

НЕЙРОФИБРОМАТОЗ: ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Л.Н. Любченко, М.Г. Филиппова

НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Ключевые слова: нейрофиброматоз, нейрофибромы, мерлин, шванномы

Понятие «нейрофиброматоз» объединяет ряд генетически самостоятельных нозологических форм — нейрофиброматоз тип 1, нейрофиброматоз тип 2, шванноматоз, а также ряд клинических состояний неясной этиологии. В обзоре приводятся диагностические критерии нейрофиброматоза 1- и 2-го типов, шванноматоза, современные данные литературы по молекулярно-генетическим аспектам патологии: этиологии, фенотип-генотип корреляциям, представления о механизмах патогенеза и подходах к лечению.

Нейрофиброматоз (НФ) представляет собой генетически гетерогенную группу наследственных моногенных заболеваний как установленной, так и до конца неясной этиологии. Заболевание было впервые описано Фридрихом Даниелем Реклингаузеном еще в 1882 г., который ввел термин «нейрофиброма» для обозначения доброкачественных опухолей периферических нервных стволов и выделял по клиническим особенностям периферический и центральный варианты, которые после открытия соответствующих генов в начале 1990-х гг. являются самостоятельными нозологическими формами — нейрофиброматозом тип 1 (НФ1) и нейрофиброматозом тип 2 (НФ2). Диагностические критерии НФ1 и НФ2, сформулированные в 1987 г. на Конференции Национального института здоровья США (NIH) [1], остаются актуальными и широко используются в практике. Недавно был описан третий тип нейрофиброматоза, названный шванноматозом (ШВ).

Нейрофиброматоз тип 1

НФ1 встречается с частотой 1 на 2500–3000 человек. Постановка диагноза у взрослых и большинства детей старше 8-летнего возраста осуществляется согласно принятым диагностическим критериям:

- ≥ 6 пятен «кофе с молоком» диаметром $>0,5$ см до пубертата и $>1,5$ см у взрослых;
- ≥ 2 кожные и/или подкожные нейрофибромы или 1 плексиформная нейрофиброма;
- веснушчатость в подмышечных и/или паховых областях;

- глиома зрительного нерва;
- ≥ 2 узелков Лиша (гамартомы радужки);
- костные симптомы (истончение надкостницы длинных трубчатых костей, псевдоартроз или дисплазия крыльев клиновидной кости);
- родственник 1-й степени родства с установленным диагнозом НФ1.

Особенностью НФ1 является зависимость проявлений клинических симптомов от возраста индивида. В раннем детском возрасте в спорадических случаях постановка диагноза может представлять определенные трудности [2].

Пятна «кофе с молоком» (рис. 1), первый и постоянный симптом НФ1, наблюдаются у более чем 95% пациентов.



Рис. 1. Пятна «кофе с молоком»

Веснушчатость в подмышечных областях (рис. 2), паховых складках, по месту прилегания воротника на шее, под молочными железами появляется в детстве после 5–7-летнего возраста, в происхождении, как полагают, имеют значение трение и мацерация.

Адрес для корреспонденции

Любченко Людмила Николаевна
E-mail: clingen@mail.ru



Рис. 2. Веснушчатость в подмышечных областях

У примерно 90% взрослых пациентов встречается веснушчатость той или иной локализации.

Узелки Лиша (рис. 3) представляют собой меланоцитарные гамартомы радужки, не влияют на остроту зрения и по времени появления коррели-

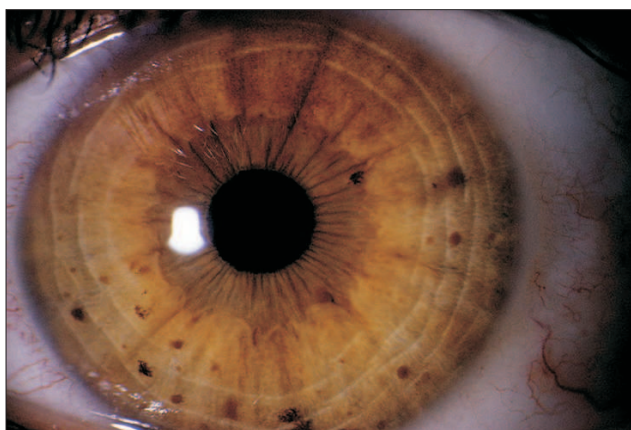


Рис. 3. Узелки Лиша

руют с появлением кожных и/или подкожных НФ. Остается открытым вопрос, являются ли узелки Лиша патогномичным симптомом НФ1 или в более редких случаях встречаются и при НФ2, тем не менее обнаружение узелков Лиша у индивида с нетипичными проявлениями НФ1 часто помогает поставить правильный диагноз [3].

Из костных симптомов НФ1 к диагностическим критериям относятся псевдоартрозы, которые чаще вовлекают одну из нижних конечностей и встречаются редко (1–2%), и дисплазия крыльев клиновидной кости. Разной степени выраженности дисплазия может проявляться от экзофтальма до грыжи мозга при значительном дефекте крыла, формирующего одну из стенок орбиты.

Гораздо чаще среди НФ1 пациентов встречается сколиоз и/или кифосколиоз грудного отдела позвоночника (до 40%), выраженный в 10% случаев

(рис. 4) [4]. При вовлечении в патологический процесс костей черепа обнаруживается макроцефалия 29–45% больных, его асимметрия, особенно лицевых структур. В костях свода черепа возможны дефекты и узур, участки атрофии кости или явления гиперостоза.



Рис. 4. Сколиоз и/или кифосколиоз грудного отдела позвоночника

В клиническую картину НФ1 входит целый ряд опухолей. Нейрофибромы локализуются кожно, подкожно, поражают корешки спинного мозга или поражают сразу несколько нервных стволов или нервное сплетение (плексиформные). Нейрофибромы состоят из различных типов клеток — шванновские клетки, фибробласты, тучные клетки, коллагеновые волокна.

Кожные и подкожные нейрофибромы (рис. 5) появляются позже пятен и веснушек, типично с началом пубертатного периода, количество НФ и их размер могут увеличиваться в течение всей жизни. Появление новых элементов происходит чаще всего постепенно, но могут быть периоды активизации процесса, как, например, во время беременности, после хирургического удаления нескольких элементов. Количество НФ может варьировать от единичных до тысяч у 1 пациента. Злокачественное перерождение элементов не характерно [5].

Плексиформные нейрофибромы (ПНФ) являются врожденным дефектом, у 30% НФ1 пациентов проявляются симптоматически и у 50% — обнаруживаются при томографии. В отличие от кожных и подкожных плексиформные, поражая крупные нервные стволы и сплетения, имеют больший размер, могут



Рис. 5. Кожные и подкожные нейрофибромы

вызывать различную неврологическую симптоматику (парестезии, парезы, потерю чувствительности), боль разной интенсивности. По причине интенсивной васкуляризации могут приводить к разрастанию мягких тканей, гипертрофии костей.

ПНФ могут озлокачествляться, перерождаясь чаще в нейрофибросаркому. У 8–13% больных наблюдаются злокачественные опухоли периферических нервных стволов. О возможной злокачественной трансформации свидетельствуют возникшая не проходящая боль, быстрое увеличение размеров, изменение консистенции образования с мягкой на плотную, неврологическая симптоматика [6]. Тщательному наблюдению подлежат НФ1 пациенты с ПНФ, особенно проходившие лучевую терапию, имеющие семейный онкологический анамнез и с выявленными микроделециями при молекулярно-генетическом анализе строения гена *NF1*. Для определения размера, локализации динамики роста проводится МРТ, которая, однако, не позволяет выявить процесс злокачественного перерождения. С этой целью используется флуородиоксиглюкозная эмиссионная томография (FDG-PET), демонстрирующая чувствительность и специфичность в дифференциации доброкачественной ПНФ от злокачественных опухолей периферических нервных

стволов. Исследование также позволяет с уверенностью проводить биопсию самой активной части опухоли гетерогенного строения [7].

Глиома зрительного нерва (ГЗН) протекает у НФ1 пациентов чаще бессимптомно и диагностируется при томографии у 15%, из которых проявляется симптоматически только у трети (5%) больных [8]. Более медленное развитие, доброкачественное течение отличает ГЗН при НФ1 от спорадических глиом. Быстрый рост ГЗН, выраженные симптомы вплоть до слепоты характерны для НФ1 пациентов детского возраста. Пациенты с бессимптомным утолщением зрительного нерва, находящиеся под динамическим наблюдением, достигшие возраста 18–20 лет, имеют низкий риск появления симптомов. В лечении, прежде всего химиотерапии, возникает необходимость при быстро прогрессирующем росте опухоли, в тяжелых случаях используется хирургическое лечение. Рекомендуется избегать радиохирургии ввиду имеющегося риска развития злокачественных опухолей периферических нервных стволов, цереброваскулярных осложнений и возникающего дефицита гормона роста [9].

К опухолям редким при НФ1 относятся феохромоцитома, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, стромальные опухоли ЖКТ и гломусные опухоли.

Феохромоцитомы — катехоламинпродуцирующие опухоли медуллярного вещества надпочечников, обнаруживаются у 1–2% НФ1 больных, где у 20% больных носят мультифокальный характер и в 12% — злокачественный [10]. ФХ является одним из тяжелых симптомов НФ1 и причиной снижения продолжительности жизни этих больных, поэтому пациенты с гипертонией и головными болями нуждаются в тщательном обследовании и наблюдении.

Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз — редкое заболевание кроветворной системы в раннем детском возрасте. У детей с НФ1 риск его развития увеличен в 200–500 раз. 11% всех больных детей с этим заболеванием составляют пациенты с НФ1 [11].

Гломусные опухоли подушечек пальцев — доброкачественные опухоли, происходящие из артериовенозных анастомозов (гломусов) кожи. Гломусы играют важную роль в терморепреции и терморегуляции пальцев. Наличие этих маленьких и практически невидимых чаще множественных опухолей может вызывать сильные болевые ощущения особенно в холодную погоду [12]. Гломусы могут оставаться не диагностированными в течение нескольких лет. Встречаемость отдельных симптомов представлена в таблице.

Молекулярная генетика НФ1

Ген, ответственный за развитие НФ1, расположен на длинном плече 17q11.2 и клонирован в 1990 г. [13]. Имеет протяженность 350 000 п. о. и состоит из

Таблица. Симптомы , ассоциированные с НФ1

Симптомы	Частота
Пятна «кофе с молоком»	>95%
Кожные/подкожные нейрофибромы	>95%
Веснушчатость	90%
Узелки Лиша	95% (у взрослых)
Плексиформные нейрофибромы	~30%
Глиома зрительного нерва (симптоматическая-бессимптомная)	5–15%
Злокачественные опухоли периферической нервной системы	8–13%
Макроцефалия	29–45%
Сколиоз	10%
Псевдоартрозы	1–2%
Трудности при обучении	30–65%
Феохромоцитома	Редко
Ювенильная миело-моноцитарная лейкемия	Редко

61 экзона. Ген *NF1* является супрессором опухолевого роста, который приводит к опухолевой пролиферации при инактивации обоих аллелей вследствие герминальной и последующей соматической мутации, доказательством чего служит обнаружение инактивации второго аллеля в соматических клетках злокачественных опухолей периферических нервных стволов [14], астроцитом, феохромоцитом и др.

Доброкачественные проявления НФ1 раньше считали следствием мутации в одном из аллелей, однако позже была показана биаллельная инактивация гена в меланоцитах в пятнах «кофе с молоком» [15] и потеря аллеля дикого типа в тканях псевдоартроза у НФ1 пациентов [16].

Белковый продукт гена — нейрофибромин, — составляющий 280 кД (дальтон), центральный домен которого имеет сходство с семейством ГТФ-активируемых белков, выполняет в норме негативную регуляцию Ras тем, что катализирует реакцию гидролиза активного ГТФ-связанного Ras в неактивную ГДФ-связанную форму Ras. Потеря функциональной активности нейрофибромина ведет к онкогенной активности Ras и клеточной пролиферации (рис. 6).

Изучение мутаций гена *NF1* представляет сложную задачу по ряду причин: 1) большой размер гена и сложность его строения; 2) наличие псевдогенов большой протяженности на других хромосомах (12, 15, 14, 22); 3) широкий спектр мутаций от протяженных делеций, захватывающих фланкирующие области — микроделеции, точковые мутации, большое количество сплайсинг-мутаций [17]. Поэтому только комплексный сравнительный анализ с ис-

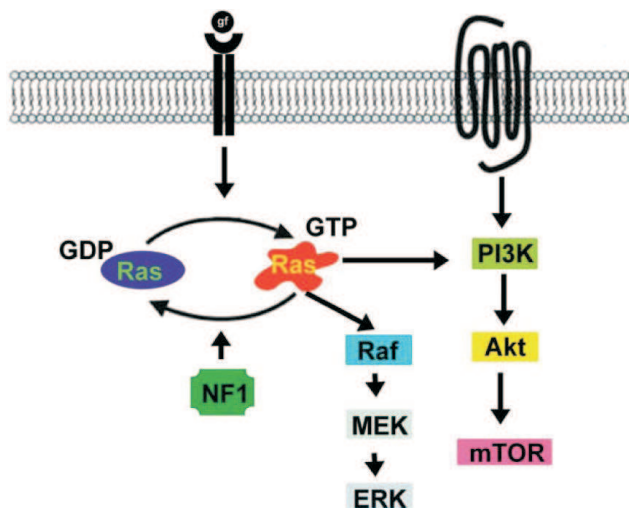


Рис. 6. RAS сигнальные пути

пользованием различных технологий ДНК-анализа позволяет идентифицировать до 95% мутаций.

Клиническая картина НФ1 варьирует в широких пределах даже среди членов одной семьи, несущих одинаковую мутацию. Исключением являются два типа мутаций, демонстрирующие генотип-фенотип корреляцию.

Первая — недавно показанная ассоциация делеции трех нуклеотидов (с. 2970–2972 delAAT) в 17-м экзоне с легким проявлением заболевания, при котором отсутствуют нейрофибромы.

Вторая — это 5% больных НФ1, несущие микроделецию, которых отличает тяжесть клинических проявлений: раннее появление нейрофибром, снижение умственного развития, дисморфические черты лица, повышенный риск развития злокачественных опухолей периферических нервных стволов по сравнению с остальными НФ1 пациентами [18]. Описаны два типа микроделеций — 1- и 2-й. У пациентов с 1-м типом микроделеции получена от родителя и присутствует во всех клетках. Пациенты со 2-м типом, несколько меньшим по размерам и реже встречающимся, являются мозаиками в первом поколении [19]. Проявление симптомов у них, как правило, менее выражено, но для прогноза крайне важен тот факт, что передача микроделеции 2-го типа к потомству с половыми клетками будет определять тяжелое течение НФ1 у ребенка. Или другими словами: выявленная микроделеция 2-го типа у ребенка с тяжелым течением НФ1 предполагает, что один из родителей является мозаиком по этой мутации даже в отсутствие выраженных симптомов НФ1, что важно для прогноза потомства.

Вопросом дискуссий остаются молекулярные дефекты при нетипичных проявлениях НФ1. Дифференциальная диагностика проводится с такими вариантами НФ1, как сегментарный НФ, спи-

нальный НФ, кишечный НФ, НФ1 в сочетании с синдромом Ватсона, НФ1 в сочетании с синдромом Нунан, НФ1-подобный синдром, вызванный мутацией гена *SPRED1*.

Так, при семейном спинальном НФ пациенты имеют множественные нейрофибромы корешков спинного мозга, сопровождающиеся неврологической симптоматикой или бессимптомные, при кишечном типе поражение ограничено кишечником, и, как правило, не имеющие кожных нейрофибром. Другой нетипичный вариант НФ1 представляют собой пациенты с синдромом Ватсона. Для них типично наличие стеноза легочной артерии, когнитивные нарушения, пятна «кофе с молоком», однако кожные нейрофибромы у них встречаются редко либо отсутствуют. Индивиды с мозаичной или сегментарной формой НФ1 являются следствием соматической (постзиготической) мутации в гене. У них типичные кожные симптомы ограничены определенным сегментом или частью тела. Если НФ1 представлен незначительными кожными проявлениями, постановка диагноза может составлять определенные сложности.

Другой проблемой в диагностике является тот факт, что типичные для НФ1 симптомы встречаются и при других состояниях, что требует проведения дифференциальной диагностики. Некоторые НФ1 пациенты имеют фенотипическое сходство с больными с синдромом Нунана (низкий рост, птоз, короткая шея, стеноз легочной артерии, треугольное лицо и умственная отсталость). Тогда как пациенты с синдромом Нунана имеют мутации в генах *PTPN11* (*SHP2*), *SOS1*, *KRAS* или *RAF1*, пациенты с НФ1-Нунан фенотипом имеют мутации гена *NF1*. Недавно описан новый НФ1-подобный синдром, вызванный мутацией гена *SPRED1* [20]. Основные клинические признаки этого заболевания значительно перекрываются с НФ1 и включают множественные пятна «кофе с молоком», веснушчатость в подмышечных областях, микроцефалию, в то время, как кожные нейрофибромы, опухоли центральной нервной системы и узелки Лиша у них отсутствуют. Дифференциальная диагностика может проводиться и с семейными пятнами «кофе с молоком», особенно в детском возрасте.

Таким образом, клинический диагноз НФ1, основанный на критериях NIH, может быть без затруднений поставлен большинству пациентов старше 8 лет. Диагноз может вызывать затруднения у детей младшего возраста, особенно в спорадических случаях. У пациентов с нетипичными формами НФ1 (мозаичной, сегментарной, спинальной) или легкими кожными проявлениями помощью в диагностике может быть молекулярно-генетический анализ, который при желании пациентов может использоваться в пренатальной и преимплантационной диагностике.

Перспективные направления в разработке лечения НФ1

Разработка таргетной терапии имеет огромное значение для пациентов с множественными нейрофибромами, гигантскими плесиформными нейрофибромами, глиомами и злокачественными опухолями периферических нервных стволов. Так, в настоящее время основным методом лечения спинальных и плексиформных нейрофибром является хирургическое лечение. Однако если при одиночных образованиях спинальные нейрофибромы успешно удаляют без осложнений, то при наличии множественных образований пациенты в течение жизни подвергаются неоднократному хирургическому лечению. Эффективность удаления плексиформных нейрофибром ограничивается их глубоким прорастанием в нервное сплетение, окружающие ткани и имеет высокий риск послеоперационного рецидива и озлокачествления. В настоящее время проводятся многочисленные предклинические исследования, часть которых уже перешла на стадию клинических испытаний, мишенью для терапии являются специфические генетические или молекулярные события, участвующие в процессе опухолевого роста при НФ1. В перспективе эти лекарственные терапевтические методы будут полезны как для лечения остаточных опухолевых образований после хирургического лечения, для уменьшения размера опухоли на дооперационной стадии лечения, профилактики рецидивов, так и общего влияния на активность опухолевого роста в целом.

Предклинические и клинические исследования направлены на изучение различных аспектов функционирования тучных клеток, RAS сигнальные пути, рапамицин, факторы роста и их рецепторы, и в перспективе в поиске эффективных терапевтических подходов могут быть задействованы и другие молекулярные мишени, участвующие в процессе опухолевого роста при НФ1.

Представления о том, что путь обмена Ras-MAPK играет ключевую роль в развитии опухолевого процесса при потере гетерозиготности гена *NF1* определяют его перспективность в поиске эффективного лечения заболевания. Клинические испытания провели с лекарственными веществами, ингибирующими различные ферменты, ответственные за фернизилацию Ras, для снижения процесса его посттрасляционной модификации. Препараты из группы статинов влияют на процесс этой модификации, снижая продукцию фарнезил-пирофосфата — донора липидной группы, промежуточного продукта синтеза холестерина. Показана эффективность использования статинов для коррекции таких не относящихся к опухолевым проявлениям НФ1, как трудности при обучении; в частности, ловаста-

тин демонстрирует положительный эффект на мышцах-моделях НФ1 [21]. Эффективность ловастатина для улучшения обучения у детей с НФ1 изучается в настоящее время. Использование таких ингибиторов фарнезил-трансфераз (ИФТ), как лонарфарниб и типифарниб, показало многообещающие результаты на предклиническом этапе, однако в клинических испытаниях продемонстрировали лишь ограниченный успех. Скорее всего это объясняется тем, что N-K-Ras могут быть альтернативно модифицированы геранилгеранил трансферазами. Более того, общим недостатком всех исследований потенциальной эффективности терапии в области посттрансляционной модификации Ras является ограниченная специфичность этих лекарств, так как около 0,5% всех клеточных белков подвержены подобной модификации, и, как показано, в противоопухолевые эффекты этих лекарственных средств вносит вклад регуляция функций, отличных от Ras [22].

Эффекторы и активаторы, участвующие в предшествующих и последующих Ras путях, рассматриваются как потенциальные цели противоопухолевой терапии при НФ1. В испытаниях *in vivo* заслуживающими внимания показали MEK1, 2, p21-активируемая киназа (PAK), P13K и mTOR. Рецептор фактора эпидермального роста (EGFR), экспрессирующийся в клетках злокачественных опухолей периферических нервных стволов и отсутствующий в обычных шванновских клетках, также в ряде исследований *in vivo* продемонстрировал потенциальную значимость в разработке противоопухолевых лекарств. Аналогично и рецептор ErbB2/neu из семейства ErbB может рассматриваться как потенциальная цель в терапии [22].

Другими перспективными направлениями являются использование вирусов, избирательно поражающих и лизирующих клетки с активированной RAS сигнализацией и доставка нейрофибромина или его части, включающей ГТФ-связывающий домен, в клетки организма.

Нейрофиброматоз тип 2

НФ2 встречается с частотой примерно 1 на 25 000–33 000 [23]. Главным диагностическим признаком заболевания является двусторонняя шваннома слухового нерва. Поскольку ранняя постановка диагноза НФ2 очень важна для правильного ведения больного, были сформулированы оригинальные NIH критерии НФ2, позволяющие диагностировать заболевание у молодых пациентов, не имеющих семейного анамнеза НФ2 и двусторонней шванномы слухового нерва на момент обследования. Время начала заболевания варьирует от препубертатного периода до третьего десятилетия жизни и зависит от природы мутации в гене *NF2* и периода ее возникновения — герминальная или постзиготическая.

Диагностические критерии НФ2

Проявления соответствуют одной категории из ниже перечисленных:

- двусторонняя шваннома слухового нерва (СН);
- родственник 1-й степени с установленным диагнозом НФ2 и односторонняя шваннома СН или две такие опухоли, как менингиома, нейрофиброма, глиома, шваннома или заднее субкапсулярное помутнение хрусталика;
- односторонняя шваннома СН и две опухоли, как менингиома, нейрофиброма, глиома, шваннома, или заднее субкапсулярное помутнение хрусталика;
- множественные менингиомы, односторонняя шваннома СН или две такие, как нейрофиброма, глиома, шваннома, или заднее субкапсулярное помутнение хрусталика.

У детей первыми симптомами, как правило, бывают кожные шванномы, опухоли спинного мозга, менингиомы, заднее субкапсулярное помутнение хрусталика, мононейропатия. Из примерно 50% sporadических случаев около трети индивидов имеют *de novo* мутацию в мозаичном состоянии [24] и легкие проявления: позднее начало заболевания, проявления, ограниченные односторонней шванномой слухового нерва или менингиомами. Дифференциальный диагноз со шванноматозом проводится в случае наличия множественных шванном в отсутствие шванномы СН. У НФ2 наблюдаются разные типы опухолей.

Шванномы — инкапсулированные опухоли из шванновских клеток — обычно не склонны к злокачественной трансформации. Шваннома СН может быть диагностирована у 1 из 1000 человек, из которых 7% составляют НФ2 пациенты. Шваннома при НФ2 отличается от sporadической большей лобулярностью и повышенной менинготелиальной пролиферацией. Шванномы также могут поражать тройничный нерв, корешки спинного мозга, периферические нервы [25]. Опухоли спинного мозга, оставаясь бессимптомными, на МРТ выявляются у до 90% НФ2 пациентов. Имеют место 3 основных подхода к ведению шванном СН: 1) динамическое наблюдение для контроля прогресса опухолевого роста; 2) микрохирургия; 3) радиохирugia.

Менингиомы, опухоли, исходящие из мозговых оболочек и не встречающиеся в других тканях организма, составляют 20–30% всех опухолей головного мозга. Около 20% пациентов с множественными менингиомами имеют НФ2.

Эпендимома — чаще доброкачественная нейроэктодермальная опухоль, исходящая из клеток эпендимы, выстилающей желудочки головного мозга и центральный канал спинного мозга. Обнаруживают у примерно 6% больных НФ2. Эпендимомы могут долгое время протекать бессимптомно, но могут вызывать сдавление спинного мозга. Лечение: либо радикальное хирургическое удаление, либо не полное удаление с последующей лучевой терапией.

Молекулярная генетика

Ген *NF2*, локализованный на 22q22.1, идентифицирован в 1993 году [26], так же как *NF1*, является супрессором опухолевого роста. Биаллельная инактивация гена *NF2* является механизмом развития всех НФ2-ассоциированных опухолей (шванном, менингиом, эпендимом), а также спорадических шванном, 50–60% спорадических менингиом и небольшого процента спорадических эпендимом. Ген *NF2* кодирует белок MERLIN (Moesin-Ezrin-Radixin-like-protein), демонстрирующий гомологию к белкам семейства Ezrin-Radixin-Moesin (ERM). Мерлин взаимодействует с компонентами комплекса рецептора адгезивно-ростового фактора. Мерлин вовлечен во внутриклеточный транспорт мембранных рецепторов, приводящий к их деградации в лизосомах. Утрата функциональной активности мерлина вследствие мутации гена *NF2* приводит к гиперактивации промитогенных сигнальных путей. Недостаток мерлина также ведет к значительным изменениям в клеточной адгезии и организации актин цитоскелета, обеспечивая клеточную инвазию. Таким образом, мерлин, вероятнее всего, осуществляет контактную ингибицию, приводящую к неопластической трансформации, митогенным сигналам и клеточной инвазии, однако биохимическая функция белка, как и патогенез заболевания, остается неясной.

Генетическое тестирование

С улучшением ситуации в лечении опухолей, возникающих при НФ2, проведение тестирования оправданно для подтверждения/исключения диагноза НФ2 у индивидов с набором определенных симптомов и у индивидов, имеющих риск развития или передачи НФ2, в том числе пренатальная и предимплантационная диагностика. Сочетание ряда техник ДНК-анализа (сиквенс экзонов и изменение числа ДНК копий) позволяет достигать выявления мутаций у 90–100% пациентов в унаследованных случаях и лишь у 60% в спорадических, что может происходить при анализе лимфоцитов, потому что в 30% спорадических случаев пациенты имеют мозаичный генотип, и мутации может не быть в таких неспецифических клетках, как лимфоциты. Тем более что недавно опубликованы работы, где анализ клеток опухолей при НФ2 определенно показал, что мозаицизм (пост-зиготическое происхождение мутации) наблюдается у 65% больных в спорадических случаях. Важно отметить, что существует риск передачи мозаиками НФ2 мутации следующему поколению, у которого ожидается более тяжелое течение заболевания. Но риск передачи от мозаика-родителя не будет соответствовать 1:2, как при герминальных, а снизится до вероятности 1:8.

Шванноматоз

Шванноматоз — недавно распознанная третья форма нейрофиброматоза, четко отличающаяся от НФ2 [27]. Наиболее важно, что пациенты со шванноматозом имеют множественные шванномы преимущественно спинальных и периферических нервов в отсутствие шванном слухового нерва. Тем не менее некоторая общность симптомов наблюдается с НФ2 пациентами молодого возраста. Опухоли при шванноматозе в большей степени характеризуются болями, чем нарушением функции, которая наиболее типична для НФ2 пациентов. Частота (распространенность) шванноматоза точно неизвестна, но она может быть сопоставима с частотой НФ2. Установлено, что 2,4–5% всех пациентов, нуждающихся в удалении шванномы, являются пациентами с этим заболеванием, из которых треть имеет анатомически локализованное поражение. Шванноматоз наследуется аутосомно-доминантно, однако частота семейных случаев неожиданно низкая. Эмпирический риск повторного случая в семье менее чем 15%, однако если пациент сам является не единственным пораженным в семье (семейный случай), то риск повышается до 50%. Низкая пенетрантность, мозаицизм и/или этиологическая гетерогенность могут быть причинами низкого риска передать заболевание следующему поколению.

Молекулярная генетика

У некоторых пациентов со шванноматозом в шванномах была показана инактивация обоих аллелей гена *NF2*. Однако при ШВ в шванномах находили соматическую мутацию *NF2*, как правило, в сочетании с потерей гетерозиготности второго аллеля *NF2*. Этот феномен отличается от картины, наблюдаемой при НФ2, когда та же герминальная мутация *NF2* встречается в каждой шванноме в комбинации со специфической соматической мутацией второго *NF2* аллеля. Кроме того, анализ сцепления определенно исключил локус *NF2* из наиболее вероятного района расположения гена-кандидата, картированного центромернее локуса *NF2* на хромосоме 22. Регион содержит ген-супрессор опухолевого роста *INI1*. Описана семья, где у пораженных отца и дочери, несущих герминальные мутации гена *INI1* [28–30], в шванновских опухолевых клетках обнаружено отсутствие активности *INI1* белка и молчащий аллель дикого типа в 2/4 всех имеющихся у них опухолей. Это доказывает, что по крайней мере в некоторых семьях со шванноматозом мутации гена *INI1* являются причиной заболевания. Однако необходимы дальнейшие исследования для определения доли пациентов с герминальной мутацией в гене *INI1* среди всех пациентов в спорадических и семейных случаях шванноматоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement (1988) Neurofibromatosis. Bethesda Md., USA, July 13–15, 1987. Neurofibromatosis. V. 1, p. 172–178.
2. Филиппова М.Г., Мордовцева В.В. Нейрофиброматоз у детей. Руководство для врачей «Детская дерматовенерология». Под ред. В.Н. Мордовцева. Казань. 1996, с. 56–62.
3. Мордовцев В.Н., Филиппова М.Г., Мозолевский Ю.В. Ранняя диагностика нейрофиброматоза тип 1 – основа профилактики осложнений системной патологии. Рус. мед. журн. 1997, т. 5, № 11, с. 23–25.
4. Mordovtzeva V.V., Filippova M.G. Neurofibromatosis: still a clinicopathogenetic challenge. Dermatologia & Cosmetica. 1997, v. VII, p. 297–304.
5. Ferner R.E., Huson S.M., Thomas N. et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. Journal of Medical Genetics. 2007, v. 44, p. 81–88.
6. Ferner R.E., Gutmann D.H. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. Cancer Research. 2002, v. 62, p. 1573–1577.
7. Ferner R.E., Golding J.F., Smith M., Calonje E., Jan W., Sanjayathan V., Doherty M. [18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG PET) as diagnostic tool for neurofibromatosis 1 (NF1) associated malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNSTs): a long term clinical study. Annals of Oncology. 2008, v. 19, p. 390–394.
8. Listernick R., Darling C., Grennwald M., Strauss L., Charrow J. Optic pathway tumors in children: the effect of neurofibromatosis 1 on clinical manifestation and natural history. The Journal of Pediatrics. 1995, v. 127, p. 718–722.
9. Evans D.G., Birch J.M., Ramsden R.T., Sharif S., Baser M.E. Malignant transformation and new primary tumors after therapeutic radiation for benign disease: substantial risk in certain tumor prone syndromes. Journal of Medical Genetics. 2006, v. 43, p. 289–294.
10. Bausch B., Borozdin W., Neumann H.P. Clinical and genetic characteristics of patients with neurofibromatosis type 1 and pheochromocytoma. The New England Journal of Medicine. 2006, v. 354, p. 2729–2731.
11. Niemeyer C.M., Locatelli F. Chronic myeloproliferative disorders in Childhood Leukemias (ed. C.H. Pui). New York: Cambridge University Press. 2006, p. 571–598.
12. De Smet L., Sciort R., Legius E. Multifocal glomus tumours of the fingers in two patients with neurofibromatosis type 1. Journal of Medical Genetics. 2002, v. 39, p. 45.
13. Wallace M.R., Marchuk D.A., Andersen L.B. et al. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. Science. 1990, v. 249, p. 181–186.
14. Legius E., Marchuk D.A., Collins F.S., Glover T.W. Somatic deletion of the neurofibromatosis type 1 gene in a neurofibrosarcoma supports a tumor suppressor gene hypothesis. Nature Genetics. 1993, v. 3, p. 122–126.
15. De Schepper S., Maertens O., Callens T. et al. Somatic Mutation Analysis in NF1 Café-au-lait Spots Reveals Two Nf1 Hits in the Melanocytes. The Journal of Investigative Dermatology. 2008, v. 128, p. 1050–1053.
16. Stevenson D.A., Zhou H., Ashrafi S. et al. Double inactivation of NF1 in tibial pseudarthrosis. American Journal of Human Genetics. 2006, v. 79, p. 143–148.
17. De Raedt T., Brems H., Lopez-Correa C. et al. Genomic organization and evolution of the Nf1 microdeletion region. Genomics. 2004, v. 84, p. 346–360.
18. De Raedt T., Brems H., Wolkenstein P. et al. Elevated risk for MPNST in NF1 microdeletion patients. American Journal of Human Genetics. 2003, v. 72, p. 1288–1292.
19. Senger C., Serra E., Lazaro C. et al. Type 2 NF1 deletions are highly unusual by virtue of the absence of non-allelic homologous recombination hotspots and an apparent preference for female mitotic recombination. American Journal of Human Genetics. 2007, v. 81, p. 1201–1220.
20. Coffey M.C., Strong J.E., Forsyth P.A., Lee P.W. Reovirus therapy of tumors with activated ras pathway. Science. 1998, v. 282, p. 1332–1334.
21. Katz D., Lazar A., Lev D. Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST): the clinical implications of cellular signaling pathways. Expert. Rev. Mol. Med. 11:e30, 2009.
22. Yang F.C., Ingram D.A., Chen S. et al. Nf1-dependent tumors require a microenvironment containing Nf1+/- and ckit-dependent bone marrow. Cell. 2008, v. 135, p. 437–448.
23. Dilworth J.T., Kraniak J.M., Wojtkowiak J.W. et al. Molecular targets for emerging anti-tumor therapies for neurofibromatosis type 1. Biochemical Pharmacology. 2006, v. 72, p. 1485–1492.
24. Felton K.E., Gilchrist D.M., Andrew S.E. Constitutive deficiency in DNA mismatch repair. Clinical Genetics. 2007, v. 71, p. 483–498.
25. Evans D.G., Moran A., King A. et al. Incidence of vestibular schwannoma and neurofibromatosis 2 in the North West of England over a 10-year period: higher incidence than previously thought. Otology and Neurotology. 2005, v. 26, p. 93–97.
26. Kluwe L., Mautner V., Heinrich B. et al. Molecular study of frequency of mosaicism in neurofibromatosis 2 patients with bilateral vestibular schwannomas. Journal of Medical Genetics. 2003, v. 40, p. 109–114.
27. Sankila R., Carpen O., Pukkala E., Sainio M. Population-based analysis of sporadic and type 2 neurofibromatosis-associated meningiomas and schwannomas. Neurology. 2000, v. 54, p. 71–76.
28. Rouleau G.A., Merel P., Lutchman M. et al. Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neurofibromatosis type 2. Nature. 1993, v. 363, p. 515–521.
29. MacCollin M., Chiocca E.A., Evans D.G. et al. Diagnostic criteria for schwannomatosis. Neurology. 2005, v. 64, p. 1838–1845.
30. Hulsebos T.J., Plomp A.S., Wolterman R.A. et al. Germline mutation of INI1/SMARCB1 in familial schwannomatosis. American Journal of Human Genetics. 2007, v. 80, p. 805–810.

Статья поступила 20.11.2011 г., принята к печати 10.01.2012 г.
Рекомендована к публикации Б.Ю. Боханом

NEUROFIBROMATOSIS – CLINICAL POLYMORPHISM AND TREATMENT APPROACHES

Lubchenko L.N., Filippova M.G.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Key words: neurofibromatosis, neurofibromas, schwannomas, merlin

Neurofibromatosis consists of several genetically separate diseases – neurofibromatosis type I, neurofibromatosis type II, schwannomatosis and several clinical syndromes of unknown origin. This review discusses diagnostic criteria of neurofibromatosis type I, neurofibromatosis type II, schwannomatosis, novel data on molecular-genetic characteristics, phenotype-genotype correlations, mechanisms of pathogenesis and treatment approaches.