

<sup>1</sup>И. В. СОПИЧ, <sup>2</sup>А. А. ГАРБУЛЬ, <sup>3</sup>Ю. Ю. БАРАНОВСКАЯ, <sup>4</sup>А. В. ЕРОШЕНКО, <sup>4</sup>С. Н. КИШКО

## МИКСОИДНАЯ НЕЙРОФИБРОМА

<sup>1</sup>ООО «Клиника «Мерси», Минск, Беларусь<sup>2</sup>Минский клинический консультативно-диагностический центр, Минск, Беларусь<sup>3</sup>ООО «Здоровое решение», Минск, Беларусь<sup>4</sup>Минский городской клинический онкологический центр, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Выявить объемное образование мягких тканей в правой подмышечной области у пациента с отягощенным наследственным анамнезом (рак молочной железы у матери).

**Материал и методы.** Представлено собственное наблюдение редкой патологии, выявленной с помощью инструментальных методов исследования. Приводятся современные данные литературы о распространенности, особенностях клинического и гистоморфологического проявлений миксоидной нейрофибромы.

**Результаты.** Инструментальные методы исследования установили точную локализацию опухоли, ее топографическое расположение по отношению к окружающим тканям, что позволило в полном объеме выполнить хирургическое удаление опухоли. Однако заключительный диагноз «миксоидная нейрофиброма» поставлен на основании результатов гистологического исследования.

**Заключение.** Дифференциальная диагностика миксоидной нейрофибромы с помощью инструментальных методов исследования имеет ограничения. Точная постановка диагноза основывается на данных гистологической верификации опухоли и молекулярно-генетического тестирования.

**Ключевые слова:** нейрофиброматоз, миксоидная нейрофиброма, молекулярно-генетическое тестирование, иммунофенотип S100+, EMA+, хирургическое лечение.

**Objective.** Detection of voluminous formation of soft tissues in the right axillary region in a patient with an aggravated hereditary anamnesis (having a mother diagnosed with breast cancer).

**Materials and methods.** The authors present their own observation of a rare pathology detected with the help of instrumental methods of research. The current literature data on the prevalence, peculiarities of clinical and histomorphological manifestations of myxoid neurofibroma are presented.

**Results.** Instrumental research methods have established the exact localization of the tumor, its topographic location in relation to the surrounding tissues, which made it possible to perform surgical removal of the lump in full. However, the final diagnosis: myxoid neurofibroma is based on the results of histological examination.

**Conclusion.** Differential diagnosis of myxoid neurofibroma using instrumental research methods has limitations. The exact diagnosis is based on the data of histological verification of the tumor and molecular genetic testing.

**Key words:** neurofibromatosis, myxoid neurofibroma, molecular genetic testing, S100+ immunophenotype, EMA+, surgical treatment.

HEALTHCARE. 2024; 8: 45—51

MYXOID NEUROFIBROMA

I. V. Sopich, A. A. Harbul, Yu. Yu. Baranouskaya, A. V. Eroshenko, S. N. Kiyashko

Нейрофиброматозы — группа наследственных заболеваний, характеризующихся появлением множественных доброкачественных и реже злокачественных опухолей центральной и периферической нервной системы. В настоящее время группа включает три нозологии: нейрофиброматоз 1-го типа, нейрофиброматоз 2-го типа и шванноматоз [1]. Нейрофиброматозы относятся к факоматозам, или нейрокожным синдромам, так как большинство клинических проявлений затрагивают ткани нейроэктодермального происхождения [2].

Все нейрофиброматозы являются аутосомно-доминантными заболеваниями с полной

пенетрантностью, этиологическим фактором развития которых выступают мутации в ассоциированных генах-онкосупрессорах. Казуальная мутация, приводящая к развитию заболевания, может быть как унаследована от одного из родителей, так и являться спорадической (*de novo*) [1; 3]. В свою очередь, *de novo* мутации могут возникать в процессе эмбриогенеза, приводя к сосуществованию в одном организме двух генетически различных клеточных популяций. Данное явление получило название соматического мозаицизма [4]. Для пациентов с мозаичным фенотипом характерно более мягкое течение заболевания.

В ряде случаев могут отсутствовать облигатные клинические признаки, что затрудняет своевременную постановку диагноза [5; 6].

На протяжении длительного времени диагностика нейрофиброматоза основывалась преимущественно на оценке фенотипа пациента, однако постепенное развитие заболевания и частично перекрывающийся спектр клинических проявлений затрудняют дифференциальную диагностику, особенно в момент клинического дебюта. Современные представления о клиническом и генетическом разнообразии указанной группы нозологий делают нерелевантным использование данного подхода в качестве основного диагностического инструмента. Обновленные диагностические критерии последних лет опираются в равной степени на фенотип пациента и результаты молекулярно-генетического тестирования [7]. Ранняя диагностика нейрофиброматоза позволяет своевременно инициировать терапию, предотвратив развитие тяжелого неврологического дефицита, и потому является актуальной задачей лечащего врача [8; 9].

Нейрофиброматоз 1-го типа (ранее известный как периферический) — одно из наиболее часто встречающихся генетических заболеваний, его распространенность составляет 1 на 3000—4000 человек (OMIM: 162200) [10]. К облигатным признакам нейрофиброматоза 1-го типа относят множественные нейрофибромы, узелки Лиша, гиперпигментные пятна на коже цвета «кофе с молоком», веснушки в подмышечных впадинах и паховых складках (симптом Кроува) [10; 11]. Также для пациентов характерны аномалии развития костной ткани: вальгусные стопы, формирование ложных суставов, искривление длинных костей, сколиоз, дисплазия скуловой кости, макроцефалия [12; 13]. Заболевание отличается высокой вариабельностью клинической картины: комбинация фенотипических проявлений и степень их выраженности могут значительно различаться как в общей популяции больных, так и между членами одной семьи [10].

Основной вид опухоли при нейрофиброматозе 1-го типа — нейрофиброма, представляющая собой конгломерат из шванновских клеток, фибробластов, тучных и периневральных клеток. Данная опухоль является четко ограниченным инкапсулированным новообразованием с локализацией в дерме или подкожно-жиро-

вой клетчатке и обладает низким потенциалом к злокачественной трансформации [14]. У 30 % пациентов развивается специфический тип нейрофибром — плексиформные нейрофибромы, характеризующиеся быстрым инфильтрирующим ростом и прогрессирующим неврологическим дефицитом [15].

В результате поражения опухолью крупных нервных стволов у пациентов нередко наблюдается тяжелая неврологическая симптоматика. Плексиформные нейрофибромы склонны к малигнизации и требуют постоянного наблюдения [16]. Также у пациентов встречаются другие опухоли центральной нервной системы: глиомы зрительных нервов, эпендимомы, менингиомы, астроцитомы, невриномы и нейрофибромы [17]. Нейрофиброматоз 1-го типа — клинически гетерогенное заболевание, которое нередко сочетается с васкулопатиями (болезнь мойя-мойя), заболеваниями, связанными с нарушением развития нервной системы (расстройства аутистического спектра, синдром дефицита внимания и гиперактивности), кардиомиопатиями, эпилепсией [18—21].

Описаны случаи нейрофиброматоза 1-го типа с фенотипическими признаками синдрома Нунан (OMIM: 601321), включая низкий рост, птоз, гипоплазию средней зоны лица, перепончатую шею и мышечную слабость [22]. Этиологическим фактором развития нейрофиброматоза 1-го типа выступает патогенная мутация в гене *NF1*, расположенном на длинном плече 17-й хромосомы. В половине случаев заболевание является следствием мутации *de novo*. Соотношение точковых мутаций (однонуклеотидных замен) и протяженных делеций у пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа примерно 9 : 1 [23]. Мозаичные формы составляют около 5—10 % всех случаев [24]. Заболевание характеризуется высокой клинической гетерогенностью и отсутствием четких корреляций между типом мутации и фенотипическими проявлениями, однако существуют исключения. Как правило, у пациентов с протяженными делециями чаще наблюдаются фациальная дисплазия, задержка психоречевого и психомоторного развития, плексиформные нейрофибромы [25]. Миссенс-мутации в цистеин-серин-богатом домене гена *NF1* (Leu844, Cys845, Ala846, Leu847, Gly848) также ассоциированы с тяжелым течением заболевания: крупными плексиформными

нейрофибромами и симптоматическими спинальными нейрофибромами [26]. При миссенс-мутациях p.Arg1809 и p.Met922del наблюдаются мягкие фенотипы без нейрофибром или иных новообразований (исключительно кожная симптоматика — пятна «кофе с молоком» и веснушки) [27]. При соматическом мозаицизме нейрофиброматоз 1-го типа может иметь форму сегментарного поражения (то есть все симптомы локализованы в пределах одного анатомического сегмента). Ранее такие фенотипы классифицировали как отдельный тип (сегментарный нейрофиброматоз, нейрофиброматоз 5-го типа) [6]. Описаны случаи соматического мозаицизма при нейрофиброматозе 1-го типа, при которых отсутствовали кожные симптомы (пятна «кофе с молоком» и веснушки), а также клинические варианты без подкожных нейрофибром [28].

Гистологическими вариантами нейрофибромы являются: миксоидная нейрофиброма, содержащая много муцина в строме; плексиформная нейрофиброма, состоящая из многочисленных нервных пучков неправильной конфигурации, заключенных в матрикс, содержащий различное количество веретенообразных клеток, волнистых коллагеновых волокон, муцин и тканевые базофилы; нейрофиброма, содержащая структуры, напоминающие тактильные тельца; пигментная, или меланоцитарная, нейрофиброма, напоминающая выбухающую дерматофибросаркому. Захваченные ганглиозные клетки могут быть заметны в нейрофибромах, инфильтрирующих дорсальные корешковые ганглии, их не следует

путать с ганглионейромой. Отдельные пучки распознаются по ограничивающему периневрию, состоящему из ЕМА-положительных клеток. Отмечается позитивное периферическое окрашивание нерва и элементов оболочки нерва на S100.

### Материалы и методы

Для более детальной оценки опухоли, характера кровотока и анатомического расположения по отношению к окружающим структурам выполнены следующие инструментальные методы исследования: ультрасономография, рентгеновская компьютерная томография (КТ), КТ с болюсным внутривенным введением контрастного вещества (КТА), магнитно-резонансная томография (МРТ).

### Результаты и обсуждение

Пациентка И. с отягощенным наследственным анамнезом (рак молочной железы у матери) была направлена из поликлиники в УЗ «Минский клинический консультативно-диагностический центр» для обследования молочных желез.

В ходе проведения ультрасономографии молочных желез выявлено образование в правой подмышечной области (рис. 1). При проведении цветового доплеровского картирования регистрировался выраженный смешанный кровоток. Для более детальной оценки и анатомического расположения опухоли по отношению к окружающим структурам принято решение о проведении дополнительных диагностических методов визуализации.

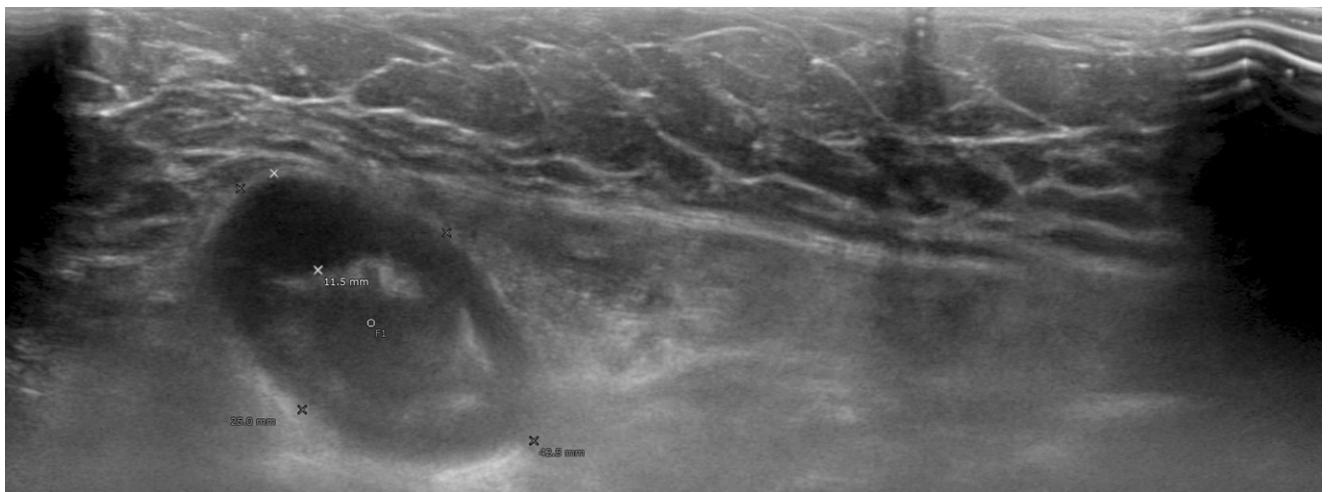


Рис. 1. Ультрасономография. Образование овоидной формы мягких тканей правой подмышечной области



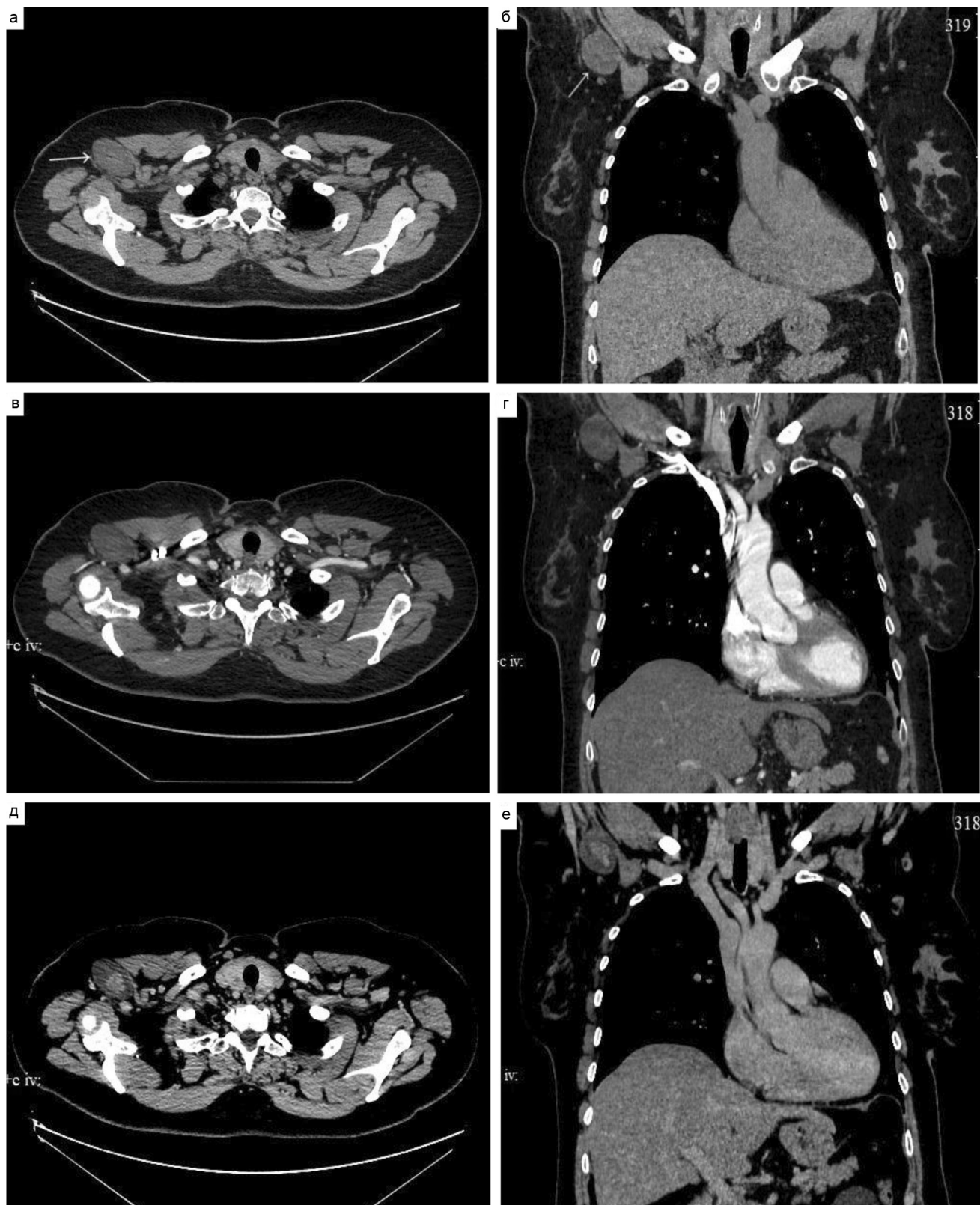


Рис. 2. Рентгеновская компьютерная томография грудной клетки и прилегающих мягких тканей: а — аксиальная проекция, бесконтрастная фаза сканирования; б — корональная реконструкция, бесконтрастная фаза сканирования; в — аксиальная проекция, артериальная фаза сканирования; г — корональная проекция, артериальная фаза сканирования; д — аксиальная проекция, отсроченная фаза сканирования на 3 мин; е — корональная реконструкция, отсроченная фаза сканирования на 3 мин. Стрелкой указано образование в правой подмышечной области

Выполнена КТА, по результатам которой в правой подмышечной области визуализировалось образование овоидной формы с четкими ровными контурами размером около 45×26 мм. Образование располагалось кпереди от подключичного сосудисто-нервного пучка, с четким ограничением от него, прилежало к большой и малой грудным мышцам, экспансивно смещая их. Плотность образования в нативную фазу сканирования преимущественно кистозная (в пределах

от + 12 до + 20 ед. по шкале Хаунсфилда). При болюсном контрастировании в артериальную и венозную фазы сканирования отмечались признаки легкого неравномерного усиления в центральных отделах (плотность + 30 ед. по шкале Хаунсфилда), более выраженное неравномерное усиление ткани опухоли в центральных отделах отмечалось в отсроченную фазу сканирования на 3 мин (плотность повышалась до + 50 ед. по шкале Хаунсфилда) (рис. 2).

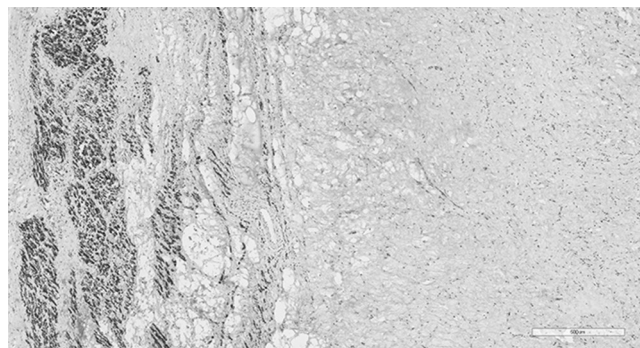


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография мягких тканей правой подмышечной области:

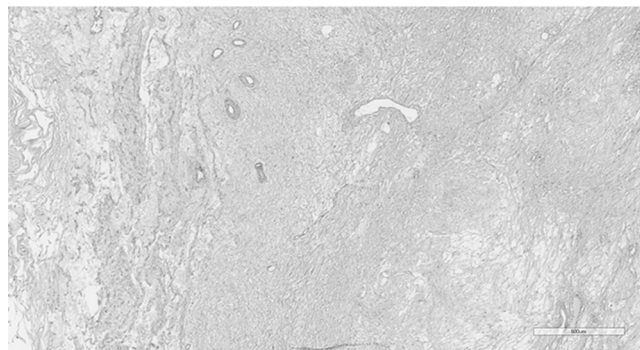
- а — режим T2 в аксиальной проекции;
- б — режим T2 с жироподавлением в аксиальной проекции;
- в — режим T1 в аксиальной проекции;
- г — режим T1 с контрастным усилением в аксиальной проекции



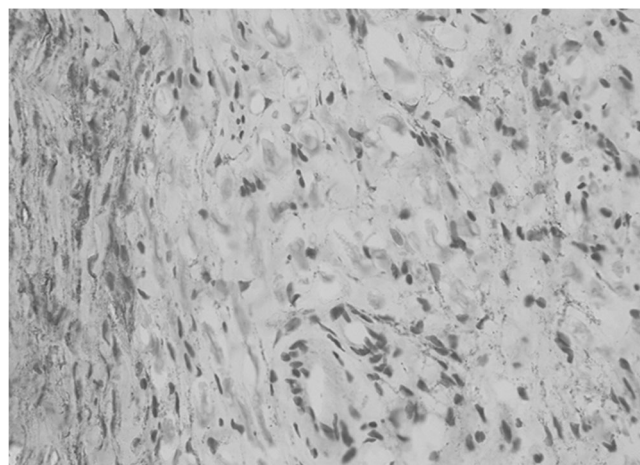
В ходе МРТ более детально уточнены структура опухоли, сигнальные характеристики опухолевой ткани (рис. 3). В режиме T1 образование гипоинтенсивного сигнала с мелкими еле заметными включениями повышенного сигнала в центральных отделах. В режимах T2 и T2 с жироподавлением (fat suppression, FS) — образование преимущественно гиперинтенсивного сигнала с неоднородным, неправильной формы гипоинтенсивным включением в цен-



а



б



в

Рис. 4. Патогистологическое исследование № 2517/24: миксоидная нейрофиброма негативна по окраске с позитивным периферическим окрашиванием нерва и элементов оболочки нерва на EMA и S100: а — S100  $\times 50$ ; б —  $\times 50$ ; в — EMA

тральных отделах — жировой компонент. По периферии прослеживается тонкая капсула. После внутривенного введения контрастного препарата отмечали неравномерную, без четких контуров зону накопления в центральных отделах опухоли. Контрастного усиления по капсуле не определялось.

В условиях УЗ «Минский городской клинический онкологический центр» было выполнено оперативное лечение п а ц и е н т к и И. в объеме удаления опухоли мягких тканей аксиллярной области справа. Макропрепарат представлен округлой эластической опухолью с четким контуром в капсуле размером 2,8 $\times$ 4,0 см с неоднородной внутренней структурой (рис. 4).

Таким образом, нейрофиброматоз относится к аутосомно-доминантному наследственному заболеванию. Частота озлокачествления нейрофибром составляет 3—15 %. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует возможности хирургического лечения миксоидной нейрофибромы. Оперативное лечение позволяет значительно улучшить прогноз и качество жизни пациентов с данной патологией.

#### Контактная информация:

Сопич Инна Валерьевна — врач — акушер-гинеколог, врач ультразвуковой диагностики.

ООО «Клиника «Мерси».

Ул. Игнатенко, 8, 220035, г. Минск.

Сл. тел. +375 44 717-28-58.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: И. В. С.

Сбор информации и обработка материала: И. В. С., А. А. Г., А. В. Е., С. Н. К.

Написание текста: И. В. С., Ю. Ю. Б.

Редактирование: И. В. С., Ю. Ю. Б.

Конфликт интересов отсутствует.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Uhlmann, E. J. Neurofibromatoses / E. J. Uhlmann, S. R. Plotkin // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2012. — № 724. — P. 266—277.
2. Becker, B. Phakomatoses / B. Becker, R. E. Strowd // *Dermatologic Clin.* — 2019. — № 37. — P. 583—606.
3. Ostendorf, A. P. Neurofibromatoses / A. P. Ostendorf, D. H. Gutmann // *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease* / eds.: R. N. Rosenberg, J. M. Pascual. — Massachusetts, 2015. — P. 921—933.
4. D'Gama, A. M. Somatic mosaicism and neurodevelopmental disease / A. M. D'Gama, C. A. Walsh // *Nature Neurosci.* — 2018. — № 21. — P. 1504—1514.
5. Incidence of mosaicism in 1055 de novo NF2 cases: much higher than previous estimates with high utility of next-generation sequencing / D. G. Evans [et al.] // *Genet. Med.* — 2020. — Vol. 22, № 1. — P. 53—59.

6. Clinical features of 58 Japanese patients with mosaic neurofibromatosis 1 / K. Tanito [et al.] // *J. Dermatology*. — 2014. — Vol. 41, № 8. — P. 724—728.
7. Identifying challenges in neurofibromatosis: a modified Delphi procedure / B. A. Dhaenens [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2021. — Vol. 29, № 11. — P. 1—9.
8. Neurofibromatosis type 1: review and update on emerging therapies / T. Karaconji [et al.] // *Asia Pac. J. Ophthalmol.* — 2019. — Vol. 8, № 1. — P. 62—72.
9. Early genetic diagnosis of neurofibromatosis type 2 from skin plaque plexiform schwannomas in childhood / E. Castellanos [et al.] // *JAMA Dermatol.* — 2018. — Vol. 154, № 3. — P. 341—346.
10. Neurofibromatosis type 1 / D. H. Gutmann [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers*. — 2017. — Vol. 23, № 3. — P. 1—7.
11. Hernandez-Martin, A. An update on neurofibromatosis type 1: not just Cafe-au-Lait spots and freckling. Part II. Other skin manifestations characteristic of NF1. NF1 and cancer / A. Hernandez-Martin, A. Duat-Rodriguez // *Actas Dermo-Sifiliograficas (Eng. Edn)*. — 2016. — Vol. 107, iss. 6. — P. 465—473.
12. Severe thoracic and spinal bone abnormalities in neurofibromatosis type 1 / L. Prudhomme [et al.] // *Eur. J. Med. Genet.* — 2020. — Vol. 63, № 4. — P. 103815.
13. Craniofacial bone alterations in patients with neurofibromatosis type 1 / J. Chauvel-Picard [et al.] // *Childs. Nerv. Syst.* — 2020. — Vol. 36, № 10. — P. 2391—2399.
14. Messersmith, L. Neurofibroma [Electronic resource] / L. Messersmith, K. Krauland — StatPearls Publishing, 2021. — Mode of access: <https://www.statpearls.com/point-of-care/25784>. — Date of access: 24.04.2024.
15. Garozzo, D. Peripheral nerve tumors in neurofibromatosis 1 : an overview on management and indications for surgical treatment in our experience / D. Garozzo // *Neurol. India*. — 2019. — Vol. 67 (Suppl.). — P. 38—S44.
16. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1 / A. M. Gross [et al.] // *Neurol. Oncol.* — 2018. — Vol. 20, № 12. — P. 1643—1651.
17. Nix, J. S. An update on the central nervous system manifestations of neurofibromatosis type 1 / J. S. Nix, J. Blakeley, F. J. Rodriguez // *Acta Neuropathol.* — 2020. — Vol. 139, № 4. — P. 625—641.
18. Moyamoya syndrome in children with neurofibromatosis type 1: Italian-French experience / C. Santoro [et al.] // *Am. J. Med. Genet. A*. — 2017. — Vol. 173, № 6. — P. 1521—1530.
19. Autism and attention-deficit/hyperactivity disorders and symptoms in children with neurofibromatosis type 1 / H. Morotti [et al.] // *Dev. Med. Child. Neurol.* — 2021. — Vol. 63, № 2. — P. 226—232.
20. Neurofibromatosis type 1 and cardiac manifestations / F. Incecik [et al.] // *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* — 2015. — Vol. 43, № 8. — P. 714—716.
21. Epilepsy in neurofibromatosis type 1 / A. Pecoraro [et al.] // *Epilepsy Behav.* — 2017. — Vol. 73. — P. 137—141.
22. Yapijakis, C. Neurofibromatosis-Noonan syndrome: a possible paradigm of the combination of genetic and epigenetic factors // C. Yapijakis, N. Pachis, C. Voumvourakis // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2017. — Vol. 987. — P. 151—159.
23. Kehrер-Sawatzki, H. Classification of NF1 microdeletions and its importance for establishing genotype/phenotype correlations in patients with NF1 microdeletions / H. Kehrер-Sawatzki, D. N. Cooper // *Hum. Genet.* — 2021. — Vol. 140, № 12. — P. 1635—1649.
24. Tadini, G. Mosaic NF1 / G. Tadini, T. Schgor, M. Brena // *Multidisciplinary Approach to Neurofibromatosis Type 1* / eds.: G. Tadini, E. Legius, H. Brems. — New York, 2020.
25. Genotype-phenotype correlations in neurofibromatosis type 1: a single-center cohort study / M. Scala [et al.] // *Cancers (Basel)*. — 2021. — Vol. 13, № 8. — P. 1879.
26. Genotype-phenotype correlation in NF1: evidence for a more severe phenotype associated with missense mutations affecting NF1 codons 844—848 / M. Koczkowska [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* — 2018. — Vol. 102, № 1. — P. 69—87.
27. p.Arg1809Cys substitution in neurofibromin is associated with a distinctive NF1 phenotype without neurofibromas / V. Pinna [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2015. — Vol. 23, № 8. — P. 1068—1071.
28. Molecular dissection of isolated disease features in mosaic neurofibromatosis type 1 / O. Maertens [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* — 2007. — Vol. 81, № 2. — P. 243—251.

Поступила 24.05.2024

Принята к печати 17.06.2024