

Р.Н. Мустафин, М.А. Бермишева, Э.К. Хуснутдинова

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА 1 ТИПА В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

УДК 616-036.22; 616/618; 61:575

Изучена распространенность нейрофиброматоза 1 типа на территории Республики Башкортостан (РБ), в среднем составляющая 4,7 на 100 тыс. чел. Заболевание встречается во всех этнических группах с неравномерным распределением в различных районах РБ, незначительно преобладает среди женщин в соотношении 1,2:1. Отмечается значительная клиническая вариабельность. В 55,0% заболевание представлено единственным случаем в семье.

Ключевые слова: НФ1 – нейрофиброматоз 1 типа, ген NF1, нейрофибромин, распространенность.

The aim of the present investigation is to study Neurofibromatosis type 1 prevalence in Republic of Bashkortostan. The disease is distributed irregularly through various districts of the Republic, on average, NF1 occurrence in Bashkortostan is 4,7 cases per 100 000 inhabitants. The disease was revealed in all ethnic groups of the studied population. In women the disease was slightly more frequent than in men (1,2:1). This study shows the variability of the NF1 phenotype. In 55,0% of NF1 cases only one person in the family tends to suffer from the disease.

Keywords: NF1 – Neurofibromatosis type 1, NF1 gene, neurofibromin, prevalence.

Введение

Нейрофиброматоз 1 типа или болезнь Реклингхаузена – аутосомно-доминантное заболевание с прогрессирующим течением, характеризующееся развитием доброкачественных новообразований из тканей нейроэктодермального происхождения. Основной чертой заболевания является рост множественных опухолей оболочек нервов, называемых нейрофибромами. Другие проявления включают пигментные изменения на коже, скелетные аномалии и трудности в обучении [4].

Доброкачественные опухоли вызывают у больного психологический дистресс; у 15% больных появляются плеksiформные нейрофибромы, спаивающиеся с окружающими тканями, вызывая серьезные функциональные повреждения и даже смерть [7]. Больные НФ1 имеют также повышенный риск развития серьезных осложнений, таких как злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (MPNSTs) (1 – 2% больных) [7], опухоли центральной нервной системы (включая глиомы зрительных нервов) (2%), глиомы центральной нервной системы (до 15%) [4] и миелоидной лейкемии [11]. Озлокачествление – наиболее распространенная причина смерти при НФ1 [7].

Распространенность НФ1, согласно большинству популяционных исследований, варьирует от 1/2000 до 1/5000 населения, что соответствует распространенности от 20 до 50 на 100 тыс.

чел. Заболевание встречается во всех расах и этнических группах и равномерно поражает оба пола [2,7].

Тип наследования НФ1 – аутосомно-доминантный со 100% пенетрантностью у взрослых. Ген NF1 картирован на хромосоме 17q11.2 [2], имеет размер около 280 kb, состоит из 60 экзонов [7]. В базе данных Консорциума Генетического Анализа НФ1 в настоящее время зафиксировано более 240 мутаций NF1 [3] (<http://www.nf.org/nf1gene/>).

Продукт гена NF1 – белок нейрофибромин является негативным регулятором p21(Ras)-опосредованной сигнальной трансдукции и клеточной трансформации [8]. При повреждении гена на одной из хромосом 50% синтезируемого нейрофибромина становится дефектным и наблюдается смещение равновесия роста клеток в сторону пролиферации [1].

Материалы и методы

В работе использованы данные о больных с установленным диагнозом НФ1, состоящих на диспансерном учете в Медико-генетической консультации Республиканского Перинатального Центра Республики Башкортостан (РБ).

Для оптимизации алгоритма обследования пациентов с НФ1 нами была разработана формализованная карта на основании диагностических критериев, принятых в нашей стране и за рубежом [6, 9].

Карта территориальной распространенности НФ1 в РБ построена с использованием пакета программ ArcView GIS v. 3.0 (<http://www.esri.com>) (рисунок).

Математическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ Quantitative Skills (office@quantitativeskills.com) с использованием критерия χ^2 .

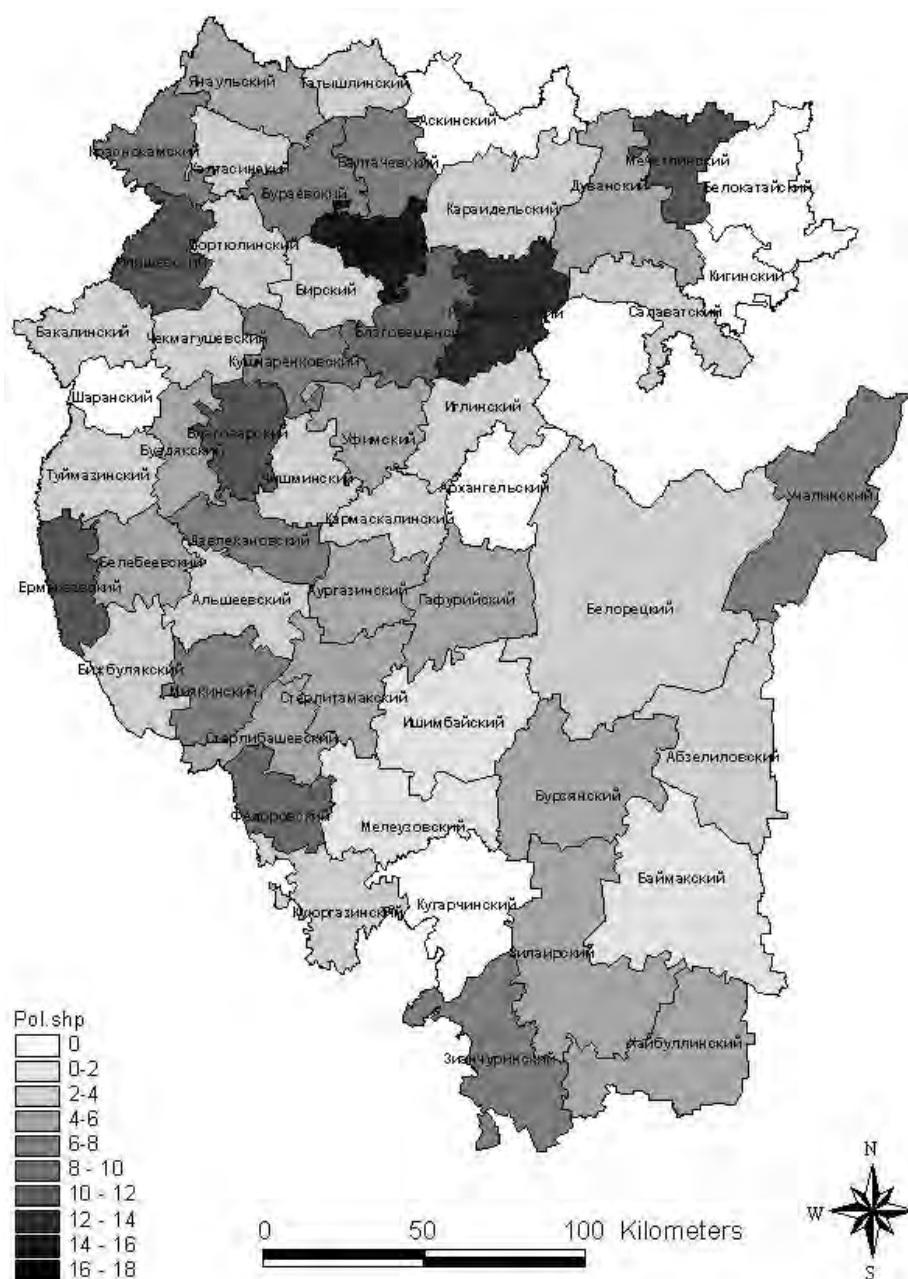
Результаты и обсуждение

В Республике Башкортостан с населением 4050989 чел. (<http://www.bashinfo.ru>) в МГК Республиканского Перинатального Центра, по данным на февраль 2009 г., состоят на учете 238 больных с НФ1 из 192 семей.

Распространенность заболевания в РБ составила в среднем 4,7 на 100 тыс. чел. Полученные цифры ниже данных мировой статистики, согласно которым распространенность НФ1 составляет от 20 до 50 на 100 тыс. чел. [7]. Данный факт можно объяснить тем, что не все больные с НФ1 попадают на прием в Медико-генетическую консультацию РБ, особенно если заболевание протекает в стертой и легкой форме, то есть ограничивается только пигментными пятнами или пигментными пятнами с единичными нейрофибромами. Высокий процент выявления возможен при обследовании мужчин призывного возраста. Например, при обследовании 374440 чел. мужского пола в возрасте 17 лет в Израиле как части оценки к военной годности, распространенность НФ1 составила 1/960 (104 на 100000 населения) [7].

Отмечается неравномерное распределение НФ1 на территории РБ (рисунок). Заболевание зарегистрировано в 38 административных районах из 54 и в 18 городах из 21. Анализ данных свидетельствует о широком разбросе значения распространенности НФ1 – от 2,3 до 14,8 на 100 тыс. чел. Минимальные показатели распространенности – менее 3 на 100 тыс. чел. выявлены в г. Ишимбай, Абзелиловском и Баймакском районах. Наивысшие показатели – более 13 на 100 тыс. чел. – зарегистрированы в Мишкинском и Нуримановском районах – что ближе к данным о распространенности НФ1 в большинстве исследований популяций, хотя и значительно ниже (от 20 до 50 на 100 тыс. чел. [7]).

МУСТАФИН Рустам Наилевич – аспирант Института биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, e-mail: ruji79@mail.ru; **БЕРМИШЕВА Марина Алексеевна** – к.б.н., с.н.с. Института биохимии и генетики УНЦ РАН, e-mail: Marina_berm@mail.ru; **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камильевна** – д.б.н., проф., зав. отделом геномики Института биохимии и генетики УНЦ РАН, e-mail: ekkh@anrb.ru.



Распространенность НФ1 на территории Республики Башкортостан

В целом, 117 семей (61%) из РБ являются жителями городов и 75 (39%) – сельскими жителями. При численности городского населения в РБ 2626,3 тыс. чел. (64,2%) и сельского соответственно 1446 тыс. чел. (35,8%) доля больных среди жителей городов Республики по отношению к доле больных среди сельских жителей не достигает статистически значимой разницы ($X^2=0,9$; $df=1$; $p=0,34$).

Распределение больных по полу выглядит следующим образом: 107 мужчин (45%) и 131 женщина (55%); соотношение составляет 1:1,2. При численности мужского и женского населения 1915,4 тыс. чел. (46,8%) и 2176,9 тыс. чел. (53,2%) соответственно в РБ

различия в распределении заболевания по полу не достигает статистически значимой разницы ($X^2=0,26$; $df=1$; $p=0,6$).

По этническому составу больные с нейрофиброматозом 1 типа распределяются следующим образом: татары – 31,9%, русские – 20,7, башкиры – 14,8, марийцы – 6, чуваша – 3, немцы – 1,5, мордва – 1,5, белорусы – 0,7, украинцы – 0,7%. 19% больных нейрофиброматозом 1 типа составили метисы от межнациональных браков.

Выяснение семейного анамнеза с последующим уточнением клинических признаков и составлением родословных проводилось во всех 192 семьях. На основании этих данных для 45%

семей определена наследственная форма заболевания, в 55% случаях диагноз установлен только у одного члена семьи.

При анализе клинических особенностей больных с НФ1 оценивались возраст пациентов при манифестации заболевания, первые его симптомы, характеристика клинической картины по основным и дополнительным признакам.

Первыми симптомами заболевания у всех больных являлись пигментные нарушения на коже в виде множественных, разбросанных по всему телу пятен различного диаметра и формы цвета кофе с молоком – 97,3% больных (231 чел.), и в виде единичных крупных пятен – 2,7% больных (7 чел.). Пигментные пятна на коже у 65,6% больных выявлены уже при рождении, у 9,4% – от 1 месяца до 1 года; у 17% – в возрасте от 1 года до 10 лет; у 4,7% – от 10 до 20 лет; у 3,3% – после 20 лет. Пигментные пятна как единственный признак болезни за время наблюдения (в сочетании с семейным анамнезом) наблюдался у 28 (11,8%) больных. Для всех пациентов характерно увеличение размера и количества пигментных пятен с возрастом.

Нейрофибромы выявлены у 138 пациентов (58%). У большинства больных (236 чел.) первые нейрофибромы обнаруживались позже пигментных пятен. У 48 (34,7%) больных с нейрофибромами первые опухоли появились в первом десятилетии жизни; у 60 (43,5%) – на втором; у 15 (10,9%) – на третьем; у 15 (10,9%) – в возрасте 30 лет и старше. Диффузно распределенные нейрофибромы определены у 79 пациентов (57,2%); из них как подкожные, так и кожные опухоли выявлены у 33 чел. (23,9%); только подкожные – у 41 чел. (29,7%); только кожные формы – у 5 чел. (3,6%). Очаговое расположение нейрофибром наблюдалось у 59 пациентов (42,8%); из них как кожное, так и подкожное расположение узлов определено у 2 чел. (1,5%); только подкожные формы – у 48 (34,8%); только кожные – у 9 (6,5%).

Отмечены определенные особенности развития осложнений НФ1 в РБ (таблица).

Задержка физического развития и низкий рост отмечены у 27 чел. (11,3%). Задержка психо-речевого и умственного развития отмечена у 30 больных (12,6%). Аномалии развития черепа выявлены у 55 обследованных (23,1%); наиболее часто встречающейся патологией явилась деформация

Типы и частота встречаемости осложнений НФ1 у больных в РБ

Осложнения	Кол-во больных, %
Умственная недостаточность	30 (12,6)
Задержка роста	27 (11,3)
Скелетные и другие аномалии развития тела	78 (32,8)
Аномалии развития черепа	55 (23,1)
Эпилепсия	10 (4,2)
Опухоли ЦНС	10 (4,2)
Глиомы зрительных нервов	7 (2,9)
Гидроцефалия	7 (2,9)
Плексиформные нейрофибромы	4 (1,7)
Кисты головного мозга	3 (1,3)
Выраженная задержка полового развития	2 (0,8)

ушных раковин – 21 чел. (8,8%), далее, по частоте встречаемости – широкая деформированная (запавшая) переносица – 19 (8%), глазной гипертелоризм – 18 чел. (7,6%), голубые склеры – 18 (7,6%); гидроцефалическая форма черепа – 16 (6,7%), антимонголоидный разрез глаз – 11 (4,6%), эпикант – 11 (4,6%), неправильный рост зубов – 9 (3,8%), полуптоз – 7 (2,9%), высокое узкое небо – 6 (2,5%), расходящийся/сходящийся стробизм – 4 (1,7%), гипоплазия зубной эмали и буфтальм – 3 чел. (1,3%). Выраженная задержка полового развития отмечена у 2 больных мужского пола (0,8%).

Скелетные и другие аномалии развития тела выявлены у 78 чел. (32,8%). Из них наиболее распространенным осложнением является сколиоз – 54 (22,7%). Деформация грудной клетки – 22. (9,2%), усиление грудного кифоза – 16 (6,7%), деформация голеней – 9 (3,8%), синдактилия – 6 (2,5%), короткая шея – 5. (2,1%), клинодактилия – 3 (1,3%), ложный сустав костей голеней – 3 (1,3%), экскавация стоп – 3 (1,3%), симметричное укорочение конечностей – 2 (0,8%), другие (вальгусная деформация локтевых суставов, дисплазия бедра, поперечная ладонная складка)

– по 1 чел. (0,4%).

Кроме нейрофибром у 1 больного (0,4%) отмечены множественные гемангиомы, диффузно расположенные по всему телу; у 1 чел. (0,4%) – очаговые мезенхимомы.

Эпилепсия развилась у 10 больных (4,2%). Выраженная мышечная гипотония выявлена у 7 больных (2,9%). Гидроцефалия развилась у 7 чел. (2,9%). У 2 больных (0,8%) диагностирована атрофия зрительного нерва.

Опухоли головного мозга выявлены у 9 больных (3,8%); из них у 4 – глиомы мозжечка, у 4 – супраселлярная краниофарингеома, у 1 – опухоль основания черепа. У одного больного НФ1 с супраселлярной краниофарингеомой выявлена также опухоль гипофиза. Опухоль спинного мозга (глиома) выявлена у 1 больного (0,4%). Кисты головного мозга определены у 3 чел. (1,3%). Глиомы зрительных нервов обнаружены у 7 (2,9%), плексиформные нейрофибромы – у 4 больных (1,7%).

Данная работа направлена на дальнейшее молекулярно-генетическое исследование НФ1, которое в Республике Башкортостан не проводилось.

Выводы

1. Появление нейрофибром к 20 годам у 78,2% исследованных больных говорит о ранней манифестации заболевания в Республике Башкортостан.

2. Высокий процент больных со скелетными аномалиями – 32,8% и аномалиями черепа – 23,1% говорит о сложном патогенезе заболевания с вовлечением большинства систем и тканей организма.

3. Высокий процент пациентов с опухолями центральной нервной системы – 4,2% и отсутствие данных о злокачественных новообразованиях периферической нервной системы говорят о необходимости тщательного обследования всех больных НФ1 с использованием современных методов исследования, таких как магнитно-ре-

зонансная томография.

4. Учитывая зафиксированную более низкую распространенность нейрофиброматоза 1 типа в отношении ожидаемой (по данным мировой статистики) в РБ необходимо обратить внимание врачей на актуальность проблемы и необходимость своевременного диагностирования симптомов у больных с направлением их в Медико-генетическую консультацию. В связи с отсутствием радикальных методов лечения НФ1, сложностью и долговременностью молекулярной диагностики заболевания имеет смысл разработка более простых и быстрых методов диагностики для ранней пренатальной

Литература

профилактики.

1. A novel bipartite phospholipid-binding module in the neurofibromatosis type 1 protein //EMBO reports. – 2006 – V. 7. № 2. – P.174-179.
2. An epidemiological, clinical and genetic survey of Neurofibromatosis type 1 in children under sixteen years of age //Ulster Med. J. – 2008 – V.77 (3). – P.160-163.
3. Functional analysis of splicing mutations in exon 7 of NF1 gene. //BMC Medical Genetics. – 2007 – 8:4.
4. Korf B.R. Malignancy in Neurofibromatosis Type 1//Oncologist. – 2000 – 5 – P.477-485.
5. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1 //J. Med. Genet. – 2002 – V.39 – P.311-314.
6. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis: conference STATEment //Arch. Neurol. – 1988 – V.45 – P.575-578.
7. Rasmussen S.A., Friedman J.M.. NF1 Gene and Neurofibromatosis 1 //American Journal of Epidemiology. – 2000 – V.151. №1. – P.33-40.
8. Seizinger B.R. NF1: a prevalent cause of tumorigenesis in human cancers? //Nature Genet. 1993 - V.3 - P.97-99.
9. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2 //JAMA. - 1997 – V.278 – P.51-57.
10. The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP// Cell. - 1990. V.62 - P.599-608.
11. The neurofibromin GAP-related domain rescues endothelial but not neural crest development in NF1-/- mice //The Journal of Clinical Investigation. – 2006 - V.116. №9 – P.2378-2384.