

Р.Н. Мустафин

ФГБУЗ «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия

КЛИНИЧЕСКИЕ МАСКИ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА 1-ГО ТИПА

R.N. Mustafin

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Clinical Masks of Neurofibromatosis Type 1

Резюме

Нейрофиброматоз 1-го типа является самым распространенным аутосомно-доминантным опухолевым синдромом, встречающимся с частотой 1 на 3000 населения. Особенностью клинических проявлений болезни является постепенное появление признаков и выраженный клинический полиморфизм от стертых и атипичных форм до тяжелых классических проявлений. В данном обзоре рассмотрены заболевания, симптомы которых значительно схожи с нейрофиброматозом 1-го типа, в связи с чем важным методом для дифференциальной диагностики является молекулярная диагностика болезни. Поскольку 10% случаев заболевания обусловлены крупными делециями локуса 17q11.2, помимо секвенирования гена *NF1* необходимо проведение зависимой от лигирования мультиплексной амплификации зонда. В большинстве случаев начальными проявлениями нейрофиброматоза 1-го типа являются множественные пигментные пятна, которые на протяжении многих лет могут быть единственными внешними признаками болезни. В связи с этим могут быть ошибочно установлены диагнозы, для которых характерны данные пигментные изменения: синдромы Блума, LEOPARD, Карнея, Костелло, Коудена, Легиуса, Ниймеген, Нунан, Пейтца-Егерса, Сильвера-Рассела, кардио-фацио-кожный синдром. Обнаружение подкожных нейрофибром может стать основанием для неверной диагностики схожих по клинике синдромов Легиуса и множественной эндокринной неоплазии. Кроме того, множественные липомы являются специфическими проявлениями липоматозов Маделунга или Деркума, семейного ангиолипоматоза, этиология которых считается неизвестной. Сделано предположение, что эти заболевания являются атипичными формами нейрофиброматоза 1-го типа, поскольку ряд авторов описали идентификацию мутаций в гене *NF1* у пациентов со множественным липоматозом. Поэтому важное значение имеет широкое внедрение в клиническую практику возможности молекулярно-генетической идентификации болезни для выявления случаев нейрофиброматоза 1-го типа, не соответствующих принятым NIH (National Institute of Health) критериям диагностики. Наиболее перспективно создание панели с исследованием всех генов, мутации в которых могут вызывать схожие с нейрофиброматозом 1-го типа проявления. Ранняя диагностика заболевания необходима для своевременного начала лечения и предотвращения тяжелых проявлений, поскольку в клиническую практику внедряются эффективные методы противоопухолевой терапии, такие как ингибиторы митоген-активируемой киназы.

Ключевые слова: ген *NF1*, дифференциальная диагностика, липоматоз, мутации, нейрофиброматоз 1-го типа, секвенирование

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 25.08.2021 г.

Принята к публикации 24.12.2021 г.

Для цитирования: Мустафин Р.Н. КЛИНИЧЕСКИЕ МАСКИ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА 1-ГО ТИПА. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(2): 93-103. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-93-103

Abstract

Neurofibromatosis type 1 is the most common autosomal dominant tumor syndrome. The prevalence of the disease is 1 in 3000 people. Neurofibromatosis type 1 is characterized by the gradual appearance of signs of the disease and pronounced clinical polymorphism from erased and atypical forms to severe classical manifestations. The review is devoted to the consideration of diseases, the manifestations of which are significantly similar to neurofibromatosis type 1, and therefore, molecular diagnosis of the disease is an important method for differential diagnosis. To make a diagnosis of neurofibromatosis type 1, it is necessary to find mutations in the *NF1* gene using sequencing. In 10% of cases, neurofibromatosis type 1 is caused by large deletions of the 17q11.2 locus, therefore, multiplex ligation-dependent probe amplification is also necessary. Typically, the initial manifestations of neurofibromatosis type 1 are multiple café-au-lait spots, which may be the only external signs of the disease for many years. Therefore, patients with neurofibromatosis type 1 may be mistakenly diagnosed with diseases for which these pigmentary changes are characteristic: Bloom, LEOPARD, Carney,

*Контакты: Рустам Наилевич Мустафин, e-mail: ruji79@mail.ru

*Contacts: Rustam N. Mustafin, e-mail: ruji79@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>

Costello, Cowden, Legius, Nijmegen, Noonan, Peitz-Jägers, Silver-Russell, cardio-facio-cutaneous syndromes. The detection of subcutaneous tumors can become the basis for an incorrect diagnosis of the clinically similar Legius syndrome and multiple endocrine neoplasia. In addition, multiple lipomas are specific manifestations of Madelung or Dercum lipomatosis, familial angiolipomatosis, the etiology of which is considered unknown. Therefore, I assume that these diseases are atypical forms of neurofibromatosis type 1, since a number of authors have described the identification of mutations in *NF1* gene in patients with multiple lipomatosis. Therefore, it is important to widely introduce into clinical practice the possibility of molecular genetic identification of the disease in order to identify cases of neurofibromatosis type 1 that do not meet the diagnostic criteria adopted by the NIH. It is promising to create a panel for the study of all genes, mutations in which can cause manifestations similar to neurofibromatosis. Early diagnosis of the disease is necessary for timely initiation of treatment and prevention of severe manifestations, since effective methods of antitumor therapy of neurofibromatosis type 1, such as inhibitors of mitogen-activated kinase, are being introduced into clinical practice.

Key words: *NF1 gene, differential diagnosis, lipomatosis, mutations, neurofibromatosis type 1, sequencing*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 25.08.2021

Accepted for publication on 24.12.2021

For citation: Mustafin R.N. Clinical Masks of Neurofibromatosis Type 1. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(2): 93-103. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-93-103

АМФ — аденозинмонофосфат, НФ1 — нейрофиброматоз 1-го типа, CALM — café-au-lait macules, FDA — Food and Drug Administration, FML — familial multiple lipomatosis, GAP — GTP-ase activating protein, GNAS — Guanine Nucleotide binding protein, Alpha Stimulating activity polypeptide, GRD — GAP-Related Domain, FANCA — Fanconi anemia complementation group, LEOPARD — Lentigines, Electrocardiographic conduction abnormalities, Ocular hypertelorism, Pulmonic stenosis, Abnormal genitalia, Retardation of growth, Deafness, MEK — Mitogen-activated protein Kinase, MLPA — Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, MPNST — malignant peripheral nerve sheath tumor, mTOR — mammalian Target Of Rapamycin, NAHR — Non-allelic homologous recombination, NBN — Nijmegen breakage syndrome, NIH — National Institute of Health, RAF — Rapidly Accelerated Fibrosarcoma, rAAV — recombinant Adeno-Associated Virus

Введение

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) является самым распространенным наследственным опухолевым синдромом с аутосомно-доминантным типом наследования. В мире средняя частота встречаемости НФ1 составляет 1 на 3000 населения [1]. Причина НФ1 — герминативные гетерозиготные мутации в гене *NF1*, который локализован на 17q11.2, состоит из 280 000 п.н. и 57 экзонов. Зрелая мРНК гена имеет длину 11 000 п.н. и транслируется в онкосупрессорный белок нейрофибромин [2]. Для гена *NF1* характерна повышенная мутабельность, поэтому 50% случаев НФ1 являются спорадическими вследствие мутаций «de novo» в половых клетках родителей [3].

Нейрофибромин регулирует путь RAS-циклической АМФ (циклический аденозинмонофосфат), MAPK/ERK киназный каскад, аденилатциклазу и сборку цитоскелета. Основным доменом белка является GRD (GAP (GTP-ase activating protein) related domain), который переводит ГТФ-связанные онкогены RAS в ГДФ-связанные (инактивированные) формы [4]. Патогенез НФ1 обусловлен влиянием дефицита нейрофибромин (вследствие мутаций *NF1*) на гиперактивацию онкогенов RAS, которые усиливают сигналинг AKT (RAC-alpha serine/threonine-protein kinase)/mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) и RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma)/MEK (mitogen-activated protein kinase). В результате повышается риск развития опухолей [2].

НФ1 характеризуется полной пенетрантностью к возрасту 5 лет [5], когда развиваются специфические признаки болезни. К ним относятся пятна цвета кофе

с молоком (café-au-lait macules — CALM), веснушчатость, узелки Лиша, нейрофибромы, глиомы зрительных нервов и специфические скелетные аномалии (дисплазия крыла клиновидной кости, истончение кортикального слоя костей, врожденный псевдоартроз). Клинически диагноз НФ1 подтверждается при обнаружении двух из этих признаков или одного признака и наличия кровных родственников первой степени родства с НФ1. Данные критерии установлены Национальными институтами здоровья (National Institutes of Health — NIH) [1].

Особенностью НФ1 является появление новых симптомов с возрастом, а также выраженная вариабельность клинических проявлений даже у пациентов с идентичной мутацией и у членов одной семьи [1, 2, 6, 7], за исключением монозиготных близнецов, проявления НФ1 у которых совпадают даже по развитию злокачественных новообразований [8]. CALM выявляют у 98% пациентов НФ1 [9], специфические кожные или подкожные нейрофибромы — у 95%, плеksiформные нейрофибромы — у 50% [10], спинальные нейрофибромы — у 35%, глиомы зрительных нервов — у 18% [9]. Для пациентов НФ1 характерен высокий риск злокачественных новообразований (ЗН), особенно агрессивного их типа — MPNST (malignant peripheral nerve sheath tumor), которые развиваются у 13% пациентов, наиболее часто перерождаясь из плеksiформных нейрофибром [11]. Более того, соматические мутации в гене *NF1* у людей, не страдающих НФ1, в среднем в 10% случаев вызывают развитие спорадических ЗН, отличающихся резистентностью к стандартной фармакотерапии [4].

Дифференциальная диагностика пигментных пятен при нейрофиброматозе 1-го типа

CALM выявляются у 3% здоровых новорожденных [12]. Так как средняя частота встречаемости НФ1 составляет 0,033% [1], в большинстве случаев CALM не связаны с герминативной мутацией в гене *NF1*, что может стать причиной ошибочной постановки диагноза НФ1 у детей. Существует ряд сходных с НФ1 по клинике заболеваний, для которых CALM являются характерным симптомом или могут развиваться у части пациентов. В связи с необходимостью дифференциальной диагностики, прежде всего необходимо рассмотреть наследственные опухолевые синдромы с подобными проявлениями. Клинические признаки НФ1 сходны с нейрофиброматозом 2-го типа, при котором также развиваются CALM, но меньших размеров и количества (рисунок 1). Болезнь обусловлена мутациями в гене *NF2* (кодирует белок шванномин и расположен на 22q12.2) [13]. При синдроме Легиуса (НФ1-подобном синдроме), клинические признаки также очень схожи с НФ1: развиваются множественные CALM или веснушчатость, макроцефалия, дизморфизм лица, когнитивные и поведенческие расстройства. Причина заболевания — мутации в гене *SPRED1*, состоящем из 7 экзонов и локализованном на 15q3.2. Продукт гена (подобно нейрофибромину) служит негативным регулятором сигнальных путей RAS-MAPK [14].

Помимо НФ1 и нейрофиброматоза 2-го типа, множественные CALM описаны при других RASопатиях: синдроме Нунан (мутации в гене тирозиновой фосфатазы *PTPN11*, локализация 12q24.3), синдроме Костелло (мутации в онкогене *HRAS*, локализованном на 11p15.5), кардио-фацио-кожном синдроме (мутации в генах *BRAF* (кодирует онкоген BRAF, локус 7q34), *MAP2K1* (локус 15q22.31, кодирует митоген-активируемую протеинкиназу), *MAP2K2* (локус 19p13.3),

KRAS (локус 12p12.1, кодирует онкоген KRAS) [12]. KRAСопатиям относится синдром LEOPARD (Lentiginos, Electrocardiographic conduction abnormalities, Ocular hypertelorism, Pulmonic stenosis, Abnormal genitalia, Retardation of growth, Deafness), когда множественные лентиги (коричневые пятна) на лице (рисунок 2) обусловлены мутациями в гене *PTPN11* (protein-tyrosine phosphatase non-receptor 11). Более чем у 65% пациентов с синдромом LEOPARD выявляются мажорные миссенс-мутации в гене *PTPN11* — Tyr272Cys и Thr468Met. Подобно НФ1, при синдроме LEOPARD также определяются скелетные аномалии, нейробластомы и гемобластозы [15].

CALM и чувствительная к солнцу сыпь на лице типа «бабочки» характерны для опухолевого синдрома Блума, причина которого — мутации в гене *BLM* (локус 15q26.1), продукт которого обладает геликазной активностью [16]. Множественные CALM выявляются и при других наследственных опухолевых синдромах: анемии Фанкони (поражен ген *FANCA* (Fanconi anemia complementation group, локус 16q24.3), синдромах Ниймеген (ген *NBN* (Nijmegen breakage syndrome, 8q21.3)) [17], Линча (гены *MSH2* (mutS homolog 2, 2p21); *MSH6*, *MLH1*, *PMS2*) [18], Коудена (ген *PTEN*, 10q23.31) [19], Пейтца-Егерса (ген *STK11* — кодирует онкосупрессорную серин-треониновую киназу 11, локус 19p13.3) [16], Горлина-Гольца (ген *PTCH1*, 9q22.32) [20]. CALM выявляются также в 84% случаев атаксии-телеангиэктазии (синдром Луи-Бар), причиной которой служат мутации в гене *ATM* (локализация 11q22.3), кодирующем серин-треониновую протеинкиназу [21]. При туберозном склерозе, помимо характерных пятен депигментации на коже, обнаруживаются также CALM [20]. Туберозный склероз обусловлен мутациями в онкосупрессорных генах *TSC1* (локализация 9q34) или *TSC2* (16p13.3), встречается с частотой 1:6000 населения [22].

Множественные CALM являются характерными проявлениями синдрома Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева (обусловлен мутацией в гене *GNAS* (Guanine

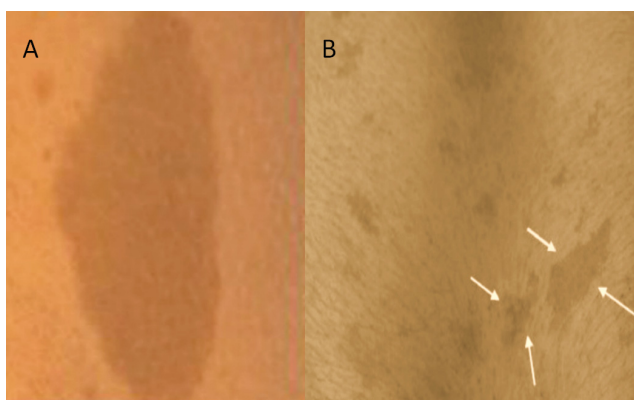


Рисунок 1. Сравнительная характеристика пигментных пятен при НФ1 (А) и нейрофиброматозе 2 типа (В) [13]

Figure 1. Comparative characteristics of café-au-lait spots in neurofibromatosis type 1 (A) and neurofibromatosis type 2 (B) [13]



Рисунок 2. Характерные коричневые пигментные пятна на лице при синдроме LEOPARD [15]

Figure 2. Typical brown pigmented spots on the face in LEOPARD syndrome [15]

Nucleotide binding protein, Alpha Stimulating activity polypeptide, локализация 20q13.32) [12]), Сильвера-Рассела (причина — гиперметилование гена *H19* (11p15.5, онкосупрессорная длинная некодирующая РНК) [23], синдрома Карнея (ген *PRKAR1A* — protein kinase cAMP-dependent type 1 regulatory subunit, 17q24.2) [20]. Описан семейный случай развития множественных CALM вследствие герминативной мутации в гене *MAP2K2*, кодирующем митоген-активируемую протеинкиназу, вовлеченную в регуляторные пути нейрофибромина [24]. Мутации в гене *MAP2K2* характерны для синдрома Костелло [12]. Однако в описанном авторами случае CALM являлись единственным проявлением болезни [24]. CALM могут определяться также при синдроме Марфана (ген фибриллина-1 — *FBN1*, 15q21), болезнях Гоше (ген глюкозилцерамидазы бета, *GBA*, 1q22) и Хантера (ген идуронатсульфатазы, *IDS*, Xq28) [16]. Поскольку у любых индивидов с описанными выше болезнями не исключено образование спорадических кожных или подкожных опухолей, которые могут быть ошибочно приняты за нейрофибромы и стать причиной постановки диагноза НФ1, необходимо проводить дифференциальную диагностику, основанную на молекулярно-генетической идентификации герминативной мутации в ДНК, выделенной из лейкоцитов крови.

Дифференциальная диагностика опухолей при нейрофиброматозе 1-го типа

Сходные не только по внешнему виду, но и по патогенезу с НФ1 опухоли развиваются при нейрофиброматозе 2-го типа. Они могут быть представлены в виде НФ1-подобных кожных нейрофибром, узловатых шванном из периферических нервов и специфических бляшек (неровных, отграниченных от окружающей кожи, пигментированных образований (рисунок 3)). Характерным отличием нейрофиброматоза 2-го типа от НФ1 является развитие шванном слуховых нервов [25]. При туберозном склерозе ангиофибромы кожи лица (множество красноватых папул в области подбородка, щек, носа и носогубных складок), фибромы десен, подногтевые фибромы и шагреневые бляшки на коже также могут быть ошибочно приняты за проявления НФ1 [26]. При синдроме Карнея, помимо CALM, характерными являются пигментные опухоли на коже, которые могут напоминать пигментированные нейрофибромы [20]. При синдроме Легиуса развиваются

множественные липомы, которые похожи на подкожные нейрофибромы [14].

Формы НФ1 с подкожными нейрофибромами могут напоминать клинику различных липоматозов, в зависимости от локализации поражения. При болезни Маделунга липомы типично расположены на нижних частях тела, ногах и шее (проксимальная форма), области бедер, кистей и коленных суставов (дистальная форма), предплечьях, нижних частях тела, бедрах и голених (центральная форма) [27]. Подобно НФ1, при болезни Маделунга также могут развиваться полинейропатия [28, 29] и когнитивные нарушения [30]. Множественные болезненные подкожные липомы характерны также для болезни Деркума, которая была описана еще в 1892 году и имеет аутосомно-доминантный тип наследования, подобно НФ1. Болезнь подразделяют на диффузный, генерализованный узловый, локализованный узловый и околосуставной типы [31].

Помимо болезни Деркума, ряд авторов описывают семейный ангиолипоматоз с аутосомно-доминантным типом наследования без точной идентификации генетических причин болезни. Предполагается, что в их основе лежит НФ1 [32, 33]. Можно предположить, что болезни Маделунга и Деркума также являются атипичными формами НФ1. Об этом свидетельствуют данные о роли мастоцитов в развитии ангиолипом при болезни Деркума [34] и семейном ангиолипоматозе [35], поскольку в развитии нейрофибром также важное значение имеют тучные клетки [36].

Причинами множественных липом могут быть и другие наследственные опухолевые синдромы. Семейный множественный липоматоз (FML — familial multiple lipomatosis), встречающийся с частотой 1:50000 населения [37], может быть обусловлен атипичной наследственной ретинобластомой. Описана родословная, в которой мутация сайта сплайсинга в гене *RB1* (кодирует онкосупрессорный белок RB, locus 13q14.2) сопровождалась развитием множества липом с неполной пенетрантностью в отношении ретинобластомы [38]. FML выявляется также при множественной эндокринной неоплазии с потерей гетерозиготности гена *MEN1* (locus 11q13.1, кодирует онкосупрессорный белок менин) в некоторых опухолях [39]. В недавней публикации описан случай генетически подтвержденного синдрома Коудена (мутация c.195C>A (p.Y65*) в гене *PTEN*), со множеством CALM и подкожными липомами. Иммуногистохимически в опухолях не было обнаружено потери гетерозиготности по гену *PTEN* [19].

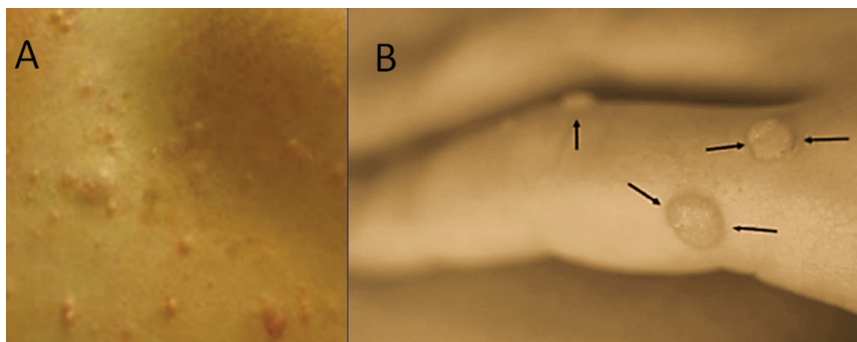


Рисунок 3. Кожные нейрофибромы при НФ1 (А) [12] и классические кожные бляшки при нейрофиброматозе 2 типа (В) [13]
Figure 3. Cutaneous neurofibromas in neurofibromatosis type 1 (A) [12] and classic cutaneous plaques in neurofibromatosis type 2 (B) [13]

Таким образом, поскольку генетические основы ряда липоматозов до сих пор не установлены, но определен аутосомно-доминантный тип наследования, можно предположить, что они являются одними из форм НФ1 и других наследственных опухолевых синдромов. Для подтверждения этого предположения необходим поиск мутаций в гене *NF1* и других онкосупрессорных генах у всех пациентов с наличием множества липом. В то же время, описаны случаи, когда при типичной для НФ1 клиники в виде CALM, веснушчатости, нейрофибром и узелков Лиша, мутации в гене *NF1* не обнаруживаются [40], а также случаи семейного липоматоза с аутосомно-доминантным типом наследования, но отсутствием мутаций в генах *NF1*, *SPRED1*, *PTEN* [41]. Это свидетельствует о необходимости создания полноценной панели молекулярно-генетического исследования для дифференциальной диагностики различных заболеваний, проявления которых схожи с НФ1. В таблице 1 представлена характеристика всех вышеописанных заболеваний, клинические проявления которых характеризуются

наличием CALM и/или опухолевым синдромом. Для создания дифференциально-диагностической панели НФ1 необходимо молекулярно-генетическое исследование генов, мутации в которых вызывают развитие этих болезней (таблица 1).

Идентификация атипичных форм нейрофиброматоза 1-го типа

Гистологические исследования подкожных опухолей при НФ1 свидетельствует о наличии атипичных проявлений болезни в виде липонейрофибром. Например, анализ 130 образцов неоплазм от различных пациентов НФ1 показал, что в 24,6% случаев микроскопическая картина характеризует их как липонейрофибромы. Наиболее часто данные изменения определяются в более позднем возрасте и у женщин. При этом внутриопухолевые жировые депозиты различаются по морфологии и размерам в сравнении с подкожной клетчаткой при световой микроскопии [42].

Таблица 1. Дифференциальная диагностика проявлений нейрофиброматоза 1-го типа
Table 1. Neurofibromatosis type 1 differential diagnoses

Заболевание (мутированный ген, локализация)/ Disease (mutated gene, localization)	Пигментные кожные проявления (отличие от НФ1*)/ Pigmented cutaneous manifestations (difference from NF1*)	Опухоли и опухолеподобные образования (отличие от НФ1)/ Tumors and tumor-like formations (difference from NF1)
Ангиолипоматоз семейный (неизвестен) Familial angiolipomatosis (unknown)	не характерно/ not typical	множественные липомы (гистологически ангиолипомы) multiple lipomas (histologically angiolipomas)
Атаксия-телеангиэктазия (<i>ATM</i> , 11q22.3) Ataxia-telangiectasia (<i>ATM</i> , 11q22.3)	CALM** CALM**	лейкозы, карциномы leukemias, carcinomas
Блума синдром (<i>BLM</i> , 15q26.1) Bloom's syndrome (<i>BLM</i> , 15q26.1)	CALM, сыпь на лице типа «бабочки» CALM, a rash on the face of the "butterfly" type	лейкозы leukemias
Горлина-Гольца синдром (<i>PTCH1</i> , 9q22.32) Gorlin-Golts syndrome (<i>PTCH1</i> , 9q22.32)	CALM CALM	базальноклеточный рак кожи, медуллобластома basal cell skin cancer, medulloblastoma
Гоше болезнь (<i>GBA</i> , 1q22) Gaucher disease (<i>GBA</i> , 1q22)	CALM CALM	не характерно not typical
Деркума болезнь (неизвестен) Dercum disease (unknown)	не характерно not typical	множественные болезненные липомы (гистологически ангиофибролипомы) multiple painful lipomas (histologically angiofibrolipomas)
Кардио-фацио-кожный синдром (<i>BRAF</i> -7q34, <i>MAP2K1</i> -15q22.31, <i>MAP2K2</i> -19p13.3, <i>KRAS</i> -12p12.1) Cardio-facio-cutaneous syndrome (<i>BRAF</i> -7q34, <i>MAP2K1</i> -15q22.31, <i>MAP2K2</i> -19p13.3, <i>KRAS</i> -12p12.1)	множественные CALM multiple CALM	не характерно not typical
Карнея синдром (<i>PRKARIA</i> , 17q24.2) Carney syndrome (<i>PRKARIA</i> , 17q24.2)	CALM на лице CALM on the face	пигментные опухоли кожи, миксомы сердца, аденомы гипофиза pigmented skin tumors, heart myxomas, pituitary adenomas
Костелло синдром (<i>HRAS</i> , 11p15.5) Costello syndrome (<i>HRAS</i> , 11p15.5)	множественные CALM multiple CALM	папилломы на коже skin papillomas
Коудена синдром (<i>PTEN</i> , 10q23.31) Cowden syndrome (<i>PTEN</i> , 10q23.31)	CALM CALM	трихилемомы кожи (на лице и ушных раковинах), рак щитовидной и молочной желез, эндометрия, гамартомы, полипы кишечника, множественные липомы skin trichilemmomas (on the face and ears), thyroid and breast cancer, endometrial cancer, hamartomas, intestinal polyps, multiple lipomas

Таблица 1. (Окончание)
Table 1. (The end)

Заболевание (мутированный ген, локализация) Disease (mutated gene, localization)	Пигментные кожные проявления (отличие от НФ1*)/ Pigmented cutaneous manifestations (difference from NF1*)	Опухоли и опухолеподобные образования (отличие от НФ1)/ Tumors and tumor-like formations (difference from NF1)
Линча синдром (<i>MSH2</i> , 2p21) Lynch Syndrome (<i>MSH2</i> , 2p21)	множественные CALM multiple CALM	рак толстой кишки, рак эндометрия и яичников colon cancer, endometrial and ovarian cancer
Легиуса синдром (<i>SPRED1</i> , 15q3.2) Legius syndrome (<i>SPRED1</i> , 15q3.2)	множество CALM или веснушчатость multiple CALM or freckles	множественные липомы (гистологически липомы) multiple lipomas (histologically lipomas)
Маделунга болезнь (неизвестен) Madelung disease (unknown)	не характерно not typical	множественные подкожные липомы со специфической локализацией (гистологически не являются нейрофибромами) multiple subcutaneous lipomas with specific localization (not neurofibromas histologically)
Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева синдром (<i>GNAS</i> , 20q13.32) McCune-Albright-Braitse syndrome (<i>GNAS</i> , 20q13.32)	крупные CALM large CALM	не характерно not typical
Марфана синдром (<i>FBN1</i> , 15q21) Marfan syndrome (<i>FBN1</i> , 15q21)	CALM CALM	не характерно not typical
Множественная эндокринная неоплазия (<i>MEN1</i> , 11q13.1) Multiple endocrine neoplasia (<i>MEN1</i> , 11q13.1)	не характерно not typical	множественные липомы (гистологически липомы) multiple lipomas (lipomas histologically)
Нейрофиброматоз 2-го типа (<i>NF2</i> , 22q11.2) Neurofibromatosis type 2 (<i>NF2</i> , 22q11.2)	CALM (меньшее количество и размеры) CALM (fewer and smaller spots)	НФ1-подобные кожные нейрофибромы (меньшее количество), узловатые шванномы (из крупных нервных стволов), бляшки (пигментированы) NF1-like cutaneous neurofibromas (fewer), nodular schwannomas (from large nerve trunks), plaques (pigmented)
Ниймеген синдром (<i>NBN</i> , 8q21.3) Nijmegen syndrome (<i>NBN</i> , 8q21.3)	множественные CALM multiple CALM	рабдомиосаркома, лимфома, лейкозы rhabdomyosarcoma, lymphoma, leukemias
Нунан синдром (<i>PTPN11</i> , 12q24.3) Noonan syndrome (<i>PTPN11</i> , 12q24.3)	множественные CALM multiple CALM	нейробластома, лейкозы neuroblastoma, leukemias
Пейтца-Егерса синдром (<i>STK11</i> , 19p13.3) Peutz-Jeghers syndrome (<i>STK11</i> , 19p13.3)	CALM, пигментные пятна на губах и слизистых оболочек рта CALM, pigmented spots on the lips and oral mucosa	полипы и гамартомы ЖКТ***, рак толстой кишки, поджелудочной и молочной желез, яичника polyps and hamartomas of the gastrointestinal tract, colon cancer, pancreas cancer, breast and ovary cancer
Ретинобластома наследственная (<i>RBI</i> , 13q14.2) Hereditary retinoblastoma (<i>RBI</i> , 13q14.2)	не характерно not typical	множественные липомы (гистологически липомы), ретинобластома (злокачественная опухоль сетчатки) multiple lipomas (histologically lipomas), retinoblastoma (retina malignant tumor)
Сильвера-Рассела синдром (<i>H19</i> , 11p15.5) Silver-Russell syndrome (<i>H19</i> , 11p15.5)	множественные CALM multiple CALM	не характерно not typical
Туберозный склероз (<i>TSC1</i> -9q34, <i>TSC2</i> -16p13.3) Tuberous sclerosis (<i>TSC1</i> -9q34, <i>TSC2</i> -16p13.3)	пятна депигментации наряду с CALM depigmentation spots along with CALM	ангиофибромы (специфическая локализация — лицо), фибромы (характерно расположение в области десен, под ногтями), гамартомы внутренних органов angiofibromas (localized on the face), fibromas (located on the gums and under the nails), internal organs hamartomas
Фанкони анемия (<i>FANCA</i> , 16q24.3) Fanconi anemia (<i>FANCA</i> , 16q24.3)	множественные CALM multiple CALM	плоскоклеточный рак, лейкозы, опухоли Вильмса и головного мозга squamous cell carcinoma, leukemias, Wilms' tumor and brain tumors
Хантера синдром (<i>IDS</i> , Xq28) Hunter syndrome (<i>IDS</i> , Xq28)	CALM CALM	не характерно not typical
LEOPARD**** синдром (<i>PTPN11</i> , 12q24.3) LEOPARD**** syndrome (<i>PTPN11</i> , 12q24.3)	множественные лентиги multiple lentigines	нейробластомы (злокачественная опухоль, в отличие от доброкачественных нейрофибром) neuroblastoma (malignant tumor, unlike benign neurofibromas)

Примечание: НФ1* — нейрофиброматоз 1-го типа; CALM — пятна цвета кофе-с-молоком (café-au-lait macules), ЖКТ*** — желудочно-кишечный тракт, LEOPARD**** — Lentigines, Electrocardiographic conduction abnormalities, Ocular hypertelorism, Pulmonic stenosis, Abnormal genitalia, Retardation of growth, Deafness)
Note: NF1* — neurofibromatosis type 1; CALM — café-au-lait macules, LEOPARD**** — Lentigines, Electrocardiographic conduction abnormalities, Ocular hypertelorism, Pulmonic stenosis, Abnormal genitalia, Retardation of growth, Deafness)

Гистологически выделяют также атипические нейрофибромы, состоящие из клеток с гиперхромными ядрами, с большим количеством рекуррентных хромосомных аберраций, в том числе с делецией локуса 9p21.3, содержащего гены *CDKN2A/B*. Следует отметить, что делеция 9p21.3 является специфическим признаком MPNST, поэтому данные атипичные нейрофибромы [11] отличаются частой злокачественной трансформацией [43].

Благодаря возможности выявления мутаций в гене *NF1* описаны клинические проявления НФ1, не соответствующие критериям диагностики NIH. Описаны больные НФ1 со множественными липомами [44, 45]. В 2021 году при секвенировании гена *NF1* двух пациентов из одной семьи с липоматозом и *CALM* позволило выявить миссенс-мутацию с.3445A>G (p.Met1149Val) [46]. Ранее, в 2020 году, миссенс-мутации, приводящие к замене метионина в 1149 положении нейрофибромина (p.Met1149) описаны у 62 пациентов НФ1 с мягким клиническим течением болезни, главным образом, в виде *CALM*, без видимых плексиформных нейрофибром и глиом [47]. В 2019 году были описаны 135 пациентов НФ1 из 103 неродственных семей, с идентичной трехнуклеотидной делецией с.2970_2972del, приводящей к выпадению метионина в нейрофибромине (p.Met992del). Все пациенты охарактеризованы атипичной клиникой с отсутствием у них кожных, подкожных или спинальных нейрофибром, а также глиом зрительных нервов. Однако у 38,8% пациентов отмечены когнитивные нарушения, у 4,8% — опухоли головного мозга вне зрительных нервов [1]. В 2019 году Trevisson E. с соавторами выявили миссенс-мутацию с.3112A>G (p.Arg1038Gly) у 7 пациентов НФ1, единственным проявлением болезни у которых были *CALM* [48].

В 2009 году Uradhyaya M. с соавторами, при исследовании пациентов НФ1 со спинальными плексиформными нейрофибромами, определили ассоциацию миссенс- и сплайсинговых мутаций в гене *NF1* у пациентов со скудными клиническими проявлениями болезни, не соответствующими критериям диагностики NIH [49]. В 2015 году Pinna V. с соавторами среди 786 обследованных пациентов НФ1 выявили 6 неродственных пациентов с идентичной миссенс-мутацией с.5425C>T (p.Arg1809Cys) с мягким течением болезни с характерными *CALM* и веснушчатостью, но отсутствием кожных или плексиформных нейрофибром, узелков Лиша, скелетных аномалий или глиом зрительных нервов [50]. Выявлены случаи НФ1 со стертой клинической картиной без видимых кожных или плексиформных нейрофибром при трехнуклеотидной делеции в 17 экзоне гена *NF1* (с.2970-2972 delAAT), приводящей к выпадению одной аминокислоты метионина (p.Met992) в нейрофибромине [5]. При миссенс-мутации с заменой аминокислоты аргинина в идентичном положении (p.Arg1809) у 136 пациентов с НФ1 определена характерная особенность НФ1 — только множественные *CALM*, без видимых кожных или плексиформных нейрофибром. Для данных пациентов был характерен Нуан-подобный синдром (25%), а также повышенный риск развития стеноза легочной артерии и низкого

роста [3]. Примечательно, что наличие множественных пигментных пятен, низкий рост и стеноз легочной артерии специфичны также для синдрома LEOPARD [51].

Гено-фенотипические корреляции при НФ1 определены и для микроделений локуса 17q11.2 вместе с геном *NF1* и фланкирующими его соседними генами, которые выявляются у 10% всех пациентов НФ1. У данных пациентов отмечаются более выраженные проявления болезни с когнитивным дефицитом и лицевым дизморфизмом [7], ранней манифестацией опухолей [52]. Наиболее часто выявляют 3 типа микроделений: тип 1 — размером 1,4 мегабаз с фланкированием проксимально *NF1-REPa* и дистально — *NF1-REP-c*; тип 2 размером 1,2 мегабаз с делецией генов *NF1*, *SUZ12* и *SUZ12P*; тип 3 — размером 1,0 мегабаз с точками разрыва в паралогичных областях в середине *NF1-REP-b* и дистально — *NF1-REP-c* [53]. Тип 1 выявляется в 70-80% случаев, тип 2 — в 10-23%, тип 3 — в 1-4%. Причиной является неаллельная гомологичная рекомбинация (NAHR) между низкокопийными повторами во время мейоза (типы 1 и 3) или митоза (тип 2) [7]. Более тяжелые проявления НФ1 при протяженных делециях всего гена *NF1* с соседними локусами [53], могут свидетельствовать о влиянии утраты расположенных в области микроделеции генов на патогенез НФ1. В частности, при типе 1 микроделеции утрачивается ген *HCA66*, белковый продукт которого взаимодействует с онкосупрессором Araf-1 (apoptotic protease activating factor-1). Соответственно, при инактивации *HCA66* клетки становятся менее восприимчивыми к апоптозу, что способствует усилению опухолевого синдрома при НФ1 [54].

Современные методы диагностики и лечения нейрофиброматоза 1-го типа

Поскольку клинические проявления НФ1 могут не соответствовать установленным NIH критериям, одним из важнейших методов диагностики болезни должна быть молекулярно-генетическая идентификация мутации во всех подозрительных случаях. Поскольку болезнь обусловлена герминативными гетерозиготными мутациями в гене *NF1*, для их выявления используют ДНК, выделенную из лейкоцитов периферической крови. В дальнейшем обнаружение внутригенных мутаций проводят с помощью секвенирования нового поколения (next-generation sequencing) с использованием программного обеспечения Integrative genomics viewer [55] и подтверждения результатов с помощью секвенирования по Сэнгеру [56]. Так как 10% случаев НФ1 обусловлены микроделениями локуса 17q11.2 [7], для их выявления используется метод лигирования мультиплексной амплификации зонда (MLPA) с анализом результатов при помощи программного обеспечения Coffalyser MLPA analysis software [57].

Идентификация мутации в гене *NF1* имеет важное значение для разработки лечения НФ1, поскольку при нонсенс-мутациях (составляют до 20% всех типов изменений при НФ1 [58]) возможно использование методики терминации трансляции преждевременных

стоп-кодона в рамке считывания. Для этого проводят псевдоуридилрование, ингибирование нонсенс-опосредованного распада мРНК и супрессорные тРНК [59]. При лечении муковисцероза аминогликозидами было показано, что низкие дозы гентамицина при нонсенс-мутациях в гене CFTR (образование стоп-кодона в 542 и 553 аминокислотных остатках белкового продукта) способствуют трансляции белка нормальной длины в объеме 25 — 35% от нормы. Данный эффект связан с близкородственным неправильным спариванием аминоксил-тРНК с преждевременным стоп-кодом [60]: деоксистрептаминовое кольцо аминогликозидов, соединенное с несколькими аминами, соединяется с центром декодирования рибосом (выполняет функцию корректуры для присоединения только родственных аминоксил-тРНК в пептидилтрансферазном центре рибосомы). Эффективность гентамицина в восстановлении экспрессии нормального белка при наличии преждевременного стоп-кодона доказана в экспериментах на мышах в отношении миодистрофии Дюшенна, нефрогенного несахарного диабета, гемофилии, дегенерации сетчатки, опосредованного APC рака ободочной кишки, синдрома Гурлера. К другим антибиотикам, вызывающим терминацию трансляции преждевременных стоп-кодонов, относятся негамицин (связывается с малой субъединицей рибосомы), спирамицин, джозамицин и тилозин. Подавление трансляции преждевременных стоп-кодонов в клетках млекопитающих без воздействия на терминацию трансляции в нормальных стоп-кодонах вызывает РТС124, известный как аталурен. Данный агент показал свою эффективность в отношении восстановления трансляции нормальных белков на моделях различных моногенных болезней [59]. Противоопухолевым действием обладают также антибиотики из группы тетрациклинов, которые ингибируют синтез белка в митохондриях опухолей, вызывая таким образом цитотоксический эффект. Кроме того, на культуре клеток MPNST больного НФ1 было показано, что доксициклин в сочетании с фотодинамическим воздействием, вызванным 5-аминолевулиновой кислотой оказывает выраженный цитотоксический эффект на опухолевые клетки [61]. Хотя подавление трансляции преждевременных стоп-кодонов показало свою эффективность в отношении онкосупрессорных генов при других наследственных опухолевых синдромах [59], в отношении НФ1 данных исследований не проводилось. Однако при глубоких интронных мутациях в гене *NF1*, вызывающих инсерции латентных экзонов в мРНК, экспериментальные исследования на линиях фибробластов и лимфоцитов показали эффективность антисмысловых олигомеров для восстановления нормального сплайсинга. Эти молекулы специфически связываются с новыми 5'-сайтами сплайсинга, необходимыми для включения латентных экзонов, и подавляют их, предотвращая образование мутантной мРНК [58, 62].

В настоящее время единственным препаратом, одобренным FDA (Food and Drug Administration) для таргетной терапии НФ1 является АТФ-независимый ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы (МЕК)

селуметиниб [63]. Препарат рекомендован в дозе 25 мг на 1 м² площади тела. Еще в 2016 году были опубликованы результаты лечения 24 пациентов НФ1 — детей с помощью селуметиниба. При этом редко наблюдались побочные эффекты в виде угревой сыпи, бессимптомного повышения креатинкиназы, поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). После курсового лечения 28-дневными циклами у 71% детей было выявлено уменьшение размеров нейрофибром [64]. In vitro на линии клеток MPNST (NF1-/-) доказана эффективность селуметиниба в комплексной терапии с LDN-193189 (ингибитор рецептора BMP2 первого типа), в то время как изолированное применение LDN-193189 не давало должного антипролиферативного эффекта. Полученные результаты предполагают применение селуметиниба в комплексной химиотерапии MPNST [65]. В 2020 году Baldo F. с соавторами исследовали 17 детей с плексиформными нейрофибромами в течение 1 года приема селуметиниба и отметили уменьшение размеров (более 20% объема) опухолей у 16 из 17 пациентов НФ1 [66]. В 2020 году Santo V.E. с соавторами описали эффективность селуметиниба в лечении плексиформных нейрофибром у 18 из 19 пациентов НФ1 (95%) в первые 60 — 90 дней лечения [67]. В 2020 году в исследовании Gross A.M. с соавторами во второй фазе открытого клинического исследования применения селуметиниба по непрерывному графику (28-дневные циклы) у детей с НФ1 описали стойкое уменьшение размеров неоперабельных нейрофибром у 70% пациентов (35 из 44) [68]. Селуметиниб оказался эффективным для лечения опухолей головного мозга при НФ1: у 36% (9 из 25) пациентов с пилоцитарной астроцитомой 1 степени, у 40% (10 из 25) пациентов — с глиомой низкой степени злокачественности [69]. Терапия селуметинибом (12 циклов) у 24 пациентов НФ1 со спинальными нейрофибромами показала 75% эффективность [70].

Перспективным методом лечения НФ1 может стать генотерапия. Введение полноразмерного нормального гена *NF1* с использованием рекомбинантного аденоассоциированного вируса (rAAV), содержащего кассету экспрессии для замены мутантных аллелей и восстановления функции нейрофибромина затруднительно вследствие больших размеров кДНК (8500 п.н.). Поэтому, использование усеченных вариантов гена *NF1*, сохраняющих функциональные домены, эффективнее [58]. In vitro на клеточных линиях MPNST и клеток Шванна человека была использована панель векторов AAV для восстановления Ras-ГТФазной активности нейрофибромина. В результате определено значительное восстановление способности подавлять онкогены RAS с помощью домена нейрофибромина [71]. На линиях клеток нейрофибром показано частичное восстановление их нормальной онкосупрессорной функции при трансфекции изолированных доменов GRD, CSRD, LRD, CTD гена *NF1* в их геномы. Данные последовательности рекомбинантного трансгена могут быть сконструированы для кодирования усеченных функциональных белков, которые легко упаковываются в вирусные векторы [72].

Заключение

Нейрофиброматоз 1-го типа является самым распространенным наследственным опухолевым синдромом. Рядом авторов описаны атипичные проявления НФ1, в том числе со множественными липомами, а также не соответствующими критериям NIH. Поскольку для ряда семейных липоматозов не установлена генетическая этиология, сделано предположение, что они могут быть атипичными проявлениями НФ1 и других наследственных опухолевых синдромов. Об этом свидетельствуют приведенные в настоящем обзоре данные о результатах работ различных авторов. Для подтверждения данного предположения необходимо создание стандартизированной панели поиска мутаций в онкосупрессорных генах, вовлеченных в болезни, характеризующиеся развитием множественных липом или/и CALM. В современной медицине необходимо широкое внедрение в клиническую практику с доступностью для пациентов методов молекулярно-генетического подтверждения диагноза НФ1. Это позволит идентифицировать болезнь на ранних стадиях и проводить эффективные методы лечения с использованием ингибиторов митоген-активируемой киназы.

Список литературы/ References:

- Koczkowska M., Callens T., Gomes A. et al. Expanding the clinical phenotype of individuals with a 3-bp in-frame deletion of the NF1 gene (c.2970_2972del): and update of genotype-phenotype correlation. *Genet Med.* 2019; 21(4): 867-876. doi: 10.1038/s41436-018-0326-8.
- Barrea C., Vaessen S., Bulk S. et al. Phenotype-Genotype Correlation in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Neuropediatrics.* 2018; 49(3): 180-184. doi: 10.1055/s-0037-1620239.
- Rojnueangnit K., Xie J., Gomes A. et al. High Incidence of Noonan Syndrome Features Including Short Stature and Pulmonic Stenosis in Patients carrying NF1 Missense Mutations Affecting p.Arg1809: Genotype-Phenotype Correlation. *Hum Mutat.* 2015; 36(11): 1052-63. doi: 10.1002/humu.22832.
- Ratner N., Miller S.J. A RASopathy gene commonly mutated in cancer: the neurofibromatosis type 1 tumour suppressor. *Nat Rev Cancer.* 2015; 15(5): 290-301. doi: 10.1038/nrc3911.
- Upadhyaya M., Huson S.M., Davies M. et al. An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *The American Journal of Human Genetics.* 2007; 80: 140-151. doi: 10.1086/510781.
- Quintans B., Pardo J., Campos B. et al. Neurofibromatosis without Neurofibromas: Confirmation of a Genotype-Phenotype Correlation and Implications for Genetic Testing. *Case Rep Neurol* 2011; 3(1):86-90. doi: 10.1159/000327557.
- Buki G., Zsigmond A., Czako M. et al. Genotype-Phenotype Associations in Patients with Type-1, Type-2, and Atypical NF1 Microdeletions. *Front. Genet.* 2021; 12: 673025. doi: 10.3389/fgene.2021.673025.
- Galbiati M., Lettieri A., Micalizzi C. et al. Natural history of acute lymphoblastic leukemia in neurofibromatosis type 1 monozygotic twins. *Leukemia.* 2013; 27(8): 1778-81. doi: 10.1038/leu.2013.55.
- Tabata M.M., Li S., Knight P. et al. Phenotypic heterogeneity of neurofibromatosis type 1 in a large international registry. *J Clin Insight* 2020; 5(16): e136262. doi: 10.1172/jci.insight.136262.
- Yu Y., Choi K., Wu J. et al. NF1 patient missense variants predict a role for ATM in modifying neurofibroma initiation. *Acta Neuropathol* 2020; 139(1): 157-174. doi: 10.1007/s00401-019-02086-w.
- Beert E., Brems H., Daniels B. et al. Atypical neurofibromas in neurofibromatosis type 1 are premalignant tumors. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011; 50(12): 1021-32. doi: 10.1002/gcc.20921.
- Lalor L., Davies O.M., Basel D. et al. Café au lait spots: When and how to pursue their genetic origins. *Clin. Dermatol.* 2020; 38: 421-431. doi: 10.1016/j.clindermatol.2020.03.005.
- Ruggieri M., Pratico A.D., Serra A. et al. Childhood neurofibromatosis type 2 (NF2) and related disorders: from bench to bedside and biologically targeted therapies. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2016; 36(5): 345-367. doi: 10.14639/0392-100X-1093.
- Sumner K., Crockett D.K., Muram T. et al. The SPRED1 Variants Repository for Legius Syndrome. *G3 (Bethesda).* 2011; 1(6): 451-6. doi: 10.1534/g3.111.000687.
- Yue X., Zhao X., Dai Y. et al. Leopard syndrome: the potential cardiac defect underlying skin phenotypes. *Hereditas.* 2021; 158(1): 34. doi: 10.1186/s41065-021-00199-5.
- Karalis A., Tischkowitz M., Millington G.W.M. Dermatological manifestations of inherited cancer syndromes in children. *Br. J. Dermatol.* 2011; 164: 245-256. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10100.x.
- Kuhlen M., Borkhardt A. Cancer susceptibility syndromes in children in the area of broad clinical use of massive parallel sequencing. *Eur. J. Pediatr.* 2015; 174(8): 987-97. doi: 10.1007/s00431-015-2565-x.
- Baris H.N., Barnes-Kedar I., Toledano H. et al. Constitutional Mismatch Repair Deficiency in Israel: High Proportion of Founder Mutations in MMR Genes and Consanguinity. *Pediatr. Blood Cancer.* 2016; 63(3): 418-27. doi: 10.1002/pbc.25818.
- Yotsumoto Y., Harada A., Tsugawa J. et al. Infantile macrocephaly and multiple subcutaneous lipomas diagnosed with PTEN hamartoma tumor syndrome: A case report. *Mol. Clin. Oncol.* 2020; 12: 329-335. doi: 10.3892/mco.2020.1988.
- Dos Santos A.C.E., Heck B., Camargo B.D., et al. Prevalence of Café-au-Lait Spots in children with solid tumors. *Genet. Mol. Biol.* 2016; 39: 232-8. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2015-0024.
- Greenberger S., Berkun Y., Ben-Zeev B. et al. Dermatologic manifestations of ataxia-telangiectasia syndrome. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013; 68: 932-6. doi: 10.1016/j.jaad.2012.12.950.
- Ehninger D., Silva A. Rapamycin for treating Tuberous Sclerosis and Autism Spectrum Disorders. *Trends Mol Med.* 2011; 17: 78-87.
- Luk H.M., Yeung K.S., Wong W.L. et al. Silver-Russell syndrome in Hong Kong. *Hong Kong Med. J.* 2016; 22: 526-33. doi: 10.12809/hkmj154750.
- Takenouchi T., Shimizu A., Torii C. et al. Multiple café au lait spots in familial patients with MAP2K2 mutation. *Am. J. Med. Genet.* 2014; 164A: 392-6.
- Bettgowda C., Upadhyaya M., Evans D.G. et al. Genotype-Phenotype Correlations in Neurofibromatosis and Their Potential Clinical use. *Neurology* 2021; 10.1212/WNL.0000000000012436.
- Portocarrero L.K.L., Quental K.N., Samorano L.P. et al. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. *An. Bras. Dermatol.* 2018; 93: 323-331. doi: 10.1590/abd1806-4841.20186972.
- Батюшин М.М., Пасечник А.В., Садовнича Н.А. Множественный липоматоз (болезнь Маделунга) и поражение почек. Два клинических случая. *Нефрология.* 2013; 17(5): 89-95. DOI: 10.24884/1561-6274-2013-17-5-89-95.

- Batyushin M.M., Pasechnik A.V., Sadovnichaya N.A. Multiple lipomatosis (Madelung's disease) and kidney injury. Two clinical cases. *Nephrologiya*. 2013; 17(5): 89-95. DOI: 10.24884/1561-6274-2013-17-5-89-95 [In Russian].
28. Sawyer S.L., Ng A.C.-H., Innes A.M. et al. Homozygous mutations in MFN2 cause multiple symmetric lipomatosis associated with neuropathy. *Hum. Mol. Genet.* 2015; 24(18): 5109-14. doi: 10.1093/hmg/ddv229.
 29. Liu Q., Lyu H., Xu B. et al. Madelung Disease Epidemiology and Clinical Characteristics: a Systemic Review. *Aesthetic Plast Surg.* 2021; 45(3): 977-986.
 30. Hasbani G.E., Assaker R., Nithsoontorn S. et al. Madelung's Disease Leading to Presenile Dementia in a Non-alcoholic Patient. *Med. Arch.* 2019; 73(4): 285-287. doi: 10.5455/medarch.2019.73.285-287.
 31. Hansson E., Svensson H., Brorson H. Review of Dercum's disease and proposal of diagnostic criteria, diagnostic methods, classification and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7: 23. doi: 10.1186/1750-1172-7-23.
 32. Maheshwari S., Arora E.L. Exploring a Tumor Spectrum in Patient with Familial Angiolipomatosis. *Asian J. Neurosurg.* 2019; 14(3): 886-889. doi: 10.4103/ajns.AJNS_295_17.
 33. Garib G., Siegal G.P., Andea A.A. Autosomal-dominant familial angiolipomatosis. *Cutis.* 2015; 95: E26-29.
 34. Beltran K., Herbst K.L. Differentiating lipedema and Dercum's disease. *Int. J. Obes. (Lond).* 2017; 41: 240-245. doi: 10.1038/ijo.2016.205.
 35. Herbst K.L., Feingold K.R., Anawalt B. et al. Subcutaneous Adipose Tissue Diseases: Dercum Disease, Lipedema, Familial Multiple Lipomatosis, and Madelung Disease. 2019. Endotext (Internet). PMID: 31895524. Bookshelf ID: NBK552156.
 36. Wei C.J., Gu S.C., Ren J.Y. et al. The impact of host immune cells on the development of neurofibromatosis type 1: The abnormal immune system provides an immune microenvironment for tumorigenesis. *Neurooncol. Adv.* 2019; 1(1): vdz037. doi: 10.1093/oaajnl/vdz037.
 37. Ware R., Mane A., Saini S. et al. Familial multiple lipomatosis—a rare syndrome diagnosed on FNAC. *International Journal of Medical Science and Public Health.* 2016; 5: 367-369.
 38. Genuardi M., Klutz M., Devriendt K. et al. Multiple lipomas linked to an RB1 gene mutation in a large pedigree with low penetrance retinoblastoma. *Eur J Hum Genet.* 2001; 9: 690-694. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200694.
 39. Morelli A., Falchetti A., Weinstein L. et al. RFLP analysis of human chromosome 11 region q13 in multiple symmetric lipomatosis and multiple endocrine neoplasia type 1-associated lipomas. *Biochem Biophys Res. Commun.* 1995; 207:363-368. doi: 10.1006/bbrc.1995.1196.
 40. Oktenli C., Gul D., Deveci M.S. et al. Unusual features in a patient with neurofibromatosis type 1: multiple subcutaneous lipomas, a juvenile polyp in ascending colon, congenital intrahepatic portosystemic venous shunt, and horseshoe kidney. *Am. J. Med. Genet. A.* 2004; 127: 298-301. doi: 10.1002/ajmg.a.30008.
 41. Lee C.H., Spence R.A.J., Upadhyaya M., et al. Familial multiple lipomatosis with clear autosomal dominant inheritance and onset in early adolescence. *B.M.J. Case Rep.* 2011; 2011: bcr1020103395. doi: 10.1136/bcr.10.2010.3395.
 42. Lee S., Bak H., Ahn S.K. Liponeurofibroma: Clinicopathological features and histogenesis. *J Dermatol.* 2018; 45(4): 416-424. doi: 10.1111/1346-8138.14238.
 43. Miettinen M.M., Antonescu C.R., Fletcher C.D.M. et al. Histopathologic evaluation of atypical neurofibromatous tumors and their transformation into malignant peripheral nerve sheath tumor in patients with neurofibromatosis 1 — a consensus overview. *Hum Pathol* 2017; 67: 1-10. doi: 10.1016/j.humpath.2017.05.010.
 44. Miraglia E., Fino P., Lopez T. et al. Multiple lipomas in a patient with Neurofibromatosis Type 1. *G Ital Dermatol Venereol.* 2019; 154(6): 734-735. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05869-8.
 45. Miraglia E., Calvieri S., Giustini S. Lipomas in neurofibromatosis type 1: a single-institution experience. *G Ital Dermatol Venereol.* 2020; 155(3): 375-376. doi: 10.23736/S0392-0488.18.06044-3.
 46. Ramirez E., Morris S.M., Turner T.N., et al. Familial Lipomas Without Classic Neurofibromatosis-1 Caused by a Missense Germline NF1 Mutation. *Neurol Genet* 2021; 7(3): e582. doi: 10.1212/NXG.0000000000000582.
 47. Koczkowska M., Callens T., Chen Y. et al. Clinical spectrum of individuals with pathogenic NF1 missense variants affecting p.Met1149, p.Arg1276, and p.Lys1423: genotype-phenotype study in neurofibromatosis type 1. *Hum Mutat* 2020; 41(1): 299-315. doi: 10.1002/humu.23929.
 48. Trevisson E., Morbidoni V., Forzan M. et al. The Arg1038Gly missense variant in the NF1 gene causes a mild phenotype without neurofibromas. *Mol Genet Genomic Med* 2019; 7(5): e616. doi: 10.1002/mgg3.616.
 49. Upadhyaya M., Spurlock G., Kluwe L. et al. The spectrum of somatic and germline NF1 mutations in NF1 patients with spinal neurofibromas. *Neurogenetics* 2009; 10(3): 251-63. doi: 10.1007/s10048-009-0178-0.
 50. Pinna V., Lanari V., Daniele P. et al. p.Arg1809Cys substitution in neurofibromin is associated with a distinctive NF1 phenotype without neurofibromas. *Eur J Hum Genet* 2015; 23: 1068-1071. doi: 10.1038/ejhg.2014.243.
 51. Rahal N., Sadi A., Cohen-Barak E. et al. LEOPARD syndrome: A report of a case with a novel PTPN11 mutation. *JAAD Case Rep* 2021; 11: 57-59. doi: 10.1016/j.jdc.2021.03.022.
 52. Kang E., Kim Y.M., Seo G.H. et al. Phenotype categorization of neurofibromatosis type 1 and correlation to NF1 mutation types. *J Hum Genet.* 2020; 65(2): 79-89. doi: 10.1038/s10038-019-0695-0.
 53. Pasmant E., Sabbagh A., Masliah-Planchon J. et al. Role of noncoding RNA ANRIL in genesis of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(22): 1713-22. doi: 10.1093/jnci/djr416.
 54. Sharafi P., Ayter S. Possible modifier genes in the variation of neurofibromatosis type 1 clinical phenotypes. *J Neurogenet* 2018;32(2):65-77. doi: 10.1080/01677063.2018.1456538.
 55. Robinson J.T. Integrative genomics viewer. *Nat. Biotechnol.* 2011; 29: 24-26. doi: 10.1038/nbt.1754.
 56. Tsipi M., Poulou M., Fylaktou I. et al. Phenotypic expression of a spectrum of Neurofibromatosis Type 1 (NF1) mutations identifies through NGS and MLPA. *J. Neurol. Sci.* 2018; 395: 95-105. doi: 10.1016/j.jns.2018.10.006.
 57. Coffa J., van den Berg J. Analysis of MLPA data using novel software coffalyser.NET by MRC-Holland. *Modern Approaches To Quality Control.* 2011; 125-150.
 58. Walker J.A., Upadhyaya M. Emerging therapeutic targeting for neurofibromatosis. *Expert. Opin. Ther. Targets.* 2018; 22(5): 419-437. doi: 10.1080/14728222.2018.1465931.
 59. Keeling K.M., Xue X., Gunn G., et al. Therapeutics based on stop codon readthrough. *Annu. Rev. Genomics. Hum. Genet.* 2014; 15: 371-394. doi: 10.1146/annurev-genom-091212-153527.
 60. Crawford D.K., Mullenders J., Pott J. et al. Targeting G542X CFTR nonsense alleles with ELX-02 restores CFTR function in human-derived intestinal organoid. *J. Cyst. Fibros.* 2021; 20(3): 436-442. doi: 10.1016/j.jcf.2021.01.009.

61. Lee M.J., Hung S.H., Huang M.C. et al. Doxycycline potentiates antitumor effect of 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy in malignant peripheral nerve sheath tumor cells. *PLoS One*. 2017; 12(5): e0178493. doi: 10.1371/journal.pone.0178493.
62. Brosseau J.P., Liao C.P., Le L.Q. Translating current basic research into future therapies for neurofibromatosis type 1. *Br. J. Cancer*. 2020; 123: 178-186. doi: 10.1038/s41416-020-0903-x.
63. Galvin R., Watson A.L., Largaespada D.A. et al. Neurofibromatosis in the Era of Precision Medicine: Development of MEK Inhibitors and Recent Successes with Selumetinib. *Curr. Oncol. Rep.* 2021; 23(4): 45. doi: 10.1007/s11912-021-01032-y.
64. Dombi E., Baldwin A., Marcus L. et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type1-Related Plexiform Neurofibromas. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(26): 2550-2560. doi: 10.1056/NEJMoa1605943.
65. Ahsan S., Ge Y., Tainsky M.A. Combinatorial therapeutic targeting of BMP2 and MEK-ERK pathways in NF1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *Oncotarget*. 2016; 7(35): 57171-57185. doi: 10.18632/oncotarget.11036.
66. Baldo F., Grasso A.G., Wiel L.C. et al. Selumetinib in the Treatment of Symptomatic Intractable Plexiform Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1: A Prospective Case Series with Emphasis on Side Effects. *Paediatr. Drugs*. 2020; 22(4): 417-423. doi: 10.1007/s40272-020-00399-y.
67. Santo V.E., Passos J., Nzwalo H. et al. Selumetinib for plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1: a single-institution experience. *J. Neurooncol.* 2020; 147(2): 459-463. doi: 10.1007/s11060-020-03443-6.
68. Gross A.M., Wolters P.L., Dombi E. et al. Selubetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(15): 1430-1442. doi: 10.1056/NEJMoa1912735.
69. Fangusaro J., Onar-Thomas A., Poussaint T.Y. et al. Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type-1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade gliomas: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(7): 1011-1022. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30277-3.
70. Jackson S., Baker E.H., Gross A.M. et al. The MEK inhibitor selumetinib reduces spinal neurofibroma burden in patients with NF1 and plexiform neurofibromas. *Neurooncol. Adv.* 2020; 2(1): vdaa095. doi: 10.1093/monjnl/vdaa095.
71. Bai R.Y., Esposito D., Tam A.J. et al. Feasibility of using NF1-GRD and AAV for gene replacement therapy in NF1-associated tumors. *Gene Ther.* 2019; 26(6): 277-286. doi: 10.1038/s41434-019-0080-9.
72. Cui X.W., Ren J.Y., Gu Y.H. et al. NF1, Neurofibromin and Gene Therapy: Prospects of Next-Generation Therapy. *Curr. Gene Ther.* 2020; 20(2): 100-108. doi: 10.2174/1566523220666200806111451.

J Nephrol 2022 Mar 2.

doi: 10.1007/s40620-022-01274-4. Online ahead of print.

Renata Prata Cunha Bernardes Rodrigues, Maria Tereza Campos Vidigal, Walbert A Vieira, Gustavo G Nascimento, Robinson Sabino-Silva, Cauane Blumenberg, Michelle F Siqueira, Walter L Siqueira, Luiz Renato Paranhos

Salivary Changes in Chronic Kidney Disease and in Patients Undergoing Hemodialysis: a Systematic Review and Meta-Analysis

Изменения слюны у пациентов с хронической болезнью почек и у пациентов, находящихся на гемодиализе: обзор и метаанализ

Цели: исследование направлено на описание изменений скорости потока слюны и ее ионного состава у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и здоровой популяции, а также изучения влияние гемодиализа на эти параметры. Проводилась оценка pH, определение концентраций кальция, фосфатов и фосфора. **Методы.** Был проведен библиографический поиск в девяти базах данных для поиска всех типов исследований, включая обсервационные клинические исследования, без ограничений в отношении года публикации или языка. Два рецензента отобрали исследования, извлекли данные и оценили риск систематической ошибки с помощью инструментов JBI. Метаанализ случайных эффектов был выполнен с использованием стандартизированной разности средних (SMD) в качестве оценки эффекта с доверительным интервалом 95%. **Результаты.** Тридцать три исследования были включены в качественный синтез, а 31 исследование было включено в метаанализ. Пациенты с хронической болезнью почек имели более низкую скорость слюноотделения (SMD: -1,73; 95% ДИ=-2,14; -1,31), более высокий pH (SMD: 1,57; 95% ДИ=1,11; 2,03) и более высокую концентрацию фосфора (SMD: 0,86; 95% ДИ=0,63; 1,09) в слюне. В то же время скорость слюноотделения и pH претерпели значительные изменения после гемодиализа с более высокой скоростью слюноотделения (SMD: 0,53; 95% ДИ=0,25; 0,81) и более низким pH (SMD: -0,53; 95% ДИ=-0,88; -0,19). у пациентов, находящихся на лечении гемодиализом. **Вывод:** у пациентов с хронической болезнью почек наблюдается снижение скорости слюноотделения и повышение pH и концентрации фосфора в слюне. Гемодиализ может увеличить скорость слюноотделения у этих пациентов.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; слюна; состав слюны; скорость слюноотделения