

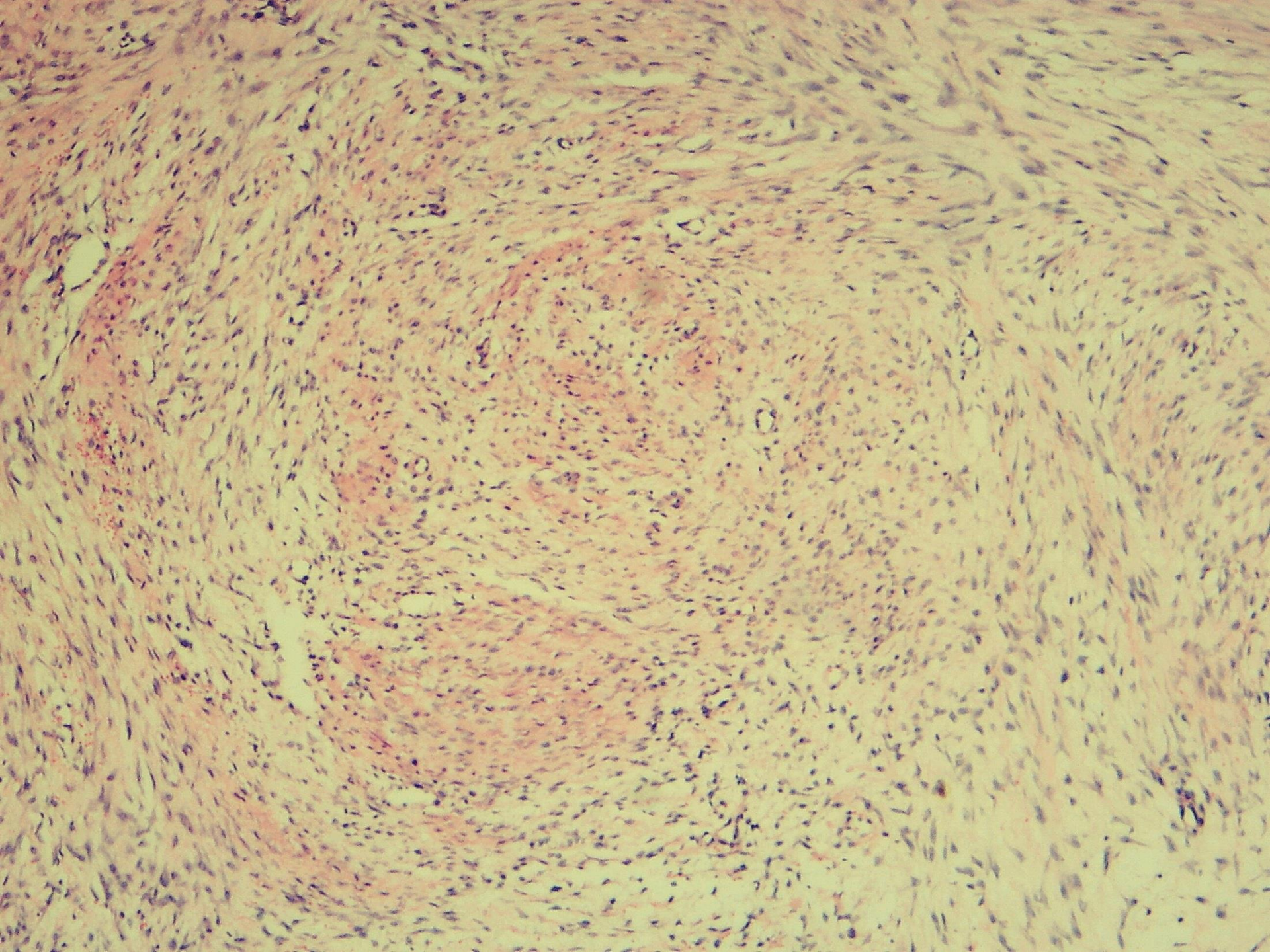
**MEDIREX GROUP ACADEMY n. o., laboratórny komplex
Galvaniho 17/C Bratislava**

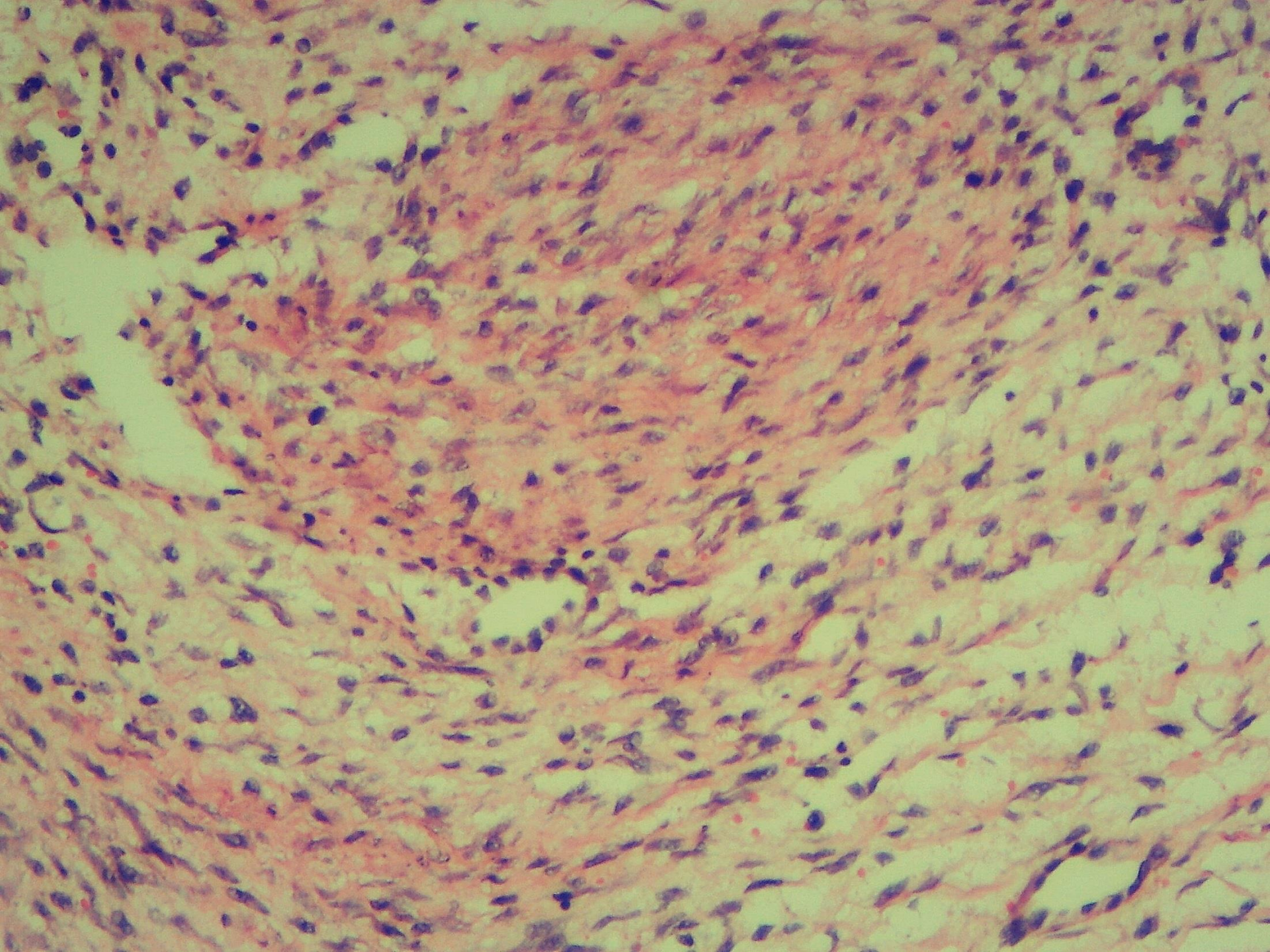
16. marec 2018

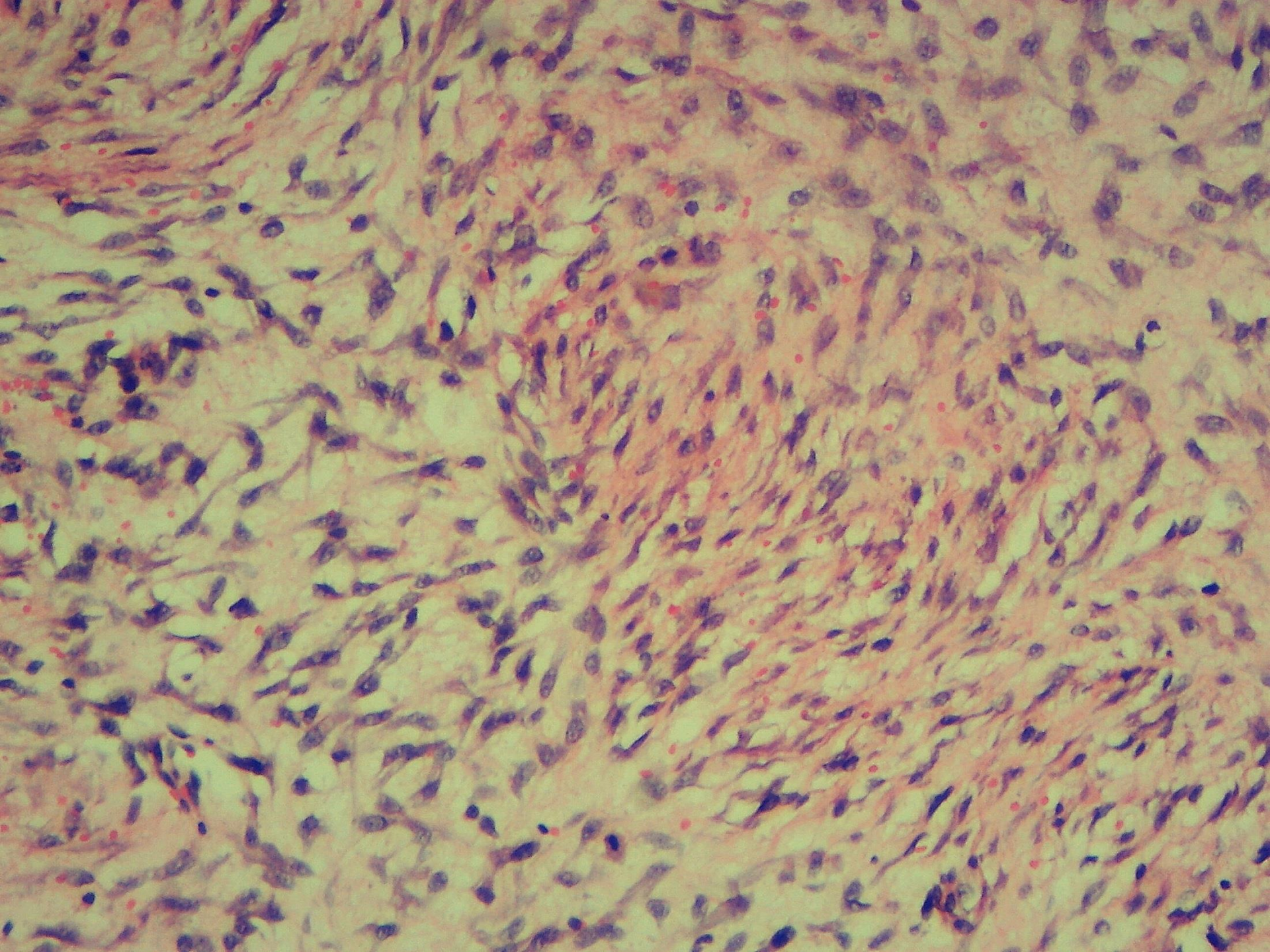
7. Bioptický deň

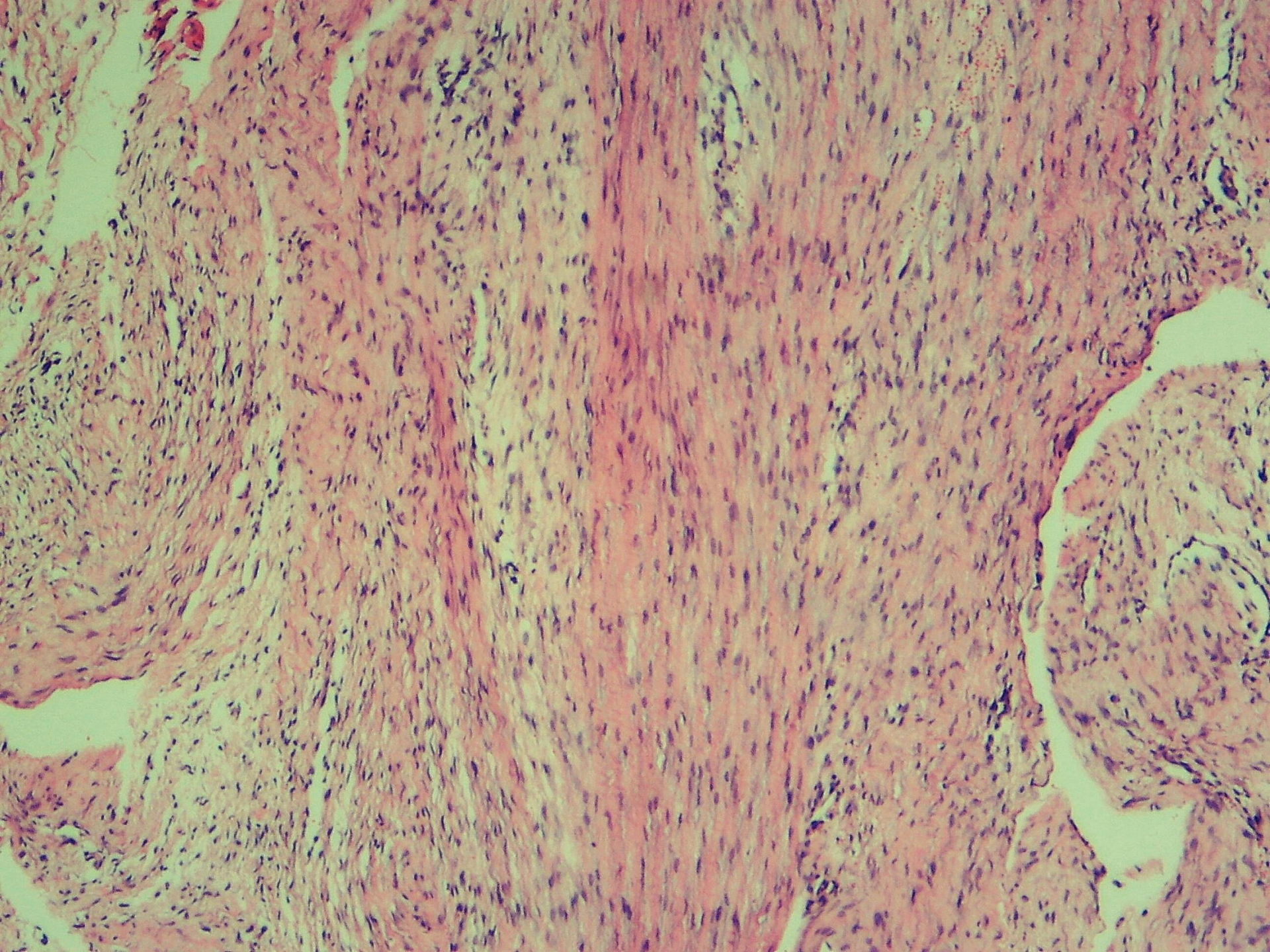
Prípad SD-IAP č. 656

2-ročný chlapec s intraorálnym tumorom, na základe perioperačného lokálneho nálezu tumor veľkosti 4×3 cm v oblasti mandibuly s uzuráciou kosti, z ktorého bolo poslaných na vyšetrenie len niekoľko potrhovaných sivobelavých útržkov.

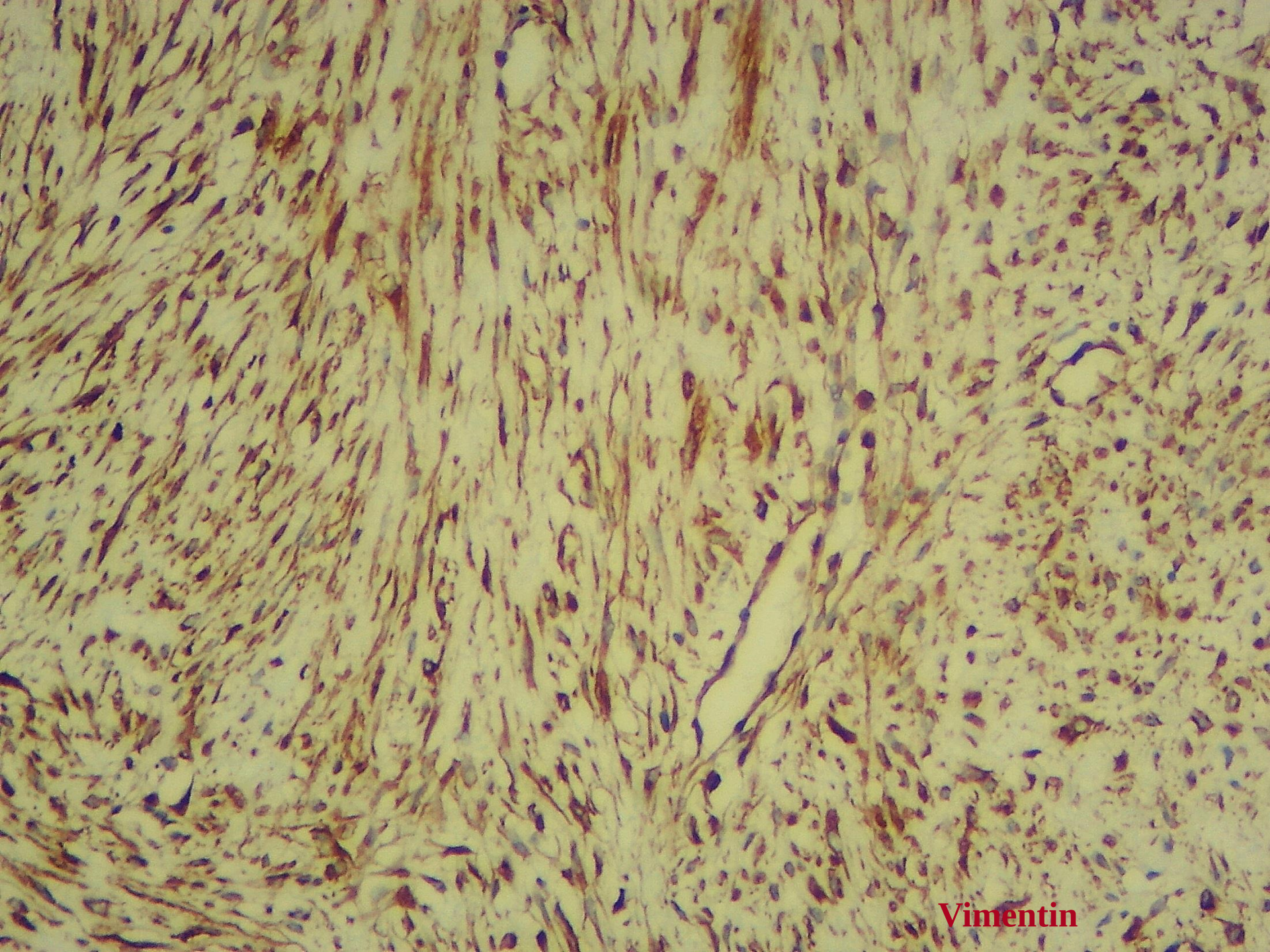




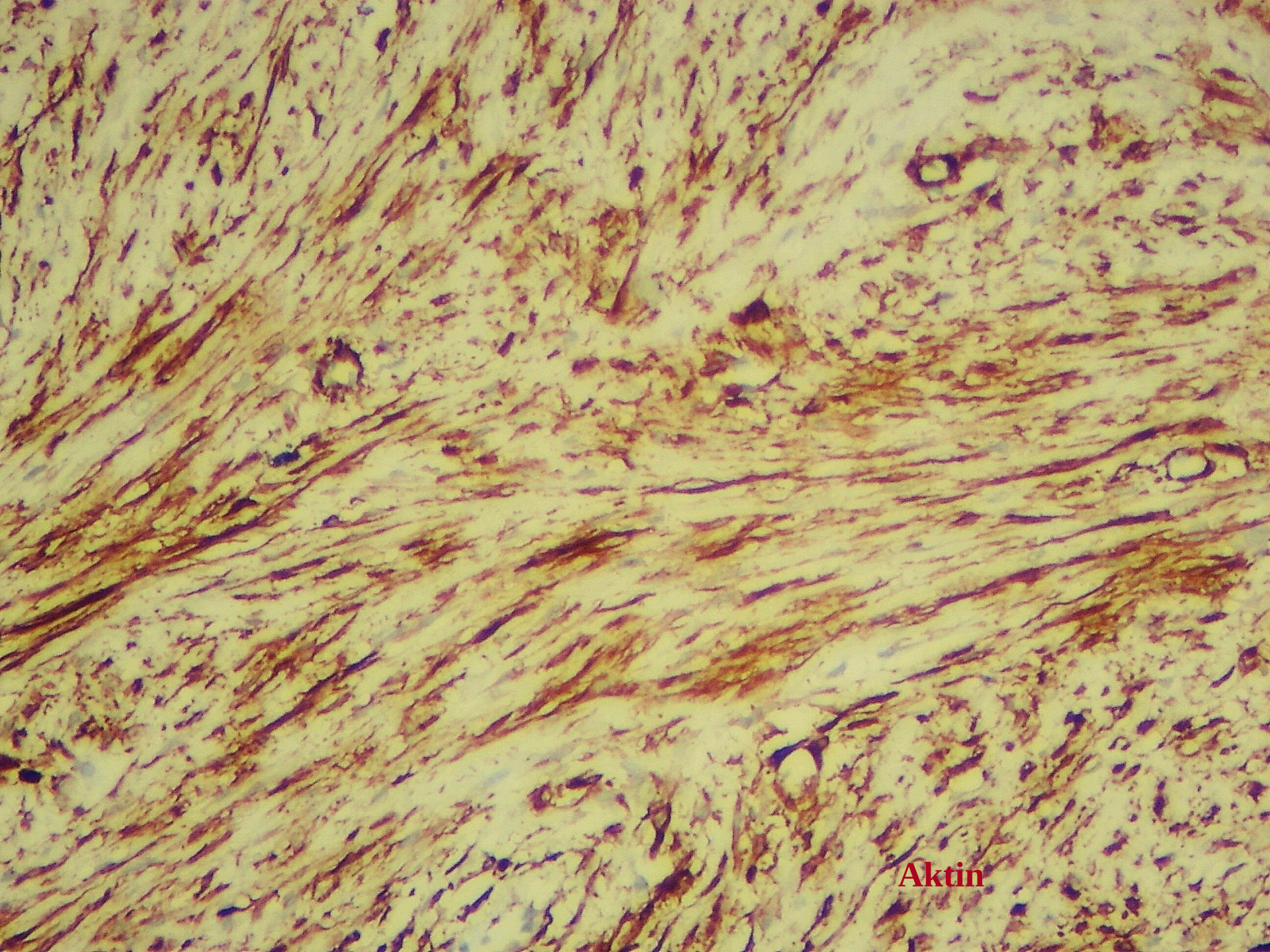




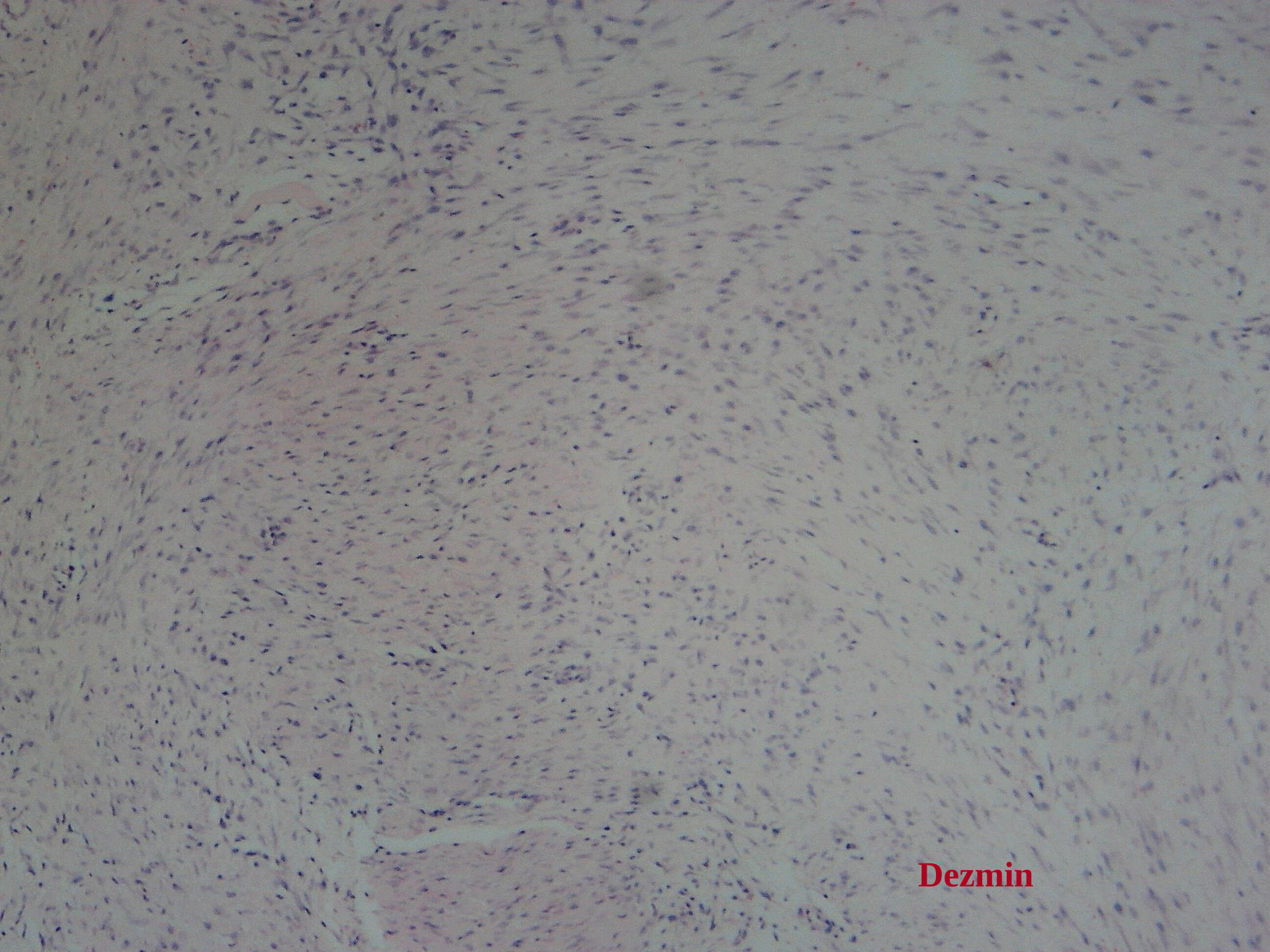
?



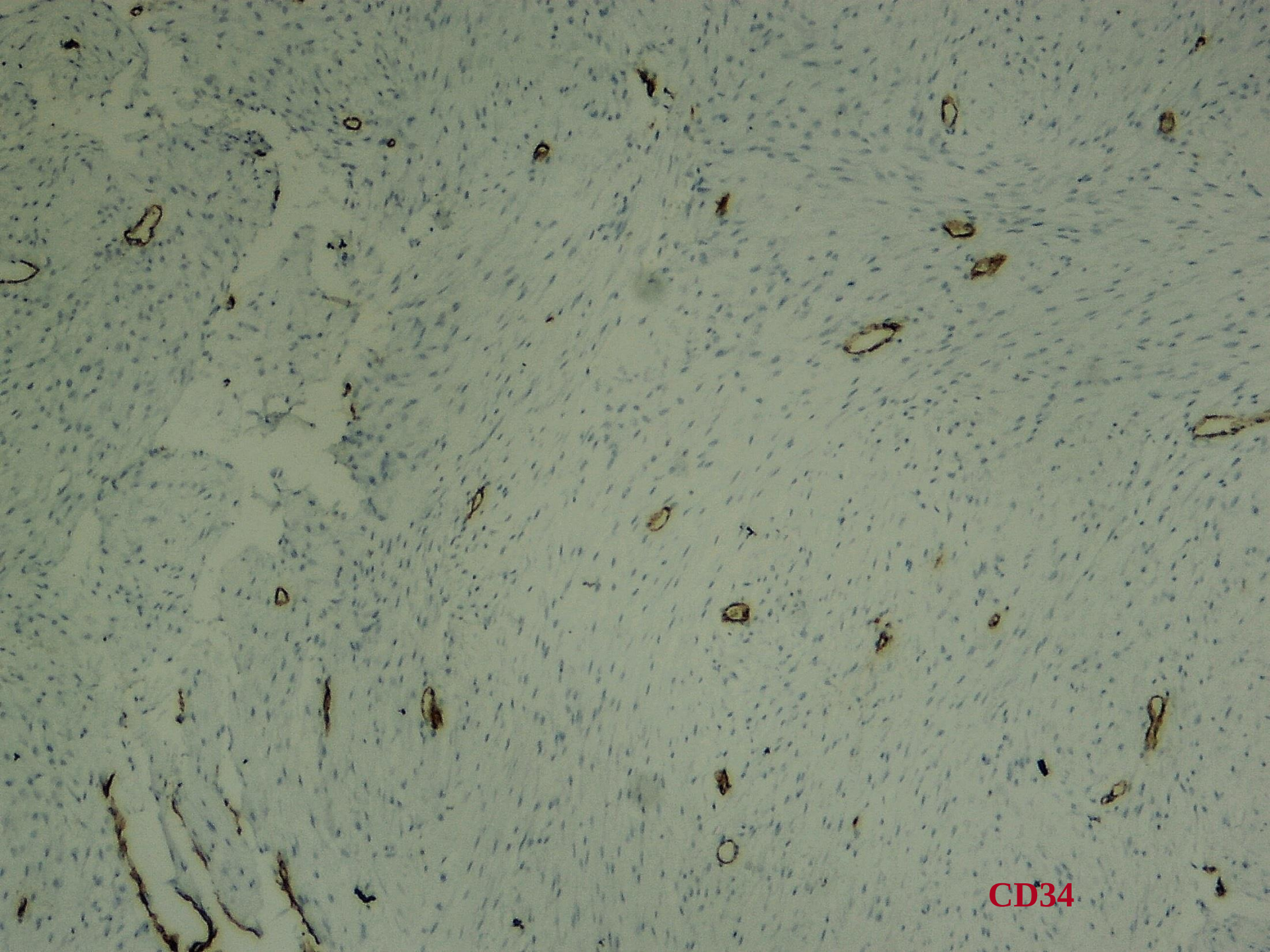
Vimentin



Aktin



Dezmin



CD34

?

Myofibróm: je benígnou povrchovou neopláziou s perivaskulárnou myoidnou diferenciáciou. Môže byť solitárny (myofibróm), alebo viacpočetný (myofibromatóza). Do skupiny neoplázií perivaskulárnych myómov okrem iného patria aj **myopericytóm, glomangiopericytóm, angioleiomyóm**, ktorých histomorfologický obraz je veľmi podobný, preto v dnešnej dobe ich rozlišovanie je arbitrárne. **Myofibróm, myopericytóm, glomus tumor, angioleiomyóm je v podstate klasifikovaná ako jedna vývojová línia.**

Myofibróm / myofibromatóza sa vyskytuje v každom veku, najčastejšie však **v detskom veku**, a to medzi **2. a 9. rokom života**, najčastejšie **u chlapcov**. V rámci **anatomickej distribúcie** najčastejšie v **58%** sa nachádza v oblasti **hlavy a krku**, v **14%** v oblasti **dolných končatín**, na **trupe** v **13%**, v oblasti **horných končatín** v **10%**, vo **vnútorných orgánoch** v **1%**. **Multicentricita sa udáva v 4%**, prevažne má **familiárny výskyt**, vyskytuje sa častejšie **u dievčat**. Dedičnosť je **autozomálne dominantná**.

Okrem toho sú popísané prípady **anatomickým výskytom v ústnej dutine:** v mandibule, maxile, v oblasti pery, tvárovej sliznice, jazyka ako **polypoidná intraorálna projekcia, v oblasti podnebia, spodiny úst.** Postihnuté hlavne superficiálne mäkké tkanivá kože, podkožia, kosti, kostná dreň, parenchymatózne orgány (srdce, pľúca, pečeň). Intraosseálny výskyt je častejší u detí, u dospelých sa nevyskytuje. **Správanie** myofibrómu / myofibromatózy je prevažne **benígna.** **Sú popísané fatálne prípady viac ložiskovým orgánovým postihnutím srdca, pľúc, pečene.** Solitárny myofibróm môže recidivovať v 7 až 13%, vo väčšine tumor spontánne regreduje. **Všeobecne multifokálne noduly s viscerálnymi léziami majú horšiu prognózu.**

Makroskopicky ide o solitárny alebo mnohopočetný **nebolestivý tumor,** **priemernej veľkosti od 1 do 5 cm,** často infiltratívnymi okrajmi. Kožné lézie sú hyperemické, imitujú vaskulárny tumor, podkožné lézie sú voľne pohyblivé, **nebolestivé,** **hlbšie lézie alebo lézie** vyskytujúce sa v orgánoch sú fixované a vyvolávajú poškodenie orgánu s klinickými prejavmi.

Imunohistochemicky: bifázická nádorová proliferácia je pozitívna na vimentin, hladkosvalový aktin, H-caldesmon, fokálne môže byť pozitívna na desmin (+/-), prevažne je negatívna. Negatívna je na keratinový koktail, EMA, S100 proteín, CD31 (pozitívne cievy), CD34 (pozitívne cievy).

Genetika: Solitárny výskyt myofibrómu do dnešnej doby nie je dostatočne vysvetlená. Väčšie úspechy boli dosiahnuté v rámci familiárneho výskytu myofibrómu. Prevažne ide o germinálne bodové mutácie receptora doštičkového rastového faktora typu β (PDGFR – BETA, PDGFR1). Gén sa nachádza na dlhom ramene 5. chromozómu v prúžku 3, oblasti 2 (5q32). Obsahuje 25 exónov. Kóduje tyrozínkinázový transmembránový receptorový proteín s vnútornou kinázovou aktivitou. Sú receptorovými molekulami, ktoré sa viažu rastovými faktormi (doštičkovým rastovým faktorom, PDGF), ktoré zároveň slúžia ako extracelulárne mitogénne signály, ktoré v bunkách sú napojené na rôzne signálne dráhy, ktoré ovplyvňujú rôzne kľúčové bunkové mechanizmy, hlavne PI3K/AKT a RAS/RAF/MEK/ERK, ktoré hrajú v rámci tumorigenézy nezastupiteľnú úlohu.

K bodovým mutáciám dochádza hlavne v oblasti transmembránového helixu resp. domény a v kinázovej doméne a to hlavne v juxtamembránovom segmente, v amínovom laloku a ojedinele v karboxylovom terminálnom laloku. Z hľadiska mechanizmu bolo zistené, že na kompletnú aktiváciu génu PDGRB je potrebná mutácia s dvojitým zásahom (two – hit mutácie) germinálna mutácia asociovaná so somatickou mutáciou alebo cis dvojité somatická mutácia. Boli identifikované bodové mutácie PDGFRB:

- 1. Germinálne bodové mutácie p.P660T, p.R561C, D850V**
- 2. Somatická mutácia p.N666K**
- 3. Mutácie s dvojitým zásahom (two – hit mutácie):**
 - germinálna mutácia (p.R561C) asociovaná so somatickou mutáciou (p.N666K)**
 - somatické mutácie cis: mutácie lokalizované na rovnakej alele (v cis polohe):**
p.W566R / p.N666K (cis)
- 4. Mutácie v exóne 12 a v exóne 14 v juxtamembránovej doméne**
- 5. Mutácie v exóne 11 – tzv. rekurentné mutácie v transmembránovej doméne (p.I538_L539insR)**
- 6. Mutácia v génu NOTCH3: p.L1519P, ktorá vedie hyperaktivite kódujúceho proteínu, ktorá zvyšuje expresiu génu PDGFRB v pericytoch**
- 7. Mutácia génu NDRG4**

Po germinálnych bodových mutáciách génu PDGFRB sa správa ako onkogén a spôsobuje nezávislú fosforyláciu a aktiváciu PDGFRB v neprítomnosti PDGF s aktiváciou signálnych molekúl s proliferáciou a transformáciou pericytov so vznikom myofibrómu. Preto v dnešnej dobe sa predpokladá, že ide o vaskulárnu chorobu s postihnutím pericytov alebo ich progenitorov. Bolo zistené, že tieto mutované receptory všeobecne sú citlivé na inhibítoxy tyrozínkináz.

Diferenciálna diagnostika: nodulárna fascitída, fibróm šľachových pošiev, leiomyóm, dermatomyofibróm, myoepricytóm, glomangiopericytóm, fibrosarkóm.

► angioleiomyóm, myopericytóm – neboli dokázané popisované mutácie ako v myofibróme, predpokladá sa iná cesta genetickej aktivácie tumorigenézy.

Literatúra

1. Hornick J. L. Practical Soft Tissue Pathology: A Diagnostic Approach Pattern Recognition Series 2nd Ed., Elsevier 2018.
2. Arts F.A. et al. PDGFRB gain-of-function mutations in sporadic infantile myofibromatosis. Human Molecular Genetics, 2017, Vol. 26, No. 10, 1801–1810.
3. Kim K. W. et al. Solitary myofibroma of the adult mandible: A case report and review of literature. Korean Journal of Pathology 2014; 48: 307-310.
4. Sundaravel S., Anuthama K., Prasad H. et.al. Intraosseous myofibroma of mandible: A rarity of jaws: With clinical, radiological, histopatological and immunohistochemical features. J Oral Maxillofac Pathol. 2013 Jan – Apr; 17(1):121-125.
5. Nirvikalpa N., Narayanan V. Intraosseous infantile myofibroma off the mandible. Annalas of Maxillofacial Surgery, January – June 2011. Volume 1. Issue 1.p. 87 – 90.
6. Miettinen M. Benign fibroblastic and myofibroblastic proliferations in children. In: Miettinen M. Modern soft tissue pathology: tumors and non-neoplastic conditions, Cambridge University Press; 2010, 273 – 279.
7. Ajura A. J., Lau S. H. Gingival myofibroma in children: report of 4 cases with immunohistochemical findings. Malaysian J Pathol. 2007; 29(1) : 53 – 56.

ĎAKUJEM

ZA VAŠU

POZORNOST