

НЕВРОФИБРОМАТОЗА (КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ)

Явор Григоров¹, Роман Романски², Антонина Гегова¹,
Методия Секуловски¹

¹Университетска болница „Лозенец“, София

²МБАЛ „Надежда“ – София

NEUROFIBROMATOSIS (CASE REPORTS)

Yavor Grigorov¹, Roman Romanski², Antonina Gegova¹,
Metodiya Sekulovski¹

¹Lozenetz University Hospital, Sofia

²MBAL Nadezhda, Sofia

РЕЗЮМЕ

Въведение: неврофиброматозата включва група генетични заболявания, които са причина за появата на тумори, засягащи нервната тъкан. Те имат преди всичко доброкачествен характер, но в определени случаи (3–5%) е възможно да претърпят злокачествена трансформация. Може да бъде засегната както централната, така и периферната нервна система. От това произтича и изключително разнообразната им клинична изява – от леки случаи до драматични състояния. Описани са три разновидности на заболяването – неврофиброматоза тип 1 (NF1), тип 2 (NF2) и тип 3 – шваноматоза.

Цел: Да обърне внимание на едно рядко срещано заболяване с многообразна симптоматика и протичане, което поради прогресиращия му ход при някои пациенти може да доведе до тежък функционален дефицит и дори ампутация.

Материал и метод: Представени са двама пациенти – момиченце на 4 години с новооткрито заболяване, с гръбна локализация, както и жена на 53 години, оперирана многократно по повод новопоявяващи се туморни формации в областта на дясната предмишница и ръка.

Резултати: шест години след отстраняване на тумора от гръбната област детенцето е без оплаквания, без данни за локален рецидив или засягане на други органи. Три години след операцията пациентката с локализация на тумора в горния крайник е със значително подобрена трофика и функционално състояние на ръката.

Заключение: Неврофиброматозата е заболяване с разнообразна клинична изява. Оперативните намеси в областта на крайниците трябва да бъдат планирани и изпълнени с изключително

ABSTRACT

Introduction: Neurofibromatosis includes a group of genetic diseases that cause tumors affecting nerve tissue. They are primarily benign, but in certain cases (3–5%) may undergo malignant transformation. Both the central and peripheral nervous systems can be affected. This results in their extremely diverse clinical manifestation—from mild cases to dramatic conditions. Three types of the disease have been described—neurofibromatosis type 1 (NF1), type 2 (NF2), and type 3—schwannomatosis.

Aim: The aim of this article is to pay attention to a rare disease with a variety of symptoms and course, which due to its progressive course in some patients can lead to severe functional deficits and even amputation.

Materials and methods: Two patients are presented: a 4-year-old girl with a newly discovered disease with spinal localization, as well as a 53-year-old woman who underwent repeated surgery for newly emerging tumor formations in the area of the right forearm and arm.

Results: Six years after the removal of the tumor from the spinal area, the child has no complaints, no evidence of local recurrence or involvement of other organs. Three years after the operation, the patient with localization of the tumor in the upper limb has significantly improved blood supply and functional condition of the arm.

Conclusion: Neurofibromatosis is a disease with a variety of clinical manifestations. Limb surgeries should be planned and performed with extreme care and individual approach due to the high risk of additional vascular damage as well as potential malignant transformation.

внимание и индивидуален подход поради високия риск от допълнителна съдова увреда, както и от потенциална малигнена трансформация.

Ключови думи: доброкачествено заболяване, неврофиброматоза, тумор на периферен нерв, тумор на гръдна стена

Keywords: *benign disease, chest wall tumor, neurofibromatosis, peripheral nerve tumor*

ВЪВЕДЕНИЕ

Неврофиброматозата включва група генетични заболявания, които са причина за появата на тумори, засягащи нервните обвивки, произхождащи от Швановите клетки, и се състоят от Шванови клетки, подобни на периневралните, от фибробласти, както и от клетки с интермедиерен вид. Подтиповете включват локализирани кожни форми – интраневрални (нодуларни) и дифузни плексиформни форми. Те имат преди всичко доброкачествен характер, но в определени случаи (3–5%) е възможно да претърпят злокачествена трансформация (1). Приема се, че генетичните дефекти могат да бъдат предадени от родител или да възникнат спонтанно в процеса на сливане на гаметите. Описани са три разновидности на заболяването, в зависимост от локализацията на мутациите. Неврофиброматоза тип 1 (NF1), тип 2 (NF2) и тип 3 – шваноматоза. Предполага се, че генът, отговорен за възникването на тип 1 (NF1), е локализиран в хромозома 17 и е свързан с производството на неврофибромин – фактор регулиращ растежа на клетката. Отсъствието му води до неконтролируемо нарастване на клетките. Генът, отговорен за появата на тип 2 (NF2), е разположен в хромозома 22 и е свързан с продукцията на мерлин (schwannomin) – протеин, потискащ туморния растеж. Отсъствието му причинява неконтролируемо тъканно нарастване. Два са гените – SMARCB1 и LZTR1, които вероятно са отговорни за възникване на тип 3 – шваноматозата и чието действие също се свързва с потискане на туморния растеж. Приема се, че тип 1 (NF1) и тип 2 (NF2) се унаследяват автозомно-доминантно или вероятността за поява на заболяването у дете с болен родител е 50%, докато унаследяването на тип 3 шва-

номатозата не е напълно изяснено и се предава в 15% от болен родител. Плексиформната форма най-често се асоциира с тип NF1. Клиничната изява на заболяването може да е много разнообразна както по отношение на локализацията, така и по отношение на симптоматиката, от леки случаи до драматични състояния. Затова и всеки пациент с това заболяване е по своему уникален. Възможно е да бъде засегната както централната, така и периферната нервна система, с клинични прояви от страна на кожата, слуха, зрението, интелекта, сърдечно-съдовата система, тежка инвалидизация във връзка с локализация в периферни нерви или скелетни аномалии, макроцефалия и др. Гръдният кош и белите дробове също могат да бъдат засегнати в различна степен (2, 4). Установено е, че пациентите от тип 1 (NF1) имат повишена склонност към развитието на злокачествени заболявания, като левкемия и мозъчни тумори. Липсват убедителни данни за предилекционни дерматоми, когато заболяването е локализирано в областта на крайниците (3).

ПАЦИЕНТИ И МЕТОД

Представени са двама пациенти – момиченце (Л. Д., оперирано 2015 г.) на 4 години от нормално протекла бременност и раждане, фамилно необременено, с новооткрито заболяване, с гръбна локализация (тип 1), както и жена на 53 години, оперирана многократно по повод новопоявяващи се туморни формации в областта на дясната предмишница и ръка (тип 1) (А. Ц., оперирана 2018 година).

Детето постъпи за първи път в болница (Клиника по пластична хирургия – МА, София), по повод лека болка и наличие на бавно нарастваща подутина, забелязана от родите-



Фиг. 1 (а, б, в). Диагностични фотоснимки на пациентката на 53 години – наличие на туморни формации в областта на дясна предмишница и ръка, нарушен захват, стари оперативни цикатрикси.



Фиг. 2 (а, б, в, г). (а, б, в) Интраоперативна находка и отделни етапи в отстраняването на тумора при детето; (в) – стрелката сочи интеркосталното пространство и интракосталния произход на образуването; (г) – макроscopicки вид при отделянето му.

лите, разположена под дясната лопатка. Не бе прилагано никакво лечение. От клиничния преглед се установи наличието на дискретна подутина, с диаметър около 5–7 см, разположена дистално от *angulus inferior scapulae*, с меко-еластична консистенция, слабо болезнена. Кожата в същата област бе без патологични промени. Не бяха палпирани патологично увеличени регионални лимфни възли.

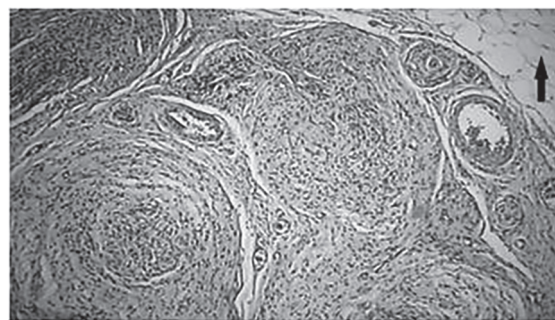
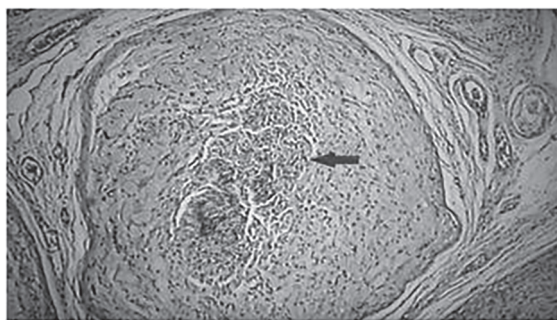
Пациентката на 53 години постъпи за първи път в нашата клиника (УБ „Лозенец“ – София) и за пореден път за оперативно лечение, с оплаквания от болка и наличието на множество бавнонарастващи туморни формации в областта на дясна предмишница и ръка, циркулаторни смущения, както и значително нарушен захват и сетивност на пръстите. Многократно бе оперирана по повод неврофиброматоза, като последната интервенция бе извършена преди около 20 години. В дисталната част на десния горен крайник личаха множество оперативни цикатрикси, както и деформации и затруднен захват. Палпираха се множество туморни формации, разположени в предната и задна страна в дясната предмишница и ръка, леко болезнени, с меко-еластична консистенция. Нарушени бяха трофиката и сетивността на пръстите. Не се палпираха патологично увеличени регионални лимфни възли (Фиг. 1). Диагностичният ЯМР разкри наличие на множество различни по големина, мекотъканны туморни формации, разположени в областта на дясна предмишница и ръка.

Резултатите от лабораторните изследвания и на двете пациентки бяха в нормални стойности.

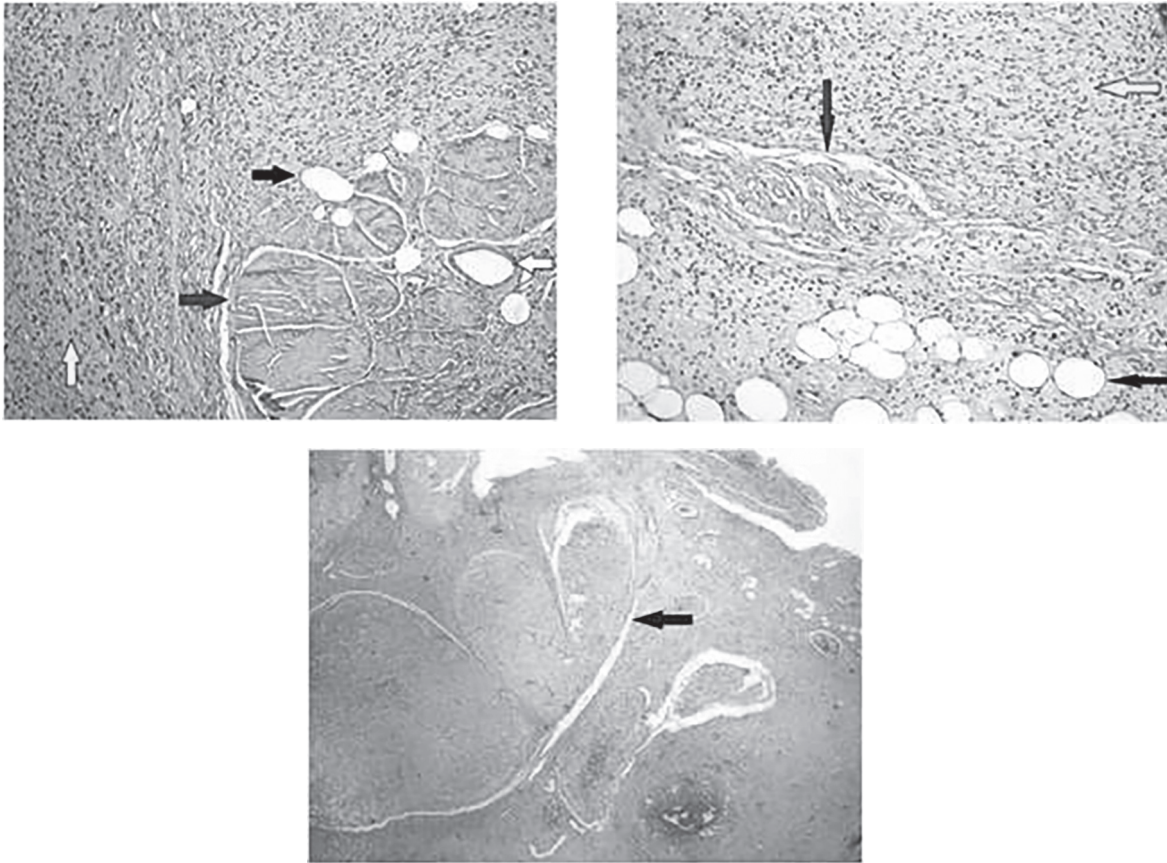
Интраоперативната находка при детенцето разкри тумор, добре отграничен от околната паравертебрална мускулатура, със зърнест вид и с интеркостален произход. Двете проксимални ”крачета” на образуването, представено на Фиг. 2 (г), произхождаха от гръдния кош. Оперативната интервенция включваше проследяване и ексцизия на туморната маса, произхождаща от интра-торакалното пространство. Отделните оперативни етапи са представени на Фиг. 2.

Интраоперативната находка при пациентката на 53 години разкри наличие на туморни формации, добре отграничени от околните тъкани, бледи на цвят, с различна форма и големина, разположени в предната и задна страна на областта на предмишницата и ръката. *N. Medianus* и *a. vv. ulnaris* бяха прекъснати на изхода си от *m. pronator teres*, *n. ulnaris* – силно изтънен и променен, обхванат от туморна тъкан; силно увредени, с фиброзни промени бяха всички мускулни групи в областта на ръката и предмишницата; само част от сухожилията оставаха частично запазени. Сравнително добре запазен беше радиалния СНС, също обхванат от тумора. Оперативната интервенция включваше ексцизия на възможно най-голям брой туморни маси и декомпресия на единствения запазен радиален СНС.

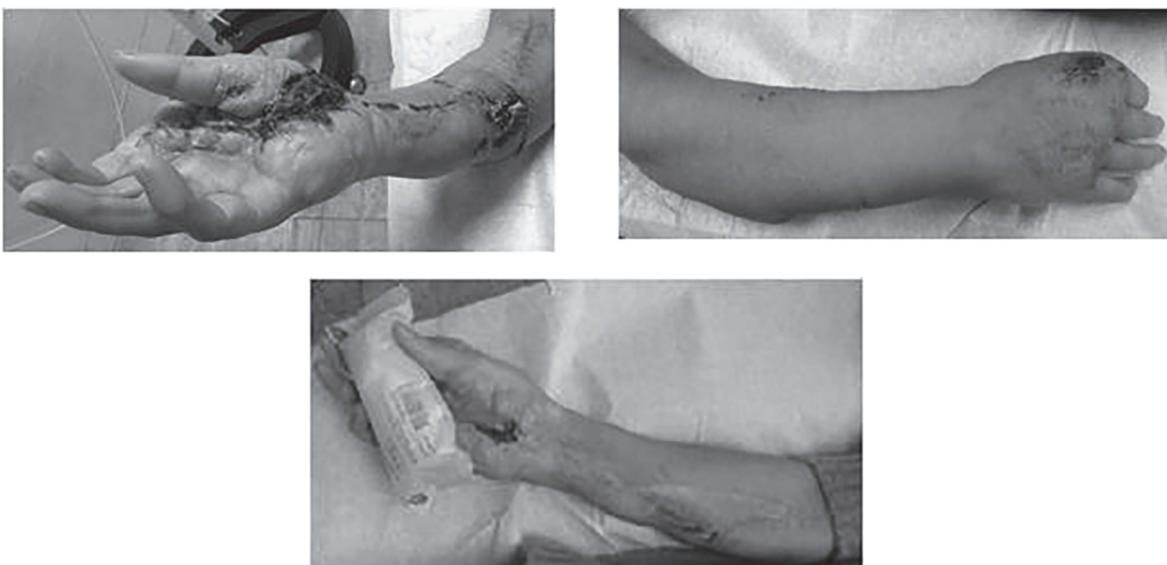
Хистопатологичната находка при двете пациентки (Фиг. 3 и 4) разкри типична морфологична картина на неврофиброматоза – участъци от дегенеративни промени в нерва, наличие на липоматоза наоколо, лобулираност, както и присъствието на нерви в различен стадий на увреда, разрастване на съединителна тъкан и оскъдно кръвоснабдяване при пациентката с по-дълга еволюция на заболяването. Хистологичната картина при детето е представена от плексиформни неврофиброматозни компоненти. Макроскопски неврофиброматозните структури най-често са овоидни и некапсулирани или с фина капсула, а сред тумора се намират остатъчни нервни влакна. Стромата типично е миксоидна, с фини колагенови влакна. Туморните клетки са издължени, с вълнисти ондулирани ядра, по-малки от ядрата на Швановите клетки. Често се срещат мастни (оптично празни на хистологичния срез) клет-



Фиг. 3 (а, б). Хистологична находка при детенцето: (а) тъмночервената стрелка сочи характерните дегенеративни промени в нерва; (б) черната стрелка – липоматозните промени в околната тъкан, оптично празни на хистологичния срез клетки.



Фиг. 4 (а, б, в). Хистологична находка при пациентката с локализация на тумора в горния крайник: (а, б) тъмночервените стрелки сочат характерните дегенеративни промени в нерва; (а) бялата стрелка – кръвоносен съд, без еритроцити; (а, б) черните стрелки – липоматозните промени; (а, б) жълтите стрелки – разрасналата съединителна тъкан по съседство, която е много по-силно изразена при пациентката с по-дълга еволюция на заболяването; (в) синя стрелка – типичната лобулираност.



Фиг. 5 (а, б, в). Следоперативен резултат – оперативните рани зараснаха първично, с минимална ръбцова некроза на някои участъци, подобрен бе хватът и трофиката на ръката.

ки, които помагат за отдиференцирането на тумора. Богатите на клетки участъци са локализиращи централно, съдържащи остатъци от структурите на нерва, а периферията е по-бедна на клетки. Обикновено липсва или има много ниска митотична активност.

На слабо увеличение плексиформните неврофиброматозни структури показват многобройни нервни влакна с характерен вид на „торба с червеи“.

Следоперативният период протече гладко и при двете пациентки. Оперативните рани зараснаха без сериозни компликации. Проведе се курс на ЛФК за подобряване на функцията на оперираната ръка при пациентката с локализация на тумора в горния крайник (Фиг. 5).

РЕЗУЛТАТИ

До настоящия момент, шест години след отстраняване на тумора от гръбната област, детенцето е без оплаквания, без данни за локален рецидив или засягане на други органи. Три години след операцията пациентката с локализация на тумора в горния крайник бе със значително подобрена трофика и функционално състояние на ръката, въпреки че не бе възможно пълното отделяне на образуването поради неговото дифузно разпространение.

ДИСКУСИЯ

Не съществува етиологично лечение на неврофиброматозата. Често радикалната хирургичната интервенция в областта на крайниците е невъзможна. В такива случаи, особено когато заболяването засяга горния крайник, се прилагат многоетапни, палиативни операции за подобряване на захвата и декомпресия на съдово-нервните снопове, както и за подобряване на козметичния статус на болния. В редки случаи се налага ампутация.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неврофиброматозата е заболяване с разнообразна клинична изява. Оперативните намеси в областта на крайниците трябва да бъдат планирани и изпълнени с изключително внимание и индивидуален подход поради високия риск от допълнителна съдова увреда, както и от потенциална малигнена трансформация.

ЛИТЕРАТУРА

1. G D Williams, S Hoffman, I S Schwartz. Malignant transformation in a plexiform neurofibroma of the median nerve. J Hand Surg Am. 1984 Jul;9(4):583-7. doi: 10.1016/s0363-5023(84)80116-1.
2. Gungor Camsari, Aygun Gur, Gulcihan Ozkan, Nur Dilek Bakan, Fatma Zengin, Ayse Kulcu. Thoracic findings in neurofibromatosis. Tuberk Toraks. 2006;54(3):267-72.
3. Reinhard E. Friedrich, Caroline Diekmeier. Peripheral nerve sheath tumors of the upper extremity and hand in patients with neurofibromatosis type 1: topography of tumors and evaluation of surgical treatment in 62 patients. GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW. 2017; 6: Doc15. Published online 2017 Dec 5. doi:10.3205/iprs000117
4. Yair Glick. Neurofibromatosis type 1 (thoracic manifestations). Radiopaedia. 29 Aug 2018.

Адрес за кореспонденция:

Явор Григоров
Болница „Лозенец“
ул. „Козяк“ 1
1407 София
e-mail: yavorgrigorov@abv.bg