Бочко Алёна Дмитриевна [1], Бекетов Алексей Алексеевич [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, ассистент
Эл. почта: beketov.al.al.@gmail.com

Клинико-морфологические особенности и современные возможности дифференциальной диагностики нейрофиброматоза первого типа

Аннотация. Нейрофиброматоз 1 типа – самая распространенная наследственная патология из предрасполагающих к развитию опухолей. Полиморфизм клинических признаков, тяжелое прогрессирующее течение, отсутствие эффективной терапии и высокая вероятность наследования делают абсолютно необходимой раннюю диагностику этого заболевания для улучшения прогноза, а также предотвращения распространения в популяции. В данной статье рассмотрены клинико-морфологические особенности нейрофиброматоза 1 типа и его осложнений, позволяющие правильно интерпретировать многообразные симптомы этого патологического процесса и проводить дифференциальную диагностику.
Ключевые слова: болезнь Реклингхаузена, нейрофиброматоз, нейрофиброма, факоматоз, мутация.

Нейрофиброматоз 1 типа (болезнь Реклингхаузена, NF1) – наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-доминантному типу. Нейрофиброматоз входит в группу факоматозов, которые характеризуется сочетанным поражениям внутренних органов, кожи, глаз, а также нервной системы. Причина заболевания – мутация гена на хромосоме 17q11.2. Этот ген регулирует выработку белка, называемого нейрофибромином, который, как полагают, функционирует как супрессор опухоли. В норме данный протеин взаимодействует с продуктом онкогена ras или ras-подобного онкогена, в результате чего угнетается ростостимулирующая активность в клетках-мишенях. Нарушение ингибирования из-за наличия мутантного аллеля NF1 может способствовать неконтролируемому размножению клеток-мишеней [1,2]. Около 50% всех случаев NF1 – это последствие спонтанной мутации. Частота мутаций достаточно высока из-за особенностей внутренней структуры гена, а также его больших размеров. Высокая пенетрантность и частое появление новых мутаций свойственны данному заболеванию. Болезнь Реклингхаузена встречается одинаково часто (примерно 1 случай на 3500 новорожденных) у лиц женского и мужского пола.

Заболевание характеризуется многообразием и высокой вариабельностью клинических проявлений даже в пределах одной семьи. Поражаются практически все органы и системы, отмечается прогрессирующее течение и высокий риск осложнений, среди которых большое количество тяжелых, ведущих к летальному исходу. В первую очередь, это дыхательная и сердечная недостаточность, которые возникают по причине серьезных аномалий строения скелета, существующих с рождения и усугубляющихся с возрастом и после перенесенных травм, пускай даже незначительных. На втором месте по частоте возникновения находится малигнизация нейрофибром. Несмотря на последние достижения в области генетического тестирования, лабораторная диагностика в 95% подтверждает, что для большинства пациентов диагноз был поставлен правильно на основании только лишь клинических проявлений. Постановка диагноза возможна на основании клинических критериев ВОЗ 1992 года [3] и требует, как минимум, наличия 2-х или более основных проявлений: 1) не менее 6 пигментных пятен цвета «кофе с молоком»; 2) веснушки в

подмышечной или паховой областях; 3) выявление 2-х или более кожных нейрофибром или 1 плексиформной нейрофибромы; 4) характерные костные повреждения (псевдоартроз, врожденное истончение кортикального слоя длинных костей или дисплазия крыла клиновидной кости); 5) глиома зрительного нерва; 6) наличие на радужной оболочке глаза узелков Лиша при исследовании с помощью щелевой лампы; 7) наличие у родственников первой степени родства NF1 по аналогичным критериям. И все же клинические проявления, как правило, необходимо подтверждать морфологическим исследованием.

Выделяют следующие формы нейрофибром: кожная, интраневральная (и ее разновидность – плексиформная), а также достаточно редко встречающиеся виды нейрофибром, классифицируемые согласно гистологическому строению: клеточная, диффузная, пигментная и эпителиоидная [4]. Наиболее часто с NF1 ассоциируются плексиформная, кожная и диффузная нейрофибромы [5]. Кожная (и подкожная) нейрофиброма чаще всего представлена одиночным узлом небольших размеров, но у больных с NF1 встречаются и множественные поражения. Внешне опухоль представлена куполообразно возвышающимся над кожей образованием, отдаленно напоминающим фиброэпителиальный полип. Размеры новообразования варьируют от нескольких миллиметров до 2 см. На разрезе ткань нейрофибромы серого цвета, блестящая. Консистенция ее плотноэластическая. Гистологически кожная нейрофиброма представлена тяжами удлиненных веретеновидных шванновских клеток и фибробластов, окруженных умеренным количеством коллагеновых волокон, встречаются единичные тучные клетки. Ядра шванновских клеток маленькие, с конденсированным хроматином. Образование, как правило, не связано с нервом [6]. Интраневральная нейрофиброма поражает как мелкие поверхностные, так и глубоко расположенные соматические и висцеральные нервы и даже крупные нервные стволы. Представляет собой хорошо ограниченное, расположенное внутри нерва образование (при поражении мелких кожных нервов образование сливается с окружающей соединительной тканью). Размеры различны, на разрезе серо-белого цвета, консистенция варьирует от слизеобразной до плотноэластической и даже хрящевидной. Гистологически опухоль представлена скоплениями веретенообразных или округлых шванновских клеток, расположенных в миксоидном матриксе или вокруг участков, богатых коллагеном [7]. Вариантом интраневральной нейрофибромы является плексиформная, которая представлена комплексом нескольких измененных близлежащих нервов, образующих извитые массы. Некоторые опухоли достигают огромных размеров и массы в несколько килограмм. По гистологическому строению они сходны с интраневральной нейрофибромой. Диффузная нейрофиброма часто развивается в области головы и шеи, имеет размеры от 5 см и более, гистологически сходна с кожной нейрофибромой, с выраженной диффузной жировой инфильтрацией.

Дополнить всестороннее морфологическое исследование в сложных диагностических случаях способны такие методы, как иммуногистохимический и иммунофлюоресцентный анализ, электронная микроскопия.

При иммуногистохимическом исследовании в нейрофиброме выявляются 2 популяции клеток – S100 протеин позитивные (ядра и цитоплазма) шванновские клетки и строго S100 протеин позитивные тельца Мейснера. Кроме этого, шванновские клетки способны экспрессировать антиген CD57. Характерный для резидуальных аксонов нейрофиламентный протеин может выявляться в интраневральных нейрофибромах, но он не имеет большого значения для диагностики. В периферических участках нейрофибром, как правило, присутствует эпителиальный мембранный антиген. Шванновские клетки окружены белками базальной мембраны – ламинином и коллагеном IV типа, но их экспрессия в нейрофибромах менее значительна, чем в шванномах. Предполагается, что низкий

индекс Ki67 и отсутствие экспрессии p53 являются отличительными признаками нейрофибром от других опухолей, происходящих из оболочек нервов [9].

При NF1 имеется риск перехода нейрофибромы в злокачественную опухоль (злокачественная шваннома, нейрогенная саркома) с частотой от 2 до 4% [2,10]. Риск наиболее высок в отношении интраневральных нейрофибром, особенно плексиформных. Злокачественная трансформация при болезни Реклингхаузена связана с делецией короткого плеча 17 хромосомы и мутацией гена p53. Злокачественными считаются опухоли с выраженной клеточной атипией и значительно повышенной митотической активностью (более 1–2 митозов в поле зрения).

Дифференциальный диагноз нейрофибромы целесообразно проводить со шванномой. Как правило, нейрофибромы включают шванномоподобные участки, а шванномы не имеют нейрофибромоподобных структур. В типичных случаях нейрофибром (кожная, интраневральная и плексиформная) их диагностика не вызывает затруднений. Также необходимо дифференцировать нейрофиброму (особенно клеточную ее форму) с дерматофибросаркомой. Ткань последней всегда негативна для S100 протеина и позитивна для CD34. При дифференциальной диагностике с гладкомышечными опухолями имеет значение экспрессия в тканях последних маркеров мышечных клеток [5].

Иммунофлюоресцентный анализ направлен на выявление специфического белка нейрофибромина. При проведении метода используются меченые флюорохромом поликлональные антитела против человеческого NF1, в результате образуются комплексы антиген-антитело. При использовании флюоресцентного микроскопа выявляется специфическое свечение разной степени интенсивности и четкости.

Электронная микроскопия показала сходство структуры округлых клеток, представленных в опухолевой ткани, с нейролеммоцитами, в то время как веретенообразные клетки напоминают периневральные фибробласты. Вокруг последних имеется прерывистая, местами многослойная базальная мембрана, содержащая ламинин и коллаген IV, V типов. Сами клетки имеют удлиненную форму, у них обнаруживаются тонкие биполярные отростки, вдоль цитоплазматической мембраны расположены пиноцитозные пузырьки. И округлые, и веретенообразные клетки, обнаруживаемые в нейрофиброме, могут продуцировать проколлаген.

Верификация диагноза нейрофиброматоза 1 типа при комбинированном применении указанных методов возможна в 47-95% случаев.

Осложнения NF1 не менее многообразны, чем его проявления. У пациентов может развиться слепота как результат новообразований зрительных нервов, в роли которых чаще выступают оптические глиомы. Другим неопластическим процессом может стать феохромоцитома, сопровождающаяся вторичной злокачественной артериальной гипертензией Малигнизация опухолей, более характерная для плексиформных нейрофибром, чаще наблюдается при их локализации в ЦНС. При NF1 может возникать специфический васкулит, последствиями которого становятся стеноз почечной артерии и даже коарктация аорты. Отдельно стоит упомянуть акушерские осложнения. Большая часть беременностей у женщин с диагностированной болезнью Реклингхаузена проходит благоприятно. Тем не менее, течение беременности нередко сопровождается увеличение размеров и мультипликацией нейрофибром. Более того, крупные нейрофибромы тазовой и генитальной локализации могут затруднять родоразрешение через естественные родовые пути, а значит операция кесарева сечения у таких женщин проводится чаще.

Заключение. Нейрофиброматоз 1 типа относится к наследственным заболеваниям факоматозам. Его причина – мутация гена, расположенного в

хромосоме 17q11.2, кодирующего структуру белка нейрофибромина, который, как полагают, обладает тумор-супрессорной активностью. Из-за высокого риска возникновения новых мутаций при NF1 клинико-морфологические проявления болезни крайне вариабельны даже среди прямых родственников. В связи с этим, несмотря на достаточно специфичную клиническую картину, зачастую требуется морфологическая верификация установленного диагноза. Ввиду сравнительно низкой эффективности существующей терапии нейрофиброматоза, именно раннее выявление данной патологии способно улучшить общий прогноз течения заболевания.

Ссылки на источники

1. Rasmussen S.A. NF1 gene and neurofibromatosis 1 / S.A. Rasmussen, J.M. Friedman // Am. J. Epidemiol. - 2000. - V. 151. - P. 33-40.
2. Shen M.N. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1) / M.N. Shen, P.S. Harper, M. Upadhyay // J. Med. Genet. - 1996. - V. 22. - P. 2-17.
3. NIH conference. Neurofibromatosis 1 (Recklinghausen disease) and neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neurofibromatosis). An update / J.J. Mulvihill, D.M. Parry, J.L. Sherman et al. // Ann. Intern. Med. - 1990. - V. 113. - P. 39-52.
4. Requena L. Benign neoplasms with neural differentiation. A review / L. Requena, O.P. Sangueza // Am. J. Dermatopathol. - 1995. - V. 17. - P. 75-96.
5. Miettinen M. Diagnostic Soft Tissue Pathology. / M. Miettinen - N.Y.: Churchill Livinestone, 2003.
6. Dendritic cell neurofibroma with pseudorosettes. A report of 18 cases of distinct and hitherto unrecognized neurofibroma variant / M. Michal, J.C. Fanburg Smith, T. Mentzel et al. // Amer. J. Surg. Pathol. - 2001. - V. 25. - P. 587-594.
7. Lin B.T. Neurofibroma and cellular neurofibroma with atypia. A report of 14 tumors / B.T. Lin, L.M. Weiss, L.J. Medeiros // Amer. J. Surg. Pathol. - 1997. - V. 21. P. - 1443-1449.
8. CD34 immunoreactivity in nervous system tumors / A. Chaubal, A. Paetau, P. Zoltick et al. // Acta. Neuropathol. - 1994. - V.88. - P. 299-308.
9. Immunohistochemical and molecular analysis of p53, MDM2, proliferating cell nuclear antigen and Ki67 in benign and malignant nerve sheath tumors / L.G. Kindblom, M. Ahlden, J.M. Meis Kindblom et al. // Virch. Arch. - 1995. - V. 427. - P. 19-26.
10. Retroperitoneal malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) complicated with von Recklinghausen’s disease: a case report / M. Satoh, K. Komori, M. Shin et al. // Hinyokika Kiyo. - 2004. - V. 50. - P. 417-420.