

НЕЙРОФИБРОМАТОЗ

Информация
для медицинского
персонала

22¹⁷

НЕЙРОФИБРОМАТОЗ — это группа генетических врожденных заболеваний, в которой принято выделять три типа:

- Нейрофиброматоз 1 типа (НФ1)
- Нейрофиброматоз 2 типа (НФ2)
- Шванноматоз

Это **три независимых** заболевания, вызванных разными генетическими причинами.

Один тип заболевания не может перетекать в другой.

Отличительной чертой нейрофиброматоза является возникновение опухолей (нейрофибромы при 1 типе, шванномы при 2 типе и шванноматозе), которые, как правило, являются доброкачественными и затрагивают периферическую и центральную нервную системы.

Частота возникновения заболевания у мужчин и женщин одинакова.

Заболевание может быть унаследовано от одного из родителей или возникнуть у ребенка спонтанно, родители при этом здоровы (так называемая мутация “de novo”).

Если один из родителей болен, то шанс рождения ребенка с НФ составляет 50% при каждой беременности (аутосомно-доминантный тип наследования).

Нейрофиброматоз **не является противопоказанием** к прививкам, проведению массажа, нахождению ребенка на солнце, ЛФК и т.д. За исключением случаев, когда указанные процедуры противопоказаны при наличии сопутствующего заболевания.

Сам по себе диагноз нейрофиброматоз не является показанием к установлению инвалидности. Однако, ряд симптомов, таких как костные патологии или опухоли ЦНС, могут быть основанием для установления инвалидности.

НЕЙРОФИБРОМАТОЗ 1 ТИПА

Нейрофиброматоз 1 типа (болезнь Реклингхаузена, периферический НФ, НФ1) — одно из самых распространенных генетических заболеваний в мире, которое, по оценкам зарубежных исследователей, встречается примерно у 1 из 2500 — 3000 новорожденных детей.

При НФ1 возникают, как правило, доброкачественные опухоли (нейрофибромы), которые затрагивают периферическую и центральную нервную системы.

НФ1 связан с изменениями в гене NF1, который кодирует белок нейрофибромин.

Нейрофиброматоз 1 типа внесен в список орфанных заболеваний. Код МКБ — Q.85.0

Нейрофиброматоз 1 типа — синдром с полной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью, может приводить к жизнеугрожающим состояниям и требовать частого медицинского вмешательства. Однако большинство пациентов с данным заболеванием живут полноценной жизнью.

Диагноз нейрофиброматоз 1 типа может быть поставлен при наличии сочетания **двух и более** симптомов:

- **Шесть и более** пятен цвета «кофе с молоком» («café au lait, CAL»)* больше 5 мм у детей и 15 мм у взрослых;
- Наличие **двух и более** обычных нейрофибром, либо **одной** плексиформной нейрофибромы;
- Гиперпигментация в подмышечной и/или паховой области;
- Узелки Лиша (пигментированные гамартомы радужки);
- Значительные костные аномалии, такие как ложный сустав, дисплазия крыльев клиновидной кости, сколиоз и тд.;
- Глиома зрительного пути;
- Наличие НФ1 типа у одного из родителей;
- Патогенный генетический вариант в гене NF1.

* Если наличие пятен цвета «кофе с молоком» или мелких пигментных пятен в подмышечных и паховых областях является единственным подходящим критерием, то диагноз нейрофиброматоз 1 типа наиболее вероятен. Тем не менее, в исключительных случаях эти признаки могут свидетельствовать о другом диагнозе (например, синдром Легаса).

НФ1 – синдром с широким спектром клинических проявлений, которые могут значительно отличаться у разных людей с НФ1 и даже среди членов одной семьи.

Указанные признаки могут встречаться в любом сочетании, но ни один из них в отдельности не является достаточным для диагностики НФ1. Также отсутствие какого-либо из признаков (например, пятен цвета «кофе с молоком», которые присутствуют примерно у 99% больных НФ1) не препятствует постановке диагноза.

Как правило, первыми признаками НФ1 у детей являются пятна цвета «кофе с молоком», которые указывают на возможность наличия заболевания у ребенка. Другие проявления синдрома могут возникать с возрастом. Например, симптомы, имеющие кожные проявления, чаще всего проявляются при рождении, в младенческом возрасте или до достижения ребенком возраста 10 лет. Примерно в 10-15 лет характерным становится появление нейрофибром, образование которых может проходить внутри тела и затрагивать деятельность различных органов.

В случаях, когда клиническая картина не совсем ясна, установить диагноз поможет генетический анализ.

Также при нейрофиброматозе 1 типа у пациентов встречаются: эпилептические приступы, опухоли центральной нервной системы (ЦНС), вишневые ангиомы (пятна Кэмпбелла де Моргана), ксантогранулемы, низкорослость, раннее половое созревание и другие более редкие проявления, не являющиеся диагностическими, но требующими внимания.

Симптомы НФ1:

Пятна цвета “кофе с молоком” и гиперпигментация

Плоские пятна светло-коричневого цвета встречаются почти у 90% пациентов с нейрофиброматозом 1 типа. Они безопасны и не несут вреда здоровью.

Данный симптом является самым ранним и часто единственным в раннем детском возрасте признаком нейрофиброматоза.

Появление гиперпигментации в подмышечной и/или паховой области, пятен кофейного цвета, как правило, не представляют опасности для здоровья, хотя могут стать причиной психологического дискомфорта.

Кожные/подкожные нейрофибромы

Нейрофибромы также один из самых распространенных признаков нейрофиброматоза 1 типа, они могут быть кожными (на поверхности кожи) или подкожными (под кожей).

Большинство из них не несут серьезного вреда здоровью пациента, но могут вызывать существенный дискомфорт, боль и зуд. Количество нейрофибром неодинаково у разных пациентов и может варьироваться от нескольких штук до сотен и даже тысяч. Кожные фибромы при нейрофиброматозе 1 типа являются доброкачественными.

Кожные и подкожные нейрофибромы иногда удаляются по предписанию врача, если из-за них пациент испытывает болезненные ощущения или серьезный дискомфорт.

Пятна цвета “кофе с молоком”



Кожные/подкожные нейрофибромы



Плексиформные нейрофибромы

Плексиформная нейрофиброма (ПН) — это особый тип нейрофибром при нейрофиброматозе 1 типа, представляет собой удлиненное диффузное образование, которое, как правило, локализуется в местах прохождения нервов, под кожей или во внутренних органах, также может свисать над поверхностью кожи, образуя своеобразные узлы.

Зачастую наличие этой опухоли провоцирует разрастание и обвисание кожи с пигментацией, чаще на теле и реже — на лице.



В отличие от кожных нейрофибром плексиформные нейрофибромы часто обнаруживаются в детстве и считаются врожденным состоянием, могут возникать в любой части тела, включая голову и шею, глазницы, конечности, грудную клетку, брюшную полость и таз. С точки зрения строения, плексиформная нейрофиброма представляет собой, как правило, доброкачественную опухоль, состоящую из клеток различного типа: нейронных аксонов, шванновских клеток, фибробластов, тучных клеток (мастоцитов), макрофагов, периневральных клеток и внеклеточной матрицы типа коллагена.

Наличие плексиформных нейрофибром может вызвать не только дефекты косметического плана (например, гипертрофию кожи или гиперпигментацию), но и сдавливание внутренних органов тела и сосудов в результате разрастания, что может нарушить их нормальное функционирование, также может протекать бессимптомно.

Рост плексиформных нейрофибром может продолжаться на протяжении всей жизни человека, хотя многие ученые отмечают, что вероятность появления крупных разрастающихся образований у поверхности кожи наиболее высока именно в первые годы жизни.

Наличие нейрофибромы может сопровождаться болезненными ощущениями. А постоянная боль в области плексиформной нейрофибромы может указывать на злокачественное состояние опухоли (малигнизация происходит примерно в 10% случаев).

Пациент должен наблюдаться мультидисциплинарной командой специалистов, включая хирурга, онколога, офтальмолога, ортопеда и тд. Диагностика ПН осуществляется посредством МРТ или КТ с внутривенным КУ (контрастным усилением), УЗИ в некоторых случаях также может быть информативным. Если отмечается быстрый рост образования, появление клинических симптомов или настораживающая рентгенологическая картина, то может быть показана биопсия образования.

В ноябре 2021 года в РФ был зарегистрирован первый в мире препарат, одобренный для лечения симптоматических неоперабельных плексиформных нейрофибром у детей. Данный препарат ребенок может получить бесплатно через благотворительный фонд "Круг добра".

Костные патологии

Сколиоз встречается при нейрофиброматозе 1 типа примерно у 12-20% пациентов. В большинстве случаев он протекает в легкой форме и проявляется в подростковом возрасте.

В более тяжелых случаях он появляется в раннем детстве и требует тщательного наблюдения у специалистов, хорошо знакомых с заболеванием, так как в некоторых случаях сколиоз может прогрессировать буквально за несколько месяцев и требовать оперативного вмешательства.

Примерно у 5% пациентов с НФ1 встречается ложный сустав большеберцовой кости. Кроме того, могут встречаться случаи деформации грудной клетки.

Глиома зрительного пути

Примерно у 15-20% пациентов с НФ1 встречается глиома зрительного пути. Обычно она возникает в возрасте до 6 лет. При НФ1 глиома зрительного пути не всегда проявляется в симптомах и требует лечения, однако в некоторых случаях она может серьезно повлиять на зрение и требовать срочного вмешательства.

Узелки Лиша

Узелки Лиша представляют собой доброкачественные тканевые структуры типа гамартомы, присутствуют у большинства взрослых пациентов с НФ1.

Фокальные области гиперинтенсивности (FASI)

Обнаруживаются у примерно 80 % пациентов с НФ1 и представляют собой области гиперинтенсивного МР-сигнала на T2ВИ и FLAIR, расположенные в базальных ядрах, таламусе, стволе мозга, мозжечке и субкортикальном белом веществе. Морфологически представляют собой участки миелинопатии *tc* с увеличением вакуолей. На сегодняшний день нет научных данных, которые бы доказывали какое-либо влияние наличия очагов на здоровье или когнитивные способности ребенка с НФ1.

Другие симптомы при нейрофиброматозе 1 типа

Пациенты с НФ1 могут быть ниже среднего роста. Этот симптом, однако, никак не сказывается на здоровье пациента. В некоторых случаях может быть проведено лечение гормональной терапией. Также у определенного процента детей может быть раннее или позднее половое созревание.

Также люди с НФ1 могут страдать гипертонией, поэтому пациенты должны следить за своим давлением.

Интеллект у пациентов с НФ1 обычно находится в пределах нормы, однако детям может потребоваться дополнительная помощь в школе. Трудности с обучением возникают примерно у 50% детей с НФ1.

Кроме того у детей с НФ1 достаточно часто встречаются СДВГ и признаки РАС, задержка речевого развития.

Наблюдение пациента с нейрофиброматозом 1 типа:

Регулярное наблюдение у специалистов позволяет пациентам с НФ1 жить полноценной жизнью. Тем не менее, в рамках данного синдрома могут возникать жизнеугрожающие состояния, в связи с чем пациентам с НФ1 рекомендовано наблюдение не только у педиатра/терапевта, но и в составе мультидисциплинарной команды специалистов. Могут потребоваться обращения к следующим специалистам:

- генетик (диагностика болезни, планирование беременности);
- невролог (неврологические симптомы, наличие опухолей);
- ортопед (сколиоз, внутривerteбальная патология, ложный сустав большеберцовой кости);
- офтальмолог (наличие узелков Лиша, глиомы зрительного пути);
- дерматолог (пятна цвета «кофе с молоком», кожные, подкожные и плексиформные нейрофибромы);
- кардиолог;
- психолог, дефектолог, логопед (задержка психического, моторного, речевого развития, трудности с обучением, признаки расстройств аутистического спектра и/или синдрома дефицита внимания и гиперактивности);
- педиатр (профилактика, лечение и реабилитация);
- онколог (при наличии опухолей);
- эндокринолог (раннее половое созревание, низкорослость, другие эндокринологические проблемы).

Наблюдение пациента с НФ1 включает:

- **Ежегодный врачебный осмотр**, включающий сбор анамнеза и физикальное обследование (включая дерматологический осмотр и неврологическое обследование), который позволяет выявитьстораживающие признаки: любая быстрорастущая нежная нейрофиброма, периферическая нейропатия с потерей чувствительности или двигательных функций, нарастание болевых ощущений (особенно, если они будят ребенка ночью) или изменение их характера.
- **Регулярное офтальмологическое обследование**
Такое наблюдение особенно важно проводить у детей

с возраста 12-18 месяцев в связи с риском развития глиомы зрительного пути. Базовая оценка остроты зрения (при должной подготовке офтальмолога возможна с возраста 12-18 месяцев), цветового зрения и полей зрения должна проводиться с того возраста, когда ребенок способен пройти тестирование, понимая и выполняя просьбы врача. Оценка на предмет риска ЮММЛ при НФ1 должна проводиться у детей с ювенильными ксантогранулемами.

- **В связи с отсутствием консенсуса мирового научного сообщества относительно целесообразности проведения ежегодной магнитно-резонансной томографии (МРТ)** головного мозга, вопрос о частоте проведения данного исследования должен обсуждаться индивидуально в каждом конкретном случае с лечащим врачом, с учетом клинических проявлений и жалоб пациента.

Нет препарата или терапии, позволяющих вылечить заболевание полностью: в настоящее время возможно только симптоматическое лечение проявлений НФ1, которые влияют на качество жизни и угрожают здоровью.

К методам терапии относятся:

- Хирургическое лечение (строго по показаниям)
- Медикаментозное лечение
- Физиотерапия
- Психологическая поддержка
- Терапия боли

В России уже сегодня существуют медицинские центры, которые проводят необходимые ежегодные комплексные обследования для детей с нейрофиброматозом 1 типа в рамках ОМС. Такие центры есть в Москве, Санкт-Петербурге, Екатеринбурге, Краснодаре, Томске и тд.

Более подробную информацию о данных центрах можно найти на сайте nf2217.ru или позвонив по номеру +7 925 698-07-98

Кроме того, ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д.Рогачева и ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России предоставляют врачам возможность получения телемедицинских консультаций.

НЕЙРОФИБРОМАТОЗ 2 ТИПА

Нейрофиброматоз 2 типа (НФ2) – редкое генетическое заболевание аутосомно-доминантного типа, которое встречается примерно у 1 из 25 000 новорожденных (в разных источниках можно встретить разные данные: они могут зависеть от страны, а также периода, когда проводились исследования).

Молекулярно-генетические исследования выявили принципиальные отличия в патогенезе НФ1 и НФ2, которые представляют собой разные заболевания и требуют дифференцированного клинического подхода. Возникающие при НФ2 опухоли являются доброкачественными, но биологически более агрессивными, чем при нейрофиброматозе 1 типа.

Развитие заболевания связано с повреждением гена NF2, который локализуется на длинном плече 22 хромосомы и кодирует синтез белка мерлина.

При НФ2 происходит развитие опухолей на восьмом черепно-мозговом нерве и вестибулярных нервах, что зачастую вызывает давление на слуховые нервы и приводит к потере слуха. Также примерно в подростковом возрасте появляются: звон в ушах, онемение лица, головокружение, нарушение баланса тела, хронические головные боли. При наличии опухолей спинного мозга возможно онемение других частей тела.

У людей с НФ2 могут также развиваться другие типы доброкачественных опухолей головного или спинного мозга, а также ранняя катаракта. У некоторых пациентов с НФ2 встречаются менингиомы и эпендимомы – доброкачественные опухоли, растущие из клеток мозговых оболочек.

Редко, но у пациентов с НФ2 могут встречаться пятна цвета “кофе с молоком” и кожные нейрофибромы.

Осенью 2022 года международными специалистами было принято решение изменить название этого заболевания. Новое название, которое скоро можно будет встретить - NF2 related schwannomatosis - НФ2 ассоциированный шванноматоз.

ШВАННОМАТОЗ

Шванноматоз — это редкое генетическое заболевание, которое было выявлено не так давно, характеризуется образованием множественных шванном, но несоответствующих критериям нейрофиброматоза 2 типа.

Шванноматоз связан с мутацией гена SMARCB1 или LZTR1 на 22 хромосоме. Вызывает развитие доброкачественных опухолей — шванном — обычно на спинном мозге и периферических нервах.

Симптомы шванноматоза обычно возникают в возрасте от 30 до 60 лет, хотя они могут возникнуть в любом возрасте. Основным клиническим проявлением шванноматоза является развитие шванном, отличительных опухолей, которые растут на периферических нервах.

Наиболее распространенным признаком является хроническая боль. Считается, что это вызвано, по крайней мере, частично шванномами, которые разрастаясь давят на нервы. Боль, которую испытывают люди, не всегда пропорциональна размеру имеющихся опухолей, а ее интенсивность и частота значительно варьируются среди пациентов.

У многих пациентов со шванноматозом боль является единственным симптомом заболевания, и по этой причине шванноматоз часто трудно диагностировать.

Самое важное отличие от нейрофиброматоза 2 типа заключается в том, что у пациентов со шванноматозом обычно не развиваются опухоли на вестибулярном нерве, которые вызывают потерю слуха у людей с НФ2 (за исключением некоторых описанных в литературе случаев).

Кроме того, другие типы опухолей, которые могут возникнуть у людей с НФ2 (включая менингиомы, эпендимомы и астроцитомы), не встречаются у тех, кто болен шванноматозом, за редким исключением. Особенности НФ1, такие как проблемы с обучением и пятна цвета “кофе с молоком”, также не присутствуют у людей со шванноматозом.

Генетический анализ на нейрофиброматоз

Если клинические проявления у пациента соответствуют критериям диагностики нейрофиброматоза, то генетический анализ генов NF1 и NF2 не является обязательным.

В случае, если клиническая картина не совсем ясна, данное исследование поможет установить или уточнить диагноз.

Генетический анализ также необходим для выяснения характера происхождения мутации (унаследована или возникла “de novo”), обследования других членов семьи и проведения пренатальной/преимплантационной диагностики.

Однако подтверждение мутации в гене NF1 при нейрофиброматозе 1 типа является обязательным для получения пациентом некоторых таргетных препаратов. Например, для детей с симптоматической неоперабельной плексиформной нейрофибромой наличие генетического анализа является обязательным условием для получения необходимого препарата за счет средств фонда "Круг добра".

Варианты сдачи пациентом бесплатного генетического анализа:

ФГБНУ им. академика Н.П.Бочкова проводит бесплатную диагностику пациентов с симптомами нейрофиброматозом 1 и 2 типа. Для сдачи крови необходимо посетить бесплатную консультацию с генетиком ФГБНУ им. академика Н.П.Бочкова (направление от врача не требуется, пациент может записаться на прием самостоятельно), на которой врач по наличию симптомов НФ принимает решение о проведении бесплатного анализа пациенту. В рамках данной программы пациенту могут быть назначены:

- Поиск точковых мутаций в генах NF1 и NF2 методом высокопроизводительного параллельного секвенирования (NGS)
- Поиск протяженных делеций в гене NF1
- Поиск протяженных делеций в гене NF2
- Подтверждение обнаруженной методом NGS точковой мутации методом секвенирования по Сенгеру (платно).

ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России проводит медико-диагностическое консультирование и реализацию протоколов наблюдения детей с синдромами предрасположенности к опухолевым заболеваниям.

Программа ООО "МедКоннект" при поддержке компании АстраЗенека. В рамках данной программы ФГБНУ им. академика Н.П. Бочкова проводит бесплатную диагностику для пациентов с нейрофиброматозом 1 типа и подтвержденной плексиформной нейрофибромой (возможна дистанционная сдача крови из региона проживания через любого врача пациента; инструкция доступна на сайте nf2217.ru). Участие врачей и пациентов в программе бесплатное.

22/17

Межрегиональная общественная организация содействия помощи пациентам с нейрофиброматозом «22/17» это некоммерческая организация, созданная родителями ребенка с нейрофиброматозом. Это единственная в России организация, которая оказывает системную поддержку людям со всеми тремя типами нейрофиброматоза.

В рамках деятельности «22/17»:

- осуществляет информационную и образовательную поддержку пациентов с нейрофиброматозом по различным аспектам заболевания,
- участвует в становлении профессиональной медицинской помощи пациентам с нейрофиброматозом,
- содействует налаживанию эффективного взаимодействия между медицинским сообществом, исследователями и пациентами,
- принимает меры к тому, чтобы все пациенты с нейрофиброматозом могли своевременно получать квалифицированную медицинскую помощь и вести полноценный образ жизни, несмотря на наличие генетической поломки.

Если Вам или Вашему пациенту необходима помощь в поиске врача, хорошо знакомого с нейрофиброматозом, медицинского центра, проводящего комплексные обследования детям с НФ, юридическая поддержка пациента в получении инвалидности или необходимых препаратов, Вы всегда можете обратиться к нам и мы с удовольствием вам поможем.

Больше информации о заболевании и список медицинских учреждений, оказывающих помощь пациентам с нейрофиброматозом, можно найти на сайте nf2217.ru

Связаться с нами:

info@nf2217.ru

8-925-698-07-98

ВАЖНО ЗНАТЬ!

Каждый случай заболевания нейрофиброматозом строго индивидуален.

Ранняя диагностика и вмешательство увеличивают шансы на своевременное выявление симптомов болезни и их лечение.

Согласно данным зарубежных исследователей, сам по себе нейрофиброматоз не является противопоказанием к прививкам, проведению массажа, нахождению ребенка на солнце, ЛФК, за исключением случаев, когда указанные процедуры являются противопоказанием при наличии сопутствующего состояния.

Также сам по себе диагноз нейрофиброматоз не является показанием к установлению инвалидности, поскольку проявление признаков может быть совсем незаметным и не влиять на качество жизни пациента. Однако ряд симптомов, таких как костные аномалии или опухоли ЦНС, могут быть причиной установления инвалидности пациента.

Отсутствие симптомов у пациента не отменяет необходимости периодических обследований и проведения профилактических мероприятий.

Нейрофиброматоз 1 типа может приводить к жизнеугрожающим состояниям и требовать частого медицинского вмешательства.

Однако большинство пациентов с данным заболеванием живут полноценной жизнью.

Буклет подготовлен Межрегиональной общественной организацией содействия помощи пациентам с нейрофиброматозом “22/17”

