ГП <sup>1</sup> ) 3. Отсутствие ВШ 3. Отсутствие патогенных мутаций в гене <i>NF2</i> 1. Under the age of 30 2. Two or more non-intradermal schwannomas (HC <sup>1</sup> ) 3. The absence of VS 3. The absence of pathogenic mutations in <i>NF2</i>
	1. Возраст >45 лет 2. Две и более неподкожные шванномы (ГП <sup>1</sup> ) 3. Отсутствие симптомов поражения VIII пары нервов 4. Отсутствие патогенных мутаций в гене <i>NF2</i> 1. Above the age of 45 2. Two or more non-intradermal schwannomas (HC <sup>1</sup> ) 3. No symptoms of VIII nerve dysfunction 4. The absence of pathogenic mutations in <i>NF2</i>
	1. Родственник 1-й линии с ШВМТ 2. Рентгенологические признаки НВШ (ГП <sup>0</sup> ) 1. First-degree relative with SWNTS 2. Radiographic evidence of non-VS (HC <sup>0</sup> )

**Примечание.** ШВМТ – шванноматоз; ГП<sup>n</sup> – необходимо гистологическое подтверждение для n и более опухолей; ВШ – вестибулярная шваннома; НВШ – невестибулярная шваннома.

\*При несомненном или возможном ШВМТ, ограниченном одной конечностью или 5 смежными сегментами позвоночника, ставится диагноз сегментарного ШВМТ.

Note. SWNTS – schwannomatosis; HC<sup>n</sup> – histological confirmation required at least for n tumors; VS – vestibular schwannoma; non-VS – nonvestibular schwannoma.

\*The diagnosis is “segmental SWNTS” established when the patient meets criteria for either “definite” or “possible” SWNTS but limited to one limb or 5 contiguous segments of the spine.

В клинической практике возможно применение критериев: MacCollin 2005 года (табл. 5) и критериев, разработанных на International Schwannomatosis Workshop 2013 г. (табл. 6) [52, 53].

**Таблица 6.** Диагностические критерии International Schwannomatosis Workshop (2013 г.) для шванноматоза. Тип диагноза определяется соответствием фенотипа и семейной истории пациента одной из групп признаков

**Table 6.** International Schwannomatosis Workshop diagnostic criteria (2013) for schwannomatosis (SWNTS). The type of diagnosis is determined by matching the patient phenotype and family history to one of the groups of clinical features

Тип диагноза Diagnosis type	Признаки Clinical signs
Молекулярный диагноз Molecular	1. Две и более шванномы или менингиомы (ПП <sup>2</sup> ) 2. Генотипирование 2 опухолей, в результате которого выявлено: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Одинаковая делеция длинного плеча хромосомы 22</li> <li>• Различные мутации в гене <i>NF2</i></li> </ul> 1. Two or more schwannomas or meningiomas (PC <sup>2</sup> ) 2. Genotyping of two tumors resulting in: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Equal microdeletion of chromosome 22 long arm</li> <li>• Different mutations in <i>NF2</i></li> </ul>
	1. Шваннома или менингиома 2. Герминальная мутация в <i>SMARCB1</i> 1. Schwannoma of meningioma 2. Germline pathogenic mutation in <i>SMARCB1</i>
Клинический диагноз Clinical (definite)	1. Две и более неподкожные шванномы, включая унилатеральную вестибулярную (ПП <sup>1</sup> ) 2. Отсутствие билатеральных вестибулярных шванном 1. Two or more non-intradermal schwannomas including unilateral VS (PC <sup>1</sup> ) 2. The absence of bilateral VS
	1. Шваннома или интракраниальная менингиома (ПП <sup>1</sup> ) 2. Родственник 1-й линии с ШВМТ 1. Schwannoma or intracranial meningioma (PC <sup>1</sup> ) 2. First-degree relative with SWNTS
Возможный клинический диагноз Clinical (possible)	1. Две и более неподкожные шванномы, включая унилатеральную вестибулярную (ПП <sup>0</sup> ) 2. Хроническая боль, ассоциированная со шванномой 1. Two or more non-intradermal schwannomas including unilateral VS (PC <sup>0</sup> ) 2. Chronic pain associated with schwannoma

Диагноз исключен  
The diagnosis is excluded

1. Герминальная патогенная мутация в гене *NF2*
  2. Соответствие диагностическим критериям для НФ II
  3. Родственник первой линии с НФ II
  4. Радиоиндуцированные опухоли
1. Germline pathogenic mutation in *NF2*
  2. Compliance with NF II diagnostic criteria
  3. First-degree relative with NF II
  4. Radio-induced tumors

**Примечание.** ПП<sup>n</sup> – необходимо патологическое подтверждение для n и более опухолей (в качестве подтверждения может быть использована МРТ с тонкими срезами); ШВМТ – шванноматоз; НФ II – нейрофиброматоз II типа.  
*Note.* PC<sup>n</sup> – pathological confirmation (including thin slice MRI) required at least for n tumors; VS – vestibular schwannoma; NF II – neurofibromatosis type II.

### Заключение

Нейрофиброматозы – группа орфанных заболеваний с частично перекрывающимся спектром фенотипических проявлений, что в совокупности с индивидуальной вариабельностью клинической картины затрудняет диагностический поиск. Современные клинические критерии и предиктивные шкалы опираются на данные молекулярно-генетических исследований как на один из основных диагностических инструментов и прогностических факторов.

Очевидным недостатком любых диагностических критериев является их нацеленность на популяцию пациентов с уже сформированным фенотипом, что делает невозможным их применение на доклиническом этапе. В свою очередь, ранняя диагностика обладает неоспоримыми преимуществами, так как позволяет осуществлять рациональное ведение пациента и своевременную коррекцию осложнений и, в ряде случаев, подобрать оптимальный метод терапии и сохранить приемлемое качество жизни. Для пациентов на этапе клинического дебюта заранее известный диагноз позволяет избежать биопсии в тех случаях, когда клико-рентгенологические признаки опухоли не позволяют однозначно определить ее тип. Данные преимущества доступны детям, унаследовавшим мутацию от родителя, при условии своевременной молекулярно-генетической диагностики.

Сегодня молекулярно-генетическая диагностика имеет важнейшее клиническое значение и должна быть предложена всем пациентам с подозрением на НФ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Uhlmann E.J., Plotkin S.R. Neurofibromatoses. *Adv Exp Med Biol* 2012;724:266–77.  
DOI: 10.1007/978-1-4614-0653-2\_20.
2. Becker B., Strowd R.E. Phakomatoses. *Dermatologic Clin* 2019;37(4):583–606.  
DOI: 10.1016/j.det.2019.05.015.
3. Ostendorf A.P., Gutmann D.H. Neurofibromatoses. In: Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (5th edn). Ed. by Rosenberg R.N. and Pascual J.M. Massachusetts: Academic Press, 2015. Pp. 921–933.
4. D’Gama A.M., Walsh C.A. Somatic mosaicism and neurodevelopmental disease. *Nature Neurosci* 2018;21(11):1504–14.  
DOI: 10.1038/s41593-018-0257-3.
5. Evans D.G., Hartley C.L., Smith P.T. et al. Incidence of mosaicism in 1055



- de novo* NF2 cases: much higher than previous estimates with high utility of next-generation sequencing. *Genet Med* 2020;22(1):53–9. DOI: 10.1038/s41436-019-0598-7.
6. Tanito K., Ota A., Kamide R. et al. Clinical features of 58 Japanese patients with mosaic neurofibromatosis 1. *J Dermatology* 2014;41(8):724–8. DOI: 10.1111/1346-8138.12567.
  7. Dhaenens B.A., Ferner R.E., Bakker A. et al. Identifying challenges in neurofibromatosis: a modified Delphi procedure. *Eur J Hum Genet* 2021;1–9. DOI: 10.1038/s41431-021-00892-z.
  8. Karaconji T., Whist E., Jamieson R.V. et al. Neurofibromatosis type 1: review and update on emerging therapies. *Asia-Pacific J Ophthalmol* 2019;8(1):62–72. DOI: 10.22608/APO.2018182.
  9. Castellanos E., Plana A., Carrato C. et al. Early genetic diagnosis of neurofibromatosis type 2 from skin plaque plexiform schwannomas in childhood. *JAMA Dermatol* 2018;154(3):341–6. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.5464.
  10. Gutmann D.H., Ferner R.E., Listerick R.H. et al. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3(1):1–7. DOI: 10.1038/nrdp.2017.4.
  11. Hernández-Martín A., Duat-Rodríguez A. An update on neurofibromatosis type 1: not just Cafe-au-Lait spots and freckling. Part II. Other skin manifestations characteristic of NF1. NF1 and cancer. *Actas Dermo-Sifiliográficas (Eng Edn)* 2016;107(6):465–73. DOI: 10.1016/j.ad.2016.01.009.
  12. Prudhomme L., Delleci C., Trimouille A. et al. Severe thoracic and spinal bone abnormalities in neurofibromatosis type 1. *Eur J Med Genet* 2020;63(4):103815. DOI: 10.1016/j.ejmg.2019.103815.
  13. Chauvel-Picard J., Lion-Francois L., Beuriat P.A. et al. Craniofacial bone alterations in patients with neurofibromatosis type 1. *Child Nerv Syst* 2020;36(10):2391–9. DOI: 10.1007/s00381-020-04749-6.
  14. Messersmith L., Krauland K. Neurofibroma. 2021. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
  15. Garozzo D. Peripheral nerve tumors in neurofibromatosis 1: An overview on management and indications for surgical treatment in our experience. *Neurology India* 2019;67(7):38. DOI: 10.4103/0028-3886.250697.
  16. Gross A.M., Singh G., Akshintala S. et al. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. *Neurol Oncol* 2018;20(12):1643–51. DOI: 10.1093/neuonc/noy067.
  17. Nix J.S., Blakeley J., Rodriguez F.J. An update on the central nervous system manifestations of neurofibromatosis type 1. *Acta Neuropathol* 2020;139(4):625–41. DOI: 10.1007/s00401-019-02002-2.
  18. Santoro C., Di Rocco F., Kossorotoff M. et al. Moyamoya syndrome in children with neurofibromatosis type 1: Italian-French experience. *Am J Med Genet A* 2017;173(6):1521–30. DOI: 10.1002/ajmg.a.38212.
  19. Morotti H., Mastel S., Keller K. et al. Autism and attention-deficit/hyperactivity disorders and symptoms in children with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol* 2021;63(2):226–32. DOI: 10.1111/dmcn.14558.
  20. İncecik F., Hergüner Ö.M., Alınç Erdem S. et al. Neurofibromatosis type 1 and cardiac manifestations. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2015;43(8):714–6. DOI: 10.5543/tkda.2015.27557.
  21. Pecoraro A., Arehart E., Gallentine W. et al. Epilepsy in neurofibromatosis type 1. *Epilepsy Behav* 2017;73:137–41. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.05.011.
  22. Yapijakis C., Pachis N., Voumvourakis C. Neurofibromatosis-Noonan syndrome: a possible paradigm of the combination of genetic and epigenetic factors. *Adv Exp Med Biol* 2017;987:151–9. DOI: 10.1007/978-3-319-57379-3\_14.
  23. Kehrler-Sawatzki H., Cooper D.N. Classification of *NF1* microdeletions and its importance for establishing genotype/phenotype correlations in patients with *NF1* microdeletions. *Hum Genet* 2021;18:1–5. DOI: 10.1007/s00439-021-02363-3.
  24. Tadini G., Schgor T., Brena M. Mosaic NF1. In: *Multidisciplinary Approach to Neurofibromatosis Type 1*. Ed. by Tadini G., Legius E., Brems H. New York: Springer, Cham, 2020. DOI: 10.1007/978-3-319-92450-2\_15.
  25. Scala M., Schiavetti I., Madia F. et al. Genotype-phenotype correlations in neurofibromatosis type 1: a single-center cohort study. *Cancers (Basel)* 2021;13(8):1879. DOI: 10.3390/cancers13081879.
  26. Koczkowska M., Chen Y., Callens T. et al. Genotype-phenotype correlation in *NF1*: evidence for a more severe phenotype associated with missense mutations affecting *NF1* codons 844–848. *Am J Hum Genet* 2018;102(1):69–87. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.12.001.
  27. Pinna V., Lanari V., Daniele P. et al. p.Arg1809Cys substitution in neurofibromin is associated with a distinctive NF1 phenotype without neurofibromas. *Eur J Hum Genet* 2015;23(8):1068–71. DOI: 10.1038/ejhg.2014.243.
  28. Maertens O., De Schepper S., Vandesompele J. et al. Molecular dissection of isolated disease features in mosaic neurofibromatosis type 1. *Am J Hum Genet* 2007;81(2):243–51. DOI: 10.1086/519562.
  29. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988;45(5):575–8.
  30. Legius E., Messiaen L., Wolkenstein P. et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med* 2021;19:1–8. DOI: 10.1038/s41436-021-01170-5.
  31. Coy S., Rashid R., Stemmer-Rachamimov A. et al. An update on the CNS manifestations of neurofibromatosis type 2. *Acta Neuropathol* 2020;139(4):643–65. DOI: 10.1007/s00401-019-02029-5.
  32. Bachir S., Shah S., Shapiro S. et al. Neurofibromatosis type 2 (NF2) and the implications for vestibular schwannoma and meningioma pathogenesis. *Int J Mol Sci* 2021;22(2):690. DOI: 10.3390/ijms22020690.
  33. Ardern-Holmes S., Fisher G., North K. Neurofibromatosis type 2: presentation, major complications, and management, with a focus on the pediatric age group. *J Child Neurol* 2017;32(1):9–22. DOI: 10.1177/0883073816666736.
  34. Evans D.G. Neurofibromatosis type 2. In: *Handbook of clinical neurology, Neurocutaneous Syndromes, vol 132*. Ed. by Islam M.P., Roach E.S. Amsterdam: Elsevier, 2015. DOI: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00005-6.
  35. Matsuo M., Ohno K., Ohtsuka F. Characterization of early onset neurofibromatosis type 2. *Brain Dev* 2014;36(2):148–52. DOI: 10.1016/j.braindev.2013.01.007.
  36. Firestone B.K., Arias J.D., Shields C.L. et al. Bilateral combined hamartomas of the retina and retinal pigment epithelium as the presenting feature of neurofibromatosis type 2 (Wishart type). *J Pediatric Ophthalmol Strabismus* 2014;51(6):e33–6. DOI: 10.3928/01913913-20140521-02.
  37. Rutledge M.H., Andermann A.A., Phelan C.M. et al. Type of mutation in the neurofibromatosis type 2 gene (*NF2*) frequently determines severity of disease. *Am J Hum Genet* 1996;59(2):331.
  38. Halliday D., Emmanouil B., Pretorius P. et al. Genetic Severity Score predicts clinical phenotype in NF2. *J Med Genet* 2017;54(10):657–64. DOI: 10.1136/jmedgenet-2017-104519.
  39. Bettgowda C., Upadhayaya M., Evans D.G. et al. REiNS International Collaboration. Genotype-phenotype correlations in neurofibromatosis and their potential clinical use. *Neurology* 2021;97(7 Suppl 1):S91–8. DOI: 10.1212/WNL.0000000000012436.
  40. Baser M.E., Friedman J.M., Joe H. et al. Empirical development of improved diagnostic criteria for neurofibromatosis 2. *Genet Med* 2011;13(6):576–81. DOI: 10.1097/GIM.0b013e318211faa9.
  41. Ahlawat S., Blakeley J.O., Langmead S. et al. Current status and recommendations for imaging in neurofibromatosis type 1, neurofibromatosis type 2, and schwannomatosis. *Skeletal Radiol*

- 2020;49(2):199–219.  
DOI: 10.1007/s00256-019-03290-1.
42. Evans D.G., King A.T., Bowers N.L. et al. Identifying the deficiencies of current diagnostic criteria for neurofibromatosis 2 using databases of 2777 individuals with molecular testing. *Genet Med* 2019;21(7):1525–33.  
DOI: 10.1038/s41436-018-0384-y.
43. Farschtschi S.C., Mainka T., Glatzel M. et al. C-fiber loss as a possible cause of neuropathic pain in schwannomatosis. *Int J Med Sci* 2020;21(10):3569.  
DOI: 10.3390/ijms21103569.
44. Tamura R. Current understanding of neurofibromatosis type 1, 2, and schwannomatosis. *Int J Med Sci* 2021;22(11):5850.  
DOI: 10.3390/ijms22115850.
45. Evans D.G., Bowers N.L., Tobi S. et al. Schwannomatosis: a genetic and epidemiological study. *J Neurol Neurosurg Psych* 2018;89(11):1215–9.  
DOI: 10.1136/jnnp-2018-318538.
46. Gripp K.W., Baker L., Kandula V. et al. Constitutional *LZTR1* mutation presenting with a unilateral vestibular schwannoma in a teenager. *Clin Genet* 2017;92(5):540–3.  
DOI: 10.1111/cge.13013.
47. Mansouri S., Suppiah S., Mamatjan Y. et al. Epigenomic, genomic, and transcriptomic landscape of schwannomatosis. *Acta Neuropathol* 2021;141(1):101–16.  
DOI: 10.1007/s00401-020-02230-x.
48. Jordan J.T., Smith M.J., Walker J.A. et al. Pain correlates with germline mutation in schwannomatosis. *Medicine* 2018;97(5).  
DOI: 10.1097/MD.00000000000009717.
49. Ding Y., Rong H., Liu T. et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor arising in schwannomatosis with multiple lung metastases. *World Neurosurg* 2018;119:335–9.  
DOI: 10.1016/j.wneu.2018.08.087.
50. Gossai N., Biegel J.A., Messiaen L. et al. Report of a patient with a constitutional missense mutation in *SMARCB1*, Coffin–Siris phenotype, and schwannomatosis. *Am J Med Genet Part A* 2015;167(12):3186–91. DOI: 10.1002/ajmg.a.37356.
51. Schraepen C., Donkersloot P., Duyvendak W. et al. What to know about schwannomatosis: a literature review. *Brit J Neurosurg* 2020:1–4.  
DOI: 10.1080/02688697.2020.1836323.
52. MacCollin M., Chiocca E.A., Evans D.G. et al. Diagnostic criteria for schwannomatosis. *Neurology* 2005;64(11):1838–45.  
DOI: 10.1212/01.WNL.0000163982.78900.AD
53. Plotkin S.R., Blakeley J.O., Evans D.G. et al. Update from the 2011 International Schwannomatosis Workshop: from genetics to diagnostic criteria. *Am J Med Genet Part A* 2013;161(3):405–16.  
DOI: 10.1002/ajmg.a.35760.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность д.б.н. В.В. Стрельникову за научную консультацию и исправления в процессе написания статьи.

**Acknowledgment.** The authors are grateful to V.V. Strelnikov, Doctor of Biological Sciences, for scientific advice and corrections during the writing of the manuscript.

#### Вклад авторов

Е.С. Макашова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, сбор иллюстративного материала;  
К.О. Карандашева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка иллюстративного материала;  
С.В. Золотова, М.Ю. Дорофеева: внесение редакторских правок;  
М.А. Гинзберг: обзор публикаций по теме статьи;  
М.В. Галкин: подготовка иллюстративного материала;  
А.В. Голанов: редактирование текста рукописи.

#### Authors' contributions

E.S. Makashova: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, collection of illustrative material;  
K.O. Karandasheva: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparation of illustrative material;  
S.V. Zolotova, M.Yu. Dorofeeva: making editorial changes;  
M.A. Ginzberg: review of publications on the topic of the article;  
M.V. Galkin: preparation of illustrative material;  
A.V. Golanov: editing the text of the article.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Е.С. Макашова / E.S. Makashova: <https://orcid.org/0000-0003-2441-8818>  
К.О. Карандашева / K.O. Karandasheva: <https://orcid.org/0000-0003-2919-9458>  
С.В. Золотова / S.V. Zolotova: <https://orcid.org/0000-0001-8893-3830>  
М.А. Гинзберг / M.A. Ginzberg: <https://orcid.org/0000-0003-4728-1498>  
М.В. Галкин / M.V. Galkin: <https://orcid.org/0000-0002-1436-0010>  
А.В. Голанов / A.V. Golanov: <https://orcid.org/0000-0002-0976-4547>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 21-15-00262) и в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова».

**Financing.** This work was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 21-15-00262) and within the framework of the state task of the Russian Ministry of Education and Science for the Research Centre for Medical Genetics.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Все пациенты или их законные представители подписали информированное согласие на публикацию данных (иллюстративный материал).

**Compliance with the rights of patients and the rules of bioethics.** All patients or their legal representatives signed an informed consent for the publication of data (illustrative material).

**Статья поступила:** 20.12.2021. **Принята к публикации:** 25.01.2022.

**Article submitted:** 20.12.2021. **Accepted for publication:** 25.01.2022.