

Неоссифицирующая фиброма (метафизарный фиброзный дефект)

Д.В. РОГОЖИН, Д.М. КОНОВАЛОВ, А.С. КОЗЛОВ, А.Г. ТАЛАЛАЕВ, А.П. ЭКТОВА

ФГБУ «Российская детская клиническая больница», Москва, Россия

Неоссифицирующая фиброма (НОФ), или метафизарный фиброзный дефект (МФД), — это доброкачественная пролиферация фибробластов с наличием гигантских многоядерных остеокластоподобных клеток. Большинство НОФ/МФД возникает в метафизах длинных трубчатых костей нижних конечностей, чаще в дистальном метафизе бедренной кости и в проксимальном метафизе большеберцовой кости. Данное поражение имеет характерную рентгенологическую картину и не требует хирургического вмешательства, за исключением случаев патологического перелома или угрозы последнего. Проанализировано 35 случаев НОФ/МФД у детей и подростков. Обнаружено, что хирургическое вмешательство проведено всем без исключения пациентам, что свидетельствует о низком уровне информированности о данной патологии среди специалистов лучевой диагностики, патологоанатомов и хирургов.

Ключевые слова: метафизарный фиброзный дефект, неоссифицирующая фиброма, дети, подростки.

Non-ossifying fibroma (metaphyseal fibrous defect)

D.V. ROGOZHIN, D.M. KONOVALOV, A.S. KOZLOV, A.G. TALALAEV, A.P. EKTOVA

Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

Non-ossifying fibroma (NOF) or metaphyseal fibrous defect (MFD) is benign fibroblast proliferation with the presence of osteoclast-like multinucleated giant cells. The most cases of NOF/MFD occur in the metaphysis of the long tubular bones of the lower extremities, more commonly in the metaphysis of the femur and in the proximal metaphysis of the tibia. This lesion has a characteristic X-ray pattern and requires no surgical intervention, except for cases of a pathologic fracture or a risk for the latter. The paper analyzes 35 NOF/MFD cases in children and adolescents. It has been found that one and all patients have undergone surgery, suggesting the low awareness of this abnormality among radiodiagnosticians, pathologists, and surgeons.

Keywords: metaphyseal fibrous defect, non-ossifying fibroma, children, adolescents.

Неоссифицирующая фиброма (НОФ) — часто встречающееся доброкачественное поражение костей у детей и подростков, состоящее из пролиферирующих вытянутых фибробластов, в сочетании с переменным количеством гигантских многоядерных остеокластоподобных клеток [7]. Существует несколько синонимов: метафизарный фиброзный дефект (МФД), кортикальный фиброзный дефект (КФД), гистиоцитарная фиброма и фиброзная ксантома. Если речь идет о небольших поражениях кортикального слоя, чаще употребляется термин МФД или КФД. Когда поражение распространяется медуллярно, а тем более при возникновении угрозы патологического перелома, используется термин НОФ.

В большинстве случаев НОФ не имеет клинической симптоматики и, как правило, является случайной находкой во время обследования. При активно увеличивающихся поражениях иногда появляются жалобы на локальную болезненность [10]. Часть исследователей рассматривают НОФ не как истинную опухоль, а как локальный дефект остеогенеза в процессе роста костей скелета [1]. Множественный характер поражения встречается редко, чаще в рамках синдрома Яффе—Кампаначи (Jaffe—Campanacci syndrome), который, помимо множественных НОФ, характеризуется наличием светло-коричневых пят-

тен на коже (Café au lait spots), может сопровождаться отставанием в умственном развитии, гипогонадизмом или крипторхизмом, пороками развития сердечно-сосудистой системы, глаз, а также сочетаться с нейрофиброматозом [3, 4].

Частота обнаружения МФД/НОФ достигает 30%. Поскольку клиническая симптоматика чаще всего отсутствует, истинная распространенность данной патологии остается неизвестной. МФД/НОФ регистрируется чаще у детей и подростков, редко в возрасте младше 5 лет и у взрослых старше 20 лет.

Несмотря на высокую распространенность данной патологии, осведомленность хирургов, специалистов лучевой диагностики и патологоанатомов в отношении последней остается крайне низкой.

Материал и методы

Были проанализированы 678 случаев опухолей и опухолеподобных поражений костей у детей и подростков с января 2009 по июнь 2015 г. НОФ/МФД выявлены у 35 больных. В каждом случае анализировали данные анамнеза (пол, возраст, локализация, жалобы, проведенное лече-

ние), рентгенологического (и/или КТ-исследования) и МРТ-исследования (при наличии) и гистологический материал. Всем больным произвели хирургическое лечение (экскохлеация). В каждом случае осуществляли дифференциальную диагностику с фиброзной дисплазией, аневризальной костной кистой, гигантоклеточной опухолью, хондромиксоидной фибромой и десмопластической фибромой.

Результаты

В нашем исследовании в структуре всех опухолей и опухолеподобных поражений костей у детей и подростков МФД/НОФ составили 5,16%.

Возраст больных варьировал от 7 до 18 лет, наибольшее количество наблюдений отмечалось в возрасте от 12 до 18 лет. Распределение по возрасту показано на **рис. 1**.

Множественный характер поражения наблюдался у одного пациента (мальчик, 14 лет) в дистальном метафизе левой бедренной и проксимальном метафизе левой большеберцовой кости. Пациенту выполнили экскохлеацию НОФ левой большеберцовой кости.

Количество пациентов женского пола незначительно преобладало над количеством пациентов мужского пола (20/15). Однако, по данным литературы, данная патология несколько чаще встречается у мальчиков [1].

Размер образования варьировал в широких пределах: от 0,8 см (в диаметре) до 8×5×4 см (случай осложнился патологическим переломом).

Как правило, жалобы на момент обнаружения образования отсутствовали. Часть больных отмечали непостоянные болевые ощущения при нагрузке. В основном болевой синдром был выражен при большом объеме поражения дистального метафиза бедренной кости. В 2 (5,71%) случаях выявлен патологический перелом вследствие большого объема поражения кости.

У двух детей отмечался рецидив образования после хирургического лечения (через 2 и 3 года соответственно).

НОФ/МФД чаще всего обнаруживаются в метафизах длинных трубчатых костей, в подавляющем большинстве в костях нижних конечностей (дистальный метафиз бедренной кости, проксимальный и дистальный метафизы большеберцовой и малоберцовой костей). Самой распространенной локализацией, по нашим наблюдениям, были дистальный метафиз бедренной кости и проксимальный метафиз большеберцовой кости (**рис. 2**).

Клинический диагноз до проведения хирургического лечения в большинстве случаев (22, 62,85%) — фиброзная дисплазия, в 3 (8,57%) наблюдениях — гигантоклеточная опухоль, в 2 (5,71%) — остеомиелит, в 1 (2,85%) — остеоид остеома, в 1 (2,85%) — остеосаркома, в 3 (8,57%) — опухоль кости без уточнения. Диагноз кортикальный фиброзный дефект был поставлен до оперативного лечения лишь у 3 (8,57%) больных, что напрямую свидетельствует о низком уровне осведомленности о данной патологии хирургов и специалистов лучевой диагностики.

В одном случае (девочка 10 лет) поставлен морфологический диагноз гигантоклеточная опухоль ввиду большого количества гигантских многоядерных остеокластоподобных клеток. Однако при пересмотре рентгеновских снимков (хорошо ограниченный овальный очаг поражения в кортикальном слое дистального метафиза бедренной кости с перифокальной зоной склеротических изменений) и гистологического материала (веретенноклеточное

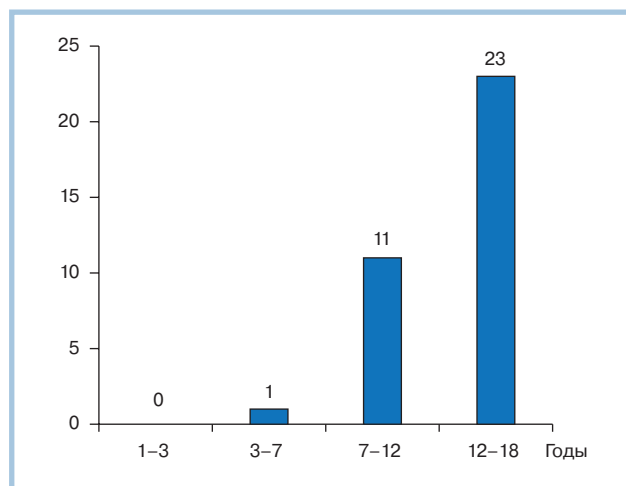


Рис. 1. Распределение МФД/НОФ по возрасту.

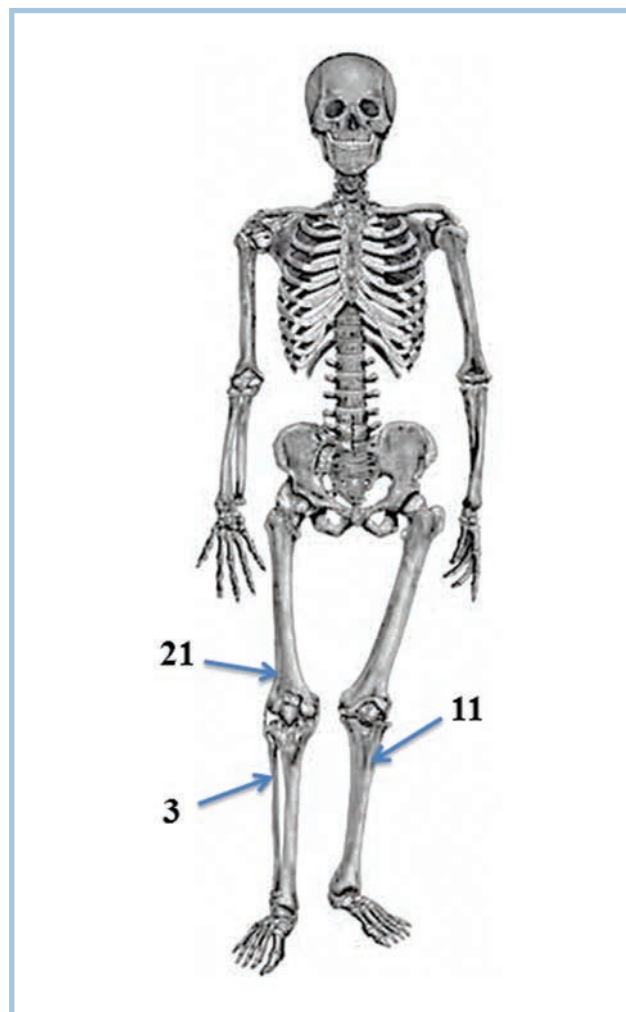


Рис. 2. Локализация МФД/НОФ в наших наблюдениях.

поражение, шториформный паттерн, митотическая активность не обнаружена, группы ксантомных клеток, депозиты гемосидерина), а также, учитывая возраст (гиган-

токлеточная опухоль казуистически редко встречается у детей и подростков), диагноз был изменен на МФД.

Обсуждение

МФД/НОФ локализируются в метафизах длинных трубчатых костей и по мере роста костей скелета могут немного смещаться в сторону диафиза. Хорошо известно, что области метафиза и ростковой пластинки являются местами наиболее интенсивного роста костей у детей и подростков. Следовательно, МФД/НОФ как локальный «дефект остеогенеза» возникают в этой зоне. Некоторые авторы считают, что пусковым механизмом для развития МФД/НОФ может служить незначительная травма с субпериостальным кровоизлиянием [5]. Большинство поражений возникает вокруг коленного сустава, но описаны случаи возникновения и в костях таза, позвонках, ключице [8], даже в нижней челюсти [1, 2]. Однако при исследовании опухолей нижней челюсти в первую очередь следует проводить дифференциальную диагностику с гигантоклеточной репаративной гранулемой.

Описан случай сочетания НОФ с остеосаркомой дистального метафиза бедренной кости у 15-летней девочки [10].

При рентгенологическом исследовании МФД выглядит как округлое или овальной формы литическое образование кортикального слоя (или субпериостально), чаще немного вытянутое параллельно оси кости. Границы четкие, как правило, хорошо заметна небольшая зона остеосклероза вокруг (рис. 3). По мере роста МФД начинает распространяться в медуллярном направлении. Поэтому НОФ всегда выглядит эксцентрично, но также с четкими границами и зоной перифокальных остеосклеротических изменений (рис. 4). При больших поражениях, занимающих более трети—половины поперечника кости, часто можно обнаружить дольчатость за счет склерозированных септ, в составе которых при гистологическом исследовании определяется фиброзная ткань с очагами реактивного остеогенеза. В данных случаях заболевание может манифестировать патологическим переломом. В редких случаях контуры НОФ могут выходить за анатомические пределы кости. Периостальная реакция в большинстве случаев отсутствует.

P. Ritschl и соавт. [6] описали процесс эволюции МФД и НОФ от их возникновения до полного склерозирования, основываясь на рентгенологических данных и выделили 4 стадии: А, В, С и D. Стадия А: небольшой кортикальный округлый или овальный эксцентричный очаг расположен вблизи зоны роста (близко к эпифизу). Зона перифокального склероза практически отсутствует. Стадия В: очаг поражения дистанцируется от эпифиза, приобретает неправильные поликостозные очертания, появляется тонкий склеротический ободок по периферии. Стадия С: склеротические изменения становятся выраженными, причем начинаются, как правило, с диафизарного полюса образования. Стадия D: образование полностью замещается гомогенной зоной склеротических изменений. Затем МФД/НОФ замещаются нормальной костной тканью и не выявляются рентгенологически. Активный рост МФД и НОФ происходит на стадиях А и В, при выявлении образования в стадиях В и С увеличения в размерах в динамике не наблюдалось.

Рентгенологическая картина НОФ/МФД настолько типична, что в подавляющем большинстве случаев диа-



Рис. 3. Хорошо ограниченный кортикальный очаг поражения в зоне дистального метафиза бедренной кости. Перифокальные склеротические изменения не выражены. Стадия А по Ritschl.



Рис. 4. Хорошо ограниченный очаг поражения дистального метафиза большеберцовой кости с выраженным перифокальным склерозом, больше выраженным в области диафизарного полюса образования. Стадия D по Ritschl.

гноз может быть поставлен только на основании данного исследования. Поскольку НОФ/МФД относятся к группе костных поражений «leave me alone lesion», это служит основанием для наблюдения и периодического рентгеноло-

гического контроля. В связи с тем что НОФ/МФД способны регрессировать самопроизвольно во время роста и созревания костей скелета, активная хирургическая тактика далеко не всегда оправдана. Оперативные методы лечения применяются только при больших объемах образования, когда возникает угроза патологического перелома или НОФ манифестирует клинически патологическим переломом.

По системе стадирования Enneking доброкачественных опухолей НОФ/МФД в большинстве случаев имеют I стадию (G0T0M0), в редких случаях при распространении за пределы нормальных анатомических границ кости — II.

При макроскопическом исследовании поражение четко ограничено, желтовато-серого цвета (рис. 5). Могут встречаться кистозные изменения, очаги кровоизлияний. Участки некроза могут быть выявлены после патологического перелома.

При гистологическом исследовании образование хорошо ограничено, состоит из фибробластоподобных веретеновидных клеток, образующих хаотично ориентированные пучки и шториформные структуры (рис. 6). Ядра овальной или вытянутой формы, мелкие ядрышки выявляются не во всех ядрах. Митотическая активность достоверно не определяется или обнаруживаются немногочисленные фигуры митоза. Одним из постоянных морфологических признаков является выявление кластеров крупных гистиоцитов или ксантомных клеток с обильной светлой цитоплазмой. Почти всегда можно обнаружить мелкие рассеянные гранулы гемосидерина, которые лучше видны при специальной гистохимической окраске на железо. Часто можно выявить скопления гигантских многоядерных остеокластоподобных клеток (рис. 7). Нередко обнаруживаются кистозные изменения по типу вторичной аневризмальной костной кисты. При большом объеме образования могут быть выявлены зоны реактивного остеогенеза в виде грубоволокнистой костной ткани (woven bone), зоны гипоклеточной зрелой соединительной ткани. Если НОФ осложнилась патологическим переломом, часто определяются зоны некротических изменений.

Дифференциальную диагностику следует проводить с фиброзной дисплазией, аневризмальной костной кистой, гигантоклеточной опухолью, хондромиксоидной фибромой и десмопластической фибромой.

Фиброзная дисплазия по определению — доброкачественное медуллярное фиброзно-костное поражение, при котором в патологический процесс вовлекается одна или несколько костей. Чаше встречается в костях черепа и бедренных костях, реже — в ребрах, костях таза и др. Рентгенологически выглядит, как хорошо ограниченное поражение, но в отличие от МФД не локализуется кортикально. НОФ — всегда эксцентричное образование, распространяющееся медуллярно из кортикального слоя. При гистологическом исследовании фиброзная дисплазия состоит из двух компонентов: фиброзного (в виде относительно гипоклеточной зрелой соединительной ткани с вытянутыми фибробластами) и костного (в виде причудливых костных трабекул, как правило, без перифокального остеобластического римминга). В НОФ костный компонент отсутствует, могут лишь определяться участки реактивного остеогенеза, особенно при наличии патологического перелома.

Редко встречается солидный вариант аневризмальной костной кисты (АКК). Чаше локализуется в длинных труб-

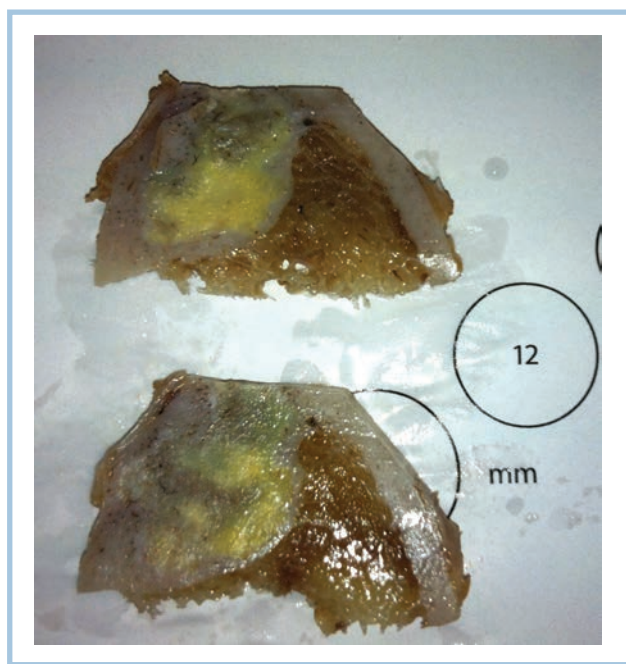


Рис. 5. При макроскопическом исследовании поражение четко ограничено, желтовато-серого цвета.

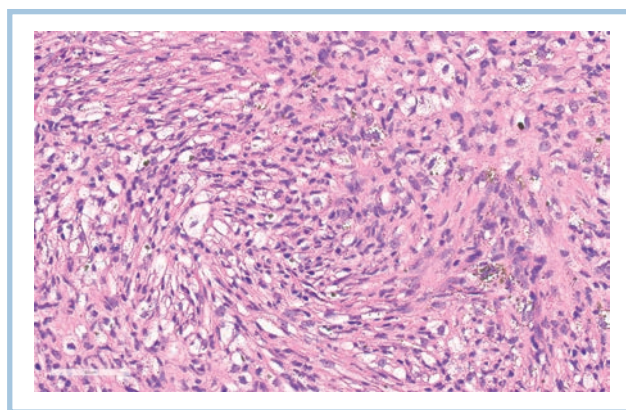


Рис. 6. Типичная гистологическая картина МФД/НОФ.

Веретеноклеточный компонент, кластеры ксантомных клеток и депозиты гемосидерина. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

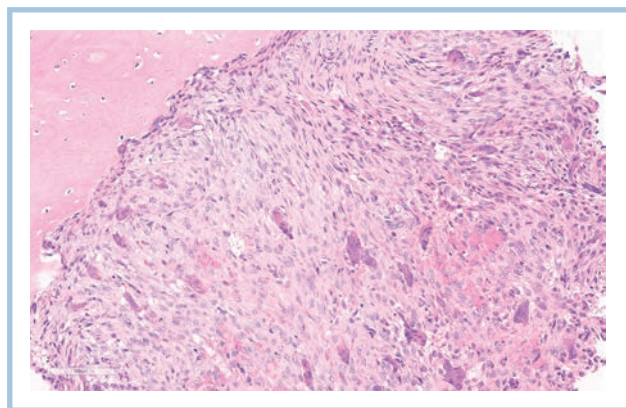


Рис. 7. МФД/НОФ всегда четко ограничены, местами могут содержать большое количество гигантских многоядерных остеокластоподобных клеток.

Окраска гематоксилином и эозином, $\times 300$.

чатых костях. При рентгенологическом исследовании АКК, как правило, в виде литического очага хорошо ограничена, часто выходит за нормальные анатомические пределы кости, иногда четкая граница с мягкотканым компонентом может утрачиваться. При гистологическом исследовании нет выраженного шториформного паттерна как при МФД/НОФ, обнаруживаются множественные фокусы реактивного остеогенеза (woven bone). В первичной АКК обнаруживается t(16;17) с перестройкой гена *UPS6*.

Гигантоклеточная опухоль (ГКО) практически не встречается у детей и подростков, начинает регистрироваться в конце второй — начале третьей декады жизни, тогда как МФД/НОФ возникают у детей и подростков. Локализация эпифизарно-метафизарная, поражаются длинные трубчатые кости. Примерно в половине случаев диагностируется в костях вокруг коленного сустава: дистальной части бедренной кости, проксимальном метафизе большеберцовой и малоберцовой костей. При гистологическом исследовании мононуклеарный компонент чаще представлен неопластическими клетками овальной формы, ядра мононуклеаров в ГКО идентичны по морфологии ядрам многоядерных остеокластоподобных клеток [9].

Хондромиксоидная фиброма (ХФ) — доброкачественная опухоль, состоящая из вытянутых миофибробластоподобных и звездчатых клеток, с хондроидным и миксоидным матриксом. Может быть выявлена в любом возрасте. Чаще встречается в длинных трубчатых костях на второй и третьей декадах жизни, чаще среди пациентов мужского пола. Наиболее значимым клиническим симптомом является боль (от нескольких месяцев до нескольких лет). Рентгенологически обнаруживается в метафизах длинных трубчатых костей как резко ограниченный эксцентричный очаг, чаще без подчеркнутой зоны склеротических изменений в периферических отделах. В МФД/НОФ всегда хорошо определяется зона склероза по периферии. При гистологическом исследовании ХФ состоит из долек с относительно гипоклеточным центром и возрастанием клеточности к периферии. Клетки лежат в хон-

дроидном и/или миксоидном межклеточном матриксе. Митотическая активность достоверно не определяется или низкая.

Десмопластическая фиброма (ДФ) — редкая доброкачественная локально агрессивная опухоль кости, состоящая из веретеновидных клеток и коллагенизированного матрикса. Является аналогом глубокого фиброматоза мягких тканей. Встречается в любом возрасте, в том числе у детей и подростков. В патологический процесс может вовлекаться любая кость, однако чаще возникает в нижней челюсти, метаэпифизарных зонах бедренной, большеберцовой, лучевой, плечевой костей, а также в костях таза. При рентгенологическом исследовании, как правило, контуры патологического очага выходят за анатомические границы кости. ДФ хорошо ограничена, часто имеет «сотовое» строение, иногда в патологический процесс вовлекаются мягкие ткани, в некоторых случаях наблюдается периостальная реакция, чего не бывает при МФД/НОФ. При гистологическом исследовании ДФ состоит из пучков веретеновидных фибробластоподобных клеток с выраженным коллагенизированным межклеточным матриксом. При иммуногистохимическом исследовании часто выявляется ядерная реакция с антителом к β -catenin.

Выводы

1. МФД/НОФ являются одними из самых частых новообразований длинных трубчатых костей у детей и подростков.
2. МФД/НОФ имеют типичную рентгенологическую картину и не требуют хирургического лечения в подавляющем большинстве случаев.
3. МФД/НОФ следует дифференцировать с фиброзной дисплазией, аневризмальной костной кистой, гигантоклеточной опухолью, хондромиксоидной фибромой и десмопластической фибромой.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Picci P, Manfrini M, Fabbri N, Gambarotti M, Vanel D. *Atlas of musculoskeletal tumors and tumorlike lesions*. The Rizzoli Case Archive; 2014:21-24.
doi:10.1007/978-3-319-01748-8.
2. Bowers LM, Cohen DM, Bhattacharyya I, Pettigrew JC Jr, Stavropoulos MF. The non-ossifying fibroma: a case report and review of the literature. *Head and Neck Pathol*. 2013;7:203-210.
doi:10.1007/s12105-012-0399-7.
3. Campanacci M, Laus M, Boriani S. Multiple non-ossifying fibromata with extraskelatal anomalies: a new syndrome? *British Editorial Society of Bone and Joint Surgery*. 1983;65(5):627-632.
doi:10.1007/bf02010924.
4. Cherix S, Bildé Y, Becce F, Letovanec I, Rüdiger HA. Multiple non-ossifying fibromas as a cause of pathological femoral fracture in Jaffe-Campanacci syndrome. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2014;15:218.
doi:10.1186/1471-2474-15-218.
5. Błaż M, Palczewski P, Świątkowski J, Gołębiowski M. Cortical fibrous defects and non-ossifying fibromas in children and young adults: The analysis of radiological features in 28 cases and a review of literature. *Pol J Radiol*. 2011;76(4):32-39.
doi:10.1007/978-3-642-95839-7_12.
6. Ritschl P, Karnel F, Hajek P. Fibrous metaphyseal defects — determination of their origin and natural history using a radiomorphological study. *Skeletal Radiol*. 1988;17:8-15.
doi:10.1007/bf00361448.
7. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. *WHO Classification of tumors of soft tissue and bone*. 4th ed. Lyon: IARC; 2013:302-304.
doi:10.1097/01.cco.0000432522.16734.2d.
8. Unni KK, Inwards CY. *Dahlin's bone tumors*. Lippincott Williams and Wilkins; 2010:310-316.
doi:10.1136/jcp.2010.078501.
9. Nielsen GP, Rosenberg AE. *Diagnostic pathology bone*. 2013:5-2—5-7.
doi:10.1016/b978-0-443-06688-7.00015-8.
10. Kuriakos M, Murphy WA. Concurrence of metaphyseal fibrous defect and osteosarcoma. *Skeletal Radiol*. 1981;6:179-186.
doi:10.1007/bf00347184.

Поступила 21.10.2015