

УДК 616.833-006.38.03

Нейрофиброматоз («Болезнь Реклингхаузена»)

Случай из практики

В.Н. Ардашев, д.м.н., профессор, А.П. Серяков., д.м.н., С.Н. Николаева, А.В.

Конев, к.м.н., А.В. Смолин, к.м.н., В.И. Бабский*, д.м.н., профессор

Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко,

*Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ,

Москва, Госпитальная пл., д. 3, 105229

Адрес для переписки: Бабский Владимир Иванович, e-mail: oncology@list.ru

Ключевые слова: нейрофиброматоз, аутосомно-доминантное заболевание

Введение

Среди наследственных заболеваний, предрасполагающих к возникновению опухолей у человека, самым распространенным является нейрофиброматоз (НФ). В литературе описано всего восемь «типов» НФ, однако в последнее время большинство из них (помимо НФ2) считаются abortивными формами НФ-1 и в качестве самостоятельных нозологических форм не выделяются.

Нейрофиброматоз 1 (НФ-1). Данное заболевание было описано во второй половине XIX века рядом исследователей, в том числе в 1882 г. учеником Вирхова фон Реклингхаузенем. Устаревшие названия до сих пор встречаются в литературе: «болезнь Реклингхаузена», периферический нейрофиброматоз. НФ-1 является аутосомно-доминантным заболеванием и встречается одинаково часто у мужчин и женщин — примерно у 1 из 3500 новорожденных. Следует отметить, что в 50% случаев НФ-1 является наследственным, а в 50% — как результат спонтанной мутации. Частота мутаций гена НФ-1 является самой высокой из известных генов человека.

Заболевание обладает полной (100%) пенетрантностью, т.е. больны все носители патологического гена, но экспрессия гена, т.е. степень выраженности вызванных генным дефектом нарушений различна. Так, даже в одной семье могут наблюдаться как слабовыраженные, так и тяжелые случаи болезни. При

наличии НФ-1 у одного из родителей риск наследования ребенком патологического гена составляет 50% , а если у обоих родителей — 66,7%.

НФ-1—генетический дефект локализуется в зоне 11.2 17-й хромосомы (17q11.2). Ген НФ-1 кодирует синтез белка — нейрофибромина, который участвует в инактивации белков-промоторов (ras-протеина и его аналогов), обеспечивая тем самым динамический контроль клеточного роста. Ген НФ-1 является одним из основных генов-супрессоров опухолевого роста для примерно 30% тканей организма человека, в первую очередь нейроэктодермального происхождения, пролиферация которых определяется системой ras-протеинов. В остальных тканях ген НФ-1 неактивен.

Смещение равновесия роста клеток в сторону пролиферации происходит при повреждении гена НФ-1 в одной из хромосом 17-й пары, когда 50% синтезируемого нейрофибромина становятся дефектным. В то же время остающийся неповрежденным аллельный (находящийся в парной 17-й хромосоме) ген НФ-1 обеспечивает синтез 50% нормального нейрофибромина и выраженность клинических проявлений нейрофиброматоза определяется состоянием общего противоопухолевого иммунитета организма и может различаться в широком диапазоне, но возникающие при этом неоплазии будут доброкачественными. В случае утраты нормального аллельного гена НФ-1, что может быть результатом либо спонтанной генной мутации, либо утраты парной 17-й хромосомы, т.е. при потере клеткой гетерозиготности, в связи с грубым нарушением процесса инактивации ras-протеинов начинается бурный неконтролируемый рост клетки. Таким образом, возникает злокачественная опухоль, чаще миелоидного ряда, или злокачественная опухоль оболочек периферического нерва (malignant peripheral nerve sheath tumor — MPNST), ранее называвшаяся нейрофибросаркомой или нейробластомой.

Диагноз НФ-1 устанавливается на основании выявления двух и более из ниже перечисленных признаков: пятна цвета «кофе с молоком» на коже, нейрофибромы любого типа, гиперпигментации подмышной или паховой областей, глиомы зрительных нервов, узелки Лиша (пигментированные

гамартомы радужки), костные аномалии (истончения кортикального слоя трубчатых костей, часто приводящего к формированию ложных суставов, дисплазии основной кости), наличия прямого родственника с НФ-1. Следует отметить, что перечисленные признаки могут наблюдаться в любом сочетании, но ни один из них сам по себе не является достаточным для диагностики НФ-1.

В большинстве случаев НФ-1 осуществляется динамическое наблюдение или проводится лучевая терапия, без биопсии. Адекватно проведенная лучевая терапия обеспечивает отсутствие прогрессирования опухоли или стабилизацию, или улучшение зрения у облученных больных. Однако средняя длительность реакции на лучевую терапию (т.е. уменьшение размеров опухоли минимум на 50%) составляет около 6 лет. Соответственно показания к операции возникают при опухолях, формирующих большие интракраниальные узлы со сдавлением диэнцефальных структур, вызывающих внутричерепную гипертензию или значительный экзофтальм.

Нейрофиброматоз 2 (НФ-2). Этот тип заболевания встречается у 1 из 50 000 новорожденных. Ранее он назывался центральным нейрофиброматозом и рассматривался как вариант «болезни Реклингхаузена». Молекулярно-генетические исследования обнаружили принципиальные отличия в патогенезе НФ-1 и НФ-2. Сейчас полагают, что это совершенно разные заболевания, требующие дифференцированного клинического подхода.

Ген НФ-2 расположен в 22-й хромосоме (22q12) и кодирует синтез другого супрессора опухолевого роста — белка мерлина или шванномина. Мерлин по структуре и свойствам очень близок к трем гомологичным белкам: моэзину, эзрину и радиксину (откуда и название MERLIN — Moesin Ezrin Radixin Like protein). Все эти белки функционируют как мембранные организаторы и обеспечивают в первую очередь построение и функционирование клеточного скелета (системы микротрубочек). Наибольшее значение MERM-протеины имеют в регулировании пролиферации клеток нейроэктодермального происхождения.

Поскольку MERM-протеины менее значимы в процессе регуляции

клеточного роста и во многом повторяют функции друг друга, мутация кодирующего синтез мерлина гена NF-2 на клеточном уровне не проявляется, т.к. снижение синтеза мерлина на 50% нивелируется ERM-протеинами. При повреждении аллельного гена NF-2 (в результате «второго генетического события» — симметричной мутации или потери гетерозиготности по 22-й хромосоме) синтез нормального мерлина в клетке прекращается, динамическое равновесие регуляции роста смещается в сторону пролиферации и возникает доброкачественный, опухолевый рост.

Таким образом, NF-2 формально является аутосомно-доминантным генетическим заболеванием, но носители дефектного гена до второго генетического «события» являются фенотипически (клинически) здоровыми. Возникающие при NF-2 опухоли являются доброкачественными, но биологически более агрессивными, чем при NF-1. Вероятность развития ассоциированных злокачественных опухолей у больных с NF-2 увеличивается незначительно.

Для установления клинического диагноза NF-2 необходимо выявление одно- или двусторонних неврином VIII нерва (абсолютный диагностический критерий) или наличие прямого родственника с NF-2 и либо односторонней невриномы VIII нерва, либо сочетания двух из следующих — нейрофибромы, менингиомы, глиомы, шванномы, включая спинальную, ювенильной задней субкапсулярной лентикулярной катаракты или помутнения хрусталика.

Примерно у 80% больных NF-2 выявляются пятна цвета «кофе с молоком», но они диагностического значения не имеют.

Принципиальным отличием опухолей VIII нерва при NF-2 является их гистологическая структура (это только шванномы, тогда как спонтанные и связанные с NF1 опухоли могут быть и нейрофибромами) и характер роста. Если не связанные с NF-2 невриномы и нейрофибромы только смещают слуховой нерв, то при NF-2 опухоль в виде виноградных гроздьев часто распространяется между волокнами VIII нерва, что затрудняет сохранение слуха у этих больных. Если слух сохранить не удалось, в отношении

остающейся невриномы рекомендуется выжидательная тактика, при нарастании симптоматики — частичное удаление опухоли (в связи с высоким риском развития глухоты). Если обнаруживается опухоль на шейном уровне, она удаляется в первую очередь.

Собственные клинические данные

С учетом редкости нейрофиброматоза в клинической практике, приводим собственный случай.

Больной К., 1967 года рождения (36 лет), с 1987 г. отмечает появление и нарастание общей слабости в верхних и нижних конечностях, ухудшение зрения. Проводилось симптоматическое лечение по поводу полинейропатии с кратковременными улучшениями. С 1994 г. появились атрофии мышц верхних и нижних конечностей, прогрессивно ухудшалось зрение, появился экзофтальм, возникли опухолевые образования в области век, на шее с обеих сторон. В 1998 г. выполнена косметическая операция — частичное удаление узлов под верхними веками обоих глаз. Гистологическое исследование не выполнялось. В дальнейшем не обследовался, не лечился. В связи с наступившей слепотой на правый глаз, усилившейся слабостью для обследования 14.02.04 г. госпитализирован в ГВКГ им. Бурденко.

Объективно: общее состояние средней степени тяжести, пониженного питания. Кожные покровы чистые. Выраженный экзофтальм, опухолевые конгломераты в области верхних и нижних век (Рис. 1).



Рис. 1. Больной К. опухолевые конгломераты в области верхних и нижних век.

Дистрофическое помутнение роговицы обоих глаз, обусловленное

лагофтальмом. Частичная атрофия зрительного нерва правого глаза. Выраженная гипертензия в обоих глазах. В области боковых поверхностей шеи с обеих сторон опухолевые узловые плотно-эластичные, безболезненные конгломераты до 8-10 см. Выраженная диффузная гипотрофия мышц. Умеренно выраженный тетрапарез. 19.02.2004г. выполнена биопсия опухолевого конгломерата на шее справа.

Гистологическое заключение: доброкачественная опухоль, имеющая строение нейрофибромы. При МРТ головного мозга определяется наличие мягкотканого компонента в проекции орбит, гайморовых пазух без признаков прорастания глазных яблок (Рис. 2).

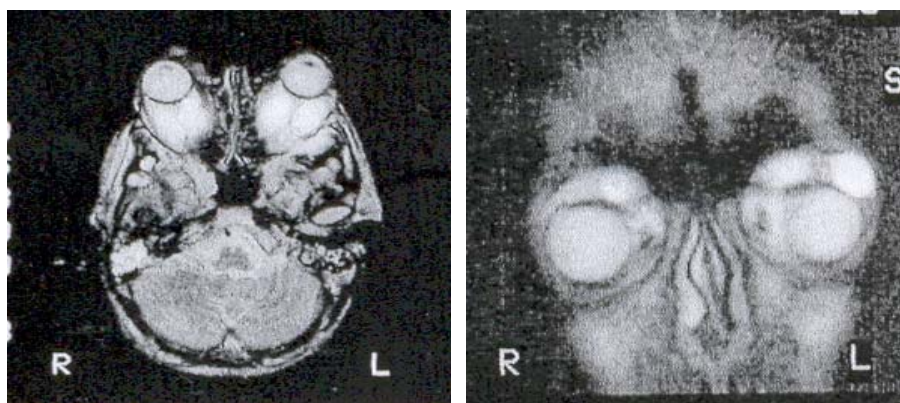


Рис. 2. Выявление мягкотканого компонента в проекции орбит

Не исключено наличие мягкотканого компонента в дуральном мешке на уровне С5-6 позвонков с признаками атрофического процесса в спинном мозге. При компьютерной томографии органов грудной полости — костальная плевра с обеих сторон плащевидно утолщена с массивными бухтообразными напластованиями до 16-18 мм, внедряющимися в плащевидные зоны легких, в области верхушек патологический участок на апикальной плевре до 35 мм, аналогичные разрастания на медиастинальной плевре. В плевральных полостях небольшое количество жидкости (15-17 мм). Внутригрудные лимфатические узлы до 15-17 мм, подмышечные - до 15-18 мм, верхние отделы подмышечных впадин выполнены диффузно разрастающейся патологической тканью. При компьютерной томографии органов брюшной полости определяются мягкоткано-жидкостные разрастания до 18-20 мм на пристеночной брюшине,

по заднему краю печени, почек, особенно на уровне L1-2. Они муфтообразно распространяются вокруг нижней полой вены и брюшной аорты, а дистальнее практически выполняют полость малого таза. На уровне L2 на 2/3 замещают большие поясничные и пояснично-подвздошные мышцы. Мышцы спины на уровне Th7-L5 инфильтрированы с наличием гиподенсных очагов до 10-12 мм. Разрастания патологической ткани имеют место и в позвоночном канале.

При рентгенографии голеней отмечена умеренная дугообразная деформация малоберцовых костей с истончением кортикального слоя и компенсаторными прикостальными наслоениями сходными по строению с губчатым веществом кости, умеренно выраженный остеопороз.

Молекулярно-генетические исследования не проводились, но учитывая клинику заболевания, диагностируется нейрофиброматоз 2 типа. Больной обсужден на консилиуме ведущих специалистов госпиталя. Паллиативное хирургическое лечение признано технически невыполнимым. Проведение лучевой терапии не показано в связи с обширностью поражения, высоким риском развития полной слепоты. Больной нуждается в наблюдении и симптоматической терапии.

Приведенное нами наблюдение является уникальным. Дальнейшие исследования в этом направлении, несомненно, будут способствовать расширению представлений о механизмах развития данного заболевания, разработке новых подходов к профилактике, ранней диагностике и лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Greenberg M.S. // Handbook of Neurosurgery. – Lakeland, florida, 1997. – Vol.1.
2. Pan E., Uyehara-Lock J.H., Nicholas M.K. // Brain Cancer / Ed. M.Prados. – London, 2002. – P.48-92.
3. Samii M., Tatagiba M. // Strategies in Neurol. Surg. – 1994. – Vol. 2, N 2. – P.14.
4. Tao M.L., Barnes P.D., Billett A.L. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1997. – Vol. 39, N 3. – P. 579-587.