

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Нейрофиброматоз I типа:
краткий обзор и клинический случай

Нахушева Ф. И.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», (ул. Коминтерна, д. 24А стр.1, г. Мытищи, 141009, Россия)

Резюме

Нейрофиброматоз типа 1 (НФ1) представляет собой распространенное (1/3000) аутосомно-доминантное заболевание, связанное с мутацией в гене *NF1*, расположенном на длинном плече 17 хромосомы (17q11.2). НФ1 диагностируется с использованием хорошо известных клинических критериев: пятна цвета «кофе с молоком», «веснушки» в подмышечных и паховых областях, кожные и подкожные нейрофибромы, глиомы зрительных путей и специфические костные аномалии. Патогномоничным признаком заболевания является плексиформная нейрофиброма (ПН), которая представляет собой доброкачественную опухоль из оболочек периферических нервов и встречается у 30–50% пациентов с НФ1. Кроме обширного спектра клинических проявлений, таких как болевой синдром, двигательные,

дыхательные нарушения, неврологический дефицит, косметический дефект имеется около 15% риска трансформации ПН в злокачественную опухоль из оболочек периферических нервов (ЗООПН). Следует отметить, что лечение ПН является сложной задачей, которая не имеет одного стандартного решения. Так, оперативное вмешательство, которое являлось «золотым стандартом» и остается одним из основных методов лечения, несет существенные риски, такие как постоперационный неврологический дефицит, высокий риск интраоперационных кровотечений и сопровождается большим процентом рецидивов. Поэтому появление таргетной терапии и применение ее на территории РФ с 2021 года внесло значительный вклад в лечение симптоматических неоперабельных плексиформных нейрофибром.

Ключевые слова: нейрофиброматоз, нейрофиброма, глиома, пятна Лиша, плексиформная нейрофиброма, таргетная терапия

Для цитирования: Нахушева Ф. И. Нейрофиброматоз 1 типа: краткий обзор и клинический случай. Архив педиатрии и детской хирургии. 2024; 2(2):95–102. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-2-95-102

CLINICAL CASE

Neurofibromatosis type 1:
short review and clinical case

F. I. Nakhusheva

Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region, (24 A, bldg. 1, Comintern str., Mytishchi, 141009, Russia)

Summary

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a common (1/3000) autosomal dominant disorder associated with a mutation in the *NF1* gene, located on the long arm of chromosome 17 (17q11.2). NF1 is diagnosed using well-known clinical criteria: café au lait spots, axillary and inguinal freckles, cutaneous and subcutaneous neurofibromas, optic pathway gliomas, and specific bone abnormalities. The pathognomonic feature of the disease is plexiform neurofibroma (PN), which is a benign peripheral

nerve sheath tumor that occurs in 30–50% of patients with NF1. In addition to a wide range of clinical manifestations, such as pain, motor, respiratory disorders, neurological deficits, cosmetic defects, etc., there is about a 15% risk for the development of malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST). And it should be noted that the treatment of PN is a complex task that does not have one standard solution. Thus, surgical treatment, which was the “gold standard” and remains one

Информация об авторах / Information about authors

✉ Нахушева Фатима Исуповна, заведующая 3 психоневрологическим отделением детского психоневрологического центра для детей с поражениями ЦНС и нарушением психики; e-mail: nakhusheva@mail.ru

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

✉ Fatima I. Nakhusheva, head of the 3rd psychoneurological department of the children's psychoneurological center for children with central nervous system lesions and mental disorders; e-mail: nakhusheva@mail.ru

Conflict of interests

The author declare that there is no conflict of interest.

of the main methods of therapy, carries significant risks, such as postoperative neurological deficit, a high risk of intraoperative bleeding and is accompanied by a high percentage of relapses. Therefore, the

emergence of targeted therapy and its use in the Russian Federation since 2021 has made a significant contribution to the treatment of symptomatic inoperable plexiform neurofibromas.

Keywords: neurofibromatosis, neurofibroma, glioma, Lisch nodules, plexiform neurofibroma, targeted therapy

For citation: Nakhushcheva F. I. Neurofibromatosis type 1: short review and clinical case. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2024; 2(2):95–102. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-2-95-102

Определение и эпидемиология

Нейрофиброматоз I типа (НФ1) – аутосомно-доминантное генетическое заболевание, обусловленное мутацией в гене *NF1*, и ассоциированное с кожными и опухолевыми проявлениями [1, 2]. Заболевание было описано в 1882 году немецким врачом Фридрихом фон Реклингхаузенем [2, 3].

НФ1 является одним из самых распространенных нейрогенетических заболеваний с частотой встречаемости около 1:3000 живорожденных. Примерно у 50% пациентов наблюдаются спонтанные мутации *de novo*, а у остальных 50% НФ1 передается по наследству [1, 4, 5, 6]. Заболевание характеризуется 100% пенетрантностью к 5 годам, но

очень вариабельной экспрессивностью [3]. Всего несколько генотип-фенотипических корреляций известны между конкретными мутантными аллелями *NF1* и соответствующими клиническими фенотипами. Одна из них – это полная делеция гена *NF1*, связанная с развитием нейрофибром в более раннем возрасте, повышенным риском развития злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов (ЗООПН) и когнитивными нарушениями. Вторая корреляция представляет собой делецию 17 экзона (с.2970–2972 delAAT), связанную с типичными пигментными особенностями НФ1, но без кожных или плексиформных нейрофибром [2, 7, 8, 9].

Этиология и патогенез

Ген *NF1*, который картируется на длинном плече 17 хромосомы (17q11.2), характеризуется широким мутационным спектром. На сегодняшний день зарегистрировано более 3000 геномных вариантов [1]. Он кодирует белок нейрофибромин – цитоплазматический белок, действующий как негативный регулятор роста и пролиферации клеток [3]. Нейрофибромин активирует гуанозинтрифосфат (ГТФ), который участвует в механизмах подавления роста клеток путем регуляции белка RAS, в частности, путем преобразования активной формы RAS-ГТФ в неактивную форму RAS-ГДФ. Следствием отсутствия нейрофибромина является избыток активной формы RAS-ГТФ, что способствует избыточному росту клеток и приводит к онкогенезу

[1, 2, 10]. Неконтролируемая активация RAS может привести и к перекрестной активации другого важного пути пролиферации и выживания клеток – пути PI3K-mTOR. Нейрофибромин также участвует в регуляции циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который влияет на функции ЦНС и, что важно, на образование глиом зрительных нервов [3, 11]. Таким образом, потеря нейрофибромина может привести к заболеванию несколькими путями.

У 5% пациентов НФ1 проявляется в мозаичной форме, – поражен один сегмент тела, например, – одна конечность. Такие случаи являются результатом генетического мозаицизма с мутациями, возникающими в развивающемся эмбрионе после оплодотворения [2].

Диагностические критерии Легиуса

Критерии диагностики НФ1 были установлены консенсусной конференцией Национальных институтов здравоохранения (NIH) и широко использовались в клинической практике с момента их первоначальной формулировки в 1988 г. Однако открытие других генетических нарушений с клиническими симптомами, схожими с НФ1, и новые возможности молекулярно-генетической диагностики сделали необходимым их пересмотр. В 2021 г. группа экспертов опубликовала пересмотренные диагностические критерии НФ1 в качестве международной консенсусной рекомендации (табл. 1) [10, 12].

1. При наличии только пигментных пятен или «веснушек», диагноз НФ1 наиболее вероятен, но следует исключать другие заболевания со схожими клиническими проявлениями (например: синдром Легиуса). Как минимум

1 или 2 пигментных изменений должны быть билатеральными.

2. Дисплазия крыла клиновидной кости не является отдельным критерием в случае ипсилатерального расположения плексиформной нейрофибромы.

Хотя «классические» критерии согласованы и широко используются, в последние годы были описаны новые кожные и внекожные признаки. Примером этого являются «неопознанные светящиеся объекты» – доброкачественные не прогрессирующие поражения, которые на Т2-взвешенных изображениях на магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ ГМ) выглядят как гиперинтенсивные очаги. Несколько исследований показали высокую чувствительность у детей (70–97%) и высокую специфичность (79–100%) этого диагностического маркера [3, 13, 14].

Клиническая картина

НФ1 имеет весьма вариабельную клиническую картину, симптомы и их тяжесть сильно различаются даже среди людей, имеющих один и тот же генетический дефект [5, 7, 15, 16].

Пятна цвета «кофе с молоком»

Самым характерным и узнаваемым кожным проявлением НФ1 являются пятна цвета «кофе с молоком», которые обычно представляют собой плоские, равномерно гиперпигментированные пятна с четко выраженными границами (рис. 1). Частота их встречаемости до 99%. Как правило, они присутствуют с рождения и их количество увеличивается в течение первых нескольких лет жизни [1, 7, 13, 16]. Гистологически эти поражения обусловлены повышенной пролиферацией эпидермальных меланоцитов, и, как следствие, базальной гиперпигментацией эпидермиса [3]. Пятна цвета «кофе с молоком» являются отличительной чертой НФ1, но они также обнаруживаются и при других генетических заболеваниях, таких как синдром Легиуса, синдром Маккьюна-Олбрайта, синдром Уотсона, синдром Нунан, туберозный склероз, синдром LEOPARD, болезнь Каудена, множественные эндокринные неоплазии 1 и 2В, атаксия-телеангэктазия и синдром Блума. Кроме того, одиночные светло-коричневые пятна является частым явлением среди населения в целом (0,3–36,3%). Поэтому для диагностики НФ1 необходимо наличие, по крайней мере, 6-ти и более пятен цвета «кофе с молоком», причем, у пациентов препубертатного возраста ≥ 5 мм в диаметре – у пациентов постпубертатного возраста ≥ 15 мм [1, 12].

«Веснушки» кожных складок

Подмышечные и паховые «веснушки» (лентиги) обычно имеют диаметр 1–3 мм и выглядят как крошечные коричневые пятна, локализованные часто группами (рис. 2). В отличие от пятен «кофе с молоком», они становятся заметными в более позднем детстве (к 6 годам – у 81% пациентов, а к 7 годам – почти у 90%) [3, 7, 12]. Их внешний вид аналогичен веснушкам, вызванным солнечными лучами, но при НФ1 они обычно возникают в областях кожи с минимальным воздействием солнца или вообще без него: подмышечные и паховые области, прилегающая поверхность кожи под грудью у женщин, основание шеи, верхние веки [1, 3, 13]. Гистологическая структура идентична пятнам цвета «кофе с молоком». Также «веснушки» могут появляться при синдроме Легиуса, синдроме LEOPARD, болезни Каудена и синдроме Пейтца-Егерса [1].

Глиомы зрительных путей

Глиомы зрительных путей представляют собой доброкачественные опухоли, встречающиеся у 15–20% детей с НФ1. Обычно они появляются рано (средний возраст составляет 4,2 года). Гистологически глиомы представляют собой ювенильные пилоцитарные астроцитомы, которые медленно растут и имеют низкий потенциал злокачественности. Наиболее часто встречаются глиомы зрительных нервов и зрительного перекреста [12, 13, 17]. Глиомы зрительных нервов могут приводить к одностороннему экзофтальму, снижению остроты зрения, дефектам полей зрения, косоглазию, а при поражении хиазмы может присоединиться и преждевременное половое развитие [3, 18, 19]. Лечение необходимо только небольшому проценту пациентов, у которых развиваются симптоматические глиомы с клинически значимым ростом и прогрессирующей потерей зрения. Первой линией терапии для большинства пациентов с симптоматической глиомой является химиотерапия.

Таблица 1.
Диагностические критерии НФ1 (Legius, 2021)
Table 1.
Diagnostic criteria for NF1 (Legius, 2021)

A: НФ1 диагностируется у детей здоровых родителей при наличии двух или более признаков A: The diagnostic criteria for NF1 are met in an individual who does not have a parent diagnosed with NF1 if two or more of the following are present:	
I	≥ 6 светло-коричневых («кофе с молоком») пигментных пятен: – у пациентов препубертатного возраста ≥ 5 мм – у пациентов постпубертатного возраста ≥ 15 мм (1) Six or more café-au-lait macules over 5 mm in greatest diameter in prepubertal individuals and over 15 mm in greatest diameter in postpubertal individuals
II	«Веснушки» в подмышечной или паховой областях (1) Freckling in the axillary or inguinal region (1)
III	≥ 2 нейрофибром любого типа или одна плексиформная нейрофиброма Two or more neurofibromas of any type or one plexiform neurofibroma
IV	Глиома зрительного нерва Optic pathway glioma
V	Два и более пятен Лисха на радужной оболочке, выявленных при осмотре с помощью щелевой лампы, или ≥ 2 аномалий сосудистой оболочки глаза – яркие, неоднородные узелки на ОКТ (оптическая когерентная томография)/лазерной сканирующей офтальмоскопии) Two or more iris Lisch nodules identified by slit lamp examination or two or more choroidal abnormalities (CAs)—defined as bright, patchy nodules imaged by optical coherence tomography (OCT)/near-infrared reflectance (NIR) imaging.
VI	Характерные изменения костей (2): дисплазия крыла клиновидной кости, переднелатеральная дисплазия большеберцовой кости или псевдоартроз длинной трубчатой кости A distinctive osseous lesion such as sphenoid dysplasia, anterolateral bowing of the tibia, or pseudarthrosis of a long bone (2)
VII	Гетерозиготный патогенный вариант гена NF1, выявляемый в нормальных тканях, например – лейкоциты, клетки буккального эпителия A heterozygous pathogenic NF1 variant with a variant allele fraction of 50% in apparently normal tissue such as white blood cells
B: НФ1 диагностируется у детей, родители которых страдают НФ1 при наличии одного и более критериев A A child of a parent who meets the diagnostic criteria specified in A merits a diagnosis of NF1 if one or more of the criteria in A are present	

Рисунок 1.
Пятна цвета «кофе с молоком»
Figure 1.
Macules “café-au-lait”



Рисунок 2.
«Веснушки» в паховой области
Figure 2.
“Fleckling” in the inguinal region



Хирургическое вмешательство имеет очень ограниченное показание, поскольку оно может привести к необратимому неврологическому дефициту. Лучевое лечение глиом не рекомендуется детям с НФ1 из-за повышенной вероятности развития вторичных злокачественных новообразований, глиом или ЗООПН [13, 16, 19].

Ортопедические проявления

Дисплазия длинных трубчатых костей, наблюдаемая примерно у 5% пациентов с НФ1, обычно поражает большеберцовую кость и часто проявляется переднебоковым искривлением, которое может прогрессировать до перелома. Помимо большеберцовой кости, потенциальными участками дисплазии, хотя и реже, являются малоберцовая, лучевая и локтевая кости. Стоит добавить, что дисплазия длинных трубчатых костей проявляется на первом году жизни и обычно не связана с нейрофибромой [12, 13, 16].

Дисплазия крыльев клиновидной кости является отличительной особенностью НФ1, обнаруживаемой у 1–7% детей с НФ1 и часто бывает односторонней. Клинически проявляется часто в возрасте до 2-х лет. К ее симптомам относятся нарушения со стороны орбиты и, как следствие, пульсирующий экзофтальм. Аномальный рост черепа, связанный с поражением крыльев клиновидной кости, также может привести к прогрессирующим деформациям лицевой части черепа. Однако дисплазия часто возникает

Офтальмологические проявления

Узелки Лиша – это пигментированные гамартомы радужной оболочки, которые начинают развиваться в возрасте 3-х лет и обнаруживаются у 100% пациентов в возрасте 30 лет. Это бессимптомные, желто-коричневые куполообразные папулы радужной оболочки диаметром 1–2 мм, которые визуализируются при исследовании с помощью щелевой лампы (рис. 3) [12, 13]. Гистологически узелки Лиша представляют собой меланоцитарные гамартомы, состоящие из скопления веретенообразных клеток на передней поверхности радужной оболочки. Хотя узелки Лиша не влияют на остроту зрения, они важны, поскольку являются одним из диагностических критериев НФ1 [3, 16].

Нейрофибромы

Нейрофибромы (НФ) представляют собой доброкачественные опухоли из оболочек периферических нервов и являются одним из основных признаков НФ1 [1, 7, 13].

Существует несколько различных видов нейрофибром, но их классификация противоречива. Большинство экспертов выделяют кожные, подкожные и плексиформные нейрофибромы [1, 3].

Кожные (или дермальные) нейрофибромы представляют собой мягкие узелки телесного или пурпурного цвета, которые по мере роста могут приобретать ножку. Они обычно развиваются в позднем подростковом возрасте и обнаруживаются у подавляющего большинства (>95%) пациентов с НФ1. Их количество варьирует от нескольких до тысяч образований. Хотя эти новообразования являются доброкачественными и не имеют риска злокачественной трансформации, они могут вызывать значительный дискомфорт и косметические дефекты. Лечение рекомендуется только в случаях тяжелых клинических проявлений и/или косметического дефекта. Основным видом терапии является хирургическое иссечение и/или абляция лазером [3, 7, 13].

Подкожные нейрофибромы представляют собой плотные, одиночные, пальпируемые под кожей образования (рис. 4). Они наблюдаются, по меньшей мере, у 20% пациентов с НФ1, чаще в подростковом возрасте. Подкожные

Рисунок 3.
Узелки Лиша [3]
Figure 3.
Lisch nodules [3]

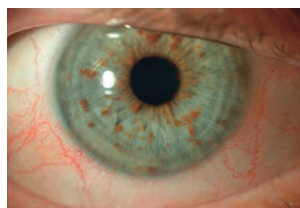


Рисунок 4.
Подкожная нейрофиброма предплечья
Figure 4.
Subcutaneous forearm neurofibroma



одновременно с орбитально-периорбитальными плексиформными нейрофибромами [12, 13, 17].

Сколиоз является частым ортопедическим проявлением у пациентов с НФ1 (10–28%) и нередко сочетается с дисплазией позвонков, которая обнаруживается более, чем у 70% пациентов с НФ1 при проведении МРТ позвоночника. У пациентов с НФ1 также встречаются воронкообразная и килевидная деформации грудной клетки [12, 13].

Сосудистая оболочка является одной из наиболее часто поражаемых структур при НФ1. Хориоидальные аномалии (ХА) визуализируются с помощью оптической когерентной томографии, лазерной сканирующей офтальмоскопии и выглядят как яркие пятнистые узелки. Они были признаны бессимптомным, высокоспецифичным признаком для НФ1, наблюдающимся у 60–70% пациентов до 12 лет и у 100% взрослых пациентов. ХА очень редко встречаются у пациентов с синдромом Легиуса и могут представлять собой важный дифференциально-диагностический признак [10, 12].

нейрофибромы развиваются по ходу нервных стволов и могут вызывать ощущение покалывания в пораженном нерве или даже неврологический дефицит [1, 13].

Плексиформные нейрофибромы развиваются у 20–50% людей с НФ1, как правило, в раннем детском возрасте [21, 20]. Наиболее частыми локализациями являются область головы и шеи, туловища, нижних конечностей, паравертебральная область. Согласно исследованиям, диффузные плексиформные нейрофибромы головы и шеи редко появляются после 1 года, а диффузные плексиформные нейрофибромы других частей тела редко развиваются после подросткового возраста [7]. ПН при пальпации обладают мягкой, узловатой консистенцией, а кожа над ними, как правило, гиперпигментирована (рис. 5, 6) [13]. Гистологически ПН похожи на одиночные нейрофибромы и состоят из миксоидной стромы и клеточного компонента. Клеточный элемент гетерогенен и состоит в основном из S-100-положительных шванновских клеток (60–80%), а также фибробластов, эндотелиальных клеток, периневральных клеток, тучных клеток, остаточных вкраплений аксонов и перичитов [22]. Классификация ПН осуществляется по структуре, глубине расположения, характеру роста, отношению к окружающим тканям и другим параметрам (табл. 2) [23, 24].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) в режиме STIR (взвешенные изображения с жироподавлением) является «золотым стандартом» в диагностике ПН (рис. 7). Для скринингового исследования распространенности ПН используется МРТ всего тела, а для оценки размеров, локального распространения предпочтительнее МРТ определенной зоны [23, 24]. Благодаря тому, что ПН могут локализоваться по всей периферической нервной системе и достигать гигантских размеров, спектр клинических проявлений очень разнообразен и включает в себя болевой синдром, двигательную дисфункцию, нарушения зрения или слуха, обструкцию дыхательных путей, трудности с речью и глотанием, дисфункцию кишечника или мочевого пузыря, косметический дефект и множество других симптомов. Заболевания, связанные с ПН, в первую очередь вызваны прямым воздействием опухоли на окружающие структуры и могут быть опасными для жизни, когда они сдавливают жизненно важные органы [13, 23, 25, 26]. Помимо вышеперечисленных проявлений симптоматических ПН, они также несут 8–13% пожизненный риск трансформации в злокачественную опухоль из оболочек периферических нервов (ЗООПН) [27]. Такие особенности, как высокая скорость роста, неровный контур опухоли и усиление/появление новых симптомов, являются признаками, которые могут указывать на злокачественную трансформацию. К сожалению, ЗООПН имеют плохой прогноз, который связан с ранним метастазированием и плохим ответом на системную химиотерапию [3, 7, 13]. Хотя гистологический диагноз остается «золотым стандартом» в дифференциации доброкачественных поражений от злокачественных, визуализация с помощью ПЭТ-КТ в сочетании с индикатором

Лечение плексиформных нейрофибром

Оперативное лечение

До недавнего времени варианты лечения ПН ограничивались полной резекцией или уменьшением объема (частичным хирургическим удалением). Основными показаниями к хирургическому вмешательству являются

Рисунки 5, 6.
Плексиформная нейрофиброма подмышечной области и плеча справа
Figures 5, 6.
Plexiform neurofibroma right armpit and hand



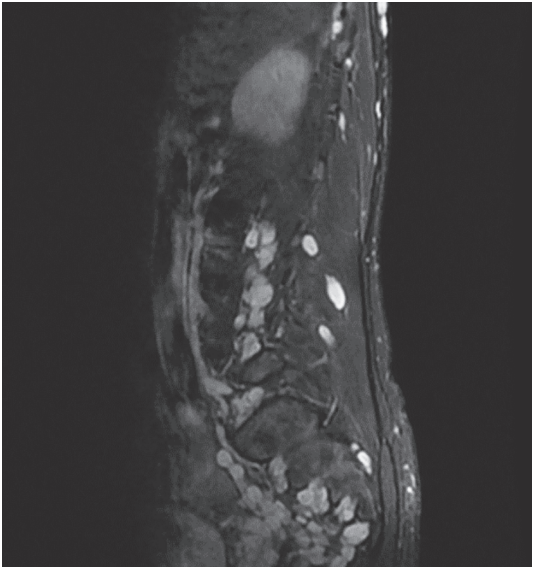
Таблица 2.
Классификация ПН
Table 2.
Classification of PN

Характеристики	Типы ПН
Морфологические особенности (структура)	Диффузные ПН (отсутствие четкой геометрии роста) Преимущественно диффузные Смешанные Преимущественно многоузловые Многоузловые (представлены совокупностью мелких компонентов тубулярной или сферической формы)
Глубина расположения	Глубокие (опухоль исходит из глубоких слоев, подмышечной фасции) Преимущественно глубокие Смешанные Преимущественно поверхностные Поверхностные (опухоль располагается поверхностно по отношению к мышечной фасции, и/или имеет место поражение кожи/ подкожной клетчатки)
Отношение к окружающим тканям	Связаны с окружающими тканями (не имеет четких границ, имеет место инвазия соседних тканей) Преимущественно связаны Смешанные Преимущественно ограниченные Ограниченные (опухоли с плавно очерченными границами, могут компримировать и/или смещать соседние структуры)
Характер роста	Прогрессирующие (имеет место увеличение размеров в динамике) Непрогрессирующие (стабильные размеры опухоли при динамическом наблюдении)
Другие	Спинальные нейрофибромы Отчетливое узловое поражение (четко ограничены, кажутся инкапсулированными, имеют размеры ≥3см, могут присутствовать внутри или за пределами ПН)

фтордезоксиглюкозы, а также МРТ с оценкой коэффициента диффузии остаются надежными неинвазивными методами для определения степени трансформации ПН [3, 28].

неврологические нарушения, воздействие на жизненно важные структуры, болевой синдром, косметический дефект. Однако полное удаление часто затруднено из-за значительного риска кровотечения и неврологических

Рисунок 7.
Плексиформная нейрофиброма малого таза
Figure 7.
Plexiform neurofibroma in the pelvis



постоперационных осложнений, особенно, при глубоко расположенной ПН, вовлекающей несколько нервов. Кроме того, возобновление роста ПН после операции не является редкостью. Частота рецидива после частичной резекции

колеблется от 29 до 68% в зависимости от степени резекции и может достигать 20% после полного удаления [15]. Следует отметить, что химиотерапия или лучевая терапия не имеют доказательной базы и не используются для лечения ПН [23].

Таргетная терапия

За последние два десятилетия были исследованы молекулярная основа ПН и важность опухолевого микроокружения в развитии ПН. Более глубокое понимание послужило толчком для создания медикаментозной терапии, непосредственно направленной на рост и развитие ПН. Несколько ингибиторов MEK (селуметиниб, мирдаметиниб, траметиниб, биниметиниб) и ингибитор тирозинкиназы (кабозантиниб), были изучены в клинических исследованиях у детей и взрослых с НФ1 и ПН. Большая часть из них продемонстрировали единичные случаи эффективности терапии без клинически значимого улучшения уровня беспрогрессивной выживаемости (БПВ). Наиболее эффективным препаратом оказался селуметиниб, который представляет собой пероральный селективный ингибитор MEK1/2 [10, 15, 23, 24]. Селуметиниб изучался в клиническом исследовании SPRINT (I / II фазы), в котором были получены данные показывающие подтвержденный частичный ответ (уменьшение объема ПН на $\geq 20\%$) на терапию в 68%, и длительный ответ (более года) – в 56%.

Улучшение в отношении, по крайней мере, одного ПН-ассоциированного осложнения наблюдались у 68% пациентов, а у 74% пациентов наблюдалось клинически значимое уменьшение оценки боли по шкале NRS-11, как минимум, на 2 балла. Как и у других препаратов из группы MEK-ингибиторов, наиболее частыми побочными эффектами селуметиниба являются: сыпь, паронихии, бессимптомное повышение КФК, диффузная аллопеция, тошнота, диарея, снижение фракции выброса левого желудочка сердца. Необратимых или кумулятивных токсических эффектов в исследовании SPRINT не наблюдалось, при этом не наблюдалось снижение фракции выброса, приводящее к прерыванию приема препарата, или серозной отслойке сетчатки [8, 15, 26, 29]. Селуметиниб был одобрен для лечения детей с 3 до 18 лет с НФ1 и симптоматической неоперабельной плексиформной нейрофибромой FDA (управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) в апреле 2020 года, а Министерством здравоохранения РФ – в ноябре 2021 года.

Дополнительные клинические признаки НФ1

Онкологические осложнения

Злокачественные новообразования являются основной причиной смерти при НФ1, а средняя продолжительность жизни примерно на 10–15 лет короче, чем в общей популяции [12]. Пациенты с НФ1 подвергаются повышенному риску развития астроцитарных новообразований, лейкоза,

рабдомиосаркомы, гастроинтестинальных стромальных опухолей, феохромоцитомы, карциноидных опухолей. Риск развития рака молочной железы в четыре раза выше у женщин с НФ1 моложе 50 лет по сравнению с популяцией [1, 2, 13].

Неврологические осложнения

Эпилепсия является еще одним неврологическим осложнением у пациентов с НФ1, распространенность которого составляет 4–13%. Наблюдательные исследования показывают, что эпилептические приступы у людей с НФ1 часто связаны с опухолями ЦНС или структурными аномалиями, включая склероз гиппокампа и полимикрогирию. Однако в части случаев этиология судорог и/или эпилептического

очага не установлена [11, 13]. Нейрокогнитивные нарушения встречаются у людей с НФ1 в 65–80% случаев, что связывают со снижением уровня цАМФ в головном мозге и изменениями в развитии нейронов и глии. Также у пациентов с НФ1 риск развития синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, расстройств аутистического спектра выше, чем общепопуляционный [2, 11, 30].

Нарушения полового развития

Задержка полового развития наблюдается у 20–30% подростков с НФ1, но причина ее возникновения неизвестна [7, 31]. С другой стороны, преждевременное половое созревание встречается у 3% пациентов и может быть связано с глиомой хиазмы [13].

Сосудистые осложнения

У пациентов с НФ1 также описан ряд сердечно-сосудистых нарушений. Врожденные пороки сердца, в частности стеноз легочной артерии, составляют до 50% этих аномалий. Другие сосудистые аномалии, связанные с НФ1, включают стеноз почечных и мозговых артерий, моя-моя, аневризматические поражения и пороки развития артериовенозных фистул [3, 32].

Клинический случай

Мальчик, 14 лет. Жалобы на птоз, нарушение слуха слева, новообразования в области левой орбиты, левого бедра.

Анамнез заболевания: у ребенка с рождения наблюдаются пятна по типу «кофе с молоком», количество которых увеличивалось с возрастом. В 1 год заметили образование в области верхнего века слева, наблюдался

в ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца». В возрасте 2-х лет пациенту была выполнена резекция образования левой орбиты, гистологически верифицирована как плексиформная нейрофиброма. В 2014 г. в области левого бедра заметили подкожное образование около 5 см в диаметре. В течение 7 лет находился на

динамическом наблюдении, наблюдались стабилизация размеров образования в левой орбите и увеличение размеров образования в мягких тканях левого бедра. На МРТ спинного мозга (2018–2022 гг.) – паравертебральные нейрофибромы на всем протяжении, без динамики. Молекулярно-генетическое исследование определило наличие делеции всего гена *NF1*. В 2020 г. на МРТ ГМ выявлено новое образование в левом мостомозжечковом углу (ММУ) размерами до 40×26×29 мм, оттесняющее левую гемисферу мозжечка, прилежащие отделы моста, 4 желудочек и левый сигмовидный синус. Выполнено удаление опухоли в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко», гистологически верифицирована как нейрофиброма. В послеоперационном периоде появились поражение лицевого нерва и снижение слуха слева. На МРТ ГМ после оперативного лечения – отсутствие остаточной опухоли, однако на исследовании от 2021 г. наблюдается рецидив, обнаружены образования и в левом, и в правом ММУ, левой орбите и подкожно на уровне затылочной кости. В том же году появились узелки Лиша, единичные кожные нейрофибромы. Во время динамического наблюдения в течение года – увеличение размеров опухоли в левом ММУ, в связи с чем принято решение о назначении препарата селуметиниб с сентября 2022 г. в дозе 60 мг/сут. На фоне терапии – уменьшение размеров плексиформной нейрофибромы левого бедра, подкожной нейрофибромы на уровне затылочной кости, паравертебральных нейрофибром на всем протяжении, а также отсутствие отрицательной динамики со стороны образований в ММУ и левой орбите.

В настоящее время в неврологическом статусе отмечается: левосторонний птоз, небольшая асимметрия лица, D<S, сенсоневральная тугоухость 2 степени слева.

На данный момент пациент получает селуметиниб в дозе 80 мг/сут без перерыва терапии, однако периодически наблюдаются нежелательные явления I степени тяжести (бессимптомное повышение КФК, паронихии, акнеформные высыпания), которые купируются при проведении симптоматической терапии.

Заключение

За последнее время произошел прорыв в изучении этиологии, патогенеза нейрофиброматоза I типа, что привело к созданию новых диагностических критериев и внедрению таргетной терапии симптоматических неоперабельных плексиформных нейрофибром. Однако, как показывают данные литературы и представленный клинический

Литература | References

1. Miraglia E., Moliterni E., Iacovino C. et al. Cutaneous manifestations in neurofibromatosis type 1. *Clin Ter.* 2020 Sep-Oct;171(5): e371–e377. doi: 10.7417/CT.2020.2242.
2. Walker J.A., Upadhyaya M. Emerging therapeutic targets for neurofibromatosis type 1. *Expert Opin Ther Targets.* 2018 May;22(5):419–437. doi: 10.1080/14728222.2018.1465931.
3. Karaconji T., Whist E., Jamieson R.V. et al. Neurofibromatosis Type 1: Review and Update on Emerging Therapies. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2019 Jan-Feb;8(1):62–72. doi: 10.22608/APO.2018182.
4. Friedman J.M. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet.* 1999 Mar 26;89(1):1–6.
5. Toonen J.A., Anastasaki C., Smithson L.J. et al. NF1 germline mutation differentially dictates optic glioma formation and growth in neurofibromatosis-1. *Hum Mol Genet.* 2016 May 1;25(9):1703–13. doi: 10.1093/hmg/ddw039.
6. Poyhonen M., Kytölä S., Leisti J. Epidemiology of neurofibromatosis type 1 (NF1) in northern Finland. *J Med Genet.* 2000 Aug;37(8):632–6. doi: 10.1136/jmg.37.8.632

Рисунок 8.

МРТ головного мозга: нейрофиброма левого мосто-мозжечкового угла
Figure 8.

Cerebral MRI: neurofibroma in the ponto-cerebellum region

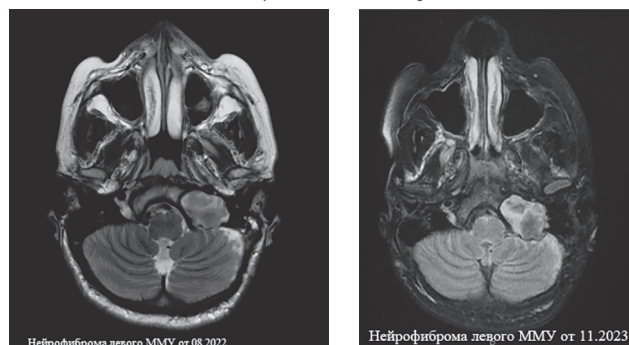


Рисунок 9.

МРТ спинного мозга: паравертебральные нейрофибромы
Figure 9.

Spinal MRI: paravertebral neurofibromas

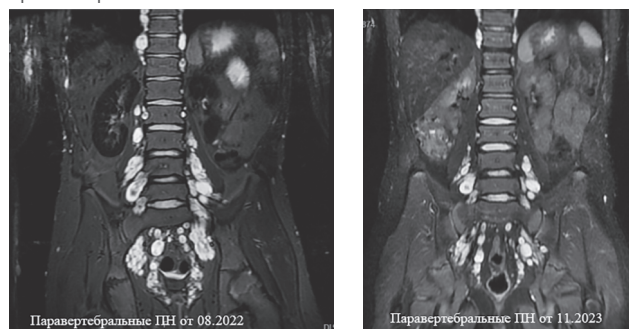
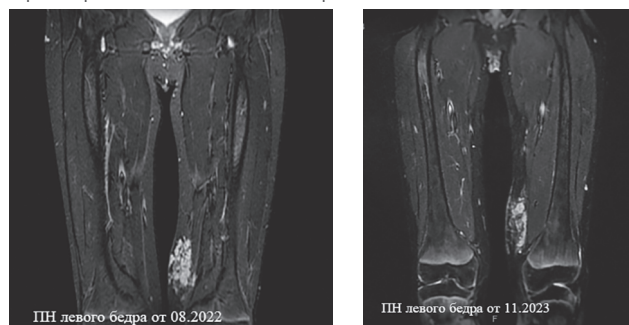


Рисунок 10.

МРТ бедер: плексиформная нейрофиброма левого бедра
Figure 10.

Hips MRI: plexiform neurofibroma of left hip



случай, проявления НФ1 очень разнообразны, поэтому ведение и лечение пациентов с НФ1 остаются сложной задачей и требуют мультидисциплинарного подхода.

7. Jett K., Friedman J.M. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. *GenetMed*. 2010 Jan;12(1):1–11. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181bf15e3.
8. Kehrer-Sawatzki H., Mautner V.F., Cooper D.N. Emerging genotype-phenotype relationships in patients with large NF1 deletions. *Hum Genet*. 2017 Apr;136(4):349–376. doi: 10.1007/s00439-017-1766-y.
9. Upadhyaya M., Huson S.M., Davies M. et al. An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970–2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet*. 2007 Jan;80(1):140–51. doi: 10.1086/510781.
10. Legius E., Messiaen L., Wolkenstein P. et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med*. 2021 Aug;23(8):1506–1513. doi: 10.1038/s41436-021-01170-5.
11. Nix J.S., Blakeley J., Rodriguez F.J. An update on the central nervous system manifestations of neurofibromatosis type 1. *Acta Neuropathol*. 2020 Apr;139(4):625–641. doi: 10.1007/s00401-019-02002-2.
12. Kehrer-Sawatzki H., Cooper D.N. Challenges in the diagnosis of neurofibromatosis type 1 (NF1) in young children facilitated by means of revised diagnostic criteria including genetic testing for pathogenic NF1 gene variants. *Hum Genet*. 2022 Feb;141(2):177–191. doi: 10.1007/s00439-021-02410-z.
13. Bergqvist C., Servy A., Valeyrie-Allanore L. et al. NF France Network. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Feb 3;15(1):37. doi: 10.1186/s13023-020-1310-3.
14. Van Es S., North K.N., McHugh K., De Silva M. MRI findings in children with neurofibromatosis type 1: a prospective study. *PediatrRadiol*. 1996 Jul;26(7):478–87. doi: 10.1007/BF01377205.
15. Armstrong A.E., Belzberg A.J., Crawford J.R. et al. Treatment decisions and the use of MEK inhibitors for children with neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *BMC Cancer*. 2023 Jun 16;23(1):553. doi: 10.1186/s12885-023-10996-y.
16. Ferner R.E., Huson S.M., Thomas N. et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2007 Feb;44(2):81–8. doi: 10.1136/jmg.2006.045906.
17. Karwacki M.W., Wysocki M., Perek-Polnik M., Jatczak-Gaca A. Coordinated medical care for children with neurofibromatosis type 1 and related RASopathies in Poland. *ArchMedSci*. 2019 May 17;17(5):1221–1231. doi: 10.5114/aoms.2019.85143.
18. Campen C.J., Gutmann D.H. Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1. *J Child Neurol*. 2018 Jan;33(1):73–81. doi: 10.1177/0883073817739509.
19. de Blank P.M.K., Fisher M.J., Liu G.T. et al. Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1: An Update: Surveillance, Treatment Indications, and Biomarkers of Vision. *J Neuroophthalmol*. 2017 Sep;37 Suppl 1(Suppl 1): S23-S32. doi: 10.1097/WNO.0000000000000550.
20. Dombi E., Baldwin A., Marcus L.J. et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med*. 2016 Dec 29;375(26):2550–2560. doi: 10.1056/NEJMoa1605943.
21. Mautner V.F., Asuagbor F.A., Dombi E. et al. Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1. *NeuroOncol*. 2008 Aug;10(4):593–8. doi: 10.1215/15228517-2008-011.
22. Pemov A., Li H., Patidar R. et al. The primacy of NF1 loss as the driver of tumorigenesis in neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Oncogene*. 2017 Jun 1;36(22):3168–3177. doi: 10.1038/onc.2016.464.
23. Fisher M.J., Blakeley J.O., Weiss B.D. et al. Management of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol*. 2022 Nov 2;24(11):1827–1844. doi: 10.1093/neuonc/noac146.
24. Dinikina Yu.V. Plexiform neurofibroma in children with neurofibromatosis 1: clinical aspects. *Polyclinic Orfan*. 2023;(5):26–35. (in Russ.) EDN: VYSKOT.
Диникина Ю.В. Плексиформные нейрофибромы у детей с нейрофиброматозом 1 типа: клинические аспекты. *Поликлиника*. 2023;(5):26–35. EDN: VYSKOT.
25. Gross A.M., Singh G., Akshintala S. et al. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. *NeuroOncol*. 2018 Nov 12;20(12):1643–1651. doi: 10.1093/neuonc/noy067.
26. Evans D.G., Baser M.E., McGaughan J., Sharif S., Howard E., Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J MedGenet*. 2002 May;39(5):311–4. doi: 10.1136/jmg.39.5.311.
27. Tovmassian D., Abdul Razak M., London K. The Role of [¹⁸F] FDG-PET/CT in Predicting Malignant Transformation of Plexiform Neurofibromas in Neurofibromatosis-1. *Int J Surg Oncol*. 2016;2016:6162182. doi: 10.1155/2016/6162182.
28. Gross A.M., Wolters P.L., Dombi E. et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med*. 2020 Apr 9;382(15):1430–1442. doi: 10.1056/NEJMoa1912735.
29. Gross A.M., Dombi E., Wolters P.L. et al. Long-term safety and efficacy of selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 on a phase 1/2 trial for inoperable plexiform neurofibromas. *NeuroOncol*. 2023 Oct 3;25(10):1883–1894. doi: 10.1093/neuonc/noad086.
30. Torres Nupan M.M., Velez Van Meerbeke A., López Cabra C.A., Herrera Gomez P.M. Cognitive and Behavioral Disorders in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Front Pediatr*. 2017 Oct 30;5:227. doi: 10.3389/fped.2017.00227.
31. Hirbe A.C., Gutmann D.H. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol*. 2014 Aug;13(8):834–43. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70063-8.
32. Tabata M.M., Li S., Knight P., Bakker A., Sarin K.Y. Phenotypic heterogeneity of neurofibromatosis type 1 in a large international registry. *JCI Insight*. 2020 Aug 20;5(16): e136262. doi: 10.1172/jci.insight.136262.

NZYJDC

