DOI 10.34883/Pl.2021.9.3.024
УДК 616.833-006.38.03-073.75-053.2

Руцкая Е.А.^{1,2}, Маслова Д.А.³, Сивак А.Ю.¹

¹ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

³ Университетская клиника Мотол, Прага, Чехия

Rutskaia E.^{1,2}, Maslava D.³, Sivak A.¹

¹ Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

³ Motol University Hospital, Prague, Czech Republic

Лучевая диагностика нейрофиброматоза 1-го типа у детей в онкологии

Radiological Imaging of Neurofibromatosis Type 1
in Pediatric Oncology

Резюме

Представлены и проанализированы в сопоставлении с литературными данными результаты визуализирующих методов диагностики, в частности магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволившие установить различные опухолевые поражения у 85 пациентов, направленных с подозрением на онкозаболевание и выявленным при обследовании в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПЦДОГи) нейрофиброматозом 1-го типа за период с 2010 по 2020 г.

Ключевые слова: нейрофиброматоз 1-го типа, опухоли, лучевая диагностика, МРТ.

Abstract

The results of imaging investigations, particularly MRI, that allowed to identify different tumors and a diagnosis of neurofibromatosis type I in the group of 85 patients, referred to a Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology during the period of 2010-2020 for a suspected oncological disease, are presented and analyzed comparing to the current literature.

Keywords: neurofibromatosis type I, tumors, imaging radiological diagnostics, MRI.

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1), или болезнь Ф.Д. фон Реклинг-хаузена, описанная им в 1882 г., является наиболее распространенным представителем большой группы наследственных заболеваний – фактоматозов, характеризующихся поражением структур нейроэктодермального происхождения: центральной нервной системы (ЦНС), кожи и подкожно-жировой клетчатки (ПЖК), глаз, наряду с вовлечением органов грудной клетки (ОГК), брюшной полости (ОБП), малого таза (МТ) и скелета [1].

НФ1 рассматривается как наследственный опухолевый синдром [2, 3]. НФ1 является первым среди опухолевых заболеваний с доказанным генетическим происхождением [4], относящимся к RASопатиям (RASopathy) [5]. В 50% случаев НФ1 наследуется по аутосомно-доминантному типу с клиническими проявлениями на 1-м году жизни, а в 50% связан со спонтанными мутациями гена NF1 на 17-й хромосоме (локус гена 17q11.2), ответственного за формирование нейрофибрина и блокировку роста опухолей. Эти генные мутации являются самыми частыми из известных для человека. Генетическое тестирование позволяет диагностировать НФ1 в 95% случаев. Однако у большинства пациентов этот диагноз подтверждается на основании клинических признаков, которые проявляются в 97% случаев к 8 годам жизни [6]. Заболеваемость НФ1 составляет 1:3000 новорожденных. По данным генетической лаборатории РНПЦ «Мать и дитя» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, за период с 2010 по 2020 г. в Беларуси было зарегистрировано 170 детей с диагнозом НФ1. За этот же 10-летний период мы наблюдали 85 пациентов в возрасте 1–18 лет (мальчики/девочки: 44/41), поступивших в стационар РНПЦДОГи в связи с выявлением различных опухолей и с диагностированным у них НФ1.

Мультисистемные клинические проявления НФ1 индивидуальны, вариабельны по сочетанию и выраженности симптомов, непредсказуемости течения и прогнозу. Клинический диагноз основывается на выявлении 2 или более из 7 следующих признаков (диагностические критерии НФ1, ВОЗ, 1992) [1]:

- ≥ 6 пятен на коже цвета кофе с молоком, появившихся в течение 1 года;
- ≥ 2 нейрофибром или 1 плексиформная нейрофиброма;
- глиома зрительного нерва;
- гиперпигментация подмышечных или паховых областей;
- дисплазия клиновидной кости, истончение кортикального слоя трубчатых костей;
- ≥ 2 гамартром на радужной оболочке глаз (узелки Лиша);
- диагноз НФ1 или наличие вышеуказанных критериев у родственников 1-й линии.

Среди клинических проявлений заболевания чаще всего встречаются доброкачественные опухоли – гамартомы радужной оболочки – в 95% и низкоккачественные (grade 1) пилоцитарные астроцитомы (ПАЦ) – примерно в 20% случаев [3]. В нашем наблюдении в связи со специализированным профилем РНПЦДОГи частота выявления этих опухолей отличалась: гамартомы на радужке были выявлены только в 2 случаях (2,4%), в то время как ПАЦ – у 42 пациентов (48,5%).

Частота злокачественных опухолей при НФ1 различается и составляет 3–15% [2]. При этом могут встречаться: феохромоцитома, опухоль Вильмса, ангиомиолипома почки, рабдомиосаркома, карциноиды, лейомиосаркома, лейкоз. У детей с данными злокачественными опухолями в РНПЦДОГи диагноз НФ1 установлен не был. Только в 2,3% случаев у детей с диагнозом НФ1 были выявлены ганглиоглиома головного мозга (grade 2) и злокачественная опухоль оболочки периферических нервов (по 1 случаю соответственно).

Известно, что риск малигнизации повышается с возрастом, при этом вероятность развития злокачественной опухоли, ассоциированной с НФ1, превышает таковую в популяции в сотни раз, например в отношении миелолейкоза в 500 раз [1].

У детей, направленных с подозрением на онкозаболевание и установленным у них в РНПЦДОГИ диагнозом НФ1, клиническая картина заболевания проявлялась следующими признаками: снижением зрения – 35 детей (41,2%), неврологической симптоматикой (гемиплегия, эпилепсия, судороги, болевой синдром, нарушение чувствительности и др.) – 30 пациентов (35,3%), снижением когнитивной способности к обучению – 22 случая (25%), подкожными образованиями – 21 человек (24,7%), сколиозом – 8 (9%), пигментными пятнами кофе с молоком на коже – 66 пациентов (75%). При этом жалоб на пятна пациенты не предъявляли, у всех детей они были выявлены только при осмотре онкологом. Пигментные пятна на коже считаются патогномоничными только для НФ1, хотя встречаются при 100 других наследственных синдромах [3]. Наследственный анамнез (наличие заболевания у родственников 1-й линии) был установлен только у 10 пациентов (11,8%).

НФ1 – одно из наиболее часто встречаемых наследственных заболеваний с широким спектром визуальных проявлений поражения ЦНС, при этом выявляются:

- очаги патологической интенсивности (Focal abnormal signal intensity – FASI) в глубоком белом веществе, таламусе, базальных ганглиях (бледном шаре), ножках мозжечка при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (ГМ). Определяется повышенный МРТ-сигнал в T2, T2-darkfl-взвешенных изображениях (ВИ) (рис. 2D), изоинтенсивный в T1-ВИ, без изменения диффузионных (DWI/ADC), перфузионных (ASL) и спектроскопических (MRS) характеристик. FASI считаются самым частым (86%) нейровизуальным признаком НФ1 и обусловлены вакуолизацией миелина без воспалительной реакции в окружающей ткани и без выраженной дисмиелинизации [7]. Сложен дифференциальный диагноз с незавершенной миелинизацией в раннем возрасте, которая обычно завершается к 1-му году жизни и носит более диффузный равномерный характер. Локализация FASI в таламусах достоверно коррелирует с когнитивными нарушениями при данном заболевании. Характерна медленная регрессия FASI к 20 годам жизни. Увеличение размера или количества очагов поражений у пациентов с НФ1 старше 10 лет должно настораживать в отношении неопроцесса [8]. В нашей группе пациентов с НФ1 FASI выявлялись у 12 (20%) из 60 пациентов, которым выполнялось МРТ ГМ;
- глиома зрительного нерва и хиазмы, которая гистологически является ПАЦ. Клинически она проявляется снижением зрения, вплоть до его потери, редко экзофтальмом и встречается при НФ1 в 30–60% случаев. На МРТ определяется разной степени выраженности и формы (плавное, веретенообразное или узловатое) утолщение зрительного нерва, имеющего изоинтенсивный в T1-ВИ сигнал, неинтенсивное накопление контрастного вещества (КВ) оболочкой нерва, а также высокий МР-сигнал в T2-ВИ при наличии кистозного компонента. Дифференциальный диагноз проводится с другими причинами

утолщения зрительного нерва: менингиомой, лимфомой, метастазами, ретинобластомой и др. [9]. Среди 85 пациентов РНПЦДОГИ глиома зрительного нерва была выявлена у 27 детей (32%) (рис. 1);

- ПАЦ ГМ – самая частая опухоль головного мозга у детей (15%), которая у пациентов с НФ1 диагностируется чаще в 20% случаев. При этом наиболее частой локализацией является мозжечок, зрительный тракт, пластинка четверохолмия ствола ГМ [8]. На МРТ опухоль чаще всего (до 70%) кистозно-солидного строения с «ярким» солидным компонентом в T2, T2-darcsf-ВИ, интенсивным контрастированием солидного компонента (95%) и стенки кисты (50%) в T1-ВИ. В 20% случаев в опухоли визуализируются кальцинаты [10, 11]. В РНПЦДОГИ ПАЦ (исключая глиому зрительного нерва) была диагностирована в ГМ у 42 пациентов (48%) с НФ1, среди которых опухоль локализовалась: по ходу зрительного тракта – у 27 детей (65%), в других отделах полушарий ГМ – у 10 человек (23%) (рис. 2), в пластинке четверохолмия (текतालая глиома) – в 3 случаях (6%), в мозжечке – у 2 пациентов (5%);
- ПАЦ спинного мозга (СМ), также ассоциированная с НФ1, при этом составляет 60% случаев всех интрамедуллярных опухолей у детей. В нашем наблюдении выявлена только 1 ПАЦ СМ (1%). На МРТ обычно определяется локальное веретенообразное расширение СМ кистозного характера по типу синингомиелии: на T1-ВИ – изо- или гипоинтенсивны, на T2-ВИ – гиперинтенсивны, без выраженного накопления КВ на T1-ВИ в отличие от ПАЦ ГМ. У пациентов с радикальным удалением опухоли отмечают 20-летнюю выживаемость до 80% [10, 11].

Наряду с поражением ЦНС вовлечение структур нейроэктодермы проявляется периферическими нейрофибромами, которые в РНПЦДОГИ выявлялись у 21 пациента (25%) в коже и ПЖК, а также по ходу корешков СМ у 10 человек (11%) в грудной клетке, забрюшинном пространстве, МТ, конечностях. Эти узловые образования чаще всего носят

Рис. 1. Глиома левого зрительного нерва на КТ (А), глиома обоих зрительных нервов на МРТ (В)

Fig. 1. Optic nerve glioma on CT (A), glioma of both optic nerves on MRI (B)

A

D

B

E

C

F

Рис. 2. МРТ ГМ: кистозная опухоль левой теменной доли с прорастанием в левый боковой желудочек (А, В, С). Состояние после тотального удаления пилоцитарной астроцитомы (Е, F). FSI в мозжечке у того же пациента (D)

Fig. 2. MRI of the brain: Cystic tumor of the left parietal lobe with growth into the left lateral ventricle (A, B, C). State after the total removal of the pilocytic astrocytoma (E, F). FSI in the cerebellum in the same patient (D)

множественный характер. Для их визуализации применялись методики ультразвуковой диагностики (УЗИ) ПЖК, ОБП, МТ, а также компьютерной томографии (КТ) и МРТОГК, ОБП, СМ и позвоночника. На МРТ-изображениях нейрофибромы имели изо- или гипоинтенсивный сигнал на T1-ВИ с невыраженным накоплением КВ, гиперинтенсивный – на T2-ВИ. При выполнении диффузионной МРТ всего тела (у 5 пациентов с НФ1) нам удалось дифференцировать множественные нейрофибромы от лимфоузлов путем сравнения изображений с разными b-факторами (90 и 800): на низком b-факторе (90) визуализируются как нейрофибромы, так и лимфоузлы (рис. 3А), в то время как на высоком b-факторе (800) – только лимфоузлы (рис. 3В).

Злокачественная опухоль оболочки периферических нервов (ЗООПН) (прежнее название – нейрофибросаркома) встречается редко, составляя до 10% случаев среди всех мягкотканых сарком и до 10% среди пациентов с НФ1, при этом около 50% случаев возникает на фоне существующих доброкачественных нейрофибром [3]. Мы наблюдали одного пациента (1,2%) со вторичной ЗООПН с местным прогрессированием и метастазами в легкие через 2 года после субтотального удаления плексиформной нейрофибромы плечевого сплетения и средостения (рис. 4А, 4В).

При паравертебральном расположении нейрофибром (рис. 4А) с вовлечением корешков СМ у 20% пациентов с НФ1 развивается сколиоз. Среди пациентов в нашем наблюдении сколиоз был выявлен

Рис. 3. Диффузионная МРТ всего тела: b-фактор=90 (А), b-фактор=800 (В)

Fig. 3. Diffusion-weighted MRI of the whole body: b-value=90 (A), b-value=800 (B)

Рис. 4. КТОГК: плексиформная нейрофиброма плечевого сплетения и паравертебральная нейрофиброма заднего средостения (А). Местное прогрессирование вторичной ЗООПН у этого пациента (В, С), метастазы в легкие (D)

Fig. 4. ChestCT: plexiform neurofibroma of the brachial plexus and paravertebral neurofibroma of the posterior mediastinum (A). Local progression of the secondary malignant peripheral nerve sheath tumor in the same patient (B, C), metastasis in the lungs (D)

у 8 человек (9%). Реже встречаются другие дисплазии позвоночника, ребер, трубчатых костей [12].

Опухоли, выявляемые при НФ1, чаще имеют доброкачественный характер и обычно стабильны, без значимой отрицательной динамики в течение нескольких лет. Прогнозы весьма вариабельны, зависят от локализации, сочетания поражений, возможности радикального удаления опухоли. В зависимости от индивидуальных проявлений болезни применяются различные комбинации симптоматической и хирургической терапии. Радикальное удаление опухолей улучшает прогноз [13].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для улучшения диагностики, определения тактики лечения, а также выработки стандартного алгоритма динамического наблюдения пациентов с НФ1 необходим междисциплинарный подход с участием педиатров, неврологов, лучевых диагностов, окулистов, ортопедов, нейрохирургов, дерматологов. Следует отметить важность информированности семьи и генетического тестирования беременных.

Методы визуальной диагностики (МРТ ГМ, МРТ СМ, УЗИПЖК, ОБП, МТ, КТОГК) решают основную задачу наблюдения пациентов с НФ1 – выявление, контроль роста и озлокачествления опухолей с целью улучшения прогноза и качества жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Williams V.C., Lucas J., Babcock M.A. (2009) Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics*, vol. 123 (1), pp. 124–133.
2. Gupta N., Banerjee A., Haas-Kogan D. (2010) *Pediatric CNS Tumors*. Springer Verlag. ISBN 3540879765
3. Ruggieri M. (2007) *Neurocutaneous Disorders, Phakomatoses & Hamartoneoplastic Syndromes*. Springer Verlag. ISBN 3211213961
4. Ponder B. (1990) Neurofibromatosis gene cloned. *Nature*, vol. 346, pp. 703–704.
5. Rauen K.A. (2013) The RASopathies. *Annual review of genomics and human genetics*, vol. 14, pp. 355–369.
6. Lu-Emerson C., Plotkin S.R. (2009) The Neurofibromatoses. Part 1: NF1. *Rev Neurol Dis.*, vol. 6 (2), pp. 47–53.
7. Petrak B., Lisy J., Kraus J. (2008) Focal areas of high-signal intensity on brain T2-weighted magnetic resonance imaging scans are significant for the diagnosis of neurofibromatosis von Recklinghausen Type 1. *Pediatrics*, vol. 121 (2), p. 147.
8. Anne G. Osborn, Gary Hedlund Karen, Salzman L. (2017) *Osborn's Brain*. 2nd Edition. Elsevier, 1300 p.
9. Salzman M.S. (2018) *Neuro-ophthalmologic assessment and investigations in children and adults with cerebellar diseases. Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, vol. 154.
10. Rayahi J., Zapotocky M. (2018) Pediatric Brain Tumor Genetics: What Radiologists Need to Know. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.*, 38 (7), pp. 2102–2122.
11. Koeller K.K., Rushing E.J. (2004) From the archives of the AFIP: pilocytic astrocytoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.*, vol. 24 (6), pp. 1693–1708.
12. Ross J.S., Moore K.R. (2015) *Diagnostic Imaging: Spine*. Elsevier: Health Sciences. ISBN 0323400604
13. Borofsky S., Levy L.M. (2013) Neurofibromatosis: Types 1 and 2. *American Journal of Neuroradiology*, vol. 34 (12), p. 2250.

Подана/Submitted: 12.10.2021

Принята/Accepted: 18.10.2021

Контакты/Contacts: druglova@mail.ru