

Souběžná diagnóza akutní lymfoblastické leukemie a ganglioneuromu zadního mediastina u jedenáctileté dívky

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.^{1,2}, MUDr. Lenka Bakaj-Brožková, Ph.D.³, MUDr. Kamila Michálková³, MUDr. Tomáš Tichý, Ph.D.⁴, doc. RNDr. Radek Vrtěl, Ph.D.⁵, doc. MUDr. David Krahulík, Ph.D., MBA⁶, MUDr. Zbyněk Novák²

¹Ústav molekulární a translační medicíny LF UP a FN v Olomouci

²Dětská klinika LF UP a FN v Olomouci

³Radiologická klinika LF UP a FN v Olomouci

⁴Ústav patologické a molekulární medicíny LF UP a FN v Olomouci

⁵Ústav lékařské genetiky FN Olomouc

⁶Neurochirurgická klinika LF UP a FN v Olomouci

Ganglioneurom je vzácný, benigní, terminálně diferencovaný a pomalu rostoucí nádor autonomního nervového systému, který obvykle vzniká ze sympatických gangliových buněk. Většina z nich je asymptomatická a nachází se náhodně. Uvádíme poměrně vzácný případ ganglioneuromu zadního mediastina, který byl souběžně diagnostikován při vstupním zobrazovacím vyšetření 11leté dívky s akutní lymfoblastickou leukémií (ALL). Histopatologické a histochemické vyšetření biopsických vzorků potvrdily diagnózu ganglioneuromu. Vzhledem k asymptomatickému průběhu, bez propagace nádoru do páteřního kanálu byl zvolen neoperativní management sledováním pomocí zobrazovacích metod. Dívka s akutní leukémií je v celkové remisi, na udržovací léčbě podle protokolu AIEOP-BFM ALL 2017. Kontrolní vyšetření MR hrudníku po 10 měsících potvrdilo stacionární charakter GN bez progresu.

Klíčová slova: dítě školního věku, akutní lymfoblastická leukemie, ganglioneurom, zadní mediastinum, současná prezentace.

Simultaneous diagnosis of acute lymphoblastic leukemia and ganglioneuroma of the posterior mediastinum in an 11-year-old girl

Ganglioneuroma is a rare, benign, terminally differentiated and slow-growing tumour of the autonomic nervous system, usually arising from sympathetic ganglion cells. Most are asymptomatic and found incidentally. We report a relatively rare case of a ganglioneuroma of the posterior mediastinum that was diagnosed simultaneously on initial imaging in an 11-year-old girl with acute lymphoblastic leukemia (ALL). Histopathological and histochemical examination of biopsy specimens confirmed the diagnosis of ganglioneuroma. Because of an asymptomatic course, without tumor propagation into the spinal canal, a non-operative management by imaging follow-up was chosen. The girl with acute leukemia is in complete remission, on maintenance treatment according to the AIEOP-BFM ALL 2017 protocol. The control chest MRI after 10 months confirmed the stationary character of GN without progression.

Key words: school-age child, acute lymphoblastic leukemia, ganglioneuroma, posterior mediastinum, simultaneous presentation.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Tento článek vznikl v rámci projektu SALVAGE, registrační číslo: CZ.02.01.01/00/22_008/0004644, podpořeného z OP JAK, se spolufinancováním z EU a Státního rozpočtu.

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2024;25(4):253-256

<https://doi.org/10.36290/ped.2024.049>

Článek přijat redakcí: 14. 8. 2024

Článek přijat k tisku: 21. 8. 2024

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.

vladimir.mihal@fnol.cz

Úvod

Ganglioneurom (GN) je plně diferencovaný nádor autonomního nervového systému. Podle většiny studií jsou neurogenní nádory buď prvním, nebo druhým nejčastějším dětským mediastinálním nádorem. Poprvé byl GN popsán před více než 150 lety (1). Anatomicky jsou GN nejčastěji lokalizovány v zadním mediastinu (40 %), méně často v retroperitoneálním prostoru (20 %) nebo cervikální oblasti. Většina neurogenních nádorů vychází z paravertebrálního kompartmentu. Pacienti s diagnózou GN mají velmi dobrou prognózu, s celkovým přežitím 95 %. Zastánci neoperační léčby GN zdůrazňují pomalý růst a vysokou operační morbiditu spojenou s resekci, jako důvod pro zavedení metodiky „watch and wait“ v managementu asymptomatických GN.

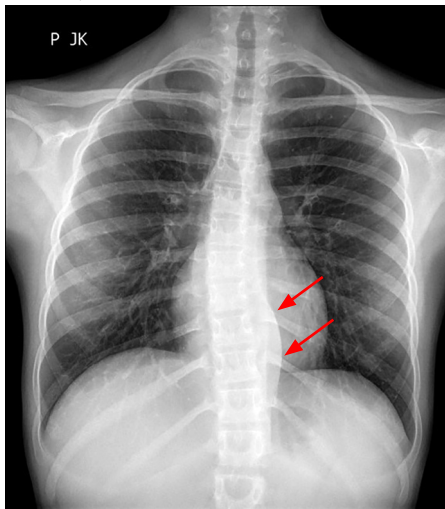
Popis klinického případu

11letá dívka byla přeložena ze spádové nemocnice k došetření pro krátkou anamnézu zvýšených teplot, únavy a bicytopenie (hemoglobin 77 g/l, leukocyty $3 \times 10^9/l$). Dívka je z 1. rizikové gravidity (preeklampsie), kojena byla 6 měsíců, očkování kompletní dle kalendáře, vážně nemocná doposud nebyla, operace, úrazy 0. Otec se léčí pro hypertenzi, matka a jeden sourozenec (2016) zdraví.

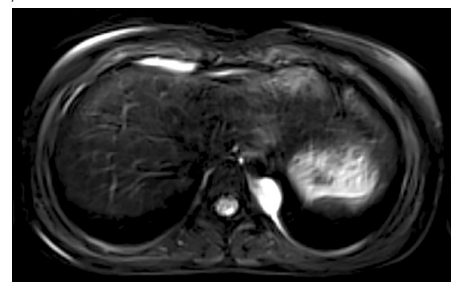
Vyšetření kostní dřeně prokázalo dg. **akutní lymfoblastické leukemie** (preB ALL s aberrantní expresí CD66c; hyperdiploidie > 50 (ve všech třech klonech): 55, XX,+X,+4,+6,+10,+14,-16,+17,+18,+21,+21,+mar[7]; CNS status negativní; molekulární genetik bez přítomnosti vyšetřovaných fúzních genů. Léčena byla dle protokolu AIEOP-BFM ALL 2017 pro standardní riziko (SRG), odpověď na indukční léčbu byla 8. a 15. den léčby dobrá (bez blastických buněk).

Při vstupním rentgenovém snímku hrudníku byl parenchym plicní bez infiltrace a ložiskových změn, kresba plicní byla přiměřená. Bránice byla hladká, úhly volné, srdce nebylo zvětšené. Horní mediastinum bylo normální šíře. Vlevo paravertebrálně bylo rozšíření mediastina v rozsahu Th8–Th12 sytým oblým ostře ohraničeným stínem (Obr. 1). Ultrazvukové vyšetření zaměřené na tuto oblast zobrazilo oválný hypoechogenní útvar paraaortálně, velikosti asi 54×20 mm s drobným sytým okrskem s akustickým stínem, kalcifikací byla etiologie útvaru nejasná. Vyšetření hrudníku

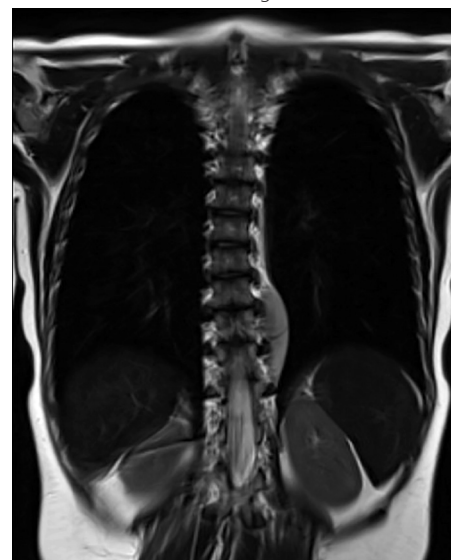
Obr. 1. Prostý rtg snímek hrudníku. Vlevo paravertebrálně v úrovni obratlů Th9 až Th12 je patrné rozšíření mediastina sytým oblým ostře ohraničeným zastíněním. Přiměřený nález na plicním parenchymu



Obr. 2. MR vyšetření, T2 blade vážené zobrazení s potlačením signálu tuku, transverzální rovina. V zadním mediastinu vlevo paravertebrálně, subpleurálně je patrný ostře ohraničený útvar s vysokou intenzitou signálu. Útvar nezasahuje do páteřního kanálu ani do neuroforamin



Obr. 3. MR vyšetření, T2 blade vážené zobrazení, koronární rovina. Paravertebrálně vlevo v úrovni Th9–12 je sledovaný ostře ohraničený větvenovitý útvar se střední intenzitou signálu



pomocí MR prokázalo paravertebrálně vlevo v úrovni Th9–12 ostře ohraničený válcovitý útvar vel. cca $54 \times 10 \times 20$ mm, na T2-blade a T1 je přibližně izodenzní s parenchymem ledvin, na FS (Fat saturation – potlačení tuku) a STIR je hypersignální, postkontrastně se nesytí, lehce se sytí jen přilehlá nerozšířená pleura. Útvar nezasahuje do páteřního kanálu ani do foramin (Obr. 2, 3). Neurologické vyšetření nepotvrdilo v anamnéze žádné neurologické symptomy. Udávala občasné nevýznamné bolesti hlavy. Jinak chodí do 6. třídy a aktivně sportuje. Objektivně drobnější štíhlá dívka, velmi pěkně spolupracuje, zornice izokorické, fotoreakce +, mimika souměrná, jazyk vyplazuje rovně, na končetinách je jistá ve výdržích, taxi cílí oboustranně správně, reflexy byly živé a souměrné, pyramidové jevy negativní, chůze a stoj byl bez poruchy, bez neurologické symptomatologie. Neurostatus byl v normě. Posouzení nálezu dětským neurochirurgem doc. MUDr. D. Krahulíkem, Ph.D., MBA: stacionární benigní ložisko spíše přístupné z torakotomie, do páteřního kanálu se nepropaguje. Vzhledem k celkové léčbě a asymptomatickému průběhu bylo doporučeno sledování pomocí MR za 6–12 měsíců. Plánovaná CT navigovaná biopsie nejasného útvaru vlevo paravertebrálně Th9–12 proběhla dva měsíce po zahájení chemoterapie bez komplikací. Materiál byl odeslán k histopatologickému vyšetření. Histopatologické vyšetření: proužek nádorové tkáně se svazky

benigních Schwannových buněk s protáhlými a zvlněnými jádry v myxoidním stromatu. Jaderné atypie nezjištěny, mitotická aktivita není přítomna. V části preparátu nalezeny zralé gangliové buňky. **Histologický nález odpovídá ganglioneuromu** (Obr. 4, 5). I při absenci klinických NF1 stigmat a asociace GN s NF1 byla v literatuře popsána v několika případech, byly i u naší pacientky genetickou analýzou vyšetřeny mutace pro NF1 i NF2 (2). Na základě současných dostupných znalostí patogenní varianta v genech *NF1*, *NF2* nebyla nalezena.

V průběhu protokolární léčby prodělala infekci covid-19 a RSV (remdesivir) s lehkým průběhem. V průběhu indukční léčby (kortikosteroidy) jsme zaznamenali poruchu glukózové tolerance. Diabetickou dietou byla navozena kompenzace. Základní onemocnění je v kompletní remisi. Kontrolní vyšetření MR

hrudníku (9/2023) prokázalo, že sledovaný ostře ohraničený vřetenovitý útvar má ve srovnání s MR z 11/2022 stacionární charakter.

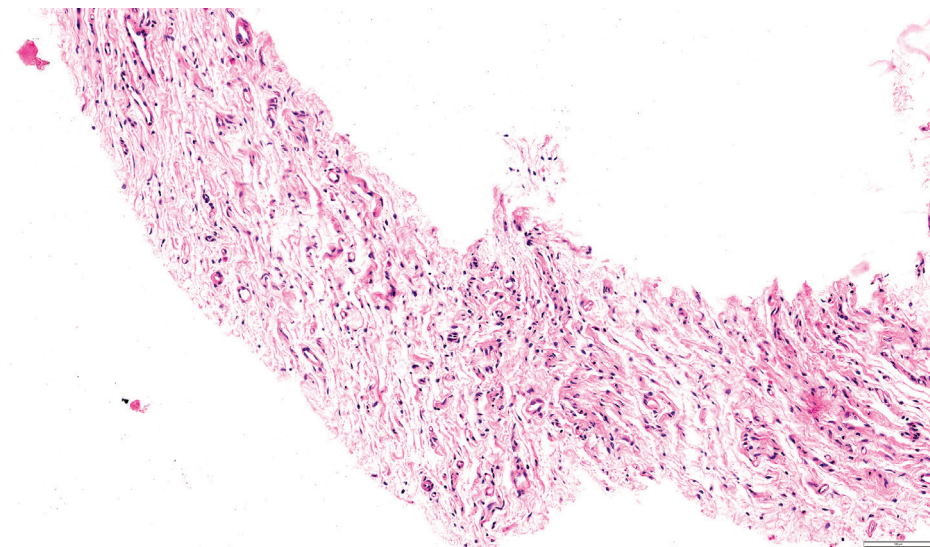
Diskuze

Nádory neurogenního původu mohou pocházet z řady různých míst, včetně buněk nervové pochvy, autonomních ganglií nebo paravertebrálních sympatických ganglií nebo shluků neuroendokrinních buněk v paragangliích (3). V diferenciální diagnostice nádoru zadního mediastina u naší pacientky jsme pracovali i s diagnózou **neurofibromu**. Histopatologický nález, ale potvrdil **ganglioneurom**.

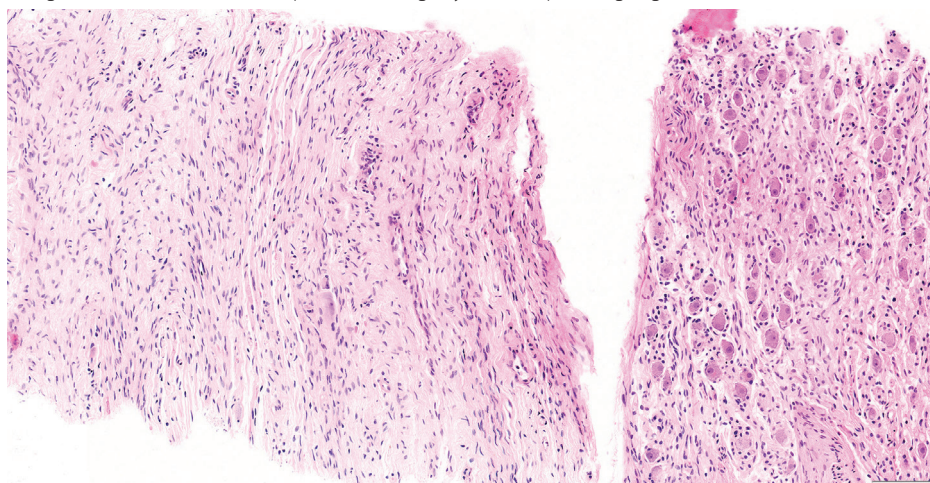
Ganglioneuromy jsou nezhoubné nádory, které jsou plně diferencované a typicky se vyskytují u dětí starších 10 let, nicméně nejméně v jedné sérii byl průměrný věk dětí s GN 6 let a 9 měsíců (4). GN je složen ze Schwannových buněk a zralých gangliových buněk. Zralé gangliové buňky mají hojnou granulární eozinofilní cytoplazmu s velkými excentrickými jádry. Při zobrazování mají tyto nádory obvykle protáhlou orientaci, která je rovnoběžná s konfigurací paravertebrálního sympatického nervového systému (3). Pacienti s **GN zadního mediastina** jsou převážně asymptomatictí, ale mohou se projevovat klinickými příznaky, jako je bolest, kašel, stridor, nebo příznaky dechové tísně, způsobené útlakem dýchacích cest nebo míchy v důsledku intraspinální expanze. **Retroperitoneální** lokalizace tohoto vzácného nádoru způsobuje, že je téměř nezjistitelný při fyzikálním vyšetření. Klinicky jsou tyto nádory obvykle objeveny během rutinního zobrazovacího vyšetření často nesouvisejících důvodů (5).

Nádory periferních nervových pochev zahrnují benigní schwannomy, neurofibromy, ale i maligní tumory pochev periferních nervů (MPNSTs). **Neurofibromy** jsou rovněž benigní nádory periferních nervových pochev, které se skládají ze smíšené populace Schwannových buněk, perineu podobných buněk, fibroblastů s prokládanými nenádorovými nervovými vlákny, kolagenními vlákny a myxoidní matrix. Neurofibromy se vyskytují nejčastěji ve věku 20–30 let nezávisle na pohlaví. Mnohočetné neurofibromy se vyskytují u pacientů s neurofibromatózou typu 1. Sporadické nádory nervových pochev jsou

Obř. 4. HE A: proužek nádorové tkáně se svazky benigních Schwannových buněk s protáhlými a zvlněnými jádry v myxoidním stromatu. Jaderne atypie nezjištěny, mitotická aktivita není přítomna. Barvení HE, měřítko uvedeno na snímku



Obř. 5. HE B: v části nádorové tkáně byly zachyceny skupiny dobře diferencovaných gangliových buněk benigního vzhledu, na snímku vpravo. Histologický nález odpovídá ganglioneuromu



asymptomatické a jsou vzácné u pacientů mladších 20 let. Schwannomy jsou častější benigní léze, mnohočetné schwannomy se mohou vyskytovat u pacientů s neurofibromatózou typu 2 (3).

Pacienti s diagnózou GN mají vynikající prognózu s celkovým přežitím 95 %. Úplné **odstranění** GN bylo dlouho považováno za adekvátní léčbu. Vzhledem k tomu, že GN může těsně přiléhat k velkým cévním strukturám nebo je obklopot, může pokus o jejich resekci vést k závažným, dokonce život ohrožujícím komplikacím až ve 20 % (6, 7, 8). **Neoperační management** („watch and wait“) u asymptomatických GN obhájí jeho zastánci pomalým růstem a nezanedbatelnou operační morbiditou spojenou s resekci (až 20 %). Histopatologická diagnostika se provádí na biptickém vzorku tkáně a chybný odběr vzor-

ků může znamenat riziko zpoždění adekvátní léčby. Kromě toho existuje obava, že růst nádoru by mohl vést ke složitější a komplikovanější resekci, než je resekce při prezentaci. Klinické, zobrazovací ale zejména histopatologické předoperační charakteristiky mají prediktivní hodnotu pro proliferační aktivitu GN, která pomáhá lékařům při rozhodování, kteří pacienti mohou být bezpečně sledováni pomocí zobrazovacích metod.

Současný výskyt benigních neurogenních nádorů a akutní lymfoblastické leukemie v dětském věku je velmi vzácný.

Weiner a spol. již v roce 1982 referoval **první souběžně diagnostikovaný případ akutní lymfoblastické leukemie a GN zadního mediastina** u 4,4leté dívky s neurofibromatózou. V rodinné anamnéze nebyla zjištěna žádná malignita. Diagnóza ALL byla

potvrzena pozitivním PAS barvením a negativním barvením Sudan black a peroxidázovou reakcí. Naopak, konstituční karyotyp z lymfocytů stimulovaných fytohemaglutininem byl 46,XX. Při fyzikálním vyšetření byla uvedena: bledost, generalizovaná lymfadenopatie, hepatosplenomegalie, mnohočetná café au lait skvrny, četné lentiga a vlasatý névus na zádech. Rentgenogram hrudníku ukázal **zadní mediastinální útvar s kalcifikací**. Podobný rentgenogram získaný před devíti měsíci z důvodu podezření na pneumonii, neprokázal mediastinální nádor. Před konsolidační terapií ALL byla provedena torakotomie a kompletně odstraněn nádor zadního mediastina. Histopatologicky léze odpovídala benignímu **ganglioneuromu**. Pacient zůstal v kontinuální remisi s udržovací antileukemickou léčbou 12 měsíců od stanovení diagnózy (9).

Maher a spol. publikovali v roce 2014 **první známý případ retroperitoneálního GN a preB ALL** u 3letého chlapce bez predispozice k nádorovým syndromům. MR páteře a CT břicha a pánve odhalily kontrastem zesílený útvar v kůře levé nadledviny, který vykazoval pozitivní vychytávání metaiodobenzylguanidinu. Pacient podstoupil explorativní laparotomii s levostrannou adrenalektomií s excizí útvaru. Histologický nálezn odpovídal GN. O týden později pokračoval v chemoterapii bez dalších komplikací. Čtyři roky po první prezentaci se pacientovi dařilo dobře a zůstal v primární celkové remisi (10).

Arico a spol. popsali 6,9letého chlapce s diagnózou **T-ALL**, u kterého se po devíti letech po ukončení chemoterapie vyvinul **mediastinální GN**. V rodinné anamnéze se nevyskytlo žádné nádorové onemocnění. Při diagnóze měl následující příznaky: ma-

sivní hepatosplenomegalii, krční lymfadenomegalii a zvětšení mediastina; leukocyty $90 \times 10^9/l$, trombocyty $76 \times 10^9/l$. Byl léčen podle platných pravidel AIEOP 7903 léčebného protokolu. Indukce čtyřmi léky (prednison, vinkristin, daunorubicin, cyklofosfamid) a konsolidací cytarabinem, L-asparaginázou a 6-thioguaninem; pokračovací léčba byla založena na střídání čtyř dvojic léků (thioguanin a cyklofosfamid, hydroxyurea a doxorubicin, metotrexát a nitrosurea, cytarabin a vinkristin). Léčba zaměřená na centrální nervový systém se skládala z intratekálního metotrexátu a následného kraniálního ozáření (18 Gy). Léčba byla ukončena po 36 měsících. Ve věku 15,9 let, tj. šest let po léčbě bylo provedeno rutinní rentgenové vyšetření hrudníku v rámci přípravy k tonzilektomii, které odhalilo zvětšení horního mediastina, **které nebylo v předchozích snímcích patrné**. CT a MR vyšetření potvrdily zvětšení mediastina. Biopsie tenkou jehlou neposkytla diagnostický materiál. Chirurgický zákrok byl proveden posterolaterální torakotomií; velká pevná masa, která se nacházela mezi aortálním obloukem a páteří, byl odstraněn celý prostor od hilu směrem nahoru. Histologicky byl diagnostikován **ganglioneurom**. Chlapec neměl žádnou další léčbu ani žádné léčebné následky a po 18 měsících byl zcela asymptomatický (11).

D'angelo a spol. popsali případ tříleté dívky s mediastinálním tumorem, těžkou anémií, leukocytózou a neutropenií, u níž byla po původním podezření na metastatický neuroblastom stanovena konečná diagnóza současného **ganglioneuroblastomu a akutní lymfoblastické leukemie**. Mediastinální nádor byl chirurgicky odstraněn a dítě následně podstoupilo chemoterapii pro ALL. Dívka

zůstala v kompletní remisi obou současně diagnostikovaných nádorových onemocnění 4 roky po stanovení diagnózy a 24 měsíců po ukončení veškeré léčby (12).

Naše 11letá pacientka se souběžnou diagnózou akutní lymfoblastické leukemie a ganglioneuromu je čtvrtou publikovanou dětskou pacientkou ve světovém písemnictví. 3letý pacient, kterému byl asymptomatický GN retroperitonea objeven během rutinního zobrazovacího vyšetření byl nejvíce podobný naší pacientce: u obou byla stanovena diagnóza preB-ALL, u obou byl GN bezpříznakový, diagnostikován při rutinním zobrazovacím vyšetření. 4,4letá dívka s neurofibromatózou typu 1 a současně diagnostikovanou ALL a GN zadního mediastina byla kromě klasifikace ALL také identická naší pacientce v lokalizaci nádoru. U 3letého chlapce s T-ALL a ganglioneuroblastomem současně (méně diferencovaný neurogenní nádor), který byl chirurgicky odstraněn nepodstoupil žádnou jinou onkologickou léčbu a jeho prognóza zůstává dobrá 4 roky po stanovení diagnózy a 24 měsíců po ukončení veškeré léčby.

Stojí za zapamatování:

- Současný výskyt GN a akutní lymfoblastické leukemie v dětském věku je velmi vzácný.
- GN jsou nezhoubné nádory, které jsou plně diferencované a typicky se vyskytují u dětí starších 10 let.
- Pacienti s GN mají vynikající prognózu s celkovým přežitím 95 %.
- Bepříznakové GN bez propagace do páteřního kanálu a s potvrzenou histopatologickou diagnózou lze neoperačně bezpečně zvládnout sledováním pomocí zobrazovacích metod.

LITERATURA

1. McFarland J, Sappington SW. A Ganglioneuroma in the neck of a child. *Am J Pathol.* 1935;11(3):429-448.
2. Bader JL, Miller RW: Neurofibromatosis and childhood leukemia. *J Pediatr.* 1978;92:925-929.
3. Biko DM, Lichtenberger JP, Rapp JB, et al. Mediastinal masses in children: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2021;41(4):1186-1207.
4. Ambros IM, Zellner A, Roald B, et al. Role of ploidy, chromosome 1p, and Schwann cells in the maturation of neuroblastoma. *N Engl J Med.* 1996;334(23):1505-1511.
5. De Bernardi B, Gambini C, Haupt R, et al. Retrospective study of childhood ganglioneuroma. *J Clin Oncol.* 2008;26:1710-1716.

6. Paasch C, Harder A, Gatzky EJ, et al. Retroperitoneal paravertebral ganglioneuroma: a multidisciplinary approach facilitates less radical surgery. *World J Surg Oncol.* 2016;14(1):194. doi: 10.1186/s12957-016-0953-y. PMID: 27461001; PMCID: PMC4962373.
7. Whitlock RS, Mehl SC, Larson SK, et al. Characteristics of benign neuroblastic tumors: Is surgery always necessary? *J Pediatr Surg.* 2022;57(8):1538-1543.
8. Decarolis B, Simon T, Krug B, et al. Treatment and outcome of Ganglioneuroma and Ganglioneuroblastoma intermixed. *BMC Cancer.* 2016;16:542. doi: 10.1186/s12885-016-2513-9. PMID: 27465021; PMCID: PMC4964292.
9. Weiner MA, Harris MB, Siegel RB, Klein G. Ganglioneuro-

ma and acute lymphoblastic leukemia in association with neurofibromatosis. *Am J Dis Child.* 1982;136(12):1090-1091.

10. Maher OM, Marco SA, Sadanandan S, et al. Retroperitoneal ganglioneuroma and reversible posterior leukoencephalopathy in a child with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(8):665-666.
11. Aricò M, Bossi G, Cecchetto G, et al. Unusual secondary tumors after childhood lymphoid malignancy. *Med Pediatr Oncol.* 1995;24(3):197-199.
12. D'angelo P, Grigoli A, Sementa AR, et al. Simultaneous diagnosis of acute lymphoblastic leukemia and peripheral neuroblastic tumor in a child. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012;34(1):72-75.