

6.833-006.38.03-053.2-053.8-056.7-02-07-08

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО НЕЙРОФИБРОМАТОЗА 1 ТИПА У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

Заричанский В. А.^{1,2}, Егиазарян А. К.¹, Согачев Г. В.¹

*¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр
«Центральный научно-исследовательский институт стоматологии
и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России;*

*²ФГАОУ ВО «Республиканский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России,
кафедра челюстно-лицевой хирургии и стоматологии,
г. Москва, Российская Федерация*

Цель исследования — усовершенствовать методы диагностики и лечения пациентов с нейрофиброматозом 1 типа (НФ-1) и выявление приоритетного возрастного периода для хирургического вмешательства у детей.

Объекты и методы. Под наблюдением было 142 пациента в возрасте от 3 месяцев до 75 лет. Диагноз НФ-1 был подтвержден молекулярно-генетическим исследованием у 117 пациентов, среди которых были дети в возрасте от 3 месяцев до 18 лет.

Результаты. У 117 обследованных пациентов, среди которых были дети в возрасте от 3 месяцев до 18 лет, доля наследования НФ-1 и спонтанной мутации гена 17-й пары хромосомы с длинным плечом составил 50% × 50%. Никаких различий по половому признаку выявлено не было.

При ранней диагностике НФ-1 и максимально возможном радикальном удалении нейрофиброматозных тканей в области головы и шеи никакого рецидива опухоли не наблюдали.

Наблюдение за пациентами продолжалось 10 лет. Все пациенты были пролечены сразу же после подтверждения диагноза. В период гормональной активности мы рекомендуем воздержаться от хирургического лечения и проводить ботулинотерапию. На сегодняшний день золотым стандартом лечения является хирургическое удаление нейрофибром.

Заключение. Нейрофиброматоз I типа — тяжелое наследственное заболевание, приводящее к серьезным анатомо-физиологическим и эстетическим нарушениям. Хирургическое лечение должно быть

проведено после установления диагноза. После радикального адекватного удаления нейрофибром рецидива или продолжения роста опухоли не наблюдали. В период активной гормональной перестройки целесообразно применять консервативную терапию. В настоящее время разрабатываются новые лекарственные средства для лечения нейрофиброматоза I типа. Экспериментальный препарат AstraZeneca «Селуметиниб» дает большие перспективы и получил статус орфанного препарата от регулятора здравоохранения США.

Ключевые слова: нейрофиброматоз; нейрофиброма; болезнь Реклингхаузена; нервная система; кожная нейрофиброма.

CURRENT VIEW OF THE EPIOPATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GENERALIZED NEUROFIBROMATOSIS TYPE I AMONG CHILDREN AND AMONG CHILDREN AND ADULTS

Zarichansky V. A.^{1,2}, Yegiazaryan A. K.¹, Sogachev G. V.¹

¹National Medical Research Center “Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery”; ²Republican National Research Medical University named by N. I. Pirogov, Department of Maxillofacial Surgery and Dentistry, Moscow, Russian Federation

The aim of the study is to improve the methods of diagnosis and treatment of patients with neurofibromatosis type 1 (NF1) and to identify the priority age period for surgical intervention in children.

Objects and methods. There were 142 patients at the age of 3 months to 75 years under our observation. The diagnosis of NF1 was confirmed by molecular-genetic study in 117 patients, which of them were children aged of 3 months to 18 years.

Results. 117 examined patients, which of them were children aged of 3 months to 18 years, the percentage of inheritance of NF1 and the spontaneous mutation of gene of the 17th pair of the long arm chromosome was 50x50%. No gender differences were observed.

In an early diagnosis of NF1 and to the maximum extent possible of radical removal of neurofibromatous tissues in the head and neck area, we did not observe any recurrence of the tumor.

The observation of patients lasted 10 years. All patients were treated immediately after verification of the diagnosis. During the period of hormonal activity, we recommend abstaining from surgical treatment and conduct

botulinum therapy. To date, the gold standard of treatment is surgical removal of neurofibromas.

Conclusions. Neurofibromatosis type 1 is a severe hereditary disease that leads to severe anatomic-physiological and aesthetic impairments. We have an opinion that surgical treatment should be performed after the diagnosis has been established. According to our observations, after radical adequate removal of neurofibromas, there is no recurrence or continuation of tumor growth. During the period of active hormonal restructuring, it is advisable to use conservative therapy. New drugs for the treatment of neurofibromatosis type 1 are currently being developed. AstraZeneca's experimental drug "Selumetinib" gives great prospects and has received orphan drug status from the US health regulator.

Keywords: neurofibromatosis; neurofibroma; Recklinghausen's disease; nervous system; cutaneous neurofibroma.

Введение. Нейрофиброматоз I типа (НФ-1) наследуется по ауто-сомно-доминантному типу, составляет 40% от всех ауто-сомно-доминантных заболеваний с полной пенетрацией, степень мутаций высокая (50% новых мутаций) [2]. Риск рождения ребенка с нейрофиброматозом I типа от больного человека составляет 50% при гетерозиготе и 100% при гомозиготе. В половине наблюдений заболевание является наследственным, в половине – результатом спонтанной мутации. [3, 5]. Поломка генов, приводящих к развитию нейрофиброматоза I типа, является самой высокой из известных для генов человека. Заболевание одинаково часто встречается у мужчин и у женщин, у 1 из 3500 новорожденных. Частота заболеваемости не отличается в разных географических регионах и среди этнических групп [4].

Ген НФ-1 является одним из основных генов – супрессоров опухолевого роста для половины тканей организма, в первую очередь нейроэктодермального происхождения, пролиферация которых определяется системой белков Ras. Ген, ответственный за развитие НФ-1, расположен в перичентрической области проксимальной части длинного плеча 17-й хромосомы в локусе 17q 11.2 определен в 1987 году [1, 3]. Его клонировали и расшифровали как первичный продукт гена в 1990–1991 годах [3]. Далее проводили работы по экспериментальному моделированию [5] и генной диагностике [4].

Ген НФ-1 состоит из 400 тысяч нуклеотидных пар и из 61 экзона. В нем содержится информация, ответственная за синтез нейрофибромина (280 kD), который подавляет деятельность онкобелка p21. Центральные домены нейрофибромина имеют сходство с семейством

ГТФ – активируемых белков и выполняет в норме негативную регуляцию пептидов Ras путем катализации реакции гидролиза активного ГТФ – связанного Ras в неактивную ГДФ – связанную форму Ras [3]. При развитии мутации в гене происходит потеря функциональной активности нейрофибрина, что ведет к онкогенной активности Ras и клеточной пролиферации [2], причем, не только шванновских клеток, окутывающих отростки нейронов, но и фибробластов, тучных клеток, лимфоцитов. Одновременно меняется и состав межклеточного вещества, которое в опухоли представлено кислыми мукополисахаридами. Ras – домен нейрофибромина действует как часть сигнальных проводящих путей, активируемых ростовыми факторами и их рецепторами. Повышение уровня Ras – ГДФ активирует сигналы через Raf – киназу и затем киназный каскад, включающий MEK-киназу и Erk1 – Erk2 изоформы MAPK, что приводит к клеточной пролиферации [2]. Повышение уровня Ras – ГДФ так же защищают клетки от апоптоза, путем активации m – TOR [3]. Ранее считалось, что при повреждении гена NF-1 в одной из хромосом 17 пары половина синтезируемого нейрофибромина становится дефектной, и отмечается смещение равновесия роста клеток в сторону пролиферации. Остающийся неповрежденным аллельный ген NF-1 обеспечивает синтез нормального нейрофибромина [5]. Современная наука считает, что к опухолевой пролиферации приводит инактивация обоих аллелей, вследствие герминальной и последующей соматической мутации [2]. Двойная делеция гена NF1 в определенных локусах является предварительным доказательством того, что он ведет себя как опухолевый супрессорный ген [1].

Выраженность клинических проявлений нейрофиброматоза определяется состоянием противоопухолевого иммунитета. Развитие иммунного ответа может так же наблюдаться при увеличении числа клеток, в которых произошла мутация, или же в результате отсутствия или недостаточного количества субстанций, маскирующих антигены или нейтрализующие иммунные реакции [4].

Несмотря на то, что нейрофиброматоз I типа характеризуется рядом патогномоничных симптомов, на догоспитальном этапе диагностируется относительно редко особенно у детей. Несвоевременная верификация диагноза приводит к генерализации процесса, обширным анатомо-функциональным и эстетическим нарушениям.

Основным методом лечения нейрофиброматоза I типа (НФ I) является, хирургический. Первая операция при нейрофиброматозе была

произведена в России в 1907 году В. Ф. Войно-Ясенецким через 25 лет после выхода в свет монографии Реклингхаузена. В 4 этапа удалив громадную опухоль на лице, В. Ф. Войно-Ясенецкий впервые не только указал на возможность оперативных вмешательств при болезни Реклингхаузена, но и описал трудности и осложнения, связанные с операцией. Однако прошло много лет, после операции, выполненной В. Ф. Войно-Ясенецким, прежде чем в специальной литературе появились работы, указывающие на возможность хирургического лечения.

Если одиночные образования спинальных нейрофибром успешно удаляются без осложнений, то при наличии множественных нейрофибром пациентов оперируют неоднократно. При плексиформных нейрофибромах эффективность удаления ограничивается их глубоким прорастанием в нервные сплетения, окружающие ткани и имеет риск послеоперационного рецидива и малигнизации. При больших нейрофибромах, даже после полного их удаления, приходится производить ряд корригирующих операций, направленных на воссоздание приемлемых эстетических форм лица.

Цель исследования — усовершенствовать методы диагностики и лечения пациентов с нейрофиброматозом 1 типа и выявление приоритетного возрастного периода для хирургического вмешательства у детей.

Объекты и методы. Под наблюдением было 142 пациента, в возрасте от 3 месяцев до 75 лет, из них диагноз НФ1 был подтвержден молекулярно-генетическим исследованием у 117 человек (68,0%) из них 108 дети в возрасте от 3 месяцев до 18 лет. У остальных пациентов диагноз нейрофиброматоз 1 типа был исключен. При дифференциации медико-генетического обследования были верифицированы следующие диагнозы: туберозный склероз — 5 (3,5%), синдром Протея — 3 (2,0%), Синдром Клиппеля — Триноне-Вебера — 1 (0,7%), Синдром Легиуса — 1 (0,7%), липоматоз — 2 (1,8%); гемигипертрофия лица — 3 (2,7%), сосудистые мальформация — 7 (4,9%) и НФ2 — 3 (2,0%).

Распределение пациентов по анатомическим поражениям: лицо — 23 человека, шея — 30, голова и шея — 43, другие области тела — 21 пациентов.

Данным пациентам было проведено лечение: в группу А входили 70 человек, которым осуществляли только хирургическое удаление нейрофибром. В группу В входили пациенты с комбинированным лечением — терапия препаратом «Сиралимус» /ботулинотерапия с последующим хирургическим удалением (35 человек); а в группу С пациенты, которым была проведена только ботулинотерапия (12 человек).

Следует отметить что данная группа находится под наблюдением до настоящего времени.

Результаты. У обследованных 117 пациентов из которых 108 детей в возрасте от 3 месяцев до 18 лет, доля наследования НФ I и спонтанной мутации гена 17 пары хромосомы длинного плеча составлял 50% на 50%. Гендерных отличий в исследуемых сопутствующих нейрофиброматозу 1 типа заболеваний не наблюдали. У 40 (34,2%) пациентов наблюдался гипертензионно-гидроцефальный синдромокомплекс, проявляющийся параксизмами головной боли, тошнотой и рвотой. Этот симптомокомплекс подтверждался данными эхоэнцефалоскопии и компьютерной томографией (КТ) черепа. Анализ показал у лиц с НФ I младшей возрастной группы преобладание плексиморфных нейрофибром, тогда как у старшей возрастной группы пациентов – кожных нейрофибром.

По данным проведенных ранее исследований при аномалии черепа за счет внутрикостного поражения наблюдается истончение кортикального слоя, вздутие кости, в частности в нижней челюсти, увеличение объема альвеолярного отростка верхней челюсти и альвеолярной части нижней челюсти, а также размера зубов на стороне поражения, частичная адентия с беспорядочным расположением непрорезавшихся зубов в теле челюсти, диагностируются 3D КТ костей лицевого черепа. Нередко наблюдали недоразвитие мышцелкового и венечного отростка нижней челюсти, уменьшение размера ветви и тела челюсти. Характерна так же асимметрия черепа, особенно костей лица: уменьшение размера лицевых костей всей половины черепа на стороне поражения и перестройка костной структуры по типу гипертрофического остеопороза, недоразвитие скуловой кости и истончение скуловой дуги на стороне поражения, асимметрия и дисплазия крыла клиновидной кости.

Генерализация процесса, которая приводила к обширным анатомо-функциональным нарушениям (нарушение дыхания, глотания, потеря зрения) и эстетическим дефектам были вследствие не проведенного лечения.

При ранней диагностике НФ I и максимально возможном радикальном удалении нейрофиброматозных тканей в области головы и шеи не отмечали рецидива опухоли после радикального удаления, оперируемой области. Продолжительность наблюдения за пациентами составляет 10 лет. Лечение проводили у всех пациентов сразу после верификации диагноза. В период гормональной активности рекомендуем воздержаться от хирургического лечения и проводить ботулинотерапию.

До настоящего времени золотым стандартом лечения является – хирургическое удаление нейрофибром – энуклеация (вылушивание, удаление) нейрофиброматозной ткани. При плексиморфных нейрофибромах лица и шеи нейрофибромы следует удалять с сохранением не пораженных тканей. Применение медикаментозной терапии позволяет контролировать агрессивный рост нейрофиброматозной ткани в период активного гормонального фона, а ботулинотерапия способствует купированию болевого синдрома и сдерживает рост неврофибром. Более развернутые результаты будут опубликованы после завершения исследований. При ранней верификации диагноза, адекватного хирургического лечения прогноз для жизни пациента является благоприятным.

Заключение. Нейрофиброматоз I типа является тяжелым наследственным заболеванием, приводящим к тяжелым анатомо-физиологическим и эстетическим нарушениям. Считаем, что хирургическое лечение необходимо проводить после установления диагноза. Полученные результаты позволяют заключить, что после радикального адекватного удаления нейрофибром не отмечено рецидив и продолжения роста опухоли. В период активной гормональной перестройки целесообразно применение консервативной терапии. На данный момент идет разработка новых лекарственных средств для лечения нейрофиброматоза I типа, большие перспективы дает экспериментальный препарат компании AstraZeneca «Селуметиниб», получивший статус орфанного лекарственного средства от американского регулятора в области здравоохранения.

Литература.

1. Нейрофиброматоз у детей / А. Ш. Саханова [и др.] // Медицина и экология. – 2017. – № 1. – С. 47–50.
2. Activity of selumetinib in neurofibromatosis type 1 – related plexiform neurofibromas / E. Dombi [et al.] // The New England J. of Med. – 2016. – Vol. 375, N 26. – P. 2550–2560. doi: 10.1056/NEJMoa1605943
3. Autophagy – regulating microRNAs and cancer / D. Gozuacik [et al.] // Front Oncol. – 2017. – Vol. 7. – P. 65. doi: 10.3389/fonc.2017.00065
4. MiR – 514f regulates the tumor suppressor NF1 and modulates BRAFi sensitivity in melanoma / M. S. Stark [et al.] // Oncotarget. 2015. – Vol. 19, N 6. – P. 17753–17763. doi: 10.18632/oncotarget.3924
5. Somatic neurofibromatosis type 1 (NF1) inactivation characterizes NF 1 – associated pilocytic astrocytoma / D. H. Gutmann [et al.] // Genome Res. – 2013. – Vol. 23, N 3. – P. 431–439. doi: 10.1101/gr.142604.112