

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. Shulyak
Department of Pathological physiology
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В данной работе рассматриваются этиология, патогенез, а также методы современной диагностики наследственного заболевания – нейрофиброматоза 1 типа. Проанализирована информация из современных источников относительно данной патологии. Результаты работы на примере клинических случаев подробно показали все возможные проявления нейрофиброматоза с самыми частыми осложнениями.

Ключевые слова: нейрофиброматоз, наследственная патология, малигнизация.

Resume. This paper discusses the etiology, pathogenesis, as well as methods of modern diagnosis of a hereditary disease - neurofibromatosis type 1. Information from modern sources regarding this pathology is analyzed. The results of the work using clinical cases as examples showed in detail all possible manifestations of neurofibromatosis with the most common complications.

Keywords: neurofibromatosis, hereditary pathology, malignancy.

Актуальность. Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ-1) – аутосомно-доминантное наследственное заболевание, встречающееся с частотой 1:3000 населения, 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 [4,5]. 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.

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, а также проблемы современной диагностики и лечения на примере клинических случаев.

Задачи:

1. Рассмотреть этиологию и патогенез нейрофиброматоза.
2. Выявить особенности течения и возможные осложнения заболевания у пациентов

в зависимости от локализации опухолей.

3. Сделать выводы о особенностях ведения таких пациентов.

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 отесняет яремную вену и сонную артерию кпереди и раздвигает прилежащие мышцы. Признаков нарушения функций нет.

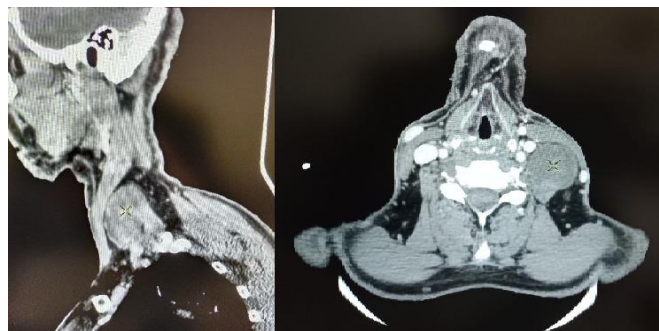


Рис. 2 – Нейрофиброма в заднем шейном пространстве

Пациент С, 2004 года рождения. В 2023 году был проведен консилиум, в состав которого вошли 8 врачей. 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. Рекомендации врача: 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.

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 [3] (рис. 3).



Рис. 3 – Нейрофиброма, распространяющаяся в позвоночный канал

Выводы:

1. Нейрофиброматоз 1 типа является редкой генетической патологией, в основе которой лежит мутация в гене NF-1, расположенном в 17 хромосоме, и характеризуется главным образом развитием множества доброкачественных опухолей.

2. Клиническая картина и течение заболевания зависят от локализации нейрофибром.

3. Новообразования могут озлокачиваться.

4. Мягкотканые структуры и органы, находящиеся вблизи нейрофибром, могут подвергаться механическому сдавлению, что влияет на их функции.

5. Опухоли, находящиеся в подкожно-жировой клетчатке, могут приводить к дефектам внешности, что может отражаться на психологическом состоянии пациента.

6. Нейрофибромы, не нарушающие функции органов, требуют постоянного контроля и особого ведения пациентов, заключающегося в контроле МРТ пациентов раз в 4 месяца, постоянное наблюдение у невролога и по необходимости – консультация нейрохирурга.

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. – С. 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. – С. 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. – С. 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. – С. 645 – 648.

7. Petruhin A.S. Detskaja nevrologija / A.S. Petruhin // GJeOTAR-Med. – 2012. – Vol. 13, №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. – С. 113 – 128.