

# Ανάπτυξη κακοήδους σβαννώματος επί πλεξοειδούς νευρινώματος στα πλαίσια νόσου του von Recklinghausen

Κ. Μανάφης, Σ. Τελιούση, Α. Καπράκη

Περιγράφεται περίπτωση εγκύου γυναικός, 29 ετών, με νόσο του von Recklinghausen (πολλαπλή νευρινωμάτωση). Μετά τον τοκετό εξαιρέθηκε όγκος από το βραχίονα που πρόσφατα απέκτησε μεγάλο μέγεθος. Ιστολογικά διαπιστώθηκε κακώδης νευρική κήλη (σβάννωμα) σε έδαφος πλεξοειδούς νευρινώματος.

Περιγράφονται τα μορφολογικά, ιστοχημικά και ανοσοϊστοχημικά ευρήματα, διερευνώνται τα διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα που προκύπτουν από τη μελέτη των όγκων του περιφερικού νευρικού συστήματος και αναφέρονται τα σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα που αφορούν τη νευρινωμάτωση του von Recklinghausen.

**Λέξεις κλειδιά:** Νόσος von Recklinghausen, Νευρινωμάτωση, Κακώδης σβάννωμα, Κύηση.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι όγκοι των περιφερικών νεύρων παρ' όλο που έχουν κοινή προέλευση εξακολουθούν να προβληματίζουν στην ταξινόμησή τους. Τόσο το νευρίνωμα όσο και το νευρική κήλη (σβάννωμα) περιέχουν κύτταρα που έχουν στενή σχέση με τα φυσιολογικά κύτταρα του Schwann. Οι όγκοι αυτοί παρουσιάζουν διαφορές ως προς την εντόπιση, ηλικία εμφάνισης, ιστολογική εικόνα, ανοσοϊστοχημική έκφραση και ως προς τη σχέση τους με τη νόσο του von Recklinghausen. Η παρουσία πολλαπλών νευρινωμάτων ή έστω και ενός πλεξοειδούς τύπου νευρινώματος, όπως στην περίπτωση μας, εί-

ναι ένα από τα βασικά κριτήρια για να τεθεί η διάγνωση της νευρινωμάτωσης τύπου 1<sup>1</sup>.

Οι περισσότεροι από τους κακώδεις όγκους των ελύτρων των περιφερικών νεύρων (Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors MPNST), περιλαμβάνουν ιστολογικά χαρακτηριστικά προϋπάρχοντος νευρινώματος σε ποσοστό 61%<sup>2</sup>. Η σχέση αυτή είναι ιδιαίτερα υψηλή, 81%, στους ασθενείς με νόσο του von Recklinghausen όπως επιβεβαιώνεται από σύγχρονες βιβλιογραφικές αναφορές<sup>3</sup>.

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Γυναίκα, 29 ετών, σε κατάσταση εγκυμοσύνης, εισήχθη για τον τοκετό στη Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική του Νομ. Γεν. Νοσοκομείου Καβάλας. Κατά την κλινική εξέταση διαπιστώθηκε η παρουσία πολλών υποδοριών

μορφωμάτων που εντοπίζονταν κυρίως στην κεφαλή και τα άκρα, με διαμέτρους από λίγα χιλιοστά έως 14 εκ. (Εικ. 1).

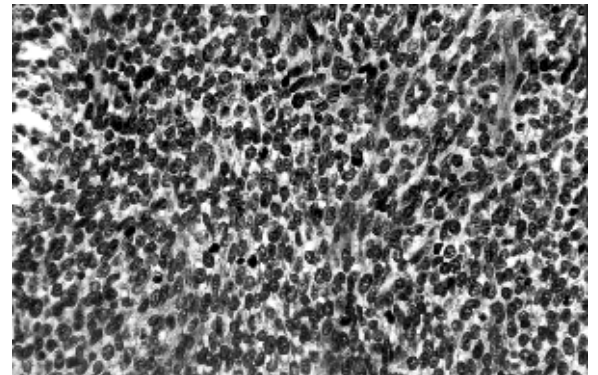
Μετά τον τοκετό η ασθενής υπεβλήθη σε εξαίρεση του μεγαλύτερου όγκου που εντοπιζόταν στον αρ. βραχίονα και που είχε αποκτήσει το μέγεθος αυτό εντός των τελευταίων μηνών (Εικ. 2). Το παρασκεύασμα παρελήφθη από το Παθολογοανατομικό Εργαστήριο υπό μορφή πολλαπλών ιστοτεμαχίων ακανονίστου σχήματος, τεφρόφαιης χροιάς, υπόσκληρης, ελαστικής ή κατά δέσεις βλεννώδους σύστασης, με διαστάσεις 13x10x5 έως 2x2x1,5 εκ. Στην επιφάνεια ορισμένων από αυτά αναγνωρίζονται δεσμίδες σκελετικού μυός.

Η ιστολογική εξέταση πολλαπλών τομών από όλα τα ιστοτεμάχια έδειξε νεόπλασμα των περιφερικών νευρών. Σε πολλές περιοχές τούτο είναι αραιοκυτταρικό με μυξωματώδεις εστίες ανάλογες με τις Antoni B περιοχές, ενώ αλλού εμφανίζεται πυκνοκυτταρικό, αγγειοβρι-

δές με σαρκωματώδη όψη και χαρακτηρες περιοχών Antoni A (Εικ. 3). Τα κύτταρα ιδιαίτερα στις κυτταροβριδείς περιοχές, έχουν ευμεγέθεις υπερχρωματικούς πυρήνες με αρκετές μιτώσεις, λίγες των οποίων είναι άτυπες (Εικ. 4). Αναγνωρίζονται ακόμη λίγα πολυπύρηνα κύτταρα ή γιγάντιες μορφές. Στις μυξωματώδεις περιοχές διακρίνονται δεσμίδες περιφερικών νευρών με υπερπλαστικό και υαλοειδώς εκφυλισμένο συνδετικό ιστό (Εικ. 5). Ανευρίσκονται ακόμη εκτεταμένες νεκρώσεις και βαριές εκφυλιστικές αλλοιώσεις ενώ σε λίγες περιφερικές δέσεις διαπιστώθηκε διήθηση των εγγύς ευρισκομένων δεσμίδων σκελετικών μυϊκών ινών (Εικ. 6, 7). Παρατηρούνται επίσης αρκετές, ιδιαίτερα περιφερικές, περιοχές με πλεξιδοειδώς διαπλεκόμενες δεσμίδες περιφερικών νευρικών ινών και δεσμίδες ατρακτοειδών κυττάρων εντός μυξωματώδους υποστρώματος ή υαλοειδώς εκφυλισμένου συνδε-



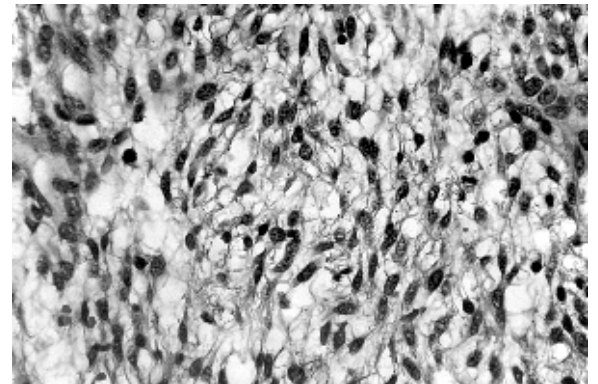
**Εικόνα 1.** Αρ. άνω άκρο της ασθενούς με πολλαπλά νευρινώματα και κακόηδες σβάννωμα.



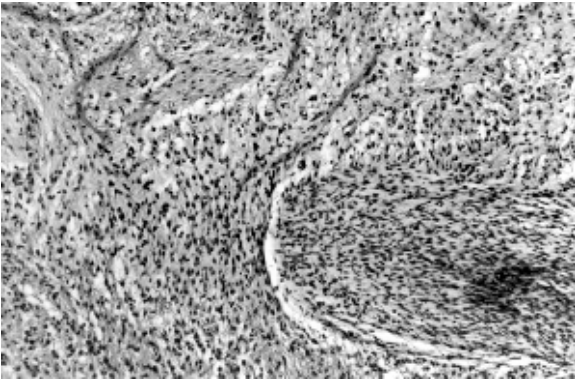
**Εικόνα 3.** Η & Ε x 150 - Πυκνοκυτταρική σαρκωματώδης περιοχή του κακόηθους σβαννώματος.



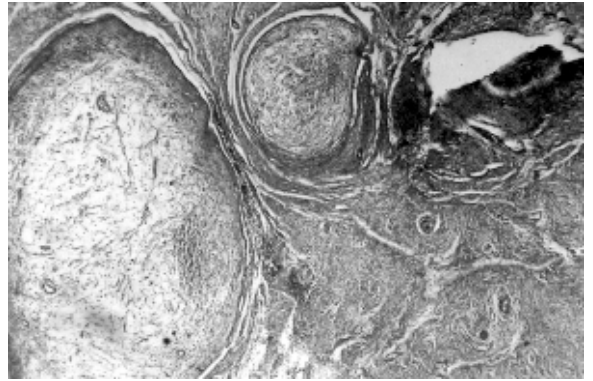
**Εικόνα 2.** Κακόηδες σβάννωμα αρ. βραχίονα.



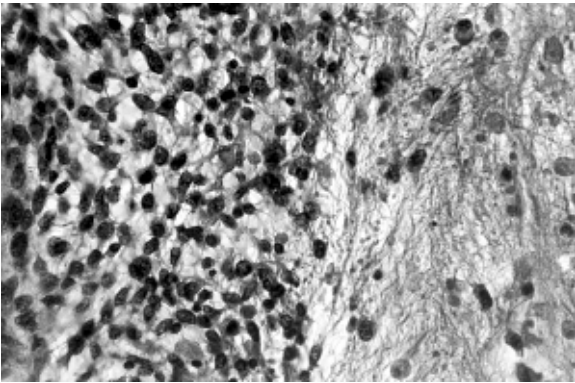
**Εικόνα 4.** Η & Ε x 400 - Κακόηδες σβάννωμα με ευμεγέθεις υπερχρωματικούς πυρήνες και μιτώσεις.



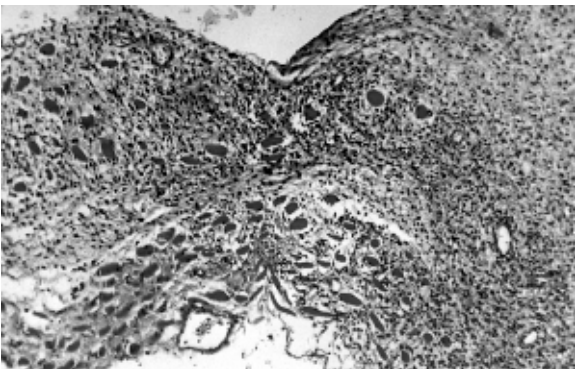
**Εικόνα 5.** Η & Ε x150 - Δεσμίδες περιφερικών νεύρων εντός του νεοπλάσματος.



**Εικόνα 8.** Η & Ε x 40 - Πλεξοειδής διάταξης των κυτταρικών δεσμιδων του νευρινώματος.



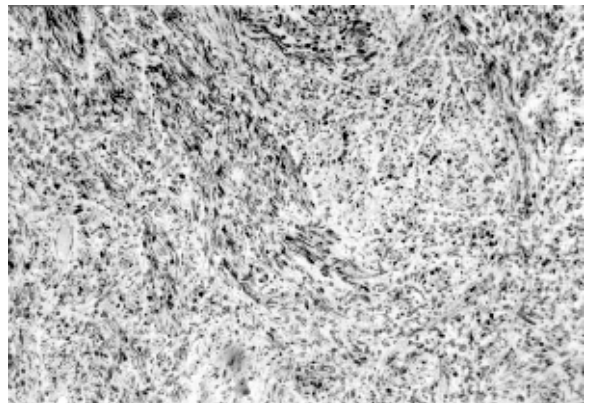
**Εικόνα 6.** Η & Ε x 400 - Περιοχή εκφύλισης και νέκρωσης του νεοπλάσματος.



**Εικόνα 7.** Η & Ε x 150 - Διήθηση του παρακειμένου σκελετικού μύος από το νεόπλασμα.

μική μελέτη με VIMENTIN, NSE και S-100 πρωτεΐνη απέδειξαν ότι πρόκειται περί πλεξοειδούς νευρινώματος με εκτεταμένες περιοχές εξαλλαγής σε κακώδεις νευριλήμωμα (σβάννωμα) (Εικ. 9, 10).

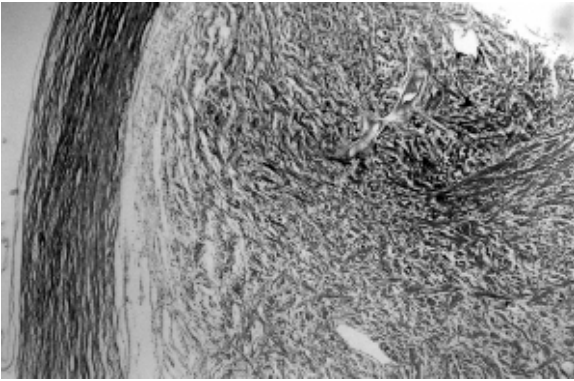
Δύο μήνες αργότερα παραλάβαμε στο Παθολογοανατομικό Εργαστήριο τέσσερα ακόμη ογκίδια από την ίδια ασθενή με εντόπιση στο τριχωτό της κεφαλής, δέρμα κάτω γνάθου πλαγίας τραχηλικής χώρας και από το δεξιό αντιβράχιο με διαμέτρους 2,5-1,5-1 και 5,5 εκ. αντιστοίχως. Η ιστολογική εξέταση έδειξε ότι τα τρία πρώτα είχαν υφή νευρινώματος και ιδιαίτερα το τρίτο από αυτά είχε τους χαρακτηρισ του πλεξοειδούς νευρινώματος (Εικ. 11). Στο μεγαλύτερο διαπιστώθηκε μεγάλη κυτταροβρίθεια με ασαφή διάταξη σε δεσμίδες, έντονη κυτταρική ατυπία, σημαντικού βαθμού ανάπτυξη διαμέσου μυξωματώδους ιστού και πα-



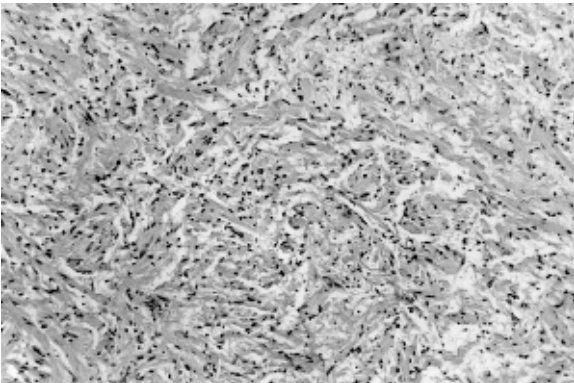
**Εικόνα 9.** S-100 x 50 - Θετική ανοσοϊστοχημική αντίδραση σε S-100 του νεοπλάσματος.

τικού ιστού (Εικ. 8).

Η μορφολογία του νεοπλάσματος σε συνδυασμό με την ιστοχημική και ανοσοϊστοχη-



**Εικόνα 10.** Van Gieson x 40 - Χαρακτηριστική πλεξοειδής διάταξη των κυττάρων του όγκου κατά περιοχές.



**Εικόνα 11.** H & E x 150 - Χαρακτηριστική υφή νευρινώματος στους μικρότερους όγκους.

ρουσία κολλαγόνου. Στο εν λόγω νεόπλασμα παρ' όλο που πυρηνοκινησίες και διηθητική επέκταση του όγκου δεν διαπιστώθηκαν, εν τούτοις το μέγεθος και η ταχύτητα αύξησης του νεοπλασματος, η μεγάλη κυτταρική ατυπία και το πρόσφατο ιστορικό της ασθενούς (κύηση-λοχεία) συνηγορούν για τη δυνητικά κακοήδη βιολογική συμπεριφορά του εν λόγω νεοπλασματος των περιφερικών νεύρων.

Η ασθενής με δική της πρωτοβουλία πήγε σε ειδικό κέντρο του εξωτερικού. Εκεί αποφασίσθηκε και έγινε ακρωτηριασμός του αρ. άνω άκρου. Η περαιτέρω πορεία της νόσου δεν μας είναι γνωστή.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η νευρινωμάτωση είναι νόσος που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα

χαρακτήρα. Ανήκει σε μία ομάδα κληρονομικογενών και συγγενών νόσων (ενδιάμεσες καταστάσεις μεταξύ συγγενών ανωμαλιών-εκφυλιστικών νόσων και νεοπλασιών), τις φακωμάτωσεις που χαρακτηρίζονται από εκδηλώσεις από το νευρικό σύστημα, το δέρμα και τους οφθαλμούς. Περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον von Recklinghausen το 1882 και έχει δύο μορφές: τη νευρινωμάτωση τύπου 1 (περιφερική μορφή) και την τύπου 2 κεντρική μορφή (αμφοτερόπλευρη ακουστική νευρινωμάτωση).

Η νευρινωμάτωση 1 είναι μία συχνή γενετική νόσος με συχνότητα 1:2.500-3.000 σε αντίθεση με τη νευρινωμάτωση τύπου 2 που εμφανίζεται με συχνότητα 1:50.000 γεννήσεις<sup>4</sup>.

Μόνο οι μισοί ασθενείς με νευρινωμάτωση τύπου 1 έχουν οικογενειακό δετικό ιστορικό ενώ οι υπόλοιποι αντιπροσωπεύουν προφανώς νέες μεταλλάξεις. Η συχνότητα μετάλλαξης που υπολογίζεται σε ποσοστό 10/προς γαμέτη/προς γενεά είναι από τις πιο υψηλές για κληρονομούμενα με επικρατούντα χαρακτήρα γνωρίσματα. Η νόσος συνδέεται με απώλειες, προσθήκες ή μεταλλάξεις του ογκοεκφραστικού γονιδίου της νευρινωμάτωσης 1 που εντοπίζεται στο μακρό άκρο του χρωμοσώματος 17 στην περιοχή 17q12-17q22 και είναι ένα από τα μεγαλύτερα ανδρώπινα γονίδια που έχουν προσδιορισθεί έως σήμερα<sup>5</sup>. Κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη, τη νευριναμίνη, η οποία εντοπίζεται στο μικροσωληνώδες σύστημα και είναι καταμεμημένη σε όλους τους ιστούς. Αν και η λειτουργία της δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί θεωρείται κατά κάποιο τρόπο ομόλογος της οικογενείας των GAP πρωτεϊνών (GTPase activating protein) οι οποίες θεωρείται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της κυτταρικής ανάπτυξης<sup>6,7</sup>.

Κύρια χαρακτηριστικά της νόσου είναι:

- Δερματικές καφεγαλακτόχρες κηλίδες (cafe au lait spots).
- Πολλαπλά μικρά ογκίδια δερματικά ή υποδόρια (νευρινώματα).
- Εφηλίδες (freckling) στη μασχαλαία ή βουβωνική χώρα.
- Οζίδια του Lisch (αμαρτώματα ίριδος).
- Κυστικές οστικές αλλοιώσεις και διαμαρτίες και

στ) Σπανιότερες εκδηλώσεις όπως γλοιώματα στο οπτικό νεύρο ή αλλού στο ΚΝΣ καθώς και γαγγλιονεύρωμα, νεφροβλάστωμα, λευχαιμία, γυναικομαστία, ανωμαλίες στον πνεύμο-

να κ.ά. Λόγω της ποικιλίας των συμπτωμάτων έχουν καθορισθεί διαγνωστικά κριτήρια τα οποία πρέπει να πληρούνται για να τεθεί η διάγνωση της νευρινωμάτωσης τύπου 1<sup>8</sup>.

Τα νευρινώματα, η κυριότερη εκδήλωση της νόσου, εμφανίζονται στην παιδική ή ενήλικη ζωή σε οποιαδήποτε σημεία του σώματος και συνήθως παρουσιάζουν αργή αύξηση του μεγέθους τους<sup>9</sup>. Ταχεία αύξηση του μεγέθους τους ή πόνος σε έδαφος προϋπάρχοντος νευρινώματος δέτει πάντα την υπόνοια κακοήδους εξαλλαγής. Η συχνότητα κακοήδους εξαλλαγής σε ασθενείς με νευρινωμάτωση τύπου 1 είναι δύσκολο να προσδιορισθεί με ακρίβεια, κυμαίνεται ωστόσο σύμφωνα με τα σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα από 2-29% σε αντίθεση με το γενικό πληθυσμό, όπου η εμφάνιση κακοήδων όγκων από τα έλυτρα των περιφερικών νεύρων είναι σε ποσοστό μόλις 0,001%<sup>10</sup>.

Η κλινική πορεία της νευρινωμάτωσης μπορεί να εμφανίζει έξαρση κατά τη διάρκεια της εφηβείας, γεγονός που οφείλεται στην αύξηση που προκαλεί η β-οιστραδιόλη στην παραγωγή του παράγοντα αύξησης των νεύρων (nerve growth factor). Η εμφάνιση κακοήδους εξαλλαγής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όπως συνέβη στην περίπτωση μας, είναι επίσης αυξημένη και οφείλεται στο ότι ο παράγοντας αύξησης των νεύρων βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο αμνιακό υγρό και τον πλακούντα, υπάρχουν δε αναφορές ανάλογες με τη δική μας στη σύγχρονη βιβλιογραφία<sup>11</sup>. Από σύγχρονες μελέτες ωστόσο κυρίως σε ενήλικες όχι όμως και σε παιδιά, προκύπτει ότι μεγαλύτερο κίνδυνο κακοήδους εξαλλαγής διατρέχουν οι ασθενείς που υποβλήθησαν σε ακτινοθεραπεία, η καρκινογόνος δράση της οποίας, αποδίδεται στην αυξημένη παραγωγή κυττάρων του Schwann και ενδονευρικών ινοβλαστών καθώς και σε πυρηνικές και χρωμοσωμικές ανωμαλίες που προκαλούνται από την επίδρασή της στα περιφερικά νεύρα<sup>12</sup>.

Η διάγνωση και αντιμετώπιση των κακοήδων όγκων των ελύτρων των περιφερικών νεύρων εξακολουθεί να προβληματίζει τόσο τους παθολογοανατόμους όσο και τους χειρουργούς. Αν και έχουν χρησιμοποιηθεί και χρησιμοποιούνται όροι όπως νευρινοσάρκωμα, νευρογενές σάρκωμα, κακοήδης νευριλείμωμα και

κακοήδης σβάννωμα, τείνει να επικρατήσει ο όρος κακοήδης όγκοι ελύτρων περιφερικών νεύρων (malignant peripheral nerve sheath tumors, MPNST) κι αυτό διότι δεν έχει ακόμη σαφώς διευκρινισθεί εάν οι όγκοι αυτοί προέρχονται από τα κύτταρα του Schwann ή από περινευρικούς ινοβλάστες.

Απόδειξη της ασαφούς ιστογενετικής προέλευσης των MPNST αποτελούν οι μεμονωμένες αναφορές περιπτώσεων, στην προσιτή σε μας βιβλιογραφία στις οποίες συμπεριλαμβάνεται και η δική μας, στις οποίες στον ίδιο όγκο διαπιστώθηκε η παρουσία ιστολογικών γνωρισμάτων νευρινώματος και νευριλεϊμώματος<sup>13,14</sup>.

Ωστόσο είναι κοινά τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών όσον αφορά την πρόγνωση και πενταετή επιβίωση των ασθενών με MPNST η οποία εξαρτάται κατά γενική αποδοχή από το εξής: συνύπαρξη ή μη νόσου του von Recklinghausen, κεντρική ή περιφερική εντόπιση, εγγύς ή περιφερική εντόπιση σε άκρο, εν τω βάθει ή επιπολής εντόπιση, μέγεθος μεγαλύτερο ή μικρότερο από 5 εκ., υψηλός ή χαμηλός ιστολογικός βαθμός κακοήδειας, εύρος χειρουργικής τομής και κατάσταση χειρουργικών ορίων<sup>15,16</sup>.

Ειδικά οι ασθενείς με νόσο του von Recklinghausen προσβάλλονται σε μικρότερη ηλικία, εμφανίζουν νωρίτερα μεταστάσεις και έχουν μικρότερη πενταετή επιβίωση η οποία κυμαίνεται σε ποσοστό 16-23%<sup>17,18</sup>.

Όσον αφορά στην αντιμετώπιση των MPNST, η επιδεικτική χειρουργική αφαίρεση του όγκου, με ευρέα όρια εκτομής συνδυασμένη με ακτινοθεραπεία θεωρείται ότι αποτελεί την καλύτερη δυνατή αντιμετώπιση ενώ ο ρόλος της χημειοθεραπείας είναι ακόμη υπό αμφισβήτηση αν και η χρήση χημειοθεραπευτικού σχήματος που περιλαμβάνει αδριαμυκίνη είχε κάποια ελπιδοφόρα αποτελέσματα.

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστούμε το προσωπικό του παρασκευαστηρίου για την άρτια τεχνική επεξεργασία των ιστών και την κυρία Μαρία Απλάκη για τη συμβολή της στη συγγραφή του άρθρου.

## SUMMARY

***Development of malignant schwannoma within a plexiform neurofibroma in a case of von Recklinghausen neurofibromatosis******Manafis K., Teliousi K., Kapraki A.****Pathology Department Gen. Hospital of Kavala, Greece.*

*A case of a pregnant woman suffering from von Recklinghausen disease (neurofibromatosis) is presented. After the delivery a tumor from the left arm that was recently enlarged was resected. The neoplasm proved to be a plexiform neurofibroma with malignant transformation to malignant schwannoma.*

*We present the morphological and immunohistochemical findings of this rare entity, we discuss the problems of differential diagnosis, and we review the recent literature.*

**Key words:** *von Recklinghausen disease, Neurofibromatosis, Malignant Schwannoma, Pregnancy*

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Enzinger FM, Weiss SW: Benign tumors of peripheral nerves In Soft tissue tumors. 2nd ed. The CV Mosby Co St Louis 821-863.
2. Wanebo EJ, et al: Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. A clinicopathologic Study of 28 Cases Cancer. 1993, 71:1247-53.
3. Kautzky M, et al: Malignant Transformation of a peripheral nerve sheath tumor in the area of the paranasal sinuses. Laryngorhinootologie (Germany) 1996, 75(11):691-696.
4. Dahm P, Manseck C, Flossel F, Saeger D, Wirth J: Malignant Neurofibroma of the Urinary Bladder Eur Urol 1995, 27:261-263.
5. Seizinger RB, et al: Genetic Linkage of von Recklinghausen Neurofibromatosis to the Nerve Growth Factor Receptor Gene. Cell, 1987, Vol 49, 589-594.
6. Yan N, et al: Farnesyltransferase Inhibitors Block the Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Malignant Phenotype Cancer Research 1995, 55:3569-3575.
7. Cawton MR, et al: A Major Segment of the Neurofibromatosis Typ 1 Gene. CDNA Sequence, Genomic Structure, and Point Mutations. Cell 1990, Vol 62, 193-201.
8. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, 1987, Vol 6 (12):13-15.
9. Viskochil D, et al: Deletions and a Translocation Interrupt a cloned Gene at the Neurofibromatosis Type 1 locus. Cell 1990, Vol 62, 187-192.
10. Meis M, Jeanne et al: Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (Malignant Schwannomas) in Children. The American Journal of Surg Path 1992, 16(7):694-707.
11. Ducatman SB, et al: Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. A clinicopathologic Study of 120 cases Cancer 1986, 57:2006-2021.
12. Puls LE, Chandler PA: Malignant Schwannoma in pregnancy Acta Obstet. Gynecol Scand (Sweden) 1991, 70(3):243-244.
13. Isler MH, et al: Radiation induced malignant schwannoma arising in a neurofibroma Clin Orthop (Un St) 1996, 325:251-255.
14. Kayem MJ, Dufour JJ, Robert F: Development of a schwannoma within a facial nerve neurofibroma: a case report and literature review. Otor Head Neck Surg (US) 1995, 112(3):483-7.
15. Sordillo P, et al: Malignant Schwannoma - Clinical Characteristics, Survival and Response to Therapy Cancer 1981, 47:2503-2509.
16. Hajdu IS: Peripheral Nerve Sheath Tumors. Histogenesis, Classification and Prognosis Cancer 1993, 72:3549-3532.
17. Basso-Ricci S: Therapy of malignant schwannoma Usefulness of an integrated radiologic surgical therapy. J Neurosurg Sci 1989, 33:253-7.
18. Vitacca AS, et al: Neurosarcome associe a une maladie de von Recklinghausen: a propos de 25 cas observe's a l'Institut Gustave-Roussy de 1967 a 1990 Bull Cancer 1992, 79:101-112.