

«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Кафедра ЛОР-болезней с курсом ПО

РЕФЕРАТ

Юношеская ангиофиброма

Зав.кафедрой: д.м.н., проф. Вахрушев С.Г.

Проверил: Доцент Петрова М.А.

Выполнил: ординатор Хороших А.Н.

Красноярск, 2022

Оглавление

<u>История.....</u>	<u>3</u>
<u>Распространенность.....</u>	<u>4</u>
<u>Этиология.....</u>	<u>4</u>
<u>Патогенез.....</u>	<u>5</u>
<u>Клиническая картина.....</u>	<u>6</u>
<u>Диагностика.....</u>	<u>7</u>
<u>Лечение.....</u>	<u>9</u>
<u>Список литературы.....</u>	<u>10</u>

История

Уже с древнейших времен Гиппократом описаны заболевания, сходные по симптоматике с юношеской ангиофибромой основания черепа. В 1847 г. Telius связал возникновение похожего на ЮАОЧ заболевания с пубертатным периодом у подростков. В 1873 Gosalin описал заболевание «носоглоточный фиброзный полип», возникающее у подростков мужского пола, уточняя, что в некоторых случаях опухоль подвергается самостоятельному регрессу после достижения половой зрелости, но чаще всего нуждается в хирургическом удалении. Н. Martin

в 1948 представил основные симптомы и методы диагностики заболевания. Первое успешное хирургическое удаление (предположительно) ангиофибромы основания черепа приписывается Elistin в 1841 году, в клинике Университетского Колледжа в Лондоне. В 1906 Shavot предложил термин «юношеская фиброма носоглотки», а в 1940 F. Friedburg дополнил его до формы «ангиофиброма». В настоящее время в иностранной англоязычной литературе общепринятым является термин «юношеская ангиофиброма носоглотки» (Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma). В русскоязычной литературе предложено и используется название «юношеская ангиофиброма основания черепа».

Распространенность

По литературным данным, один больной с ЮАОЧ встречается на 5-60 тыс. стационарных больных с оториноларингологическими заболеваниями. Столь значительный диапазон встречаемости объясняется недостатками дифференциальной диагностики, частым включением в диагноз ЮАОЧ сходных опухолей носоглотки. Это заболевание составляет 0,5% всех опухолей головы и шеи. Оно сравнительно чаще встречается в Индии и Египте, реже – в Европе и США. Достоверно известно, что заболевание в подавляющем большинстве встречается у мужчин в возрасте 10-18 лет. Тем не менее, в литературе имеется описание случаев выявления юношеской ангиофибромы носоглотки и у женщин, а также у лиц пожилого возраста. Некоторые авторы высказывают мнение, что случаи постановки диагноза ЮАОЧ у женщин и девочек являются необоснованными и требуют пересмотра результатов патогистологических исследований (Е.Н. Мануйлов, И.Т. Батюнин, 1971). Другие подчеркивают необходимость проведения исследования генетического пола у таких больных

Этиология

Этиология ЮАОЧ остается неизвестной. Большинство исследователей соглашались, что опухоль представляет собой реакцию соединительной ткани надкостницы или надхрящницы на стимуляцию половыми гормонами. Вследствие этого образуется гамартomatозный эктопический узел, богатый кровеносными сосудами. Классическая картина развития ангиофибромы была описана J. Neal et al. в 1973; согласно ей, местом первичного возникновения опухоли является задне-латеральная стенка носоглотки (ее свод) в области верхнего края клиновидно-небного отверстия. В этом регионе сходятся основной отросток небной кости, сошник, основание клиновидной и отросток решетчатой костей. Серии гистологических секций препаратов голов плодов подтвердили наличие значительных по размерам, выстланных эпителием полостей в данной области как у плодов мужского, так и женского пола. Ряд исследователей также называют возможным местом первичного возникновения опухоли хрящи нижней носовой раковины или область хоан. На основании данных о возрастной и половой структуре больных предполагают, что возникновение и развитие заболевания связано с изменениями, происходящими в организме юношей в период полового созревания. В подтверждение этой гипотезы описаны случаи спонтанной регрессии

опухоли с наступлением половой зрелости (при этом в большинстве наблюдений диагноз был подтвержден по результатам биопсии и больной не получал терапии до подтверждения факта регрессии). При исследовании, проведенном M.Bretani et al., определяющем наличие рецепторов к половым гормонам в тканях ЮАОЧ на материале в 12 случаях, рецепторы к эстрогенам обнаружены в 25% случаев, рецепторы к прогестерону в 58% случаев и рецепторы к андрогенам – еще в 25% случаев. При этом уровень гонадотропинов был нормальным у всех обследованных пациентов. В исследовании G.Gates et al. продемонстрирован очевидный терапевтический эффект веществ, нарушающих захват тестостерона у животных и человека, в лечении ЮАОЧ. Тем не менее, при исследовании гормональной зависимости моделей ЮАОЧ *in vitro* и в популяции голых мышей, проведенном в 1992 г., было доказано отсутствие реакции опухоли на андрогенную стимуляцию. Это позволяет предположить непрямую зависимость роста опухоли от уровня андрогенов крови. В последнее время возросла заинтересованность исследователей к генетическому аспекту возникновения ЮАОЧ. В частности, этому вопросу посвящен ряд работ B.Schick, C.Brunner et al. (2003). Используя методы ДНК-гибридизации, авторы установили типичные хромосомные мутации, свойственные клеткам ангиофибромы. В двух проведенных сериях экспериментов удалось обнаружить, что чаще всего абберрации локализовались в хромосомах 4, 6 и 8. Также в 85% случаев удалось установить полное или частичное отсутствие Y-хромосом, а еще в 70% - удвоение X-хромосом в значительном количестве клеток опухоли. Новейшие исследования, проведенные B.Schick в 2005, были посвящены оценке роли генов p53 и her/2-neu в этиологии ЮАОЧ. Хотя было установлено, что абберрации 17 хромосомы, где содержатся эти гены, встречаются достаточно часто, результаты определения уровней соответствующих м-РНК были противоречивы и не дали статистически значимых результатов. Ряд авторов (C.Heitmann, 1888; Capart, 1985; М.Г.Личкус, 1929; О.Б.Ашкенази, 1936) упоминает о возможной связи между возникновением ангиофибромы и травмой. Stenberg в 1954 связал возникновение опухоли с хроническим воспалением основной пазухи или задних клеток решетчатой кости. Kutwirt в 1914 предположил, что юношеские ангиофибромы развиваются из остатков мезенхимы, участвующих в образовании перепончатого черепа у проксимального конца хорды; в период полового созревания оставшиеся элементы мезенхимы при усиленном кровоснабжении их бурно растут и трансформируются в ангиофиброму. Необходимо отметить, что все эти теории не имеют экспериментального подтверждения.

Патогенез

Исходным местом возникновения ангиофибромы является свод носоглотки в области верхнего края основного небного отверстия. Являясь по своей природе морфологически доброкачественной опухолью, ткань ангиофибромы, не обладая инфильтративным ростом, смещает и раздвигает прилежащие структуры, а также разрушает хрящи и кости за счет оказываемого на них давления. Таким образом по пути наименьшего сопротивления это новообразование распространяется вперед и медиально – в носоглотку, а часто одновременно назад и латерально – в крылонебную ямку. При переднемедиальном типе роста из носоглотки опухоль через хоану (как правило, только через одну) проникает в полость носа. Там она оказывает давление на окружающие стенки, отклоняя носовую перегородку в противоположную сторону и вызывая полное прекращение носового дыхания. Одновременно опухоль заполняет основную пазуху, проникая в решетчатый лабиринт, а при длительном существовании – также прорастая в область турецкого седла. При заднелатеральном типе

роста опухоль, прорастая в крыло-небную ямку, оказывает давление на окружающие костные структуры, отдавливая кпереди заднюю стенку верхнечелюстной пазухи, (тем самым формируется рентгенологический симптом Холмана-Миллера). Также она деформирует и смещает пластинки крыловидной кости. Чаще всего прорастание ангиофибромы в верхнечелюстную пазуху происходит именно сквозь заднюю стенку, значительно реже – из полости носа, с разрушением медиальной стенки синуса. В дальнейшем опухоль из крыло-небной ямки может распространяться латерально, сквозь крыло-небную щель в подвисочную и височную ямки. Именно на этом этапе ангиофиброма манифестируется как тканевая масса, формирующая выбухание щеки с заметной асимметрией лица, а также слизистой полости рта при ее осмотре. Позже опухоль проникает через нижнюю глазничную щель в орбиту, а затем через нижний край верхней глазничной щели в полость черепа. Клинически этой стадии развития опухоли соответствует выраженный экзофтальм. Таким образом, внутричерепное распространение опухоли возможно по одному из двух путей. Чаще она проникает в область, лежащую латеральнее кавернозного синуса, через глазничные щели; намного реже – через основную пазуху и решетчатый лабиринт в область, прилежащую к турецкому седлу. Внутричерепное распространение опухоли встречается, по данным различных источников, у 8-30% больных. В процессе роста опухолевая ткань заполняет естественные воздухоносные пути и препятствует носовому дыханию; при этом частые профузные кровотечения усугубляют тяжесть течения заболевания. Существует несколько точек зрения на возникновение кровотечений. По мнению Т. Billroth, кровотечение возникает и продолжается вследствие зияния сосудов фибром. По J. Mikulicz, кровотечение наступает вследствие сдавления опухоли в узкой носовой полости и вызываемых этим застойных явлений. Также существует точка зрения, что обильные кровотечения происходят не вследствие разрыва тонкостенных кровеносных сосудов, разрывающихся в строме опухоли, а в результате разрыва кровеносных сосудов слизистой оболочки носа, окружающей опухоль. Попытки связать скорость роста опухоли с какими-либо особенностями организма или факторами внешней среды в настоящее время оказались безуспешными. По данным недавних исследований, гипотеза о зависимости скорости роста опухоли от возраста пациента была опровергнута.

Клиническая картина

Можно предположить, что заболевание может некоторое время протекать бессимптомно. В среднем, между временем первого проявления симптомов и постановкой диагноза проходит около 6 месяцев. Клинические проявления ЮАОЧ могут быть различны и определяются размерами и распространенностью опухоли. Классической триадой симптомов при ЮАОЧ считается затрудненное носовое дыхание, носовые кровотечения и определяемая масса опухоли в полости носа. Начальным симптомом заболевания, как правило, является прогрессирующее затруднение носового дыхания, вначале одностороннее, затем двустороннее вплоть до полного отсутствия возможности дыхания через нос. Наряду с этим могут появляться жалобы на слизистые или слизисто-гнойные (при присоединении сопутствующего ринита, синусита) выделения из носа, гипо- или аносмию. Эти симптомы, встречающиеся в 80-90% случаев, чаще всего принимаются больным, близкими и врачами за хронический ринит, аденоиды, синусит. При передней риноскопии опухоль, как правило, в носовой полости не видна, определяется набухание и бледная окраска слизистой, в картине периферической крови изменений нет или наблюдается анэозинофилия и лимфоцитоз как результат кровопотери и воспаления. При эпифарингоскопии могут обнаруживаться опухолевые массы темно-красного цвета в носоглотке и области хоан. На рентгенограмме в носоглотке определяется мягкотканная тень с четкими контурами без изменения костных

стенок. Насморк обычно не поддается консервативному лечению, а использование физиотерапевтического компонента приводит к быстрому росту опухоли и усугублению симптоматики. Не менее частым симптомом, обычно заставляющим больного обратиться за помощью, является носовое кровотечение. Реже встречается при ЮАОЧ ротовое кровотечение (при низком расположении опухоли в носоглотке). Кровотечения могут возникать спонтанно или при неадекватно малой травме (высмаркивание, и т.д.), могут быть разной выраженности, вплоть до профузных, с трудом купируются. Частота этого симптома при ЮАОЧ составляет до 96%. В дальнейшем, по мере развития заболевания, опухоль, выходящая за пределы носоглотки, смещает и раздвигает анатомические структуры основания черепа, что проявляется в возникновении асимметрии лица с выбуханием щеки (в 21% случаев), закрытая гнусавость. Частые кровотечения приводят к анемизации больного, бледности кожных покровов. Возможны реактивные воспалительные изменения со стороны среднего уха и околоносовых пазух. Рентгенологически определяется деформация костных образований, в том числе симптом Холмана-Миллера (переднее смещение задней стенки верхнечелюстной пазухи), деструкция костей черепа в результате атрофии. При риноскопии в носовой полости определяется опухолевидное образование красного цвета округлой или овальной формы с ровной поверхностью, легко кровоточащее при контакте. В носоглотке определяется опухоль, перекрывающая просвет хоан. В картине периферической крови отмечается анемия, уменьшение количества эритроцитов, сегментоядерных нейтрофилов, нарастание лимфоцитоза, увеличение СОЭ за счет изменения альбумино-глобулинового коэффициента. Поздние вторичные симптомы, возникающие при обширном распространении опухоли по околоносовым пазухам, в глазницу, полость черепа, включают в себя клинику стоматологического заболевания (зубная боль, припухлость в области альвеолярных отростков), по поводу чего нередко производятся экстракции зубов, надрезы слизистой оболочки десны и др. При прорастании опухоли в ротоглотку может наблюдаться нарушение дыхания и глотания (не более 2% случаев). Часто в этот период развития заболевания наблюдается головная боль, которая может быть постоянной или предшествовать носовому кровотечению, может иметь различный характер и интенсивность в зависимости от локализации и распространения опухоли. При далеко зашедшем течении заболевания у пациентов может отмечаться выраженная очаговая неврологическая симптоматика. При ее описании ряд авторов отмечает преимущественное поражение нервов глазодвигательной группы, а также лицевого и тройничного нервов. При этом наиболее часто выявляется двустороннее повышение периостальных рефлексов, патологические пирамидные симптомы, сглаженность носогубной складки, горизонтальный мелкокоразмашистый нистагм, вегетативные нарушения, обусловленные поражением диэнцефальных отделов. Патология тройничного нерва может проявляться в виде легких тригеминальных болей, нарушения всех видов чувствительности в зоне иннервации пораженных ветвей тройничного нерва, а также глазодвигательными нарушениями. Достаточно характерны при ЮАОЧ глазные симптомы: контрлатеральное смещение глазного яблока, экзофтальм, диплопия, частичная офтальмоплегия – ограничение подвижности глазного яблока кнутри, припухлость у внутреннего угла глаза, слезотечение, снижением остроты зрения вплоть до слепоты. В отдельных случаях у больных могут наблюдаться симптомы поражения отводящего нерва, сглаженность носогубной складки, горизонтальный спонтанный нистагм и другие симптомы. При рассмотрении механизма развития неврологических симптомов необходимо учитывать, что ангиофиброма, в отличие от злокачественных опухолей, не имеет инфильтративного роста, будучи морфологически

доброкачественной, и при распространении лишь оттесняет окружающие ткани и вызывает деструкцию костей за счет давления. При этом опухоль может непосредственно воздействовать на черепно-мозговые нервы в области основания черепа, вызывая нарушение их функций, а также раздражать вегетативные (крыло-небный, ушной, цилиарный узлы, диэнцефальную область и др.) и нервнососудистые образования, обуславливая вторичные рефлекторно-сосудистые изменения. Описаны случаи, когда своевременное хирургическое вмешательство или лучевая терапия способствовала ликвидации неврологической симптоматики, однако длительное сдавление нервных стволов опухолью также может приводить к их необратимой атрофии.

Диагностика

Несмотря на то, что диагноз юношеской ангиофибромы основания черепа обычно устанавливается на основании анамнеза и физикального обследования пациента, для подтверждения диагноза и определения оптимального метода терапии, прогнозирования исхода заболевания необходимо проведение инструментальных методов исследования. Самая высокая информативность при ЮАОЧ установлена для рентгенологических и эндоскопических методов. Простым для выполнения методом диагностики является рентгенография черепа, которая может выполняться в боковой и аксиальной проекциях. Метод разработан Г.М. Земцовым и Е.А. Лихтенштейном и позволяет выявить тень опухоли в носоглотке, а также косвенно по смещению или разрушению костных структур основания черепа судить о ее распространенности. Патогномоничным симптомом для ЮАОЧ является при этом смещение кпереди задней стенки верхнечелюстной пазухи (симптом ХолманаМиллера). Значительно более информативным рентгенологическим методом при ЮАОЧ является компьютерная томография. Впервые этот метод для диагностики опухоли и контроля за эффективностью ее лечения применил Н.Ф.Биллер (1978), в СССР – А.А.Горлина (1980) и Р.Г.Анютин (1981).

Обследование больных с помощью компьютерной томографии в двух проекциях (аксиальной и коронарной) позволяет судить о следующих данных:

1. Границы опухоли, ее размеры
2. Взаимоотношения ее с окружающими тканями, особенно костными
3. Степень разрушения основания черепа
4. Дольчатость, плотность ЮАОЧ, наличие в ней полостей

При этом обследовании в проекции полости носа, носоглотки, околоносовых пазух, крыловидной и подвисочной ямках, зачелюстном пространстве определяется мягкотканое дольчатое образование с довольно четкими контурами, относительно гомогенной структурой, при распространенном росте вызывающее смещение и костную деструкцию стенок околоносовых пазух, носовой перегородки и твердого неба. ЮАОЧ располагается преимущественно на одной стороне основания черепа и практически никогда не бывает строго по средней линии. При интракраниальном росте компонент опухоли определяется, как правило, в параселлярной области с разрушением костных структур основания черепа.

Альтернативным методом диагностики при ЮАОЧ является магнитно-резонансная томография (МРТ). Его преимуществами по сравнению с КТ являются: отсутствие лучевой нагрузки и возможность многократного обследования в течение короткого промежутка

времени; обследование возможно в комфортном, щадящем положении для пациента; МРТ позволяет хорошо дифференцировать рецидивную опухоль от рубцовых изменений или сопутствующего синусита. Среди недостатков МРТ следует выделить более длительное время исследования, невозможность его проведения у пациентов с магнитными или ферромагнитными протезами, меньшую по сравнению с КТ информативность в отношении костных изменений основания черепа.

Среди методов нелучевой диагностики ЮАОЧ ведущим является фиброэндоскопическое обследование. При этом, как правило, у пациентов в полости носа и носоглотке определяется опухоль, занимающая значительную часть просвета носоглотки, исходящая из области свода, задней и латеральной стенок. Опухоль может быть плотной или дольчатой, поверхность ее гладкая, ровная, ярко-красного или темно-красного цвета, слизистая оболочка над опухолью блестящая, с выраженным сосудистым рисунком, иногда с участками желто-белесоватого фибринозного налета и изъязвлениями. По консистенции опухоль, как правило, плотная или плотно-эластическая.

Морфологическое подтверждение диагноза юношеской ангиофибромы основания черепа устанавливали ранее на основании биопсии опухоли. Но биопсия ангиофибромы представляет значительные трудности, так как при ней неизбежно возникает сильнейшее, трудно останавливаемое кровотечение.

В связи с этим в настоящее время показания к биопсии значительно сужены и остаются следующими:

1. Неясность диагноза после проведения эндоскопических и лучевых методов диагностики
2. Первичное использование лучевой терапии
3. В отдаленных сроках после лучевой терапии для исключения малигнизации ЮАОЧ (рабдомиосаркома, эстезионейробластома и др).

При необходимости проведения биопсии образования, подозрительного на ЮАОЧ, ее следует производить только в условиях оториноларингологического стационара, где имеются все условия для остановки кровотечения, и в случае необходимости – полного хирургического удаления опухоли. Кусочек ткани при биопсии необходимо брать из глубины опухоли, так как ее поверхность обычно лишена характерных морфологических признаков ЮАОЧ.

Лечение

В ведении пациентов с ангиофибромой основания черепа в настоящее время предложены несколько методик, включающих хирургическое удаление опухоли, лучевую терапию, гормональную терапию, химиотерапию и целый ряд других. На сегодняшний день основным методом при впервые установленном диагнозе ЮАОЧ является хирургическое иссечение опухоли в пределах здоровых тканей, чаще всего после предварительной эмболизации питающих сосудов с целью уменьшения интраоперационной кровопотери. При этом для I-II стадий ангиофибром рекомендуется хирургический доступ с рассечением мягкого и твердого неба или путем латеральной ринотомии. Хирургическое лечение возможно и при внутричерепном распространении опухоли, хотя в этом случае возрастает как сложность операции, так и число осложнений, а также операционная смертность. Несмотря на достаточно высокую эффективность, хирургического метода лечения ЮАОЧ, он применим далеко не у всех больных и имеет ряд ограничений. Основным ограничением является наблюдаемая у многих больных распространенность опухоли с прорастанием в крылонебную

ямку, полость черепа и в критические структуры: зрительные нервы, зрительный перекрест и турецкое седло, что выявляется у 8-10% больных. Сфера использования хирургического метода ограничена также риском массивных кровотечений, затрудняющих манипуляции и угрожающих жизни больного (внутриоперационная кровопотеря может составлять в среднем 1.5, а иногда до 3.5 л). Невозможность тотального удаления опухоли обуславливает у 10-38% больных рецидивы заболевания. Кроме того, хирургическое вмешательство при использовании большинства эффективных доступов приводит к образованию косметического дефекта лица. Эти ограничения заставляют у многих больных отказаться от хирургического лечения и использовать консервативные методы, среди которых ведущее место занимает лучевая терапия.

Предполагаемая гормональная зависимость ЮАОЧ послужила поводом к разработке вариантов гормональной терапии опухоли. Ряд авторов в своих исследованиях отмечают эффективность терапии препаратами эстрогенов. Использование диэтилstilbэстрола по 5 мг перорально 3 р/день в течение 6 недель приводило к некоторому сокращению размеров опухоли и уменьшению внутриоперационной кровопотери при ее дальнейшем удалении.

Однако в настоящее время терапия эстрогенами при ЮАОЧ проводится редко по следующим причинам:

- неоднозначный эффект эстрогенов на опухоль (могут провоцировать ее рост)
- необходимость задержки хирургического удаления опухоли
- нежелательные побочные эффекты эстрогенотерапии в виде феминизации и риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы
- широкое распространение предоперационной эмболизации как адекватного альтернативного метода снижения внутриоперационной кровопотери.

Список литературы

1. Анютин Р.Г. Юношеская ангиофиброма основания черепа (современные методы диагностики и лечения): Автореф. дис.докт.мед.наук - М, 1987.
2. Дайхес Н.А., Яблонский С.В., Давудов Х.Ш., Куян С.М. Юношеская ангиофиброма основания черепа. М., 2005.
3. Кобылинский Ф.Л. К вопросу о хирургическом лечении полипа основания черепа: Дис.-Санкт-Петербург, 1908.
4. Лифшиц Л.Д. Лучевое лечение злокачественных опухолей носоглотки. Дис.на соиск.ученой ст.канд.мед.наук - М, 1965
5. Мануйлов Е.Н., Батюнин И.Т. Юношеская ангиофиброма основания черепа. М., 1971
6. Мануйлов Е.Н., Теблов И.К., Шония Л.И. Неврологическая симптоматика при юношеских ангиофибромах основания черепа. - ВОРЛ, 1972, №4. - с. 68-72
7. Мефодовский А.А. Результаты лечения юношеской ангиофибромы носоглотки. Новости отоларингологии и логопатологии, М., 1999, №1, с. 68-70
8. Погосов В.С., Мирошниченко Н.А. Диагностика и лечение юношеских ангиофибром основания черепа. Вестник оториноларингологии, М., 1999, №5, с. 4-7
9. Федоров В.М. Фиброма основания черепа: Дис, Санкт-Петербург, 1900.
10. Финк А.И. Носоглоточные фибромы. - Куйбышев, 1937.