

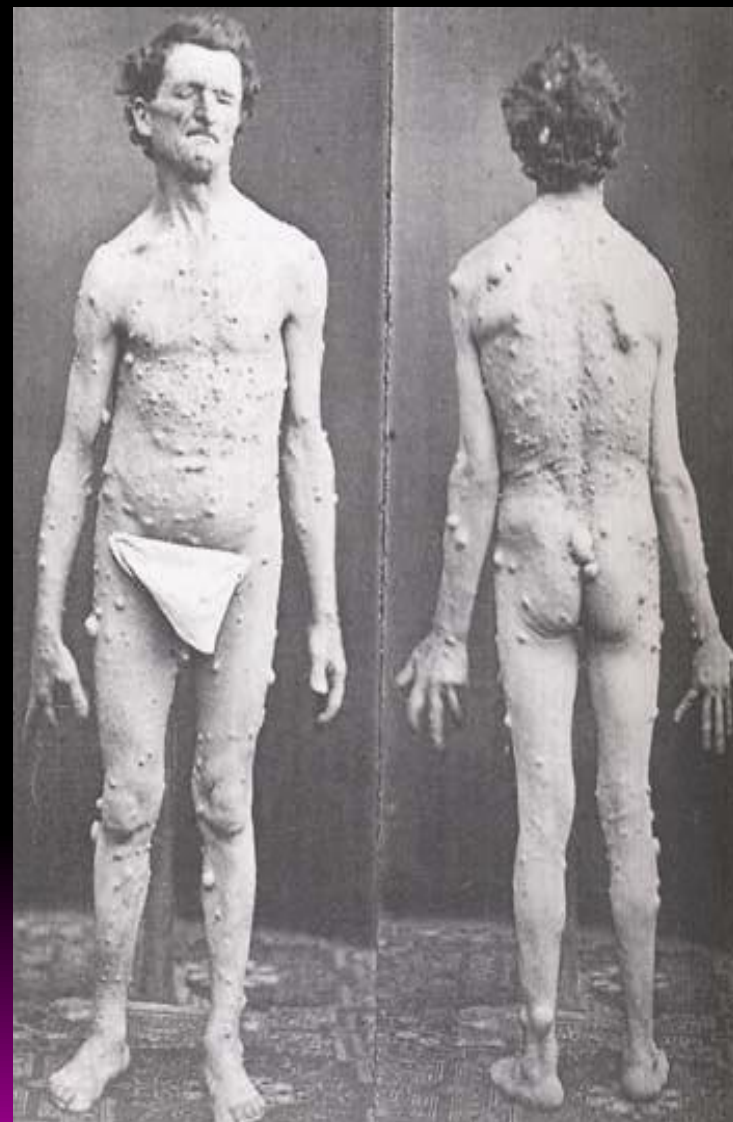


# *НЕЙРОФИБРОМАТОЗ*

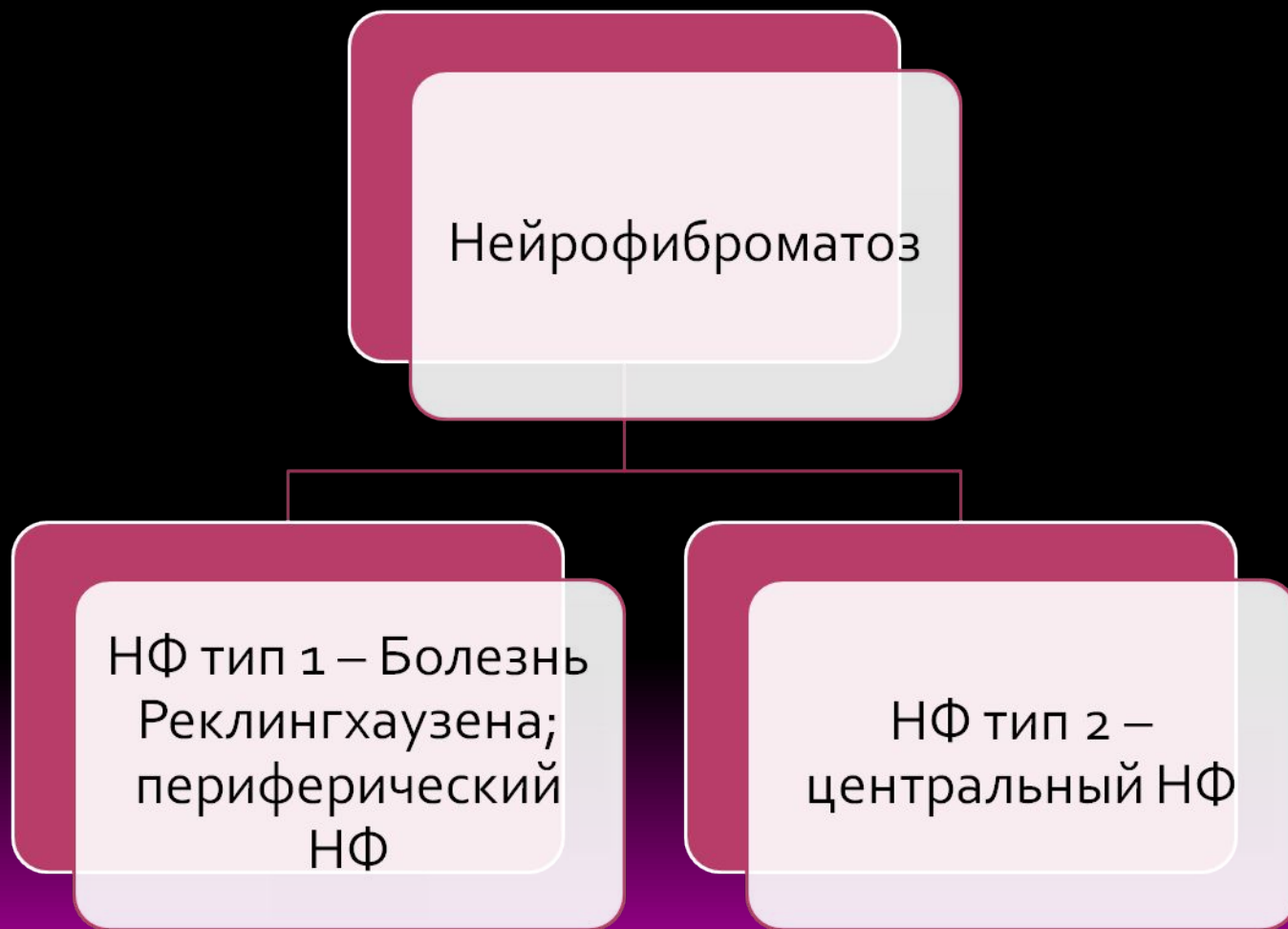
Выполнила: интерн Мирко В.О.  
Базовый рук-ль: Масютина С.В.

## **Нейрофиброматоз (NF)** –

тяжелое наследственное моногенное заболевание с преимущественным поражением кожи, нервной, мышечной и костной систем. Наследуется по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью генотипов и вариабельной экспрессивностью. Примерно половина случаев – следствие новых мутаций, которые передаются последующим поколениям. Встречается с частотой 1:3000 – 1:4000 населения. Мужчины и женщины поражаются одинаково часто.



# ВИДЫ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА



Классифицированы восемь различных форм NF. С практической точки зрения выделяются два (I-II) наиболее часто встречающихся типа, а остальные шесть (III-VIII) рассматриваются как вариация первых двух. Нейрофиброматоз I типа (NF -1) известен как болезнь Реклингхаузена (Von Recklinghausen's disease, Von Recklinghausen neurofibromatosis). Название свое берет из монографии Дж. фон Реклингхаузена, вышедшей в 1882 году.



## ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

NF1 – аутосомно-доминантное заболевание с высокой пенетрантностью и высокой частотой возникновения новых мутаций. Темп мутирования гена NF1 является одним из наиболее высоких при всех известных заболеваниях человека (до  $6,5 \times 10^{-5}$  гамет на поколение, или почти 1 на 1 на 10 000 гамет), а примерно 50 % случаев заболевания представляют собой мутации de novo. Такая высокая частота спонтанных мутаций может объясняться очень большими размерами гена и/или определенными особенностями его внутренней структуры. В 1990–1995 гг. была локализована мутация на хромосоме 17q11.2.

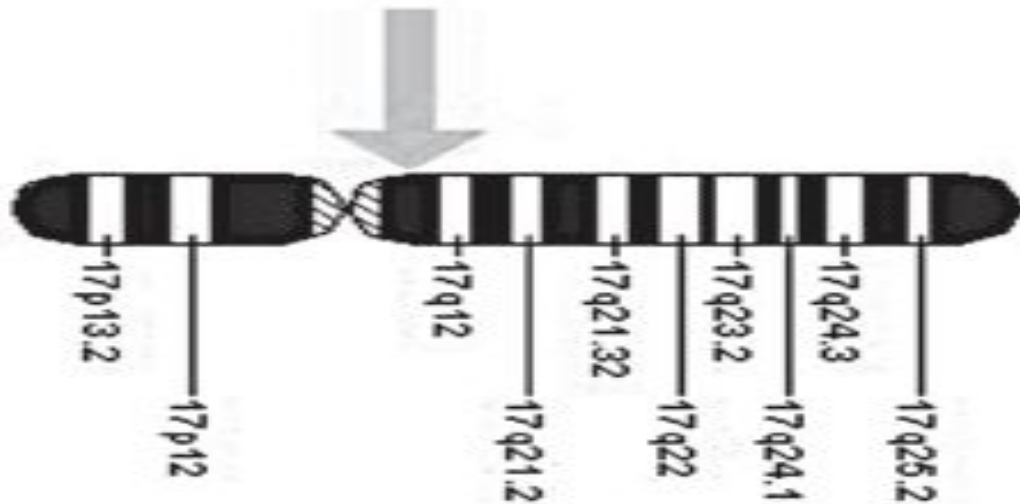


Рисунок 1. Ген NF1 локализуется на длинном (q) плече 17 хромосомы в позиции 11.2

- Ген NF1 является не только чрезвычайно протяженным, но и сложно организованным. Он имеет длину около 350 кб, состоит из 60 экзонов и экспрессируется, помимо нервной системы, в различных тканях. Ген кодирует белок нейрофибромин, являющийся супрессором опухолевого роста. Нейрофибромин продуцируется в нервных клетках и специализированных клетках нейроглии (олигодендроцитах и Шванновских клетках). Белок содержит в своем составе особый домен, общий для семейства белков-активаторов ГТФазы. Посредством этого домена нейрофибромин в норме взаимодействует с продуктом проонкогена RAS, ингибируя его функцию и реализуя свой супрессорный эффект в отношении клеточной пролиферации. У больных NF1 описано свыше 500 различных мутаций в гене на хромосоме 17q. Эти мутации нарушают регулируемую роль гена NF1 в каскаде событий онкогенеза.

# ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ

- Заболевание проявляется множественными нейрофибромами по ходу периферических нервов, которые определяются в виде болезненных округлых узелков в толще кожи, варьирующих по своим размерам и локализации. Выявляемость кожного нейрофиброматоза зависит от возраста больных: до 10 лет — 14 %, от 10 до 19 лет — 44 %, 20–29 лет — 85 %, старше 30 лет — 94 %. Чаще первые видимые нейрофибромы появляются в период препубертата или пубертата. К 30-летнему возрасту отмечается неуклонный медленный рост нейрофибром, особенно заметный в период полового созревания индивидуума, а также в период беременности у женщин. После чего рост нейрофибром относительно стабилизируется. Опухоли имеют округлую форму, переменные размеры (от просыного зерна до 5 см и более). При пальпации они часто безболезненны, но если в патологический процесс вовлечены периферические нервы, то возникают боли, гипестезии. Опухоль не смещается продольно, а только в поперечном направлении вместе с нервным стволом.



# Кожные и подкожные фибромы





При этом возникают иррадиирующие боли в зоне иннервации. В некоторых случаях нейрофиброматоз может носить весьма ограниченный сегментарный характер (например, медиастинальные нейрофибромы в сочетании с опухолью в соответствующем кожном сегменте), но гораздо чаще он является генерализованным (опухоли на туловище, шее, голове, конечностях). У 3–15 % больных нейрофиброматозом имеется склонность к злокачественному перерождению. Описан нейрофиброматоз толстого и тонкого кишечника с повторными кровотечениями.



- Нередко появление нейрофибром сопровождается гипертрофией пораженных участков тела (слоновостью) и внутренних органов. Плексиформные нейрофибромы обычно одиночные, но могут достигать больших размеров. Они представлены разрастанием тканей нерва в строме из нормальных окружающих тканей. Частота плексиформных нейрофибром достигает 5 %, но они доставляют большие проблемы при появлении. Чаще всего они начинают развиваться до рождения ребенка и становятся очевидными к двухлетнему возрасту.

Plexiform Neurofibroma



# Пятна «Кофе с молоком»



# Узелки Лиша





# Веснушчатость



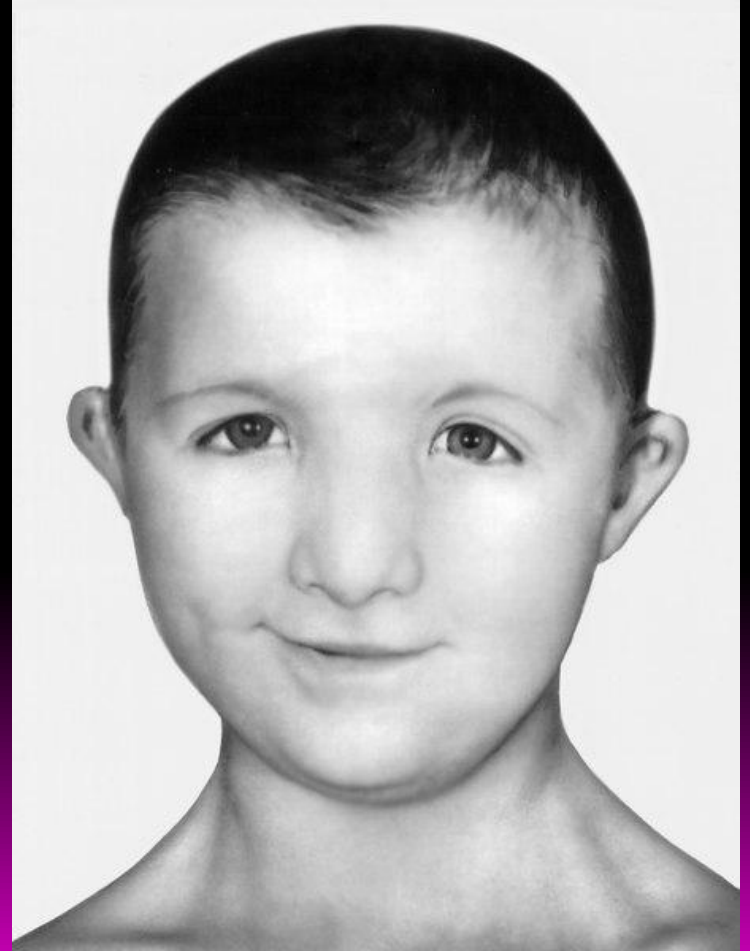
Различные деформации скелета регистрируются у 60-70% пациентов. Мутация гена NF-1 приводит к тому, что на ранних стадиях гаструляции при миграции клеток, несущих мутантный ген в одну из зон склеротома, происходит интенсивная пролиферация хондро-, остео- и фибробластов в межпозвонковом диске и теле позвонков в результате активации онко гена на фоне низкой экспрессивности гена люмникана, что приводит к развитию дистрофического типа сколиоза. Кроме того, развиваются различные костные деформации, краниовертебральные аномалии, нарушение роста, длительно не срастающиеся частые переломы костей конечностей. Дистрофический (диспластический) тип сколиоза при NF1 примерно с одинаковой частотой встречается у мальчиков и девочек, причем у мальчиков деформации





Для NF1 характерны также дополнительные клинические проявления: в 50 % случаев — когнитивные нарушения различной степени (от легких до выраженных), чаще в сочетании с негрубым или умеренным снижением IQ, затруднением в освоении письма, чтения, математики; эндокринные расстройства (феохромоцитома, нарушение роста и полового созревания); изменения скелета (сколиоз — до 15 %, деформация грудной клетки, спондилолистез, незаращение дужек позвонков, краниовертебральные аномалии, асимметрия черепа, псевдоартроз); эпилептические приступы и др. Могут быть частые переломы костей конечностей, которые тяжело поддаются лечению (долго срастаются) и требуют вмешательства специалиста (ортопеда). У детей NF1 может быть снижен мышечный тонус, негрубо нарушена координация движений. У них большой размер черепа (окружность головы) — более 4 стандартных отклонений, чем обычно в данном возрасте. Они могут быть ниже ростом, чем ожидается (по сравнению с другими членами семьи). Такие дети могут быть малоинициативными и менее эмоциональными по сравнению со здоровыми сверстниками. Около 12 % индивидуумов, больных NF1, имеют фенотип, характерный для синдрома Noonan: гипертелоризм, антимонголоидный размер глаз, низко посаженные уши, шейный птеригум, стеноз легочной артерии. NF1-Noonan-фенотип, возможно, имеет другую причину, заключающуюся в сегрегации признаков двух различных аутосомно-доминантных заболеваний в некоторых семьях либо в виде сегрегации как варианта NF1.

# Синдром Noonan



# Дифференциальный диагноз НФ1 и НФ2

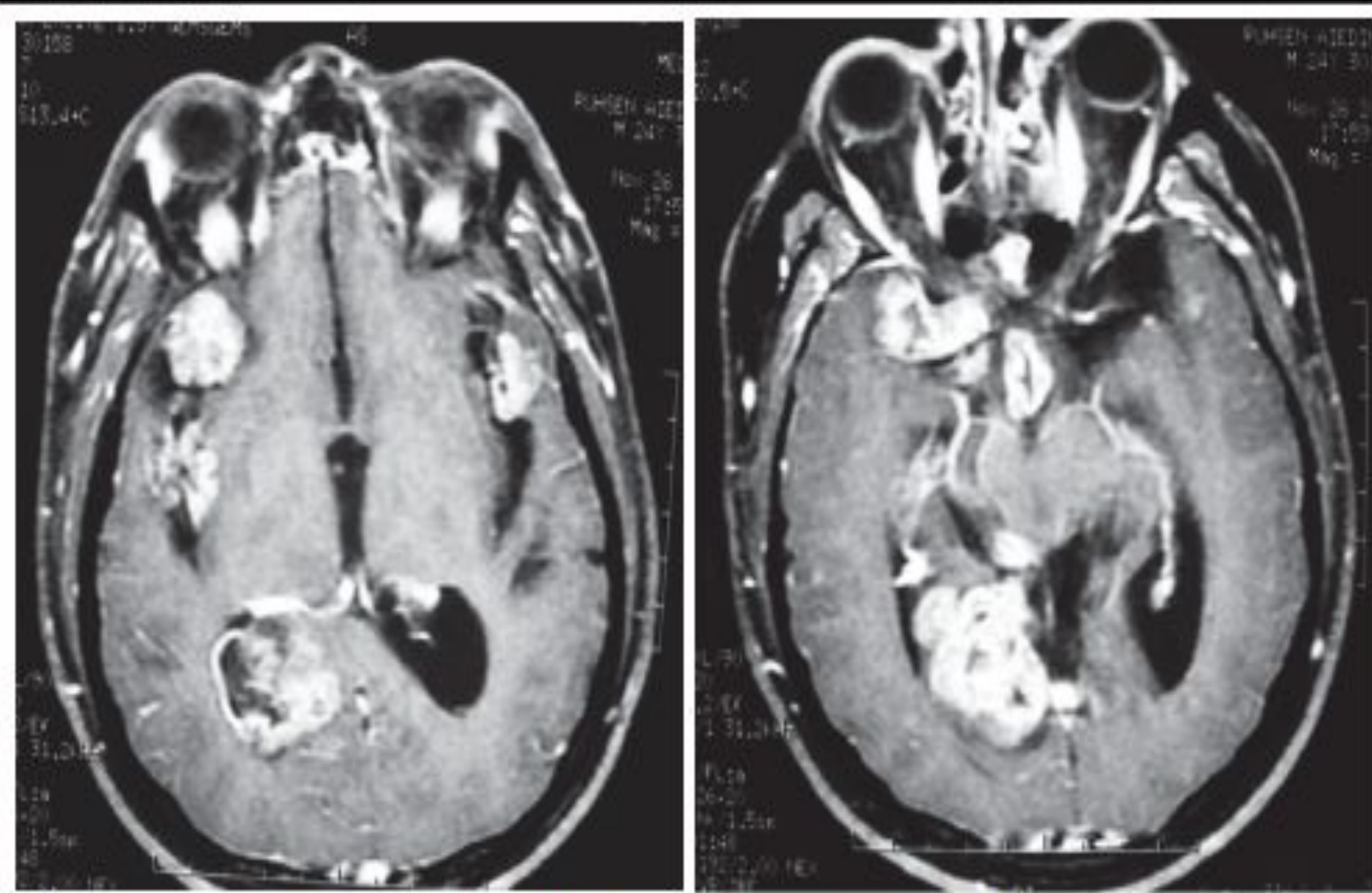
Таблица 2. Проявления НФ 1 и НФ 2

	НФ 1	НФ 2
Тип наследования	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-доминантный
Спонтанные мутации	50 %	50 %
Частота	1 : 3000	1 : 40 000
Вовлеченные хромосомы	17q11.2	22q12.2
Генный продукт	Нейрофибромин	Мерлин
Типичные признаки	Макулы цвета кофе с молоком в детстве (включая раннее)	Глухота, вестибулярные нарушения (у молодых лиц) и катаракта
Опухоли нервных оболочек	Нейрофиброма, плексиформная нейрофиброма, злокачественные опухоли периферических нервов	Шваннома
Внутричерепные опухоли	Глиомы зрительных путей, другие астроцитомы/глиомы	Вестибулярные шванномы, менигиомы
Спинномозговые опухоли	Узловые плексиформные нейрофибромы (корешков)	Шванномы (корешков), эпендимомы (интрамедуллярные)
Кожные симптомы	Макулы цвета кофе с молоком, веснушки в паховых/подмышечных областях, кожные/подкожные нейрофибромы	Кожные шванномы
Когнитивные расстройства	Часто встречаются трудности в учебе, синдром нарушения внимания и гиперактивности, легкое снижение IQ	Отсутствуют
Скелетные проявления	Сколиоз, сутулость, псевдоартрозы, дисплазия клиновидной кости	Отсутствуют
Офтальмологические нарушения	Узелки Лиша, врожденная глаукома	Ювенильное подкапсулярное помутнение хрусталика, катаракта, рубцы роговицы, гамартомы сетчатки
Другие типы опухолей	Хроническая миелогенная лейкемия, феохромоцитома	Отсутствуют
Другие неврологические проявления	Макроэнцефалия, невыясненные зоны поражения (на МРТ)	Невропатии, арефлексия
Другие симптомы	Сосудистые аномалии, желудочно-кишечные кровотечения, запоры	Отсутствуют

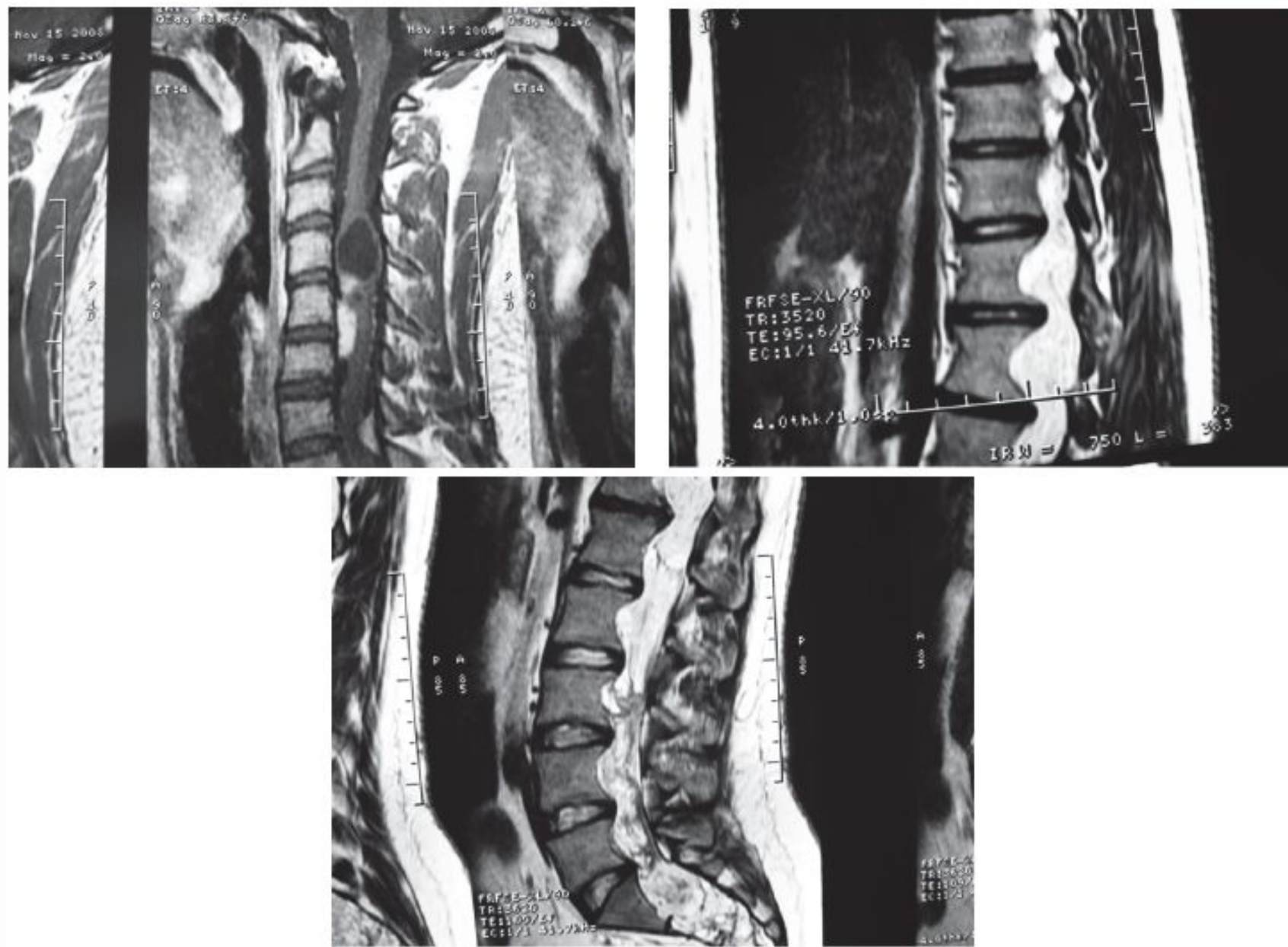
# ДИАГНОСТИКА

- Первичная диагностика NF должна осуществляться педиатрами, подростковыми врачами, участковыми врачами и врачами общей практики (семейными врачами), а также узкими специалистами (неврологами, дерматологами, офтальмологами, хирургами, стоматологами) в процессе динамического диспансерного обслуживания населения. Важно помнить, что процесс развития клинической симптоматики NF является динамическим, поэтому важны преемственность между специалистами различного профиля и своевременное проведение комплекса дополнительных методов диагностики, включая КТ/МРТ головного и спинного мозга.





**Рисунок 2. Больной А. МРТ головного мозга. Множественные объемные образования**



**Рисунок 3. Больной А. МРТ позвоночника. На уровне С4 позвонка сирингомиелическая полость. Объемное образование в позвоночном канале на протяжении С7-С5**



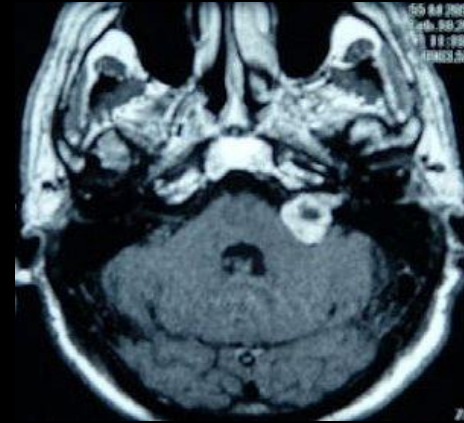
# Вестибулярная шваннома

T1 MRI with contrast

Schwannoma sitting in  
the right cerebellopontine  
angle



virtualmedstudent.com



## Диагностические критерии

- *При постановке диагноза NF1 рекомендуется использовать диагностические критерии. Согласно этим критериям, NF1 может быть диагностирован при наличии у больного не менее 2 из следующих признаков:*
- Не менее 5 пигментных пятен цвета «кофе с молоком» диаметром более 5 мм у детей допубертатного возраста и не менее 6 пятен диаметром более 15 мм в постпубертатном возрасте;
- Две и более нейрофибромы любого типа или одна плексиформная нейрофиброма;
- Веснушчатость в подмышечных или паховых складках;
- Дисплазия крыла клиновидной кости или врожденное истончение кортикального слоя длинных костей с псевдоартрозом или без него;
- Глиома зрительного нерва;
- Два и более узелка Лиша на радужке при исследовании с помощью щелевой лампы;
- Наличие у родственников первой степени родства NF1 по тем же критериям.

# ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время не разработано специфической (патогенетической) терапии NF. При нарушениях обучаемости и когнитивных нарушениях рекомендуется обучение детей и подростков в спецшколах и проведение социальной реабилитации пациентов. Опухоли являются причиной болевого синдрома и снижения функций. При выраженном болевом синдроме назначаются НПВС, неопиодные и опиоидные анальгетики, трициклические антидепрессанты (осторожно, ввиду риска провокации судорожного синдрома), топирамат, нейронтин (габапентин). Ортопедические операции показаны при наличии костных деформаций, сколиоза. Хирургические операции также проводятся при наличии болезненных нейрофибром, липом или папиллом больших размеров, а также при расположении опухолей в областях постоянной травматизации или опухолей, являющихся причиной косметического дефекта. Лучевая терапия и химиотерапия проводится в случаях малигнизации опухолей (от 3 до 20 % всех случаев NF).

# Лечение

- Также консервативная терапия NF базируется на эффекте *кетотифена* и *задитека* стабилизировать мембраны тучных клеток. Применение кетотифена предложено Riccardi Y. с учётом воздействия на клеточный состав нейрофибром – шванновские клетки, фибробласты, тучные клетки, лимфоциты. С антипролиферативной целью предлагается применять тигазон, витамин А. В отдельных случаях при обнаружении в биоптатах кожи гликозамингликанов возможно применение лидазы.
- Для лечения когнитивных расстройств предлагают препараты, ингибирующие p21RAS/митоген активированную белковую киназу типа ловостатина, которые, возможно, улучшат когнитивные возможности детей с NF.

## ■ ПРОГНОЗ

- Благоприятный прогноз для больных связан с возможностью ранней диагностики злокачественной трансформации и своевременного лечения.
- Следует помнить, что больные NF имеют высокий риск развития серьезных опухолей (в том числе высокий риск малигнизации), которые значительно сокращают продолжительность жизни этих людей. Когнитивные нарушения обычно умеренные, но патогмоничным расстройством является синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). При получении образования, соответствующего уровню когнитивных функций и IQ, и при рациональном трудоустройстве больные NF могут вести вполне нормальную жизнь. У некоторых больных из-за появления сотен опухолей на коже и стигматизации развивается депрессивный синдром .

Спасибо за внимание!  
Будьте здоровы!

