

УДК 617.731:616-056.76-006.38.03

Ураження зорових нервів при сімейній формі нейрофіброматозу 1-го типу у трьох поколіннях однієї родини

Орлов Ю.О., Квасніцький М.В.

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України, м. Київ
Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

Протягом 5 років спостерігали родину, в якій батько та всі троє дітей хворіють на нейрофіброматоз 1-го типу (НФ1). Одному хворому проведено відповідне оперативне втручання з гістологічною верифікацією видаленої пухлини. Усі хворі обстежені в динаміці з проведенням контрольних візуалізуючих досліджень. Однотипність патології в усіх трьох дітей свідчить про відсутність генотипу, однотипність мутації гена НФ1, що спричинило хворобу. В усіх хворих відзначена варіабельна експресивність гена НФ1. Внутрішньосімейна варіабельність стосується морфологічних змін, віку, в якому з'явилися ознаки захворювання, характеру клінічних проявів, поліморфізму й варіабельності поєднання змін шкіри, кісток та очей, ступеня вираженості окремих симптомів та послідовності їх виникнення. Магніторезонансна томографія (МРТ) є методом вибору при обстеженні пацієнтів, у яких припускають наявність НФ1, у зв'язку з її високою чутливістю у виявленні патогномонічних змін у базальних ядрах, стану процесів міграції нейронів. Сукупність неопластичних змін і ознак порушення міграції нейронів (гетеротопії та гамартоми базальних гангліїв) підтверджують клінічний діагноз НФ 1-го типу. Наведені два спостереження оптичної гліоми дають підстави пропонувати два типи тактики лікування таких хворих — спостереження та оперативне втручання, показане за значного погіршення та швидкого росту пухлини.

Ключові слова: нейрофіброматоз 1-го типу, гліома зорового нерва, лікування.

Нейрофіброматоз належить до групи фактоматозів — вродженої дисплазії ембріоекто- та ендодерми і характеризується змінами шкіри, очей, центральної та периферичної нервової системи. За даними клінічних та спадкових досліджень виділені дві різні форми нейрофіброматозу: НФ1 [13] та НФ 2-го типу (НФ2) [8]. Гени при обох типах захворювання ідентифіковані, виділені їх білки — нейрофібрин і мерлін, які характеризуються як супресори пухлин нервової тканини [3,4,11,14]. Хвороба Реклінгаузена (НФ1) — одна з найбільш поширених спадкових хвороб, її виявляють в одного з 3000 народжених. Відзначене поєднання пухлин нервової системи, а особливо гліоми зорового нерва, з НФ1 [6]. Частота виявлення гліоми зорового нерва, асоційованої з НФ1, яка є найбільш частим пухлинним проявом захворювання, становить від 1,5% [5] до 7% [7] і навіть 15% [1]. Хвороба Реклінгаузена передається аутосомно-домінантним шляхом, має високу частоту спонтанної мутації, яка оцінена в 1×10^{-4} , що є однією з найбільших у людини [4]. Причому у 50% усіх хворих з НФ1 відзначають сімейні форми НФ з високим ступенем

пенетрантності та гетерогенності, навіть в межах однієї родини. Для вирішення питання про природу фенотипового поліморфізму та його зв'язку з генотипом найбільш зручною моделлю є сімейні форми захворювання, оскільки ймовірність різних мутацій тут є мізерною. Наводимо історію хвороби членів однієї родини в трьох поколіннях.

Матеріали та методи дослідження. Протягом 5 років спостерігали родину, в якій всі троє дітей хворіють на НФ1. Клініко-діагностичний комплекс включав огляд нейрохірурга, офтальмолога, ортопеда, педіатра, психоневролога. З інструментальних методів діагностики використовували комп'ютерну томографію (КТ), МРТ з функціональних — електроенцефалографію (ЕЕГ). Одному хворому здійснено відповідне оперативне втручання з гістологічною верифікацією видаленої пухлини. Всіх хворих обстежували у динаміці з проведенням контрольних візуалізуючих досліджень.

Результати та їх обговорення. З анамнезу відомо, що НФ1 у трьох дітей з цієї сім'ї передавався спочатку по материнській лінії (від бабки до батька), далі — по батьківській лінії

— від батька (сина бабки) до дітей, історії хвороби яких розглядаються. Як видно, мутацій-

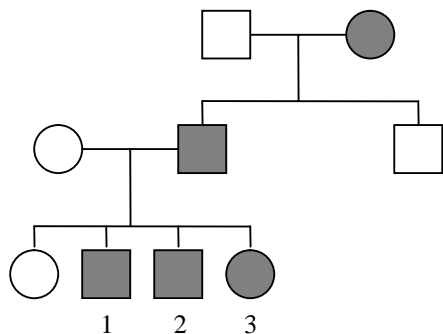


Рис.1. Генеалогічне дерево родини з НФ1

ний ген НФ1 передавався і по материнській, і по батьківській лініях. Наводимо генеалогічне дерево сім'ї, де троє дітей хворіли на НФ1 (рис. 1).

Протягом 5 років пацієнти (троє дітей) з третього покоління перебували на лікуванні та під динамічним контролем з проведенням КТ та МРТ (останнє спостереження 17.01.02). Наводимо протоколи томографічних досліджень та дані окремих клінічних висновків.

Спостереження 1. Хворий Т.М., 1992 р. народження. Діагноз: НФ1, гліома лівого зорового нерва.

Захворювання виявлене у віці 6 років. Відзначений екзофтальм ліворуч. Гострота зору зліва знижена до 0,4. Плями на шкірі типу "кави з молоком" діаметром від 2 до 7 см, у значній кількості, з нечіткими краями, переважно локалізувалися в ділянці верхніх та нижніх кінцівок. На зовнішній поверхні лівої гомілки підшкірна пухлина діаметром до 3 см. Помірно виражений правобічний сколіоз. Виявлені емоційні порушення за типом слабодухості, дратівливості, помисловості.

МРТ 16.09.98: лівий зоровий нерв зтовще-

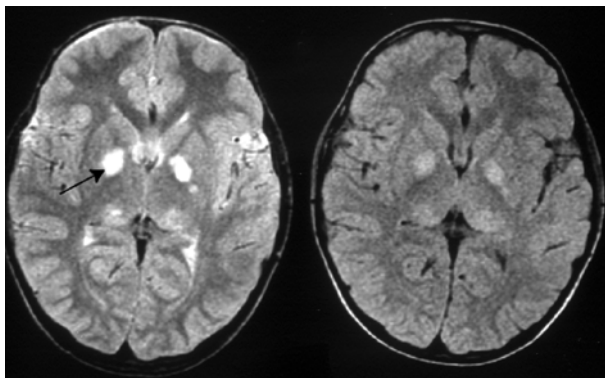


Рис. 2. Двобічні гамартоми у ділянці білих шарів (показане стрілкою)

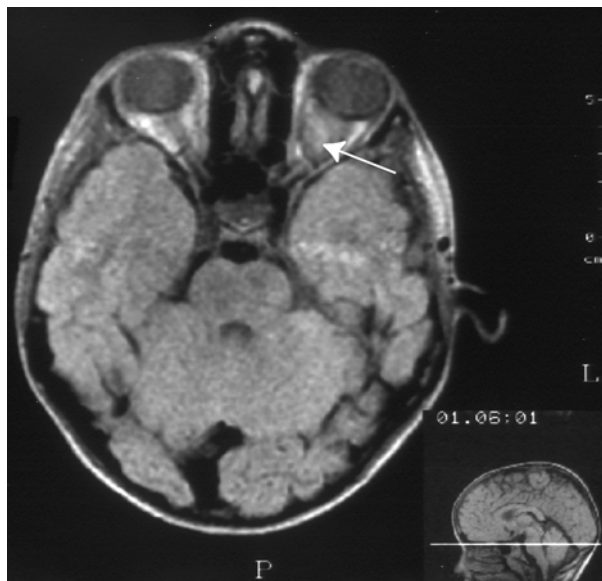


Рис. 2. Гліома лівого зорового нерва (показане стрілкою)

ний до 15,2×22,9 мм, що зумовлене наявністю гліоми.

КТ 10.02.99: кулькоподібне зтовщення лівого зорового нерва до 1,6×2,3 см, густина 49 од.Н. В порівнянні з даними, одержаними у 1998 р., динаміки немає.

МРТ головного мозку 17.01.02 В T2wі, РКwі в проекції моста, ніжок мозку, білатерально в білих шарах — фокуси підвищення MR сигналу гіпер-ізоінтенсивні сірій речовині, без мас-ефекту та перифокальних змін. Гіпокампальні та амігдаларні зони також гіперінтенсивні. Лівий зоровий нерв представлений гетерогенним, переважно гіпоінтенсивним в T1wі утворенням розмірами 1,5×2,6 см (рис. 2, 3).

Спостереження 2. Хворий Т.О., 1993 р. народження. Діагноз: НФ1. Гліома лівого зорового нерва.

Гліома зорового нерва виявлена у віці 5 років. Першими клінічними ознаками захворювання були лівобічний екзофтальм та зниження зору на ліве око до 0,3. Численні пігментні плями на тулубі та кінцівках діаметром від 0,5 до 3 см. У віці 3 років хворому здійснене оперативне втручання — видалення нейрофіброми м'яких тканин в лівій надбрівній ділянці. В лівій лобовій частці виявлена підшкірна пухлина діаметром до 2 см. Помірно виражений лівобічний сколіоз. Загальне зниження інтелекту (деменція), виражений гіпомнестичний синдром (фіксаційна гіпомнезія), оптико-акустико-гіпомнестичний синдром, зниження аналітико-синтетичної функції мислення та емоційні розлади у вигляді дратівливості. МРТ 02.09.98: в лівій півкулі мозочка, скорлупі зліва виявлені,

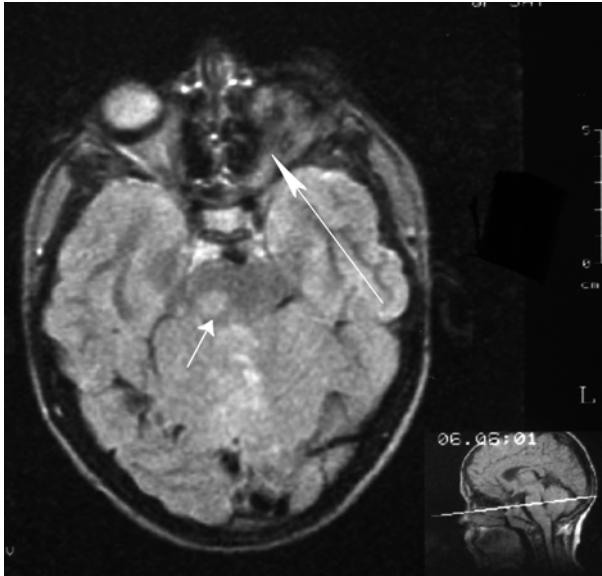


Рис. 4. Стан після видалення гліоми лівого зорового нерва та енуклеації очного яблука (показане довгою стрілкою), гамартома у ділянці правої ніжки мозку (показане короткою стрілкою).

відповідно, одне і два вогнища з високою інтенсивністю. МР-сигнал в T2-режимі розмірами, відповідно, 6,9 мм. і 1,3×0,4 см, в T1-режимі не визначається. В лівій очній ямці об'ємне утворення розмірами 3,8×1,3 см, гіпоінтенсивне в T2wі (гліома зорового нерва). З приводу наявності пухлини та значного зниження зору на ліве око у віці 5 років хворий оперований (10.09.98) — видалена гліома лівого зорового нерва. 29.09.98 у зв'язку з виникненням ендотальміту здійснено енуклеацію очного яблука (рис.4).

Висновок гістологічного дослідження 10.09.99: астроцитома зорового нерва, 29.09.99 — анапластична гліома зорового нерва.

МРТ 17.01.02: в T2wі, РКw у проекції черв'яка мозочка та правої ніжки мозку білатерально в блідих шарах — фокуси підвищення МР-сигналу без мас-ефекту, без перифокальних змін. Окремі вогнища ізоінтенсивні сірій речовині мозку. Гіпокампальні зони гіперінтенсивні в T2wі. Ліве око відсутнє. В лівій очній ямці післяопераційні зміни, утворилася кіста розмірами 3,0×2,6×1,7см. В лівій лобовій частці полюсно-конвексимально - післяопераційні зміни. В м'яких тканинах лобової частки зліва об'ємне утворення діаметром до 2 см, гетерогенно-гіпоінтенсивне в усіх послідовностях. В проекції клітинок луски обох скроневих кісток м'якотканинні гіперінтенсивні в T2wі маси без кістково-деструктивних змін. Праве око і заочний простір без патологічних змін.

Контури правого зорового нерва нечіткі, нерівні, товщина 0,6 см.

Спостереження З. Т. В., 1997 р.народження. Диагноз: НФ1 з шкірними та кістковими проявами.

Дитина перебуває на етапі становлення, розвивається з незначним відставанням. Шкірні прояви у вигляді великої кількості пігментних плям типу "кави з молоком", діаметром переважно понад 3 см, неправильної форми, локалізовані на животі, спині та нижніх кінцівках. Плоскостопість. Підшкірні пухлини не виявлені.

МРТ 17.01.02. В T2wі в обох півкулях мозочка, великого мозку перивентрикулярно та субкортикально, а також в ніжках мозку, блідих шарах білатерально виявлені ізо-гіперінтенсивні відносно сірої речовини ділянки без видимого мас-ефекту та перифокальних змін. Гіпокамп білатерально гіперінтенсивний в T2wі. Правий зоровий нерв, зорове перехрестя та зорові тракти без патологічних змін. Інтраорбітальна порція лівого зорового нерва зтовщена до 0,4 см, контури нерва нерівні (рис. 5).

Таким чином, узагальнюючи виявлені клінічні та томографічні зміни, заключаємо, що шкірні прояви були типовими для НФ1, у вигляді крупних пігментних плям характерного типу "кави з молоком". Більшість пігментних плям були діаметром не менше 3 см. В усіх хворих виявлені психоемоційні розлади за типом слабодухості, дратівливості, помисловості

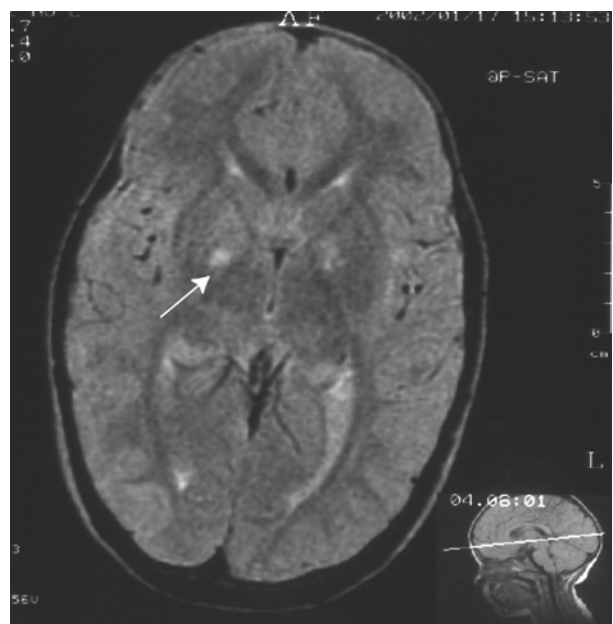


Рис. 5. Двобічні гамартоми у ділянці блідих шарів (показане стрілкою)

та загальне зниження інтелекту. В одного хворого зниження інтелекту сягало рівня деменції. Діти розвиваються з відставанням від однолітків. Порушення кісток також виявлені в усіх 3 пацієнтів. У 2 з них сколіоз, в 1 — плоскостопість. Першими ознаками гліоми зорового нерва були екзофтальм та зниження зору.

Аналіз клінічних проявів сімейної форми НФ1 свідчив про їх однотипність та внутрішньосімейний фенотипічний поліморфізм шкірних, кісткових, очних та нейропсихологічних розладів.

У 3 пацієнтів виявлені наступні КТ та МРТ ознаки: гліома зорових нервів — у 2, припущення про її наявність — в 1, причому в усіх хворих локалізація пухлини не тільки однібочна, а й на одному боці — зліва; симетричні фокальні зміни в білих шарах (гамартоного походження), а також ознаки порушення процесів міграції нейронів. Одним з таких закономірних проявів є наявність гіперінтенсивних вогнищ у хворих з НФ1, що візуалізуються на МРТ головного мозку в Т2 зваженому режимі (за відсутності цих вогнищ при МРТ в Т1-зваженому режимі і на КТ). Ці гіперінтенсивні вогнища, ймовірно, гамартоного походження, клінічне значення яких невідоме [2]; вони названі невідомими яскравими об'єктами (UBCs), їх виявляють у 60% дітей з НФ1 [15]. МРТ повинно бути методом динамічного спостереження за так званою гамартомою, оскільки подібні зміни не верифікуються за даними гістологічних досліджень, і, як вважають деякі автори [12], можуть як зникати з часом, так і (за наявності істинної гамартоми) трансформуватися у гліоми. Необхідно також зазначити, що зміни в базальних ядрах можуть бути ознакою туморозної інфільтрації періаксонально з гліоми зорового нерва. Таким чином, гамартомні вогнища, або невідомі яскраві об'єкти, підлягають ретельному динамічному спостереженню. Отже, особливостями як за характером процесу, так і його локалізацією були наявність гліоми зорового нерва та, можливо, початок її формування у третьої дитини, та наявність гамартоми. Однотипні морфологічні зміни головного мозку є ознакою однотипної сімейної мутації гена НФ1.

У 30–80% хворих гліома зорового нерва є двобічною [9], у наших спостереженнях процес був однібочним.

Щодо тактики лікування, обидва спостереження оптичної гліоми відображають власне два існуючих стратегічних підходи до лікування таких пацієнтів: спостереження та хірур-

гічне втручання. Якщо, у хворого Т.О. розміри пухлини становили 3,8×1,3 см, зважаючи на розлади функції зору, а також швидкі темпи росту пухлини, було здійснене оперативне втручання, у хворого Т. М. операцію не виконували. Як показав подальший перебіг захворювання, така тактика була точною і вірною, а саме: за даними гістологічного дослідження видаленої пухлини у Т. О. виявлена анапластична астроцитома, а під час повторної МРТ в іншого хворого відзначено відсутність росту гліоми зорового нерва (її розміри практично не змінювалися: у 1998 р. — 2,3×1,5 см, у 2002 р. — 2,6×1,5 см), крім того функція зору не погіршувалась. Отже, найбільш точним і виваженим підходом є, насамперед, спостереження, що дає можливість, вивчивши клінічні прояви, особливості перебігу, сімейний фактор, прийняти правильне рішення.

Висновки. 1. Однотипність проявів в усіх трьох дітей (часом навіть у деталях) свідчить про відсутність змін генотипу, однотипність мутації гена НФ1, що спричинила хворобу.

2. В усіх спостереженнях відзначена можлива варіабельна експресивність гена НФ1. Внутрішньосімейна варіабельність стосується морфологічних змін, віку, в якому з'явилися клінічні прояви захворювання, характеру клінічних ознак, поліморфізму і варіабельності поєднання змін шкіри, кісток та очей, ступеня вираженості окремих симптомів та послідовності їх появи.

3. МРТ є методом вибору під час обстеження пацієнтів, у яких припускають наявність НФ1, у зв'язку з високою чутливістю у виявленні патогномічних змін у базальних ядрах, стану процесів міграції нейронів.

4. Сукупність неопластичних змін і ознак порушення міграції нейронів (гетеротопія та гамартоми) підтверджують клінічний діагноз НФ1.

5. Наведені спостереження гліом зорового нерва, відповідне лікування та динамічне спостереження свідчать про доцільність застосування двох підходів до лікування таких хворих — спостереження та оперативного втручання, яке показано за значного погіршення зору та швидкого росту пухлини.

Список літератури

1. *Kuffner P.K., Cohen M.E.* Isolated optic nerve gliomas in children with and without neurofibromatosis // *Neurofibromatosis*.—1988.—N1.—P.201–211.
2. *Es S.V., North K.N., McHugh K., Silva M.K.* MRI findings in children with neurofibromatosis type 1: a prospective study // *Pediatr. Radiol*.—1996.—V.26.—P.478–487.

3. *Gutmann K.H., Collins F.S.* The neurofibromatosis type 1 gene and its protein product, neurofibromin // *Neuron.*—1993.—V.10.—P.335–343.
4. *Huson S.M., Compston K.A., Clark P. et al.* A genetic study of Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales: Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of paternal transmission on severity // *J. Med. Genet.* — 1989. — V.26. — P.704.
5. *Huson S.M., Harper P.S., Compston A.S.* Von Recklinghausen neurofibromatosis: a clinical and population study in south-east Wales // *Brain.*—1988.—V.111,N6.—P.1355–1381.
6. *Listernick R., Charrow J., Greenwald M.J., Esterly N.B.* optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1 // *J. Pediat.* — 1988. — V.114. — P.788 — 792.
7. *Listernick R., Charrow J., Tomita T., Goldman S.* Carboplatin therapy for optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1 // *J. Neurooncol.*—1999.—V.45,N2.—P.185–190.
8. *Mulvihill J.J., Parry K.M., Sherman J.L. et al.* NIH conference. Neurofibromatosis 1 (Recklinghausen disease) and neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neurofibromatosis). An update // *Ann. Intern. Med.*—1990.—V.113.—P.39–52.
9. *Ragge N.K.* Clinical and genetic patterns of neurofibromatosis 1 and 2. // *Brit.J. ophthalmol.* — 1993. — V.77. — P. 662 — 672.
10. *Riccardi V.M.* Von Recklinghausen neurofibromatosis // *New Engl. J. Med.* — 1981. — V.305. — P.1617–1627.
11. *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.
12. *Rubenstein A.E., Korf B.R.* Neurofibromatosis. A handbook for patients, families and health-care professionals. — Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag, 1990.
13. *Stumpf K.A., Alksne J.F., Annegers J.F. et al.* Neurofibromatosis // *Arch. Neurol.*—1988.—V.45.—P.575–578.
14. *Trofatter J.A., McCollin M.M., Rutter J.L. et al.* A novel moesin-, ezrin-, radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumors suppressor // *Cell.*—1993.—V.72.—P.791–800.
15. *Truhan A.P., Filipek P.A.* Magnetic resonance imaging. Its role in the neuroradiologic evaluation of neurofibromatosis, tuberous sclerosis, and Sturge-Weber Syndrome // *Arch. Dermatol.*—1993.—V.129.—P.219–226.

Поражение зрительных нервов при семейной форме нейрофиброматоза 1-го типа в трех поколениях одной семьи

Орлов Ю.А., Квасницкий Н.В.

Под наблюдением в течение 5 лет находится семья, в которой отец и все трое детей болеют нейрофиброматозом 1-го типа (НФ1). Одному больному произведено соответствующее оперативное вмешательство с гистологической верификацией удаленной опухоли. Все больные обследованы в динамике с проведением контрольных визуализирующих исследований. Однотипность патологии у всех троих детей свидетельствует об отсутствии изменений генотипа, однотипности мутации гена НФ1, что обусловило заболевание. У всех больных выявлена переменная экспрессивность гена НФ1. Внутрисемейная переменность касается морфологических изменений, возраста, в котором появились клинические признаки заболевания, характера клинических проявлений, полиморфизма и переменности сочетания изменений кожи, костей и глаз, степени выраженности отдельных симптомов и последовательности их появления. Магниторезонансная томография является методом выбора при обследовании пациентов, у которых предполагают наличие НФ1, в связи с высокой чувствительностью при выявлении патогномичных изменений базальных ядер, состояния процессов миграции нейронов. Совокупность неопластических изменений и признаков нарушения миграции нейронов (гетеротопии, гамартомы базальных ганглиев) подтверждают клинический диагноз НФ 1-го типа. Приведенные два наблюдения оптической глиомы дают основание предлагать два типа тактики лечения таких больных — наблюдение и оперативное вмешательство — при значительном ухудшении зрения, а также быстрого роста опухоли.

Damage of visual nerves at the familial form of neurofibromatosis type 1 in three generations of one family

Orlov Yu.A., Kvasnitskiy M.V.

A family — father and all three his children — with neurofibromatosis type 1 (NF1) were observed. One patient was operated with concomitant morphological research. All patients were examined including neurovisualisation study regularly. Uniformity of disease in all individuals is an evidence of constant genotype, the same gene mutation have caused the disease in all. Variable expressivities of NF1 gene are noticed. It concerns to morphological changes, age of manifestation, clinical signs, combinations of cutaneous, bony and eye lesions, intensity of symptoms and order of appearance. Magnetoresonance imaging is a method of choice to confirm NF1 because of high sensitivity to define typical changes of basal nuclei, neuronal migration. Combination of neoplastic lesions and violated neuronal migration (heterotopias, hamartoma, basal ganglions) confirm NF1 diagnosis. Two cases of optic pathway glioma describes two variants of treatment — observation and surgery, the last one indicated in case fast visual lost or fast tumor growth.

Комментарий

к статье Орлова Ю.А., Квасницкого Н.В. "Поражение зрительных нервов при семейной форме нейрофиброматоза 1-го типа в трех поколениях одной семьи"

Проанализированы клинические проявления семейной формы нейрофиброматоза 1-го типа, выявлены их однотипность и внутрисемейный фенотипический полиморфизм различных нарушений (кожных, костных, глазных, нейropsychологических). Под наблюдением в течение 5 лет находилась семья, в которой нейрофиброматоз выявлен у представителей трех поколений.

На основании совокупности неопластических изменений и признаков миграции нейронов подтвержден клинический диагноз нейрофиброматоза 1-го типа и сделан вывод о возможности двух подходов к тактике лечения таких больных — наблюдения и оперативного вмешательства, которое показано при значительном ухудшении зрения, а также интенсивного роста опухоли.

*Л.В.Задоянный
канд. мед. наук, заведующий лабораторией нейроофтальмологии
Института нейрохирургии им.акад.А.П.Ромоданова АМН Украины*

Комментарий

к статье Орлова Ю.А., Квасницкого Н.В. "Поражение зрительных нервов при семейной форме нейрофиброматоза 1-го типа в трех поколениях одной семьи"

Результаты современных исследований свидетельствуют, что нейрофиброматоз — это системное, генетически обусловленное поражение нервной ткани, которое характеризуется аномалиями ее эмбрионального развития. При этом почти в 50% наблюдений периферического нейрофиброматоза выявляют его семейную форму.

Настоящая работа — убедительное подтверждение этих положений. Длительное динамическое наблюдение за больными из одной семьи позволило установить, что однотипность патологии у всех детей свидетельствует об отсутствии изменений генотипа, однотипности мутации гена. Подчеркнуто особое значение МРТ в установлении диагноза периферического нейрофиброматоза, особенно когда среди клинических признаков заболевания преобладают офтальмологические нарушения, характерные для опухоли зрительного нерва. Только совокупность неопластических и патогномоничных изменений подкорковых узлов, обнаруженных при МРТ исследовании, позволяет подтвердить диагноз периферического нейрофиброматоза, что дает возможность определить оптимальную тактику лечения.

*Р.М.Трош
профессор, доктор мед. наук,
заведующий отделением субтенториальных опухолей
Института нейрохирургии им.акад.А.П.Ромоданова АМН Украины*