

Neuroblastom

MUDr. Simona Boráňová¹, MUDr. Michal Žáček²

Krajská nemocnice T. Bati Zlín, a. s.

¹Dětské oddělení

²Oddělení zobrazovacích metod

Je prezentována kazuistika 9měsíčního kojence přijatého pro akutní retenci moči a obstipaci. Zobrazovacími metodami byla diagnostikována rozsáhlá tumorózní expanze postihující větší část retroperitonea a malou pánev od L4 po kostrč, infiltrující intraspinální prostor přibližně od roviny L5 kaudálně s prorůstáním do hýžděové oblasti vpravo. Na onkologii spádové FN byl verifikován neuroblastom, proběhlo došetření a byla zahájena odpovídající terapie.

Klíčová slova: neuroblastom, obstipace, retence moči.

Neuroblastoma

Paper presented of a 9-months infant admitted after acute urine retention, obstipation. By imaging methods a major tumorous expansion was diagnosed that impacted on larger part of the retroperitonea and a small pelvis from L4 to coccyx, infiltrating the intraspinal space approximately from the L5 level caudally with a growth through the buttocks area on the right. Neuroblastom verified at the catchment area Faculty hospital oncology department, medical treatment, corresponding therapy commenced.

Key words: neuroblastom, obstipation, urine retention.

Pediatr. praxi 2012; 13(5): 335–337

Úvod

Neuroblastom (NB) je maligní embryonální nádor, který patří mezi nejčastější extrakraniální solidní nádory dětského věku. Je charakteristický velmi širokým spektrem klinických projevů, schopností časně generalizovat a značně rozdílnou prognózou u lokalizovaných a generalizovaných forem, kojenců a dětí starších jednoho roku. U dětí do 15 let věku představuje přibližně 7 % ze všech nádorových onemocnění, ale celými 15 % se podílí na úmrtí na nádorové onemocnění v dětském věku.

V České republice je ročně diagnostikováno 25–30 dětí s NB. Onemocnění je stanoveno v 50 % u dětí do 2 let věku, v 75 % do 4 let věku a v 90 % do 10 let věku. U adolescentů a mladých dospělých je NB poměrně vzácný, v dospělém věku spíše raritní záležitostí, kdy se většinou vyskytuje jako tzv. estezioneuroblastom.

Ve věkové skupině do 1 roku věku je NB nejčastější malignitou vůbec a incidence NB u kojenců je dvojnásobkem incidence akutních leukemií v této věkové skupině. Při studiu nekroptického materiálu u dětí do 3 měsíců věku byla incidence neuroblastomových struktur 1:259, což je asi 400× více, než je popisovaná klinická incidence. To svědčí o spontánní involuci či maturaci u naprosté většiny dětí.

Etiologie NB není známa. Nádor vychází z buněk neurální lišty, a to nejčastěji z nadledvin a sympatických paraspinálních ganglií.

Symptomatologie závisí na lokalizaci primárního nádoru a rozsahu onemocnění.

U řady pacientů se setkáváme především s nespecifickými celkovými příznaky, ke kterým patří únava, nechutenství, slabost, změny chování, teploty, anémie.

Pro časté metastazování do kostí a infiltraci kostní dřeni se setkáváme také s podobnými příznaky jako u lymfomů či leukemií (bolesti kostí a kloubů).

U téměř 5 % pacientů jsou přítomny paraneoplastické projevy. Patří sem projevy z nadměrné produkce katecholaminů (pocení, návaly zarudnutí – flush, bolesti hlavy, palpitace, hypertenze), příznaky z nadměrné exkrece vazointestinálního polypeptidu VIP (neprosívání, vodnaté průjmy, hypokalemie). Paraneoplastickým projevem je i s autoproti-látkami související akutní myoklonická encefalopatie projevující se jako syndrom opsoklonus – myoklonus.

Příznaky spojené s lokálním růstem nádoru souvisí především s lokalizací primárního tumoru.

Nejčastěji nacházíme primární tumor v oblasti dutiny břišní – dřev nadledviny, sympatická paraspinální ganglia retroperitonea a pánve, mezi další lokalizace patří sympatická paraspinální ganglia mediastina a krku.

Intraabdominální NB se často projevují zvětšeným břichem a hmatnou rezistencí.

Prvními příznaky paraspinálně lokalizovaného NB mohou být projevy míšní komprese, Hornerův syndrom bývá u mediastinálních a cervikálních nádorů.

Nádory vycházející z paraspinálních struktur se často šíří přes foramina intervertebralia a na zobrazovacích vyšetřeních pak vytváří obraz tvaru přesýpacích hodin (tzv. dump-bell shape tumor).

Až 70 % dětí má již v době diagnózy detekovatelné metastázy – nejčastěji v lymfatických uzlinách, kostech a kostní dřeni. Pro neuroblastom je však poměrně typické i metastazování do jater, kůže a orbit. Metastázy do orbit se mohou manifestovat hematomy a ekchymózami víček, protruzí a deviací očních bulbů (typický obraz tzv. mývalích očí – racoon eyes) (1–4).

Rozsah onemocnění (klinické stadium) je určen biopsií kostní dřeni nejméně ze dvou míst, trepanobiopsií, ultrazvukovým a CT vyšetřením retroperitonea a mediastina, scintigrafickým vyšetřením skeletu metaiodobenzylguanidinem (MIBG) značeným radioaktivním izotopem jódu (¹²⁶I, ¹³¹I) (1, 3–5).

Z nespecifických nádorových markerů bývá v séru dětí s NB zvýšená neuron-specifická enoláza (NSE), laktát dehydrogenáza (LD) a ferritin. Vzhledem k produkci katecholaminů nádorem lze detekovat jejich metabolity (kyselinu vanilmandlovou a homovanilovou) v moči (1, 3, 4).

Terapie je stanovena prostřednictvím klinických, biologických a genetických prognostických faktorů, dle kterých jsou pacienti rozděleni do skupin nízkého, středního a vysokého rizika (1, 3–5).

Zahrnuje chirurgické odstranění tumoru, chemoterapii, popřípadě radioterapii, diferen-

Obrázek 1. Prostý snímek břicha ve visu. Atypické rozložení střevní plynatosti



Obrázek 2. Ultrazvuk břicha, sagitální řez. Heteroechoenní solidní masa komprimující močový měchýř



ciační bioterapii pomocí 13-cis retinové kyseliny a imunoterapii. Velmi slibné se jeví užití antiangiogenních léků. U pečlivě vybraných novorozenců a kojenců do tří měsíců věku s tzv. perinatálním neuroblastomem je možné vyčkat spontánní regrese tumoru.

Prognóza vyléčení závisí od stupně rizika, kolísá od 95 % u nízkého rizika po 15–20 % u skupiny pacientů s vysokým rizikem. Obecně prognóza klesá se zvyšujícím se klinickým stadiem onemocnění, ale i v rámci jednotlivých stadií je ovlivňována mnoha prognostickými faktory. U všech klinických stadií pokročilejších než lokalizované onemocnění hraje především věk nemocného významnou roli. Děti mladší jednoho roku mají nesrovnatelně lepší prognózu než starší jedinci. I nemocní ve věku jeden až dva roky mají lepší prognózu než děti starší dvou let (1, 3, 5).

Kazuistika

Dítě z I. rizikové gravidity, st. p. IVF, gemin, I. porod, indukovaný v 37 t.g., gemellus A, Apgar 10-10-10, PH/PD 2560 g/46 cm, poporodní adaptace bez komplikací, icterus neonatorum na fototerapii 24 hodin. Psychomotorický vývoj děvčete v normě, očkování dle kalendáře (navíc

Obrázky 3, 4. CT břicha postkontrastně, sagitální a koronární řez. Rozsáhlá tumorózní expanze postihující větší část retroperitonea a malou pánev, skeletotopicky v rozsahu od L4 po kostrč. Infiltruje intraspinální prostor zhruba od roviny L5 kaudálněji, vpravo prorůstá do hýžděvé oblasti. Expanze svou lokalizací a rozsahem podmiňuje tlak na vývodný močový systém se sekundární dilatací ureterů a KPS oboustranně, deviuje a komprimuje močový měchýř, střevní kličky, roztlačuje ilické cévy



rotaviry, Prevenar). Strava kojenecká smíšená, kojení. V porovnání se sestrou – dvojčetem měla menší váhové přírůstky.

Ve věku devíti měsíců byl kojeneček odeslán k hospitalizaci pro pět dní trvající zvýšený meteorismus, akutní obstrukci, hypochromní mikrocytární anémii. Asi měsíc holčička nechtěla ležet na bříšku, přetáčela se hned na bok nebo záda, měla menší chuť k jídlu, méně močila, neprosplávala. Stoličky do té doby pravidelné, poslední tři dny nepřítomna.

Při přijetí bylo dítě neklidné, negativistické, subfebrilní, břicho vzdušné, obtížně prohmatné s tichou peristaltikou. Po vyšetření per rectum odcházelo malé množství řídké stolice.

V laboratoři FW 24/54, CRP 1,5, leu 14,0, hgb 89, htc 0,266, mcv 73, trc 629. Prostý snímek břicha ve visu bez známek ileu, pneumoperitonea subfrenicky (obrázek 1). UZ břicha s objemným cystickým útvarem ve střední části břicha, oboustrannou dilatací kalichopánvičkového systému ledvin II. stupně.

Dítě bylo vycévkováno, jednorázově nastal odchod 350 ml moči. Provedli jsme kontrolní UZ břicha s odstupem několika hodin s opět vyplněným močovým měchýřem, který byl vytlačen kraniálně. Pod močovým měchýřem byla nalezena rezistence nepravidelného tvaru (obrázek 2). Po vyprázdnění močového měchýře (jednorázově opět odchod 330 ml moči) byl zaveden permanentní močový katétr, po klyzmatu následoval odchod stolice, per rectum ampula zcela prázdná. Kontrolní UZ břicha prokázal nález suspektní pro tumor malé pánve. CT břicha potvrdilo rozsáhlou tumorózní expanzi postihující větší část retroperitonea, malou pánev, skeletotopicky v rozsahu od L4 po kostrč a infiltrující intraspinální prostor přibližně od roviny L5 kau-

dálně s prorůstáním do hýžděvé oblasti vpravo. Expanze svou lokalizací a rozsahem podmiňovala tlak na vývodný močový systém se sekundární dilatací ureterů a kalichopánvičkového systému oboustranně. Deviovala a komprimovala močový měchýř, střevní kličky, roztlačovala ilické cévy (obrázky 3, 4). Dívka byla přeložena na onkologii spádové FN.

Byla provedena biopsie tumoru, histologicky potvrzen diferenciující se NB, n-myc negativní, bez strukturálních chromozomálních změn, 17q gain nepřítomen (3,6–14). Tumor markery zvýšené (NSE 20násobek zvýšení oproti normě, ferritin v normě, LD 3násobek zvýšení oproti normě), U-noradrenalin a U-dopamin v normě, U-vanilmandlová a U-homovanilová kyselina s hraničními hodnotami).

Pacientka splnila kritéria pro léčbu NB středního rizika, vzdálené metastázy neprokázány. Pro útlak močových cest byla zavedena epicystostomie. Byla zahájena chemoterapie, následoval debulking (zmenšení nádorové hmoty) tumoru. Nádor nebylo možno zcela operativně odstranit, při prorůstání do páteřního kanálu by jeho kompletní odstranění znamenalo výraznou mutilaci pacientky.

Po operaci bylo provedeno kontrolní CT břicha a malé pánve s nálezem výrazné regrese (více než 50 % tumoru) prevertebrální a presakrální složky nádoru s drobnými kalcifikacemi. Chemoterapie a operace vyřešily přirozené močení a úvodní hydronefrózu, epicystostomie zrušena po 2 měsících (ponechána delší doba i pro infekční komplikace).

V neurologickém nález bez jednoznačných paréz, přetrvávající povšechná svalová hypotonie. Psychomotorický vývoj byl lehce zpožděn, zahájena rehabilitace dle Bobatha.

Pro významnou regresi tumoru dívka užívala 6 měsíců retinoidy, bez nutnosti další chemoterapie či operace, protože středně rizikové NB mají tu schopnost dále spontánně nebo s pomocí diferenciační terapie regredovat.

S odstupem 6 měsíců zjištěna asymetrie velikosti chodidel se zkrácením pravého chodidla asi o 1 cm, provedený Doppler cév dolních končetin bez patologie, diagnostikován pes calcaneovalgus nohou, terapie symptomatická.

V plánu kontrolní zobrazovací vyšetření v čase. Prognóza velmi dobrá.

Závěr

Neuroblastom je maligní embryonální nádor vyznačující se výraznou variabilitou, možností spontánní involuce či maturace nádorových buněk. Projevy NB mohou být zcela netypické, a proto je třeba ve všech situacích neobvyklých projevů u dětí myslet na nádorové onemocnění.

Pacienti nízkého a středního rizika mají velmi dobrou prognózu, na opačném pólu stojí pacienti vysokého rizika s poměrně málo uspokojivými výsledky. Zavádění no-

vých léčebných postupů do běžné klinické praxe je proto hlavní výzvou jak pro kliniky, tak i vědecké pracovníky zabývající se tímto onemocněním (1–5).

Literatura

1. Adam Z, Krejčí M, Volíček J, et al. Speciální onkologie. Praha: Galén 2010: 353–354.
2. Kushner, et al. Neuroblastoma – Linking a Common Allele to a Rare Disorder. *N Engl J Med* 2008; 358: 2635–2637.
3. Mazánek P, Bajčiová V, Šterba J, et al. Novinky v diagnostice a léčbě neuroblastomu. *Onkolog* 2008; 3(4): 257–261.
4. Mališ J, Vícha A, Stejskalová E. Neuroblastom vysokého rizika. *Lékařské listy* 2003; 49(12): 10.
5. Vícha A, Bedrníček J, Stejskalová E. Molekulární biologie neuroblastomu. *Lékařské listy* 2002; 49(12): 5.
6. Peuchmar, et al. Revision of the International Neuroblastoma Pathology Classification. *Cancer* 2003; 98: 2274–2281.
7. Cunsolo C Lo, Biccocchi MP, Petti AR, et al. Numerical and structural aberrations in advanced neuroblastoma tumours by CGH analysis; surfoval correlates with chromosome 17 status. *British Journal of Cancer* 2000; 83(10): 1295–1300.
8. Luttikhuis M, Powell JE, Rees S, et al. Neuroblastomas with chromosome 11q loss and single copy MYCN comprise a biologically distinct group of tumours with adverse prognosis. *British Journal of Cancer* 2001; 85: 531–537.
9. Attiyeh EF, et al. Chromosome 1p and 11q Deletions and Outcome in Neuroblastoma. *N Engl J Med* 2005; 353: 2243–2253.

10. Maris, et al. Human Krüppel-related 3 (HKR3): a candidate for the 1p36 neuroblastoma tumour suppressor gene? *Eur J Cancer* 1997; 33(12): 1991–1996.

11. White, et al. Detailed molecular analysis of 1p36 in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol*. 2001; 36(1): 37–41.

12. Bown, et al. 17q gain in neuroblastoma predicts adverse clinical outcome. U.K. Cancer Cytogenetics Group and the U.K. Children's Cancer Study Group. *Med Pediatr Oncol*. 2001; 36(1): 14–19.

13. Morowitz, et al. Detection of Single-Copy Chromosome 17q Gain in Human Neuroblastomas Using Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction. *Mod Pathol*. 2003; 16(12): 1248–1256.

14. Kuglik, et al. High resolution of comparative genomic hybridization improves detection of chromosomal aberrations with prognostic significance in neuroblastoma. *European Journal of Human Genetics* 2006; 14(Suppl 1): 184.

MUDr. Simona Boráňová

Krajská nemocnice T. Bati Zlín, a. s., Dětské oddělení
Havlíčkovo nábřeží 600, 762 75 Zlín
simona.boranova@googlemail.com
