

Atypowy nowotwór teratoidny/rabdoidny kanału kręgowego (AT/RT) u dwuletniego dziecka

Anna Mosiewicz¹ (ABE), Robert Kaczmarczyk¹ (BF), Bożena Jarosz¹ (BF),
Marzena Janczarek² (ABF), Hanna Wiśniewska-Ślusarz³ (ABF), Barbara Mosiewicz⁴ (BDE),
Tomasz Trojanowski¹ (ABF)

¹ Klinika Neurochirurgii i Neurochirurgii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Tomasz Trojanowski

² Oddział Radiologii Zabiegowej i Neuroradiologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Małgorzata Szczerbo-Trojanowska

³ Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Jerzy Kowalczyk

⁴ Klinika Neurochirurgii i Neurochirurgii Dziecięcej, Studenckie Koło Naukowe,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Tomasz Trojanowski

WKŁAD AUTORÓW: (A) Projekt badania · (B) Zbieranie Danych · (C) Analiza Statystyczna · (D) Interpretacja Danych · (E) Przygotowanie Rękopisu · (F) Gromadzenie Piśmiennictwa · (G) Gromadzenie Funduszy

STRESZCZENIE

Atypowy guz teratoidno-rabdoidny (AT/RT) występuje rzadko, cechuje się jednak ekstremalnie agresywnym przebiegiem. Pierwotna lokalizacja AT/RT w kanale kręgowym jest nadzwyczaj rzadka. Celem pracy był opis przypadku 26-miesięcznego chłopca przyjętego do szpitala z powodu trwającego od 3 tygodni bólu okolicy lędźwiowej, utykania, rzadkich mikcji z następowym bezwiednym oddawaniem moczu i niedowładem kończyn dolnych trzeciego stopnia wg skali Lovette'a. MRI kręgosłupa wykazało patologiczną masę o rozmiarze 52x18x17 mm zlokalizowaną wewnątrzoponowo, zewnątrzrdzeniowo na poziomie Th11-L2. Wykonano laminectomię Th11-L2. Miękki guz z ogniskami krwotocznymi został usunięty radykalnie, bez uszkodzeń korzeni. Badanie histopatologiczne wykazało przewagę komponenty rabdoidnej. Rozsiane, małe grupy komórek nowotworowych stanowiły drugą komponentę guza. Występowały też lokalnie ogniska martwicy ze zwapnieniami. Dziecko było leczone metodami chemioterapii. Po trzecim kursie chemioterapii w MRI stwierdzono odrost guza. Wkrótce rozwinęło się wodogłowie, wykonano wentrikulostomię, a następnie wentrikuloperitoneostomię. Po początkowej poprawie stan kliniczny dziecka zaczął się pogarszać, dziecko straciło przytomność i zmarło 4 tygodnie po wentrikuloperitoneostomii. Czas od pierwszych objawów do zgonu wyniósł tylko 5 miesięcy.

Przebieg kliniczny i obrazowanie MRI guza AT/RT nie są wystarczająco specyficzne. Jedyną cechą charakterystyczną tego guza jest ekstremalnie szybki postęp choroby. Nawet szybko podjęte leczenie chirurgiczne i chemioterapia nie powstrzymały postępu choroby u opisywanego pacjenta.

Słowa kluczowe: atypowy guz teratoidno-rabdoidny, centralny układ nerwowy, chemioterapia

Adres do korespondencji: Anna Mosiewicz
Department of Neurosurgery and Pediatric Neurosurgery,
Medical University of Lublin, Poland, Jaczewskiego 8
tel./fax: +48817244528, e-mail: mosiewiczanna@gmail.com

Liczba słów: 776 Tabele: 1 Ryciny: 4 Piśmiennictwo: 9

Received: 30.03.2016

Accepted: 29.04.2016

Published: 28.06.2016

WSTĘP

Atypowy nowotwór teratoidny/rabdoidny (AT/RT) występuje rzadko, jednak jego przebieg jest agresywny, a rokowanie złe [1, 2, 3]. W klasyfikacji WHO został zaliczony do grupy nowotworów embrionalnych. Szacuje się, że guzy typu AT/RT stanowią 1,3% pierwotnych guzów centralnego układu nerwowego u dzieci w wieku 3 – 5 lat. 60-90% pacjentów z nowotworami teratoidno-rabdoidnymi wykazuje zaburzenia genetyczne [1]. Badania genetyczne wykazały związek AT/RT z monosomią lub delecją chromosomu 22 [4]. Wynikiem tego jest inaktywacja genu INI1/hSNFs, który jest składnikiem ATP-zależnego kompleksu przebudowującego chromatynę, wpływającego na transkrypcję przez reorganizację nukleosomów związanych z genami promotorowymi.

OPIS PRZYPADKU

26 miesięczny chłopiec został przyjęty do szpitala z powodu bólu okolicy lędźwiowej, trwającego 3 tygodnie. Rodzice podawali chromanie kończyn dolnych, bezwiedne mikcje poprzedzone rzadszym oddawaniem moczu. Przy przyjęciu chłopiec był w stanie ogólnym dobrym. Występowała bolesność podczas palpacji wyrostków kolczystych dolnych kręgów piersiowych i niedowład kończyn dolnych 3 stopnia wg skali Lovetta, arefleksja paluchów, chłopiec nie mógł chodzić. Badania laboratoryjne, usg jamy brzusznej, rtg klatki piersiowej i tomografia komputerowa głowy nie wykazały nieprawidłowości. MRI kręgosłupa wykazał obecność patologicznej masy o rozmiarze 52x18x17 mm zlokalizowanej wewnątrzopon-

nowo zewnątrzrdzeniowo na poziomie Th11-L2 (Ryc.1, 2).

Dziecko poddano leczeniu operacyjnemu. Wykonano laminectomię Th11-L2. Opona twarda została otwarta pośrodkowo, wyłoniono jasnoczerwony, miękki guz z ogniskami krwotocznymi. Obrastał on korzenie ogona końskiego, nić końcową i stożek rdzeniowy. Guz został wycięty radykalnie bez jakichkolwiek uszkodzeń korzeni. Stopień niedowładu i zaburzenia mikcji pozostały takie same, jak przed operacją.

Cytologiczne cechy komórek AT/RT oraz typowe ich układy architektoniczne przedstawiono na Ryc. 3, 4. Wyniki badań immunohistochemicznych zamieszczono w Tab. 1.

Dziecko poddano chemioterapii. Podczas leczenia otrzymywało dożylnie: w pierwszym kursie cisplatynę, etopozyd i winkrystynę; w drugim: cyklofosamid, etopozyd; w trzecim cisplatynę, etopozyd i winkrystynę. MRI wykonane po trzecim kursie chemioterapii, 3 miesiące po operacji wykazało nawrót guza na poziomie L1-L3 i S1. Onkolog zmienił chemioterapię. Dziecko otrzymało dwa kursy: w pierwszym winkrystynę, doksorubicynę, cyklofosamid; w drugim ifosamid, karboplatinę. Stan kliniczny pacjenta pogarszał się szybko. Chłopiec wymiotował, był senny, występowały napady padaczkowe. Badanie KT głowy wykazało wodogłowię. Wykonano zewnętrzną wentri-

kulostomię. Stan pacjenta uległ poprawie, powrócił kontakt słowny, jednak utrzymywała się paraplegia. Ponieważ stan pacjenta uległ poprawie po wykonaniu drenażu komorowego, założono wentrikuloperitoneostomię.

W następnym tygodniu stan kliniczny dziecka uległ ponownemu pogorszeniu, stał się nieprzytomny i zmarł cztery tygodnie po wentrikuloperitoneostomii. Czas od pierwszych objawów do zgonu wyniósł jedynie 5 miesięcy.

DYSKUSJA

Pierwotna lokalizacja nowotworu teratoidno-rabdoidnego w kanale kręgowym jest bardzo rzadka [5], występuje jedynie u 2-7% pacjentów. Najczęściej występuje umiejscowienie wewnątrzrdzeniowe na poziomie połączenia piersiowo-lędźwiowego [1]. Średni wiek dzieci z guzem AT/RT w kanale kręgowym to 24,4 miesiące. W literaturze jest podkreślana szybka progresja objawów guza w kanale kręgowym, co wskazuje na wysoką złośliwość AT/RT. Objawy narastają w ciągu kilku dni lub tygodni [2,6].

Podstawowym narzędziem diagnostycznym jest MRI, nie ma jednak specyficznych radiologicznych cech guza. W obrazach T1-zależnych guz tworzy izointensywne pola z małymi hiperintensywnymi ogniskami krwotocznymi w ich obrębie [7] lub hiperintensywne ogniska odpo-

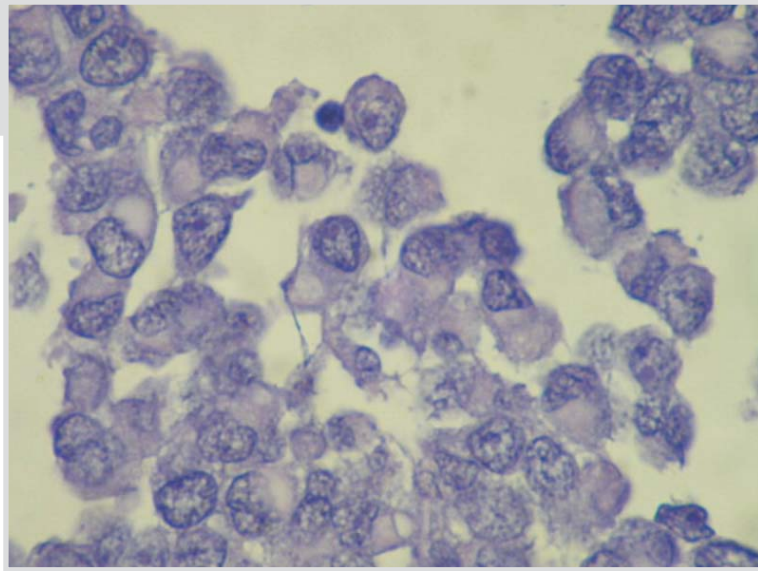


Ryc. 1. Przedoperacyjny T1-zależny obraz MRI w przekroju strzałkowym. Badanie bez kontrastu wykazuje guz izointensywny w stosunku do rdzenia kręgowego. Poniżej guza retencja płynu mózgowo-rdzeniowego o znamienne wyższym sygnale w stosunku do rdzenia kręgowego

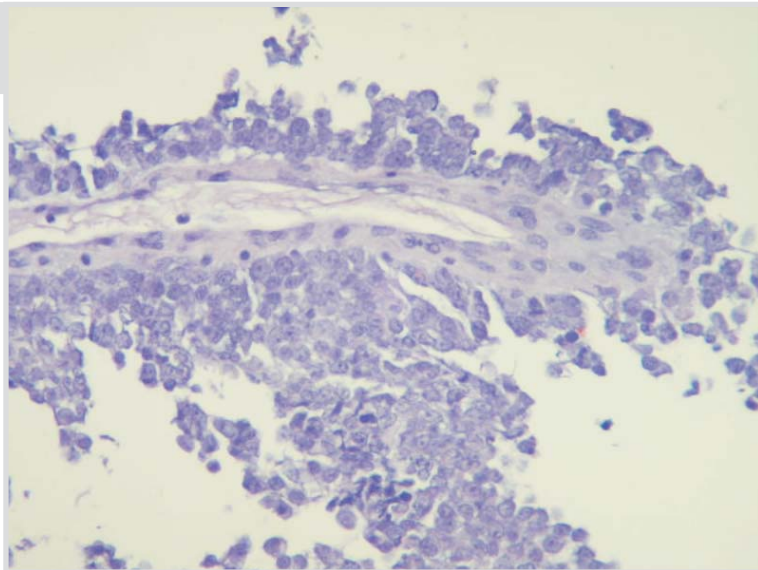


Ryc. 2. Przedoperacyjny obraz T1-zależny po gadolinie, projekcja strzałkowa. Badanie wykazuje wzmocnienie kontrastowe w obrębie guza i opon

Ryc. 3. Widoczne są duże komórki nowotworowe zawierające eozynochłonny cytoplazmę, pęcherzykowate, ekscentrycznie położone jądro z wyraźnym eozynochłonnym jąderkiem (H+E 600 x)



Ryc. 4. Komórki nowotworowe miejscami tworzą struktury papilarne (H+E 600 x)



Tab. 1. Rodzaje przeciwciał, numery katalogowe, stężenia i wyniki reakcji

Nazwa	Numer katalogowy	Stężenie	Wynik reakcji
S-100	Z0311	1:400	Dodatni
Wimentyna	N1521	Natywne	Dodatni
Cytokeratyna (AE1/AE3)	M3515	1:50	Dodatni
Przeciwciała antyendomysialne (EMA)	N1504	Natywne	Dodatni
Synaptofizyna	M0776	1:20	Miejscowo dodatni
Chromogranina A	M0869	1:200	Ujemny
Białko neurofilamentu (NFP)	M0762	1:100	Dodatni w pojedynczych komórkach
Kwaśne białko włóknkowe (GFAP)	M0761	1:100	Miejscowo dodatni
Desmina	M0760	1:50	Ujemny
Mindbomb homolog 1 (MIB-1)	M7240	1:150	Indeks proliferacyjny MIB-1 = 32,3%

wiadające torbielom lub obszarom martwiczym. Wzmocnienie kontrastowe jest nierównomierne. W obrazach FLAIR występują obszary izo- lub nieznacznie hiperintensywnego sygnału w obrębie guza w porównaniu do szarego podłoża. Obrazy T2-zależne wykazują niejednorodny sygnał ze stałych, krwotocznych, płynnych, martwiczych i zwapniałych części guza. W obrazowaniu zależnym od dyfuzji AT/RT wykazuje silny sygnał. Mapy współczynnika dyfuzji wykazują znacząco mniejszą intensywność sygnału w porównaniu z prawidłowymi tkankami. Spektroskopia MRI wykazuje wysoki poziom metabolitów choliny i niski lub zerowy poziom N-acetyloasparaginy i kreatyniny [2,3].

Zakłada się, że okres remisji i czas przeżycia jest dłuższy u chorych z całkowitą resekcją guza, ale jest to możliwe u 1/3 pacjentów z lokalizacją wewnątrzczaszkową [1,2]. Z powodu względnie małej liczby pacjentów nie ma ustalonej optymalnej chemioterapii. Stosowane są różne połączenia cyklofosfamidu, cisplatyny, etopozydu, winkrystyny, karboplatyny, doksorubicyny, aktynomycyny D oraz ifosfamidu [1,2,8]. U pacjentów z AT/RT stosuje się też dokanałową drogę podawania leków podczas systemowej chemioterapii. Podawane są tą drogą metotreksat, cytarabina i hydrokortyzon [2].

Radioterapia jest istotnym elementem leczenia. Z powodu wieku chorego nie była ona stosowana [9]. Dzieci, które nie otrzymywały leków dokanałowo i nie była stosowana radioterapia, żyły krócej [1]. Są także opinie, że intensywna kombinowana terapia nie powinna być stosowana u dzieci poniżej 5 roku życia, gdyż nie daje pozytywnych efektów terapeutycznych, przysparza natomiast cierpienie bez wydłużenia przeżycia. Rokowanie u dzieci poniżej 3 roku życia jest bardzo złe [1,5]. Większość pacjentów z AT/RT umiera w ciągu roku od rozpoznania mimo stosowania łączonej terapii. Rokowanie u dzieci z pierwotną lokalizacją rdzeniową jest gorsze w porównaniu z lokalizacją wewnątrzczaszkową. Średni czas przeżycia pacjentów z AT/RT w kanale kręgowym wynosi 7,4 miesięcy.

WNIOSKI

Przebieg kliniczny i obrazowanie MRI u chorych z AT/RT nie są specyficzne. Jedyną cechą charakterystyczną tego guza jest ekstremalnie szybka progresja. Nawet szybko podjęte leczenie operacyjne i chemioterapia nie powstrzymały postępu choroby u opisywanego pacjenta.

1. Athale UH, Duckworth J, Odame et al: Childhood atypical teratoid rhabdoid tumor of the central nervous system: a meta-analysis of observational studies. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31(9):651-63.
2. Reddy AT: Atypical teratoid/rhabdoid tumors of the central nervous system. *J Neurooncol* 2005;75(3):309-13.
3. Kodama H, Maeda M, Imai H et al: MRI of primary atypical teratoid/rhabdoid tumor: a case report and literature review. *J Neurooncol* 2007;84(2):213-6.
4. Rorke LB, Packer R, Biegel J: Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood. *J Neurooncol* 1995;24:21-8.
5. Dhir A, Tekautz T, Recinos V et al: Lumbar spinal atypical teratoid rhabdoid tumor. *J Clin Neurosci* 2015; 22(12): 1988-9.
6. Yano S, Hida K, Kobayashi H et al: Successful multimodal therapies for a primary atypical teratoid/rhabdoid tumor in the cervical spine. *Pediatr Neurosurg* 2008;44(5):406-13.
7. Koral K, Gargan L, Bowers DC et al: Imaging characteristics of atypical teratoid-rhabdoid tumor in children compared with medulloblastoma. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190(3):809-14.
8. Gotti G, Biassoni V, Schiavello E et al: A case of relapsing spinal atypical teratoid/rhabdoid tumor (AT/RT) responding to vinorelbine, cyclophosphamide, and celecoxib. *Childs Nerv Syst* 2015;31(9):1621-3.
9. Kubicky CD, Sahgal A, Chang EL et al: Rare primary central nervous system tumors. *Rare Tumors* 2014;6(3):5449.