

Мун А.В. ✉, Куддусова К.К.

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

Клинико-генетические аспекты нейрофиброматоза 1-го типа у ребенка 8 лет

Конфликт авторов: не заявлен.

Вклад авторов: Мун А.В. – написание статьи, редактирование; Куддусова К.К. – сбор данных, оформление, написание раздела статьи.

Подана: 26.08.2024

Принята: 30.09.2024

Контакты: andrey_mun@yahoo.com

Резюме

Нейрофиброматоз 1-го типа – наиболее распространенное заболевание, располагающее к опухолям, приобретенное по аутосомно-генетической схеме (100%-я пенетрантность) с широким спектром выраженности. С точки зрения пластической хирургии наиболее серьезные клинические побочные эффекты, включая обезображивание, незначительные неврологические проблемы и отклонения скелета от нормы, вызваны различными опухолями, начинающимися с поражения нервов. Хирургическое удаление является стандартом лечения этих опухолей. Однако результат, как правило, оказывается неприемлемым, что побуждает к поиску дополнительных восстанавливающих средств. Текущие испытания молекулярно-ориентированных методов лечения являются многообещающими.

Ключевые слова: нейрофиброматоз 1-го типа, генетика, дети, мутации, пятна цвета кофе с молоком, 17-я хромосома, 13-я хромосома

Mun A. ✉, Kuddusova K.

Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

Clinical-Genetic Aspects of Neurofibromatosis Type 1 in an 8 Years-old Child

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Mun A. – writing the article, editing the article; Kuddusova K. – collection of material, design, writing the part of the article.

Submitted: 26.08.2024

Accepted: 30.09.2024

Contacts: andrey_mun@yahoo.com

Abstract

Neurofibromatosis type 1 is the foremost common tumor inclination disorder acquired in an autosomal prevailing (100% penetrance) design with a wide assortment of expressivity. From the perspective of plastic surgery, the foremost critical clinical side effects, counting

disfiguration, fringe neurologic side effects, and skeletal variations from the norm, are caused by different tumors starting from the influenced nerves. Surgical expulsion is the standard of care for these tumors. However, the result is as often as possible inadmissible, encouraging the seek for extra restorative adjuvants. Current trials of molecularly focused on treatments are promising.

Keywords: neurofibromatosis 1, genetics, children, mutation, café au lait spots, chromosome 17, chromosome 13

■ ВВЕДЕНИЕ

Нейрофиброматоз 1-го типа (NF1) – аутосомно-доминантное кожно-нервное заболевание, связанное с повышенным риском образования доброкачественных и злокачественных опухолей. Заболевание поражает преимущественно кожу, кости и нервную систему, но осложнения широко распространены, непредсказуемы и варьируют даже в семьях с одинаковой мутацией NF1 в зародышевой линии. NF1 отличается по клиническим и генетическим признакам от нейрофиброматоза 2-го типа – редкого заболевания, характеризующегося двусторонними вестибулярными шванномами и другими доброкачественными опухолями нервной системы. Недавние достижения в области нейровизуализации и прогресс в молекулярной биологии и моделировании на мышах способствовали детальному документированию фенотипа NF1, а также разработке и клиническим испытаниям таргетной терапии осложнений заболевания.

NF1 является наиболее распространенной формой нейрофиброматоза с предполагаемой частотой 1 к 2700 [1, 10] и распространенностью 1 к 4500 [7, 12]. NF1 представляет собой моногенное заболевание, характеризующееся аутосомно-доминантным типом наследования с поразительно высокой частотой новых мутаций [7, 12], которая, как было установлено, составляет 42%. Считается, что эти новые мутации ответственны за спорадическое появление NF1. Пенетрантность становится полной или, по крайней мере, близкой к таковой в возрасте до 5 лет [1], но степень выраженности у разных пораженных лиц сильно различается, даже в пределах одного и того же кровного родства [4]. Здесь нет предрасположенности по признаку пола, расы или этнической принадлежности [4].

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

На консультацию к дерматологу пришли родители девочки 8 лет с жалобами по поводу пятен на ее теле. Наблюдаются мелкие высыпания с грудничкового возраста. Кожно-патологический процесс носит распространенный симметричный невоспалительный характер. Элементами сыпи являются гиперпигментированные пятна цвета кофе с молоком, расположенные на туловище и передней поверхности грудной клетки (рис. 1). С левой стороны имеются множественные пятна цвета кофе с молоком размером от 0,5 до 5 см в диаметре на коже туловища (рис. 2). В области подмышек отмечается веснушчатая гиперпигментация.

При общем осмотре отмечается гипертелоризм – увеличенное расстояние между глазами – и эпикантус (рис. 3), а со стороны опорно-двигательной системы – сколиоз (рис. 4).



Рис. 1. Гиперпигментированные пятна цвета кофе с молоком на туловище и передней поверхности грудной клетки
Fig. 1. Hyperpigmented 'coffee and milk' type spots located on the skin of the trunk and anterior surface of the thorax



Рис. 2. Множественные пятна цвета кофе с молоком размером от 0,5 до 5 см в диаметре с левой стороны на коже туловища
Fig. 2. On the left side, there are multiple coffee and milk spots ranging in size from 0.5 to 5 cm in diameter on the skin of the trunk



Рис. 3. Гипертелоризм – увеличенное расстояние между глазами – и эпикантус
Fig. 3. Hypertelorism is noted: increased distance between the eyes, epicanthus



Рис. 4. Сколиоз
Fig. 4. Scoliosis

В анамнезе наблюдается наличие тяжелых форм патологии у женщин со стороны отца, а у мужчин – только пятна.

Рекомендованы консультации у офтальмолога, педиатра, ортопеда и генетика.

Выявлен ранее описанный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 38 гена NF1 (Chr17:29654857 G>A) в гетерозиготном состоянии, приводящий к миссенс-замене аминокислоты в кодоне 1870 (p.Arg1870Gln). Ген NF1 кодирует нейрофибромин – цитоплазматический белок, который преимущественно экспрессируется в нейронах, клетках Шванна, олигодендроцитах и лейкоцитах. Это многодоменная молекула, способная регулировать несколько внутриклеточных процессов, включая RAS – циклический путь AMP, каскад киназ ERK/MAP, аденилатциклазу и сборку цитоскелета [11, 15]. Мутации гена NF1 с аутосомно-доминантным типом наследования ассоциированы с развитием нейрофиброматоза. Обнаруженный вариант ранее описан у пациентов с нейрофиброматозом [2, 5, 9] и не зарегистрирован в контрольной выборке genomAD. По совокупности сведений выявленный вариант нуклеотидной последовательности следует расценивать как патогенный.

Выявлен ранее неописанный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 16 гена IGF1R (Chr15:99478258 G>A) в гетерозиготном состоянии, приводящий к миссенс-замене аминокислоты в кодоне 1054 (p.Met1054Ile). Ген IGF1R кодирует рецептор инсулиноподобного фактора роста I, который играет критическую роль в событиях трансформации [14]. Мутации гена IGF1R с аутосомно-доминантным типом наследования ассоциированы с развитием резистентности к инсулиноподобному фактору роста I [14]. Обнаруженный вариант не зарегистрирован в контрольной выборке genomAD. По совокупности сведений выявленный вариант нуклеотидной последовательности следует расценивать как вероятно патогенный.

Других значимых изменений, соответствующих критериям поиска, не обнаружено.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Нейрофиброматоз 1-го типа следует подозревать у лиц, имеющих хотя бы один из следующих клинических признаков:

- 6 или более пятен цвета кофе с молоком (CALM) >5 мм в наибольшем диаметре у лиц препубертатного возраста и >15 мм в наибольшем диаметре у лиц постпубертатного возраста;
- веснушки в подмышечной или паховой области;
- 2 или более нейрофибромы любого типа или одна плексиформная нейрофиброма;
- глиома зрительного пути;
- 2 или более узелка Лиша, выявленных при обследовании с помощью щелевой лампы, или 2 или более хориоидальные аномалии (яркие пятнистые узелки, выявленные с помощью оптической когерентной томографии / визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне);
- характерное костное поражение, такое как дисплазия клиновидной кости, переднебоковое искривление большеберцовой кости или ложный сустав длинной кости;
- родитель, который соответствует диагностическим критериям NF1.

Диагноз NF1 устанавливается у пробанда с двумя или более признаками, описанными ранее [8].

Около половины людей с синдромом Легиуса имеют пигментные особенности кожи, которые соответствуют диагностическим критериям NF1 (т. е. ≥ 6 CALM и мышечные или паховые веснушки), но у людей с синдромом Легиуса нет нейрофибром, глиом зрительных путей, узелков Лиша или типичных костных поражений NF1 [8]. Более того, синдром Легиуса встречается гораздо реже, чем NF1, и дети с синдромом Легиуса почти всегда имеют пораженного родителя только с CALM и интертригинозными веснушками.

CALM, интертригинозные веснушки, кожные нейрофибромы и узелки Лиша обычно двусторонние при NF1. Диагноз мозаичного NF1 следует рассматривать, если такие поражения присутствуют только на одной стороне или в одном сегменте тела.

Дисплазия крыла клиновидной кости не является отдельным критерием у пациентов с ипсилатеральными орбитальными плексиформными нейрофибромами.

Патогенный вариант NF1 зародышевой линии должен быть идентифицирован для генетического тестирования, чтобы служить критерием для диагностики [8]. Критерий не выполняется при идентификации варианта NF1 только в опухолевой ткани или идентификации вероятного патогенного варианта зародышевой линии либо варианта неопределенной значимости.

Отрицательное молекулярное тестирование на NF1 не исключает диагноз NF1 [3]. Некоторые люди, у которых диагностирован NF1 на основании клинических критериев, не имеют патогенного варианта, который можно обнаружить с помощью современных технологий. Многие клинические признаки NF1 увеличиваются с возрастом, и отдельные пациенты, у которых во взрослом возрасте был несомненный NF1, не могут быть диагностированы в раннем детстве, прежде чем эти признаки станут очевидными.

Если фенотипические данные указывают на диагноз NF1, можно рассмотреть тестирование одного гена. Анализ последовательности геномной ДНК NF1 (gDNA) и/или cDNA (комплементарной ДНК, скопированной с mRNA) выполняется в сочетании с анализом делеции генов. Из-за частоты патогенных вариантов, которые влияют на сплайсинг (22–30%, более 1/3 из которых не обнаруживается секвенированием gDNA белоккодирующих областей), методы, которые включают секвенирование cDNA, имеют более высокие показатели обнаружения, чем методы, основанные исключительно на анализе gDNA.

Если вариант NF1 не обнаружен, можно рассмотреть проведение анализа последовательности и анализа делеции/дупликации SPRED1, имеющих только пигментные признаки NF1.

Хромосомный микроматричный анализ может быть выполнен вместо анализа последовательности для обнаружения делеций всего гена NF1, если клинически подозревается фенотип микроделеции NF1.

Кариотип можно рассматривать как средство поиска транслокации или сложной цитогенетической аномалии, если клинический диагноз NF1 определен, но при анализе последовательности gDNA или cDNA NF1 и анализе делеции генов патогенный вариант не обнаружен.

Если фенотип неотличим от других расстройств, характеризующихся гиперпигментацией, опухолями и/или другими перекрывающимися признаками, можно рассмотреть мультигенную панель, которая включает NF1, SPRED1 и другие интересные гены. Мультигенная панель RAS-патии обычно является наиболее подходящей.

Если фенотип неспецифичен (например, задержка развития и гипотония у маленького ребенка), можно рассмотреть возможность проведения комплексного геномного тестирования (секвенирование экзома или генома).

Нейрофиброматоз 1-го типа – чрезвычайно изменчивое мультисистемное заболевание; прогрессирование и тяжесть могут различаться на протяжении жизни как у пораженного человека, так и у пораженных членов семьи с одним и тем же патогенным вариантом NF1 [6]. Клинические проявления NF1 включают множественные пятна цвета кофе с молоком, интертригинозные веснушки, множественные кожные нейрофибромы, подкожные или глубокие узловые нейрофибромы, плексиформные нейрофибромы и характерные глазные признаки. Проблемы с обучением, поведением и социальной адаптацией очень распространены среди людей с NF1. Оптические или неоптические глиомы встречаются гораздо чаще, чем ожидалось, но большинство этих опухолей имеют доброкачественное течение. Люди с NF1, особенно те, у кого плексиформные или глубокие узловые нейрофибромы в большом количестве или большого размера, подвержены высокому риску развития злокачественных опухолей оболочек периферических нервов. Эти опухоли, как правило, возникают в гораздо более молодом возрасте и имеют худший прогноз, чем в общей популяции. Женщины с NF1 подвержены повышенному риску развития рака молочной железы и имеют осложнения беременности чаще, чем ожидалось. Гипертония часто встречается у людей с NF1, а васкулопатия NF1 может вызывать инсульт или другие сердечно-сосудистые осложнения у пораженных детей и молодых людей. Дисплазия позвоночника или большеберцовой кости может привести к серьезной инвалидности у некоторых людей, а желудочно-кишечные, эндокринные или легочные заболевания, связанные с NF1, хоть и встречаются реже, могут быть довольно серьезными.

■ ВЫВОДЫ

1. Данное сочетание мутаций может неблагоприятно влиять на общее течение основного заболевания и требует дальнейшего изучения и наблюдения.
2. Выявление подобных мутаций у членов семьи пациента может предотвратить тяжелое течение заболевания и способствует назначению профилактического осмотра с целью более раннего исследования опухолей нервной ткани при отсутствии клинической симптоматики.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bachelet JT, Combemale P, Devic C, et al. Management of craniofacial type 1 neurofibromatosis *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac. Chir. Orale.* 2015;116:209–214. (In French)
2. Ars E, Serra E, García J, et al. Mutations affecting mRNA splicing are the most common molecular defects in patients with neurofibromatosis type 1 [published correction appears in *Hum Mol Genet* 2000 Mar 1;9(4):659]. *Hum Mol Genet.* 2000;9(2):237–247. doi:10.1093/hmg/9.2.237
3. Accetturo M, Bartolomeo N, Stella A. In-silico Analysis of NF1 Missense Variants in ClinVar: Translating Variant Predictions into Variant Interpretation and Classification. *Int J Mol Sci.* 2020;21:721. doi: 10.3390/ijms21030721
4. Bongiorno M, Pistone G, Arico M. Manifestations of the tongue in Neurofibromatosis type 1. *Oral Dis.* 2006;12:125–129. doi: 10.1111/j.1601-0825.2005.01168.x
5. Fahsold R, Hoffmeyer S, Mischung C, et al. Minor lesion mutational spectrum of the entire NF1 gene does not explain its high mutability but points to a functional domain upstream of the GAP-related domain. *Am J Hum Genet.* 2000;66(3):790–818. doi: 10.1086/302809
6. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, et al. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17004.
7. Javed F, Ramalingam S, Ahmed HB, et al. Oral manifestations in patients with neurofibromatosis type-1: A comprehensive literature review. *Crit. Rev. Oncol.* 2014;91:123–129. doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.02.007
8. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: An international consensus recommendation. *Genet Med.* 2021;23:1506–13.

9. Messiaen LM, Callens T, Mortier G, et al. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Hum Mutat.* 2000;15(6):541–555. doi: 10.1002/1098-1004(200006)15:6<541::AID-HUMU6>3.0.CO;2-N
10. Shetty B, Umesh Y, Kranti K, et al. Periodontal manifestations of von Recklinghausen neuro fibromatosis. *J. Indian Soc. Periodontol.* 2013;17:253–256. doi: 10.4103/0972-124X.113092
11. Trovó-Marqui AB, Tajara EH. Neurofibromin: A general outlook. *Clin Genet.* 2006;70(1):1–13. doi: 10.1111/j.1399-0004.2006.00639.x
12. Visnapuu V, Peltonen S, Alivuotila L, et al. Craniofacial and oral alterations in patients with Neurofibromatosis 1. *Orphanet J. Rare Dis.* 2018;13:1–9. doi: 10.1186/s13023-018-0881-8
13. Available at: <https://omim.org/entry/162200?search=162200&highlight=162200>
14. Available at: <https://omim.org/entry/270450?search=270450&highlight=270450>
15. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4763