

Wznowa w obrębie ośrodkowego układu nerwowego u dziecka z *rhabdomyosarcoma embryonale* twarzoczaszki

Agata Adamczewska¹, Julita Janura-Szymańska¹, Klaudia Kończak²,
Wiesław Smoczyk³, Miłosz Jazdon¹, Katarzyna Derwich¹

Rhabdomyosarcoma (RMS) jest najczęstszym typem mięsaka występującego u dzieci. Rozróżniamy dwa jego główne podtypy: zarodkowy i pęcherzykowy, który wiąże się z gorszym rokowaniem. Leczeniem z wyboru jest radykalny zabieg chirurgiczny, chemioterapia i radioterapia. Pomimo stosowanego leczenia u 1/3 pacjentów dochodzi do wznowy choroby. Niniejsza praca przedstawia nietypowy obraz wznowy w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u dziewczynki z RMS *embryonale* twarzoczaszki, która pomimo przeprowadzenia szerokiej diagnostyki została rozpoznana dopiero w badaniu pośmiertnym.

A child with a central nervous system relapse of a facial embryonal rhabdomyosarcoma

Rhabdomyosarcoma (RMS) is the most common type of soft tissue sarcoma in children. There are two main types of RMS: embryonal and alveolar (having a worse prognosis). Treatment for childhood RMS is based on surgery, chemotherapy and radiation. In spite of very intensive therapy, 1/3 of patients suffer from relapse. The case report presents a child with facial embryonal RMS with an atypical central nervous system relapse, which was diagnosed at autopsy despite a comprehensive investigation.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2016; 1, 1: 51–54

Słowa kluczowe: mięsak — dzieci, wznowa, jałowe zapalenie rdzenia, rezonans magnetyczny

Key words: sarcoma — children, relapse, aseptic meningitis, chemotherapy, magnetic resonance imaging

Wstęp

Rhabdomyosarcoma (RMS) jest najczęstszym typem mięsaka występującego u dzieci, stanowiącym około 3–4% nowotworów wieku dziecięcego [1]. Wg American Cancer Society w USA rocznie notuje się 350 nowych zachorowań, czyli około 4,3/1 000 000 dzieci i młodzieży rocznie, przy czym połowa z nich pojawia się poniżej 10 roku życia, z nieznaczną przewagą chłopców [1, 2]. Rozróżniamy dwa

główne podtypy RMS: typ zarodkowy (*embryonale*) oraz typ pęcherzykowy (*alveolare*). Najczęstszy jest typ zarodkowy, który obserwuje się przeważnie u dzieci w wieku do 5 r.ż.; jego pierwotną lokalizacją najczęściej jest głowa, szyja oraz narządy moczowo-płciowe. Natomiast RMS *alveolare* występuje częściej u dzieci starszych i młodzieży, obejmując przeważnie tułów oraz kończyny [2]. Rokowanie w RMS jest zależne od wielu czynników: podtypu histologicznego,

¹Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej II Katedry Pediatrii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Studenckie Koło Naukowe Onkologii i Hematologii Dziecięcej przy Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej II Katedry Pediatrii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³Zakład Radiologii Pediatricznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Artykuł w wersji pierwotnej:

Adamczewska A, Janura-Szymańska J, Kończak K i wsp. A child with a central nervous system relapse of a facial embryonal rhabdomyosarcoma. *NOWOTWORY J Oncol* 2016; 66: 322–325.

Należy cytować wersję pierwotną.

zaawansowania choroby w chwili rozpoznania, lokalizacji i rozmiaru zmiany wyjściowej, wieku oraz płci. Leczenie RMS jest kompleksowe, obejmuje zarówno chemioterapię, jak i radioterapię, jednakże najistotniejszą rolę pełni możliwość radykalnej, chirurgicznej resekcji guza pierwotnego. Blisko 90% pacjentów ze zlokalizowaną postacią choroby uzyskuje remisję w trakcie intensywnego leczenia, u 1/3 z nich dochodzi do wznowy choroby najczęściej w ciągu 2–3 lat po zakończeniu leczenia [3]. W zależności od stopnia zaawansowania choroby dla grupy bardzo wysokiego ryzyka 3-letnie EFS (*event free survival*, krzywa przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń) wynosi 30–40%, dla grupy wysokiego ryzyka 50–55%, standardowego 70–80%, niskiego — 90% [4].

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie nietypowego obrazu wznowy w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u dziecka z RMS twarzoczaszki, która pomimo przeprowadzenia szerokiej diagnostyki została rozpoznana dopiero w badaniu pośmiertnym.

Opis przypadku

Pacjentka 6-letnia rozpoczęła leczenie w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej w Poznaniu w lutym 2013 z powodu RMS *embryonale* twarzoczaszki z przerzutami do węzłów chłonnych podżuchwowych prawych, zakwalifikowanego do grupy wysokiego ryzyka. Guz pierwotny wypełniał przewodory nosowe i sitowie oraz lewą zatokę szczękową i częściowo zatokę klinową, masy guza wrosły do dołów skrzydłowo-podniebiennych, obejmując migdałek gardłowy i przestrzenie przygardłowe. Dziecko było leczone zgodnie z obowiązującym w Polsce schematem terapeutycznym CWS 2006, obejmującym 9 cykli chemioterapii, radioterapię na łożę po guzie (dawka sumaryczna 50,4 Gy), a także leczenie chirurgiczne, obejmujące usunięcie węzłów chłonnych podżuchwowych po stronie prawej [5].

We wrześniu 2013, po zakończonym leczeniu I linii, w badaniu MRI (*magnetic resonance imaging*, rezonans magnetyczny) twarzoczaszki i szyi stwierdzono całkowitą remisję choroby.

W połowie listopada 2013 dziecko przyjęto ponownie do kliniki z powodu obserwowanego od 4 dni braku apetytu, ślinotoku, a także osłabienia kończyn dolnych. Przy przyjęciu z istotnych odchyłań w badaniu przedmiotowym stwierdzono: opadanie powieki po stronie lewej, znaczne osłabienie siły mięśniowej oraz zaburzenia czucia powierzchownego w zakresie kończyn dolnych. W badaniach laboratoryjnych nie wykazano istotnych odchyłań.

W kolejnych trzech dniach hospitalizacji obserwowano stopniowo narastający niedowład wiotki kończyn dolnych, zaburzenie czynności zwieraczy, a także nasilające się bóle głowy i wymioty. Okresowo dziecko bez kontaktu logicznego, podsypiające. Wobec powyższych objawów, podejrzewając neuroinfekcję, wdrożono szerokospektralną antybioty-

koterapię (cefotaksym, wankomocyna, ampicylina), leczenie przeciwgrzybicze (flukonazol) i przeciwwirusowe (acyklowir). Wykonano diagnostyczne nakłucie łądźwiowe. W badaniu analitycznym płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) wykazano: WBC 20/ μ L; białko 3084 mg/dl; glukoza 34mg/dl. Posiew PMR był jałowy, nie wykazano również obecności poszczególnych patogenów w badaniach PCR (*Enterovirus*, *HSV-1*, *HSV-2*, *EBV*, *CMV*, *Adenovirus*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida crusei*, *Listeria monocytogenes*). W MRI głowy, szyi, twarzoczaszki i rdzenia kręgowego uwidoczniono obecność w odcinku szyjnym, piersiowym i łądźwiowym rdzenia kręgowego rozległych, wielopoziomowych zmian; hiperintensywnych w sekwencji T2. Widoczny był również obrzęk rdzenia kręgowego na całej długości. Po podaniu środka kontrastowego stwierdzono niejednorodne wzmocnienie rdzenia i silne wzmocnienie opon mózgowo-rdzeniowych (ryc. 1). W badaniu neurofizjologicznym wykazano polineuropatię aksonalną ruchową bez zajęcia włókien czuciowych, niekorespondującą z niedowładem. Wobec powyższych wyników wysunięto podejrzenie jałowego zapalenia rdzenia. Włączono pulsy metyloprednizolonu w dawce 30 mg/kg/d. przez 5 dni, obserwując niewielką poprawę stanu neurologicznego dziecka — pacjentka w kontakcie logicznym. W trakcie steroidoterapii nie obserwowano poprawy w zakresie zaburzeń ruchowych i czuciowych w obrębie kończyn dolnych, a także funkcji zwieraczy. Po redukcji dawek steroidów, w dziesiątej dobie hospitalizacji doszło do szybkiego pogorszenia się stanu ogólnego pacjentki i wobec narastającej bradykardii, a także wydłużających się epizodów bezdechu, dziecko w stanie ciężkim przekazano do Oddziału Intensywnej Opieki Medycznej, gdzie kontynuowano leczenie metyloprednizolonem, bez poprawy jego stanu klinicznego.

W kolejnym badaniu MRI głowy i rdzenia kręgowego (wykonane 10 dni później) stwierdzono istotne pogorszenie obrazu: obecne liczne ogniska o podwyższonym sygnale (sekwencja T2 i FLAIR) w korze mózdzku, zarówno w obrębie półkul, robaka, jak i migdałków, przemawiające za ostrym udarem mózdzku (w sekwencji DWI D1000 i ADC). Nadnamiotowo układ komorowy nieprzemieszczony, nieposzerzony, bez stwierdzonych obszarów niedokrwiennych (ryc. 2). W badaniu CT (*computed tomography*, tomografia komputerowa) głowy stwierdzono (wykonane 2 dni po poprzednim MRI) obraz zmian o charakterze udaru niedokrwiennego mózdzku; zwiększenie objętości (obrzęk) mózdzku z cechami wzmożonej ciasnoty podnamiotowej w tylnym dole czaszki, ucisk na rdzeń przedłużony z całkowitym zaciśnięciem zbiornika mostu i zbiornika mózdkowo-rdzeniowego, a także pogrubienie oraz niejednorodną strukturę i gęstość rdzenia przedłużonego. Ponadto wykazano zatarcie zróżnicowania korowo-podkorowego w obu półkulach mózgu, poszerzenie układu komorowego nadnamiotowo oraz komory IV. Wokół komór bocznych zmiany odpowiadające



Rycina 1. Badanie MRI kanału kręgowego, skan podłużny po podaniu środka kontrastowego, widoczne wzmocnienie rdzenia kręgowego oraz opon mózgowo-rdzeniowych



Rycina 2. Badanie MRI głowy, skan poprzeczny: sekwencja T2-zależna po podaniu środka kontrastowego, widoczne ogniska o podwyższonym sygnale w korze mózdzku

aktywnemu wodogłowiu (przesiákanie PMR). Przestrzenie płynowe namózgowe oraz bruzdy całkowicie zaciśnięte. W obrębie tylnej jamy, pnia mózgu obraz rozsianych uogólnionych zmian o różnorodnej gęstości, bez możliwości

wyodrębnienia struktur mózgowych — zatarte granice anatomiczne. W dwunastym dobie leczenia u dziecka zaobserwowano sztywne, areaktywne źrenice. W kolejnych dniach doszło do dalszego pogorszenia stanu neurologicznego. W 15 dobie hospitalizacji potwierdzono śmierć pnia mózgu i uznano dziecko za zmarłe. W badaniu pośmiertnym opisano przerzuty RMS do mózdzku, rdzenia przedłużonego, rdzenia kręgowego i opon mózgowych, jak również obrzęk mózgu, ogniska martwicy niedokrwiennej mózgu i wklonowanie migdałków mózdzku do otworu wielkiego.

Omówienie

Główną przyczyną niepowodzenia leczenia mięsaków tkanek miękkich u dzieci jest wznowa choroby. Najczęściej dochodzi do niej w ciągu 2 lat od zakończenia leczenia, u większości pacjentów ma ona charakter wznowy miejscowej [3, 6, 7]. Rokowanie w przypadku wznowy RMS nie jest dobre, prawdopodobieństwo ogólnego 5-letniego przeżycia w zależności od różnych czynników waha się pomiędzy 17–36% [3, 6]. Pierwotna lokalizacja RMS w okolicy okołoponowej i twarzoczaszki jest miejscem, gdzie do wznowy dochodzi wyjątkowo często, ze względu na brak możliwości całkowitej resekcji guza. Równocześnie objawy nowotworu zlokalizowanego w okolicy twarzoczaszki są mało charakterystyczne, co może opóźnić wczesną diagnostykę i spowo-

dować zarówno wyjściowo wysoki stopień zaawansowania klinicznego choroby, jak i uniemożliwić przeprowadzenie radykalnego zabiegu operacyjnego. U opisaney pacjentki, ze względu na całkowitą remisję kliniczną i obrazową uzyskaną po chemioterapii przedoperacyjnej, nie wykonano w trakcie leczenia pierwszej linii radykalnego zabiegu operacyjnego. Objawy, których przyczyną okazała się w badaniu autopsyjnym wznowa choroby, pojawiły się po 9 miesiącach od rozpoznania RMS embryonalne twarzoczaszki. Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego nie jest typowe zarówno dla RMS, jak i dla pozostałych mięsaków tkanek miękkich (MTM), i występuje u 10% pacjentów z rozpoznaniem MTM [8]. Zmiany są najczęściej zlokalizowane nadnamiotowo i mają charakter lity. Bardzo rzadko stwierdza się zajęcie rdzenia kręgowego [9].

Do oceny prezentowanych przez pacjentkę objawów służą obrazowe metody diagnostyczne takie jak MRI głowy i twarzoczaszki (wykluczenie wznowy miejscowej) oraz MRI ośrodkowego układu nerwowego, w dalszej kolejności badania laboratoryjne, mikrobiologiczne krwi oraz płynu mózgowo-rdzeniowego. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić neuroinfekcję, neurotoksyczność po zastosowanej chemioterapii, wznowę choroby podstawowej oraz choroby neurodegeneracyjne.

W przypadku opisywanej pacjentki zarówno wznowa miejscowa, jak i odległa zostały wstępnie jednoznacznie wykluczone w badaniach obrazowych, co spowodowało, iż dziecko było diagnozowane w kierunku chorób infekcyjnych i neurodegeneracyjnych. Również wdrożone leczenie było ukierunkowane w pierwszej kolejności na etiologię infekcyjną. Podanie pulsów metyloprednizolonu, które przejściowo zmniejszyły obrzęk mózgu i rdzenia kręgowego oraz ograniczyły stan zapalny, a tym samym zredukowały nasilenie objawów, a także wysokie stężenie białka w PMR, mylnie utwierdziły w słuszności diagnozy jałowego zapalenia rdzenia kręgowego. W badaniu pośmiertnym wykazano, że obserwowane już w pierwszym badaniu MRI wzmocnienia sygnału w obrębie rdzenia i opon były manifestacją nawrotu procesu nowotworowego.

W literaturze opisano pojedyncze podobne przypadki wznowy RMS w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, np. u 4-letniego chłopca z RMS oczodołu, którego wznowa w obrębie OUN przebiegała z objawami wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego i obecnością nieprawidłowych komórek w PMR [10]. Kolejne opisane wznowy w obrębie OUN dotyczyły dwóch pacjentów z RMS pierwotnie zlokalizowanym w klatce piersiowej, u których przeprowadzono radykalny zabieg operacyjny, chemioterapię systemową oraz dokanałową [11]. Powyżsi pacjenci zmarli w wyniku progresji choroby.

Biorąc pod uwagę opisany nietypowy przypadek wznowy RMS w obrębie OUN oraz przytoczone przypadki pacjentów z literatury, wobec różnorodnych objawów klinicznych oraz niejednoznacznych wyników badań obrazowych

u pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem RMS jako pierwszą przyczynę wystąpienia jakichkolwiek objawów neurologicznych należy wziąć pod uwagę wznowę choroby podstawowej, a w celu jej potwierdzenia należy dążyć do biopsji zmiany i jej weryfikacji histopatologicznej.

Lista stosowanych skrótów

RMS — *rhabdomyosarcoma*
EFS (*event free survival*) — krzywa przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń
OUN — ośrodkowy układ nerwowy
MRI (*magnetic resonance imaging*) — rezonans magentyzny
CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa
PMR — płyn mózgowo-rdzeniowy
MTM — mięsak tkanek miękkich

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Praca sfinansowana z badań statutowych nr 502-01-01104119-04448

Lek. Agata Adamczewska

*Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej
II Katedry Pediatrii*

*Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Szpitalna 27/33, 60–572 Poznań*

tel.: +48 618 491 498

faks: +48 618 474 356

e-mail: aadamczewska@skp.ump.edu.pl

Otrzymano: 15 lutego 2016 r.

Przyjęto do druku: 25 kwietnia 2016 r.

Piśmiennictwo

1. Okcu F, Hicks J, Horowitz M i wsp. Rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: Epidemiology, pathology, and molecular pathogenesis. Pobrano: <http://www.uptodate.com/contents/rhabdomyosarcoma-in-childhood-and-adolescence-epidemiology-pathology-and-molecular-pathogenesis#H5>.
2. American Cancer Society, Rhabdomyosarcoma. Pobrano: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003136-pdf.pdf>.
3. Mazzoleni S, Bisogno G, Garaventa A i wsp. Outcomes and prognostic factors after recurrence in children and adolescents with nonmetastatic rhabdomyosarcoma. *Cancer* 2005; 104: 183–190.
4. Kazanowska B, Chybicka A. Nowotwory tkanek miękkich. Pobrano: http://www.sarcoma.pl/pliki/Zasady_leczenia/Miesakitkanekmiękkichmlodzi.pdf.
5. Dantonello TM, Stark M, Timmermann B i wsp. Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe [CWS]. Tumour volume reduction after neoadjuvant chemotherapy impacts outcome in localised embryonal rhabdomyosarcoma. *Pediatric Blood & Cancer* 2015, 62: 16.
6. Chisholm JC, Marandet J, Rey A. Prognostic factors after relapse in nonmetastatic rhabdomyosarcoma: a nomogram to better define patients who can be salvaged with further therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1319–1325.
7. Zalewska-Szewczyk B, Kazanowska B, Młynarski W i wsp. The analysis of clinical course and outcome of soft tissue sarcoma in parameningeal localization in children treated according to the CWS 96 protocol — a report of the Polish Paediatric Solid Tumours Group. *Contemp Oncol* 2008; 12: 116–120.
8. Espana P, Chang P, Wiernik PH. Increased incidence of brain metastases in sarcoma patients. *Cancer* 1980; 45: 377–380.
9. Wiens AL, Hattab EM. The pathological spectrum of solid CNS metastases in the pediatric population. *J Neurosurg Pediatr* 2014; 14: 129–135.
10. Fusner JE, Pizzo PA, Poplack DG. Meningeal relapse of orbital rhabdomyosarcoma. *Med Pediatr Oncol* 1978; 4: 247–251.
11. Micallief-Eynaud PD, Goulden NT, Langdale-Brown B i wsp. Intracerebral recurrence of primary intrathoracic rhabdomyosarcoma. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21: 132–136.