Темиров Эдем Эждерович[1], Фёдорова Элона Львовна[1], Ермола Юлианна Аркадьевна [2]

[1] ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского", Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (Симферополь)

[2] ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского", Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (Симферополь), кафедра патологической анатомии с секционным курсом, доцент, к.м.н.

Эл. почта: Temirov-97@mail.ru

Опухоли с периневральной дифференцировкой в системе опухолей оболочек периферических нервов

Аннотация. При рассмотрении вопроса опухолей оболочек периферических нервов традиционно основное внимание уделяется шванномам, нейрофибромам и их злокачественным аналогам. Тем не менее, в мире зарегистрированы случаи развития опухолей, которые затрагивают только периневральную оболочку. В данной статье рассмотрены ключевые патоморфологические признаки идентификации опухолей с периневральной дифференцировкой, а также их распространенность и некоторые методы лечения.

Ключевые слова: периневрий, периферические нервы, периневриома

Периферический нерв состоит из нескольких пучков нервных волокон. Волокна объединены в пучки, которые покрываются оболочкой из соединительной ткани — периневрием, данная оболочка состоит из клеток - периневриоцитов, мембрана которых включает в себя протеингликаны и соединительнотканные волокна (коллагеновые, эластические, ретикулярные). От оболочки внутрь пучка проникают тонкие соединительнотканные прослойки, которые формируют эндоневрий. Несколько пучков, вместе с кровеносными и лимфатическими сосудами, покрыты общей оболочкой, эпиневрием, представляют собой нерв [1].

На данный момент, в мире, регистрируется ежегодно около 8% случаев возникновения опухолевого процесса в оболочке нерва. Из них периневриомы составляют около 1%. Новообразования в равной степени встречаются как у мужчин, так и у женщин в разных возрастных категориях. Главными причинами развития опухолевого процесса являются наследственность и воздействие канцерогенных факторов [4].

Долгое время группу опухолей из оболочек периферических нервов составляли шванномы, нейрофибромы и злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (злокачественные шванномы, нейрофибросаркомы). Но в 1978 году была открыта опухоль, полностью состоящая из клеток с периневральной дифференцировкой, которая стала новой нозологической формой. Позже, в 2000 году, была введена классификация опухолей с периневральной дифференцировкой [15].

Данный вид опухолей был разделен на 2 категории: доброкачественные опухоли с периневральной дифференцировкой, включающие в себя:

- Интраневральные периневриомы;
- Экстраневральные периневриомы (типичные, склерозирующие и ретикулярные);

Интраневральная периневриома составляет 4% в структуре всех опухолей с периневральной дифференцировкой. Опухоль поражает нервы верхних и нижних конечностей. Для морфологии этой формы характерна концентрическая пролиферация периневральных клеток (ПК). Клеточные слои формируют кольцевидные структуры, клетки светлые, веретеновидной формы, ядра вытянутые, овальные, хроматин распределен равномерно, митозы редкие. Так же характерно фокальное увеличение

пораженного нерва и отсутствие инфильтрации [2.] Экстраневральные периневриомы, или периневриомы мягких тканей, составляют 58% в структуре опухолей с периневральной дифференцировкой, подразделяются на типичные, ретикулярные и склерозирующие [9]. Типичная периневриома локализуется, как правило, в поверхностных, реже глубоких, мягких тканях конечностей (38%), туловища (14%), головы и шеи (5%). Типичную периневриому от других экстраневральных периневриом отличает формирование периваскулярных и концентрических завитков из ПК, клетки веретеновидной формы, с вытянутым ядром и равномерно распределенным хроматином, бледно-эозинофильной цитоплазмой. Вторичных изменений и инфильтрации нет [7]. Склерозирующая периневриома поражает пальцы кистей рук. Эта разновидность периневриом характеризуется преобладанием популяции эпителиоидных клеток с овальным ядром и эозинофильной цитоплазмой; значительно гиалинизированной стромой, в которой формируются трабекулы и завитки из клеточных комплексов. При ультраструктурном исследовании большинство клеток имеет эпителиоидную морфологию с множественными прямыми или изогнутыми отростками. Встречаются веретеновидные клетки с длинными биполярными отростками. Ядра овальные и вытянутой формы, содержат эухроматин с комковатым гетерохроматином. В отдельных ядрах обнаруживаются ядрышки. Цитоплазматические отростки соединяются с помощью плотных (десмосомоподобных) контактов [8]. Своеобразие ретикулярной периневриомы заключается в сетчатом гистологическом рисунке, образуемом клетками с тонкими длинными мультиполярными и биполярными цитоплазматическими отростками, располагающимися в гиалинизированной строме. Обнаруживаются завитки и периваскулярные концентрические структуры. Ретикулярная периневриома может иметь фокальный инфильтративный тип роста, который не является характеристикой агрессивности опухоли [6]. Злокачественные аналоги периневриом характеризуются смешанным (гетерогенным) клеточным составом (с периневральной, фибробластической, шванновской, менинготелиоматозной дифференцировкой). При световой микроскопии отмечается чередование гипо- и гиперклеточных зон, наличие веретеновидных или овоидных клеток, формирующих длинные, короткие пучки. Клетки имеют длинные, преимущественно биполярные отростки, овоидные ядра. Иногда встречаются завитки или периваскулярные концентрические структуры, формируемые опухолевыми клетками. Наблюдается увеличение размера ядер в 3 раза и более, отчетливый инвазивный рост. [5].

Заключение о характере патологического новообразования в периферических нервах может быть получено с помощью различных методов исследования. В первую очередь это сбор анамнеза, истории заболевания, осмотр и пальпация, результатом которой является установление локализации, размеров, формы, консистенции и болезненности опухоли. Для уточнения, а также в случае глубокого расположения новообразования необходимо провести УЗИ и МРТ исследования мягких тканей. В случае наличия опухоли на УЗИ обнаруживается округлое или веретенообразное образование, локализующееся внутри нервного ствола или тесно связанное с ним. С целью оценки степени нарушения проведения нервных импульсов по пораженному участку нерва осуществляется электронейрография. Пункционная биопсия опухоли периферических нервов не проводится, поскольку провоцирует ускоренный рост и малигнизацию новообразования. Гистологическое исследование возможно при взятии образца ткани опухоли во время операции по ее удалению. Данное исследование включает в себя: иммуногистохимический анализ, электронную и световую микроскопию [11].

Иммуногистохимический анализ позволяет определить иммунный профиль периневриом. Ключевыми признаками для дифференцировки являются продукция пролиферирующими периневроцитами следующих антигенов: протеингликана EMA,

белка виментина, трансмембранного белка клаудина-1 [13]; отсутствие синтеза димерного белка S100, который является онкомаркером, белка межклеточных контактов - десмина. Кроме того, проводится иммунологическая диагностика на наличие CD 34 периневральными клетками, при помощи поликлональных антител. Таким образом, несмотря на морфологическое разнообразие, во всех опухолях с периневральной дифференцировкой был установлен одинаковый иммунный профиль. Для дифференцировки периневриомы от шванномы и нейрофибромы необходимо сравнить иммунные профили клеток: при опухолях с периневральной дифференцировкой в 100% случаев экспрессируется EMA, в 96% клаудин-1, в 50% вементин, в 20% CD34, клетки никогда не продуцируют десмин и димерный белок S100 [14].

Кроме иммуногистохимического анализа применяют метод трансмиссионной электронной микроскопии, особенно для диагностики злокачественных опухолей с периневральной дифференцировкой. Основными критериями являются: обнаружение клеток с длинными тонкими би-, мультиполярными отростками, контактирующих при помощи плотных соединений или десмосом; наличие в цитоплазме промежуточных филаментов и многочисленных пиноцитозных пузырьков вдоль мембраны, а также выявление прерывистой наружной пластинки, что позволяет достоверно подтвердить периневральную дифференцировку опухоли [3].

Наряду с гистологическим исследованием применяют и молекулярно-генетический метод. Таким образом, определяют наличие мутации в гене NF-2, который является пусковым механизмом в начале туморогенеза. Для исследования гена применяют молекулярные зонды, при помощи которых возможно определить наличие и локализацию мутации в гене, которая преимущественно затрагивает 3,6,8,12,13 участки экзонов и происходит в виде точечных мутаций [12].

Основным способом лечения новообразований периферических нервных стволов является радикальное хирургическое удаление опухоли. Однако, учитывая частое рецидивирование таких образований и травматичность оперативного вмешательства, нейрохирурги рекомендуют операцию только при наличии показаний, таких как: интенсивный болевой синдром, выраженное нарушение проводимости по пораженному нерву, сдавление опухолью сосудистого пучка, приводящее к ишемии конечности. Оперативные вмешательства в отношении доброкачественных новообразований представлены тремя методами: вылущивание опухоли, ее резекция вместе с участком нервного ствола, краевая резекция нерва с опухолью. Последние два метода проводятся с наложением шва на нерв. В ряде случаев образование большого дефекта при иссечении участка нервного ствола делает невозможным выполнение эпиневрального шва и требует проведения пластики нерва. При признаках злокачественности образования (отсутствие границ между опухолью и пучками нервных волокон, невозможность определить оболочки нерва), подтвержденных результатами интраоперационной экспресс-биопсии, проводится иссечение нерва с опухолью до границы здоровых тканей. В запущенных случаях может потребоваться ампутация конечности [10].

Заключение. Опухоли с периневральной дифференцировкой включают в себя группу опухолей периневральной оболочки периферических нервов основной причиной формирования, которых является точечная мутация гена NF-2. Данный вид опухоли отличается от ранее известных шванном и нейрофибром, более доброкачественным течением, рядом патоморфологических особенностей и иммуногистохимическим профилем. Внутри данной группы опухолей, дифференцировка ведется преимущественно на основании микроскопии, кроме того опухолевые клетки отличаются по количеству синтезируемых антигенов, которые определяются при помощи иммуногистохимических анализов. Основными методами диагностики являются: пальпация, осмотр, УЗИ, электронейрография. Лечение только оперативное.

Ссылки на источники

1. Fressinaud, C. Fatty acid composition of endoneurium and perineurium from adult rat sciatic nerve / C. Fressinaud , M. Rigaud , J.M. Vallat // J. Neurochem. – 1986.- № 46.- P. 1549–1554.
2. Шелехова, К.В. Интраневральная периневриома: клинико-морфологическая характеристика и молекулярно-генетическое исследование гена нейрофиброматоза типа 2 / К.В. Шелехова, Р.Пима, А.Ю. Орлов, Д.В.Казаков // Архив Патологии. – 2008. - № 4. - С. 20-22 .
3. Шелехова, К. В. Подход к диагностике опухолей из оболочек периферических нервов / К. В. Шелехова, А. Ю. Орлов // Сборник научных трудов, посвященный памяти О.К. Хмельницкого. – 2005. – С. 4.
4. Weller, R.O. Peripheral nervous system / R.O.Weller, O.C.Hidalgo // Histology for Pathologists. – Philadelphia,1997.- P. 245–275.
5. Thomas, P.K. Microscopic anatomy of peripheral nerve fibers / P.J. Dick, P.K. Thomas, E.H. Lambert // Peripheral Neuropathy -Philaldelphia,1984.- P. 39–96.
6. Rushing, E.J. Basic pathology of the peripheral nerve / E.J. Rushing, J.P. Bouffard // Neuroimaging Clin N Am.- 2004.-№ 4.- P. 43–53.
7. Vega, J.A. The inner-core, outer-core and capsule cells of the human Pacinian corpuscles: an immunohistochemical study / J.A. Vega, M.E. Del Valle, J.J. Haro // Eur. J. Morphol. - 1994. - № 32. - P. 11–18.
8. Schoultz, T.W. The fine structure of the Golgi tendon organ / T.W. Schoultz, J.E. Swett // J. Neurocytol. – 1972.- № 1. - P. 1–26.
9. Vandenabeele, P. Encapsulated Ruffini-like endings in human lumbar facet joints / P. Vandenabeele, J. Creemers, I. Lambrichts // J. Anat. – 1997.- № 1.- P. 571–583.
10. Мачаладзе, З.О. Нейрогенные опухоли средостения / З.О. Мачаладзе, М.И. Давыдов, Б.Е. Полоцкий, Б.Б. Ахмедов, Н.А. Савелов, А.И. Карселадзе // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2007. - №4. – С. 3-10.
11. Шелехова, К.В. Дифференциальная диагностика опухолей мягких тканей с ретикулярной гистологической архитектурой / К.В. Шелехова // «Роль коммуникационных систем в развитии опухолевых процессов». Материалы Российско-Белорусской конференции. — 2009. — С. 202—207.
12. Шелехова, К.В. Идентификация мутаций гена NF2 в опухолях с периневральной дифференцировкой / К.В. Шелехова // Вопросы онкологии. - 2010 . - № 2. - С. 56.
13. Stark, B. Developmental and lesioninduced changes in the distribution of the glucose transporter Glut-1 in the central and peripheral nervous system / B. Stark, T. Carlstedt // Exp. Brain Res.- 2000. – № 131.- P.74–84.
14. Sergio, P.O. The Normal and Neoplastic Perineurium / P.O.Sergio, O.H. Carlos // Anat. Pathol. – 2008. - № 15. – P. 147-161.
15. Shelekhova, K.V. Infiltrating retiform perineurioma: a case report / K.V. Shelekhova, D.V. Kazakov, M. Michal //Annals of Diagnostic Pathology. - 2005. - Vol. 9, N 5. - P. 293-294.