

П.В. Сенько, Д.А. Гончарик
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА.
ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ НА ПРИМЕРЕ
КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Научный руководитель: ст. преп. Е.В. Шуляк
Кафедра патологической физиологии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

P.V. Senko, D.A. Hancharyk
PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF NEUROFIBROMATOSIS.
FEATURES OF DIAGNOSTICS ON THE EXAMPLE OF CLINICAL CASES

Tutor: senior lecturer K.V. Shuliak
Department of Pathological physiology
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Нейрофиброматоз 1 типа – наследственное заболевание, встречающееся с частотой 1:3000 человек. Первые и основные проявления заболевания: гиперпигментированные пятна по типу “кофе с молоком”, узелки Лиша в радужке глаз, нейрофибромы, развивающиеся из оболочек нервных окончаний. Основные осложнения: сдавливание прилежащих тканей; образование больших нейрофибром; озлокачествление.

Ключевые слова: нейрофиброматоз, наследственная патология, малигнизация

Resume. Neurofibromatosis type 1 is a hereditary disease that occurs with a frequency of 1:3000 people. The first and main manifestations of disease: hyperpigmented spots on the signs of "coffee with milk", Lisch nodules in the iris, neurofibromas that develop from the sheaths of nerve endings. Main complications: compression of adjacent tissues; the formation of large neurofibromas; malignancy.

Keywords: neurofibromatosis, hereditary pathology, malignancy.

Актуальность. Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ-1) – аутосомно-доминантное наследственное заболевание, встречающееся с частотой 1:3000 населения [5], пенетрантность заболевания к 5-ти летнему возрасту достигает 100 процентов. Характеризуется поражением производных эктодермы: кожи, нервной системы, сетчатки и других органов [7]. Болезнь возникает в результате гетерозиготной мутации гена NF1, локализованного на 17q11.2. Ген NF1 характеризуется большими размерами (280 т.п.о.). Нейрофибрин (Nf1) – продукт NF1 – повсеместно экспрессирующийся белок, состоящий из 2808 аминокислотных остатков. Скорость возникновения мутаций в этом гене на два порядка выше, чем в других локусах. Примерно 50% случаев заболевания развиваются в результате мутаций de novo. Около половины мутаций в гене NF1 представляют мутации сайтов сплайсинга. Перечисленные выше особенности гена, а также чрезвычайно высокая многофункциональность его продукта могут быть одной из причин его высокой мутабельности [2].

Проявлениями нейрофиброматоза является развитие множества опухолей, имеющих доброкачественную природу (нейрофибром), гиперпигментированных пятен на коже (цвета “кофе с молоком”) и радужке (узелки Лиша) [1].

Гиперпигментированные пятна на коже цвета “кофе с молоком” – это первый признак болезни, встречающийся в 95% случаев; у обычного населения такие пятна появляются в зависимости от фототипа: от 0,3% до 15%. Данные пятна характерны для ряда других заболеваний, связанных с RAS-мутациями, регулирующими клеточное деление. Они появляются на фоне роста продукции меланина и наличия в коже гигантских меланосом. У пациентов с нейрофиброматозом I типа число меланоцитов увеличивается более значительно по сравнению с другими заболеваниями. Другими заболеваниями, для которых характерно образование таких пятен, являются: синдром Олбрайта-Штернберга (преждевременное половое созревание с остеодисплазией); болезнь Бурневилля-Прингла (туберкулезный склероз); анемия Фанкони (гематологические нарушения и опухоли). Пятна на радужке (узелки Лиша) встречаются фактически у всех пациентов с НФ-1, старше 20 лет. Они представляют небольшие белесоватые пятна (гамартомы) на радужке глаза. Узелки Лиша не видны невооруженным взглядом, необходимо офтальмологическое обследование.

Нейрофибромы развиваются из оболочек нервов и состоят из совокупности клеток - шванновских, фибробластов, нервных и тучных клеток. Они могут развиваться в любом месте по ходу периферических нервов. Большинство из них появляется в подростковом возрасте. Плексиформные нейрофибромы могут достигать гигантских размеров и, тем самым, изменять внешность пациентов [6], а также имеет место малигнизация этих образований [4]. Они чаще образуются в детстве, могут возникать в любой части тела. Частота встречаемости таких образований у людей с НФ-1 около 30%. Они вызывают дефекты как косметического плана (гипертрофию кожи, гиперпигментацию), так и могут сдавливать внутренние органы тела и сосудов, что может нарушить их нормальное функционирование, а может протекать бессимптомно. Наличие нейрофибромы может сопровождаться болезненными ощущениями, а постоянная боль в области плексиформной нейрофибромы может указывать на злокачественное состояние опухоли [3].

При постановке диагноза НФ-1 рекомендуется использовать диагностические критерии, рекомендованные Международным комитетом экспертов по нейрофиброматозу [8]: наличие шести или более пятен цвета кофе с молоком размером минимум 15 мм у взрослых и 5 мм у детей; две или более нейрофибромы любого типа или хотя бы одна плексиформная нейрофиброма; веснушки в подмышечной или паховой области; глиома зрительного нерва; два или более крошечных желто-коричневых узелков Лиша; различные костные поражения; родственник первой степени родства с НФ-I по вышеперечисленным критериям. При наличии у больного не менее 2 из нижеуказанных признаков, можно предположить заболевание.

Цель: проанализировать этиопатогенетические особенности нейрофиброматоза у пациентов, а также проблемы диагностики и лечения на примере клинических случаев.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ трех медицинских карт пациентов с 1938 до 2004 гг. рождения, наблюдавшихся в УЗ «Минский

городской клинический онкологический центр». В данное исследование были включены пациенты с диагнозом нейрофиброматоз 1 типа, с различными локализациями опухолей. Всем пациентам проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) для выявления нейрофибром. Результаты сравнивались с типичным расположением доброкачественных опухолей при нейрофиброматозе. Все исследования выполнены с соблюдением правил биомедицинской этики (сохранение врачебной тайны и конфиденциальность информации).

Результаты и их обсуждение. Пациент А, 1938 г. рождения, типичное расположение нейрофибром в подкожно- жировой клетчатке, размеры узелков не превышают 1 см. Признаков сдавления органов нет. Обнаружена опухоль правого локтевого сустава в рамках нейрофиброматоза, с озлокачествлением в хондросаркому (рис. 1).



Рис. 1 — Хондросаркома в рамках нейрофиброматоза

Пациент В, 1967 года рождения, обнаружены множественные подкожные очаги мягкой тканной плотности до 1,2 см. Многоузловое гиподенсивное образование с неровным контуром и неравномерным накоплением контраста в процессе исследования обнаружено в заднем шейном пространстве слева на уровне С4-С7, общими размерами 3,6х3,4х6,7 см. (рис. 2), исходящее из межпозвоночного отверстия С4-С5, расширенного в диаметре. Образование оттесняет яремную вену и сонную артерию кпереди и раздвигает прилежащие мышцы. Признаков нарушения функций нет.

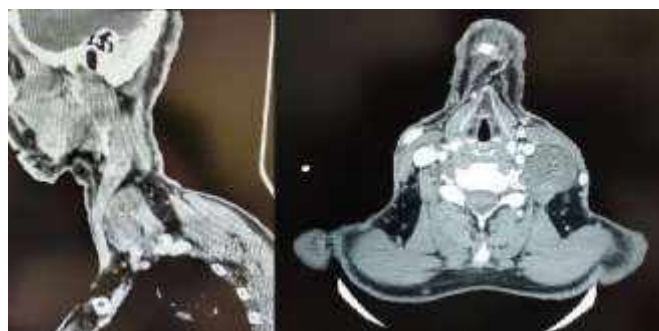


Рис. 2 — Нейрофиброма в заднем шейном пространстве

Пациент С, 2004 года рождения. Диагноз: НФ 1, смешанный, множественные образования по всему телу, состояние после 2 оперативных лечений (2016 – открытая биопсия паравертебральной опухоли; 2018 – открытая биопсия, удаление опухоли подколенной области справа). На фоне приема препарата “Иматиниб” отмечена стабилизация процесса. Сопутствующая патология: Белково-энергетическая недостаточность 1 ст., ИМТ 14,8, низкорослость смешанного генеза. Гипогонадизм на фоне хронической соматической патологии (проводились инъекции тестостерона). Кисты щитовидной железы, эутиреоз.

КТ-картина множественных опухолевых образований во всех частях тела, а также, в подкожно-жировой клетчатке, что вызывает внешние дефекты, отражающиеся на психологическом состоянии пациента. Наибольшие размеры нейрофибром были обнаружены: в области грудной клетки (паравертебрально до 5 см.); в поясничных мышцах (до 6 см.); по ходу подвздошных мышц (до 6,8 см). Кроме того, выявлена компрессия эпидурального мешка и спинного мозга на уровне С2-С3, из-за патологического образования в межпозвонковом отверстии, которое распространяется в позвоночный канал, что может вызвать в дальнейшем осложнения в спинном мозге (рис. 3).



Рис. 3 — Нейрофиброма, распространяющаяся в позвоночный канал

Рекомендации: экстренное нейрохирургическое вмешательство не показано (высокий риск послеоперационных осложнений, в том числе неврологического дефицита). Учитывая стабилизацию процесса, отсутствие данных за прогрессирование на фоне отмены препарата в течение 6 месяцев показан перерыв в лечении. Контроль МРТ каждые 4 месяца по месту жительства, консультация нейрохирурга.

Выводы:

На примере клинических случаев с использованием МСКТ представлены различные локализации нейрофибром, на основании которых можно сделать соответствующие выводы:

1. Новообразования могут озлокачествляться;
2. Мягкотканые структуры и органы, находящиеся вблизи нейрофибром, могут подвергаться механическому сдавлению, что влияет на их функции;
3. Опухоли, находящиеся в подкожно-жировой клетчатке, могут приводить к дефектам внешности, что может отражаться на психологическом состоянии пациента;

4. Нейрофибромы, не нарушающие функции органов, требуют постоянного контроля и особого ведения пациентов.

Литература

1. Мустафин, Р. Н. Комплексный подход в изучении особенностей нейрофиброматоза 1 типа / Р. Н. Мустафин, М. А. Бермишева, Э. К. Хуснутдинова // Креативная хирургия и онкология. – 2013. – № 1. – С. 98–102.
2. Шнайдер, Н. А. Нейрофиброматоз первого типа: болезнь Реклинхаузена / Н. А. Шнайдер, А. И. Горелов // Сибирское медицинское обозрение. – 2007. – №3. – С. 91–95.
3. An update on the central nervous system manifestations of neurofibromatosis type 1 / J. S. Nix [et al.] // Acta Neuropathol. – 2020. – № 139. – P. 625–641.
4. Blakeley, J. O. Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis / J. O. Blakeley, S. R. Plotkin // Neuro. Oncol. – 2016. – № 18. – P. 624–638.
5. Comparison of Cancer Prevalence in Patients With Neurofibromatosis Type 1 at an Academic Cancer Center vs in the General Population From 1985 to 2020 / J. P. Landry [et al.] // JAMA Netw. Open. – 2021. – № 4. – P. 12–87.
6. Peltonen, S. Neurofibromatosis type 1 (NF1) gene: Beyond café au lait spots and dermal neurofibromas / S. Peltonen, R. A. Kallionpa, J. Peltonen // Exp. Dermatol. – 2017. – № 26. – P. 645–648.
7. Petruhin, A. S. Detskaja nevrologija / A. S. Petruhin // GJeOTAR-Med. – 2012. – № 6. – P. 26–35.
8. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: An international consensus recommendation / E. Legius [et al.] // Genet. Med. – 2020. – № 19. – P. 113–128.