

Extrémně vzácný spinální nádor na podkladě Li-Fraumeni syndromu

Pavel Tinka^{1,2}, Zdeněk Pavelka^{1,2}, Klára Vejmelková^{1,2}, Marta Ježová³

¹Klinika dětské onkologie, FN Brno

²Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

³Ústav patologie, FN Brno

V této kazuistice popisujeme pediatrického pacienta s výskytem vzácného spinálního tumoru, který byl akutně resekován s inoperabilním reziduem. Histologie prokázala ektopický adenom adrenokortikálního typu manifestující se jak neurologickými příznaky z útlaku míchy, tak i endokrinologickými, z důvodu nadprodukce pohlavních hormonů spojených s předčasnou pseudopubertou a urychleným růstem. Pomocí CT a celotělového PET/MRI vyšetřování nebylo nalezeno žádné další ložisko tumoru. Nejednalo se o sporadický výskyt, pacient zdědil patologickou alelu genu pro protein TP53 – Li-Fraumeni syndrom po otcově linii, kde byl zvýšený výskyt malignit v brzkém věku. Pacient je nyní již rok sledován dle standardů pro Li-Fraumeni syndrom. V případě progresu a při pochybnostech o hranici adenom/karcinom bude adjuvantní léčba stavěna na imunoterapii na základě zvýšené exprese PD-L1 prokázané pomocí imunohistochemie.

Klíčová slova: spinální tumor, Li-Fraumeni syndrom, předčasná pseudopuberta, adrenokortikální adenom.

Extremely rare spinal tumor in Li-Fraumeni syndrome

The aim of this article is to describe a case of the infrequent spinal adenoma in paediatric patient. This adenoma was resected with inoperable residuum and histology confirmed an extremely rare spinal adrenocortical adenoma. Tumor was presented by symptoms of spinal compression and endocrinological signs of pseudopubertas praecox. There was not any other lesion found via PET/MRI examination. Tumor was not accidental, patient inherited pathological allele of the gene coding TP53 protein from the father line, where was frequent occurrence of malignancies in early age. Understanding principles of Li-Fraumeni syndrome is crucial to assess the effective follow-up. In case of future progression with malignant transformation, we plan to use the immunotherapy to target high expression of PD-L1 proved by immunohistochemistry.

Key words: spinal tumour, Li-Fraumeni syndrome, pseudopubertas praecox, adrenocortical adenoma.

Úvod

Spinální tumory tvoří v dětském věku pouze 0,5–1 % všech CNS tumorů. Postihují všechny věkové kategorie, avšak nejčastěji se vyskytují na přelomu 1. a 2. dekády (1, 2). Klinická prezentace je různorodá, od nespecifických progredujících bolestí zad až po projevy specifitější jako jsou: špatné držení těla, skolióza, spazmy paraspinalního svalstva či neurologické symptomy jako jsou: svalová slabost, parestezie až úplné výpadky citlivosti

v příslušných tělních segmentech. Symptomy se zpočátku projevují vágně, spontánně mizí a opět se vrací, avšak zákonitě progredují. Léčebným krokem první volby je ve většině případů maximální možná resekce. Kortikoidy předoperačně mohou zmenšit otok v okolí tumoru a tím zmírnit související symptomy, ale větší efekt nepřinesou. Dle výsledků histologie a dle přítomnosti rezidua, bez možnosti další operace, se zvažuje alternativní lokální kontrola v podobě

adjuvantní radioterapie či systémová léčba většinou v podobě chemoterapie.

Liův-Fraumeniho (Li-Fraumeni) syndrom patří mezi nádorové predispoziční syndromy popsané Liem a Fraumenim v roce 1969 (3). Jedná se o autozomálně dominantní onemocnění, projevující se zvýšeným rizikem nádorů typu: sarkomů kostí a měkkých tkání, CNS nádorů, lymfomů a leukemií, karcinomů prsu, nadledvin (4). Jejich výskyt je v časnějším věku, jedinec může mít více než jednu

malignitu za život. Typické je postižení mnoha členů jedné rodiny. Nejčastější příčinou jsou patogenní varianty v genu pro protein TP53 (5), který slouží jako klíčový regulátor buněčného cyklu. Méně častou příčinou jsou patogenní varianty v genu pro protein CHEK2 (6), jež slouží jako stabilizátor proteinu TP53. Prevalence onemocnění se v populaci odhaduje na 1–3/100 000.

Kazuistika

Chlapec měl od dvou let věku obtíže s chůzí ve smyslu nejistoty a častých pádů. Dále měl problémy s mikcí. Docházel na rehabilitaci. Trpěl nespavostí, byl neklidný, často kopal nohama. Tyto obtíže přetrvávaly další dva roky. V posledních dvou měsících před učením diagnózy se obtíže zhoršily, pacient byl febrilní, posledních sedm dní a během několika týdnů ztratil 2 kg hmotnosti.

Ošetřujícím lékařem bylo vysloveno podezření na meningitidu a byla provedena lumbální punkce. Likvor byl makroskopicky silně zakalený, viskózní, obsahoval vysoké množství bílkoviny a buněk s převahou monocytů. Po několika dnech bez reakce na empirickou léčbu ceftriaxonem byl pacient přeložen na pracoviště vyššího typu k léčbě druhé linie.

Při vstupním neurologickém vyšetření bylo na základě absence reflexů a somatosenzorických funkcí dolních končetin vyjádřeno podezření na útlak míchy a byla provedena akutní magnetická rezonance (MRI) páteře (Obr. 1). Byl popsán objemný ($44 \times 17 \times 20$ mm) tumor v oblasti L3–L5 vyplňující kompletně

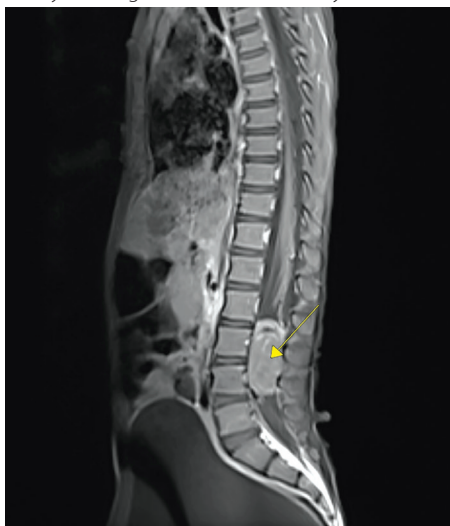
páteřní kanál. Bylo vysloveno podezření na gliom nebo ependymom.

Následovala akutní operace v rozsahu subtotální resekce s inoperabilním reziduem. Na základě positivity specifických imunohistochemických barviv na: melan A, inhibin, synaptofyzin byl prokázán adrenokortikální původ tumoru a diagnóza uzavřena jako adrenokortikální adenom (Obr. 2). Při převzetí do onkologické péče a se znalostí histologie bylo provedeno podrobné fyzikální vyšetření se zaměřením na známky virilizace. Byl objektivizován velký penis o délce 6 cm (Obr. 3 a 4) s naznačeným ochlupením s prepubertální velikostí testes. Tanner skóre bylo stanoveno na Ph: 2, G: 3. Z dostupného očkovacího průkazu byla stanovena růstová křivka ukazující růst na úrovni 97. percentilu již od kojeneckého věku s posunem do zóny za 97. percentil při 3leté prohlídce (Obr. 5).

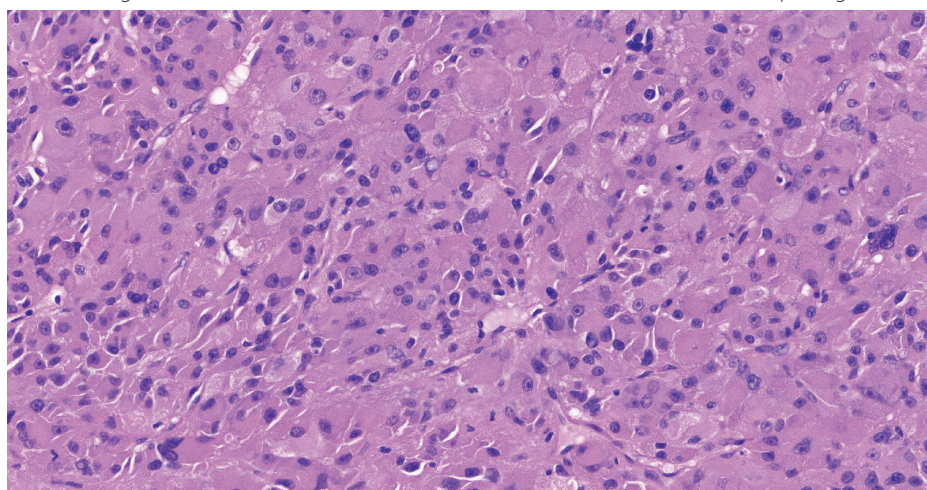
Závěrem klinického vyšetření byla předčasná pseudopuberta z důvodu pravděpodobné ektopické produkce pohlavních hormonů. Biochemické odběry krve zaměřené na pohlavní hormony a jejich metabolity byly po operaci již normalizované. Hodnoty předoperační nebyly nikdy zjištěny. Rtg. zápěstních kůstek s hodnocením dle Pyle-Greulich (7) odhalilo kostní věk 7 let, tzn. o 3 roky urychlený.

Z rodinné anamnézy vyplynula genetická zátěž ze strany otce, kde zemřelo několik členů rodiny v dětském nebo mladém dospělém věku na malignity různorodého typu. Otec sám zemřel v 41 letech na nemalobuněčný karcinom plic bez kuřácké anamnézy. Bylo indikováno genetické vyšetření rodiny, které odhalilo patogenní variantu NM_000546.6: c.375G>A v genu pro protein TP53 u probanda a jeho staršího bratra způsobující onemocnění Li-Fraumeni syndrom. Starší sestra postižena nebyla.

Obr. 1. Předoperační MRI páteře. T1 vážený obraz. Šipkou označen tumor. Publikováno s laskavostí Kliniky radiologie a nukleární medicíny, FN Brno



Obr. 2. Fotografie vzorku tumoru, barvení HE, zvětšení 400x. Publikováno s laskavostí Ústavu patologie, FN Brno



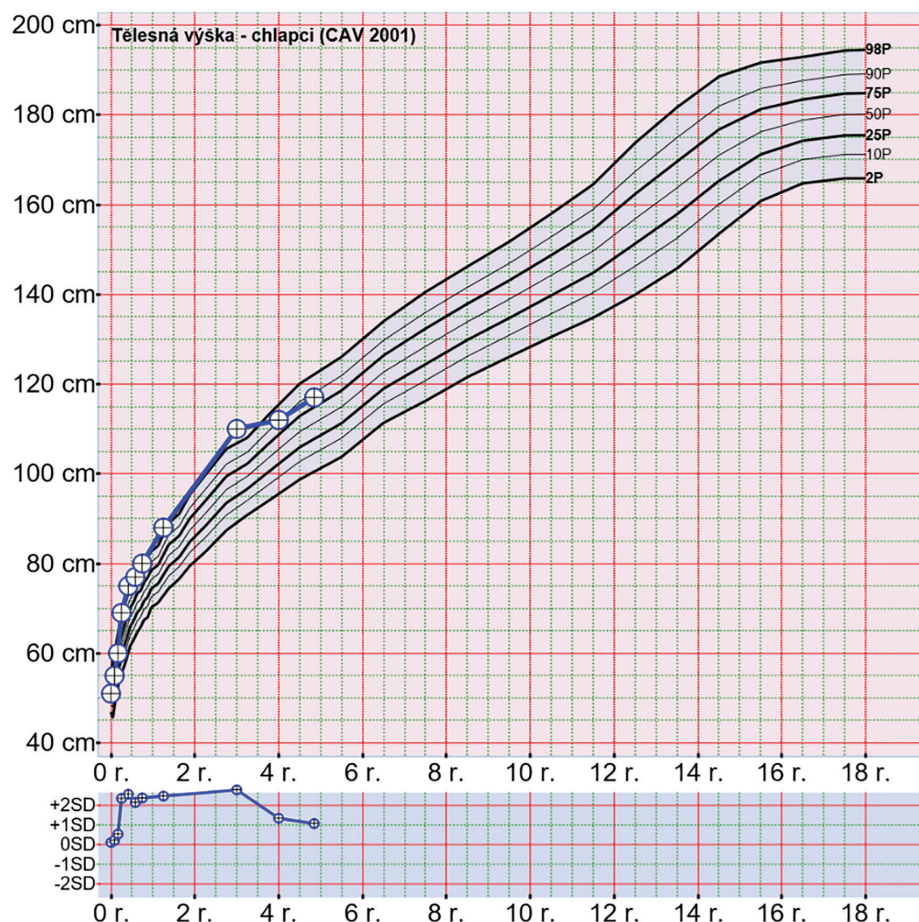
Obr. 3. Fotografie genitálu chlapce (archiv, KDO)



Obr. 4. Fotografie genitálu chlapce (archiv, KDO)



Obr. 5. Růstová křivka chlapce, zpracováno pomocí Auxo 2018 software



Po operaci a genetickém došetření chlapec úspěšně rehabilituje a společně s bratrem jsou sledováni již po dobu jednoho roku v dětském onkologickém centru pro Li-Fraumeni syndrom. Bratr pacienta je doposud bez onkologického onemocnění. Sledovaný pacient má trvající parciální remisi.

Diskuze

Nádory dětského věku patří mezi vzácná onemocnění s roční incidencí 150 případů na 1 000 000 dětí (0–18 let). Jak již bylo zmíněno, samotné nádory páteře představují vzácnou onkologickou jednotku. Objevují se zde neuroblastomy prorůstající z paravertebrálních oblastí, primární nádory kostí jako Ewingův sarkom či nádory centrálního nervového systému, a to nejčastěji gliálního nebo embryonálního původu. Vzácnost a nespecifická klinická prezentace vede nečastěji k opoždění diagnózy (1, 2).

V této kazuistice byla doba od prvních příznaků do operace dlouhá a sice 2 roky. Kromě poruchy chůze a bolestí zad, které dítě v tomto věku obtížně popíše, se projevil

i symptomy z ektopické produkce pohlavních hormonů spojených s pseudopubertou: velký genitál (6 cm), ale prepubertální testes (2 ml), adrenarché (Ph: 2), ranní erekce a urychlený růst (+ 3 SD), vč. urychleného kostního věku (+ 3 roky).

V této kazuistice byl diagnostikován ektopický adrenokortikální adenom v oblasti míchy, který patří mezi extrémní vzácnosti, literatura popisuje celosvětově necelé 2 desítky případů (8–10). Při pokusech o vysvětlení atypické spinální lokalizace se uvažuje o možné patologické migraci buněk zpět k páteři podél nervových vláken v okolí nadledvin během fetálního vývoje (10). Obecně se v dětském věku adrenokortikální tumory vyskytují do 5 let od narození (11) a častěji (60 %) u dívek (12). Na rozdíl od dospělého věku jsou tyto tumory ve většině případů hormonálně aktivní. Dominují projevy virilizace následované hyperkortikalismem a hyperaldosteronismem (13).

Napříč věkovými kategoriemi je prognóza adrenokortikálních adenomů při radikální resekci příznivá s nízkou rekurencí, také riziko

maligní transformace je nízké (14). Na druhou stranu prognóza adrenokortikálních karcinomů je i přes rozvoj adjuvantní léčby vesměs nepříznivá. Rizikovými faktory jsou vyšší věk, pokročilejší klinické stadium či hormonální aktivita tumoru. V případě pokročilých klinických stadií III nebo IV se literárně udává medián celkového přežití okolo 3 let respektive 1 roku (15). Kromě maximální možné resekce je základní léčbou adrenokortikálních karcinomů kombinace chemoterapie postavené na cisplatině a adrenocytolytického mitotanu (16). V případě léčby druhé linie se zkoušejí multikinázové inhibitory (17, 18) i imunoterapie v klinických studiích fáze II (16, 19–21). Data v dětské populaci jsou zatím omezená, avšak existuje registr International Pediatric Adrenocortical Tumors Registry (IPACTR) v nemocnici St. Jude, Memphis, Spojené Státy (22) sbírající klinická data a vzorky tumorů od pediatrických pacientů s adrenokortikálními karcinomy k hlubšímu pochopení etiopatogeneze a zkoumání možností léčby.

Ve většině případů je etiologie nádorového onemocnění dítěte nejasná, s rozvojem molekulární biologie, genetiky a laboratorních analýz jsou objeveny možné mechanismy v podobě nádorových predispozičních syndromů. V případě výskytu adrenokortikálního tumoru u dítěte je genetické vyšetření absolutně indikováno. V tomto případě byl nepřekvapivě potvrzen Li-Fraumeni syndrom, který patří mezi klasické představitele, známý je již poměrně dlouho. Jedná se o onemocnění s vysokou penetrací a celoživotním rizikem nádorových onemocnění, které je vyšší u žen než u mužů (93 % vs. 68 %), což je dáno výrazně vyšším výskytem karcinomu prsu u žen než u mužů. Ženy mají též časnější medián věku výskytu prvního nádoru (29 let vs. 40 let u mužů). Další zajímavostí je velká variabilita výskytu nádorových onemocnění mezi členy jedné rodiny. 22 % nosičů tohoto syndromu onemocní před 18. rokem života, 4 % pacientů onemocní v průběhu 1. roku života (23). Typy nádorů, jejich prevalenci a medián věku výskytu shrnuje tabulka 1 (24).

Celosvětově se doporučuje pravidelné preventivní sledování pacientů s Li-Fraumeni syndromem, a to onkologickými centry v dětském i v dospělém věku. Doporučení týkající se typu vyšetření, jejich interval a věk zahájení

Tab. 1. Typy nádorů asociované s Li-Fraumeni syndromem (upraveno dle 24)

Typ nádoru	Prevalence u Li-Fraumeni (%)	Medián věku	Nádorový fenotyp
Leukemie/lymfomy	2–4 %	12 let	Hypodiploidní ALL, non-Hogkinův lymfom
Sarkomy měkkých tkání	18–27 %	Pod 5 let	Embryonální rhabdomyosarkom, anaplastický rhabdomyosarkom non-alveolární
Osteosarkom	13–20 %	14 let	Bez fenotypických změn oproti sporadickému osteosarkomu
Nádory CNS	9–14 %	1. vrchol 5–10 let 2. vrchol 20–40 let	Meduloblastom – SHH podtyp, glioblastom, karcinom chorioidálního plexu
Adrenokortikální karcinom	6–13 %	3 roky	Somatická ATRX mutace, vyšší klinické stadium, horší prognóza
Melanom kůže	5 %	14 let	Nodulární typ, často vyšší klinické stadium
Karcinom prsu	27–31 %	33 let	Invazivní duktální karcinom, ER a PR pozitivní, HER2 amplifikován

Tab. 2. Doporučené onkologické sledování u dětí s Li-Fraumeni syndromem (upraveno dle 23)

Typ nádoru	Doporučený věk	Typ vyšetření	Interval
Leukemie/lymfomy	Od narození nebo diagnózy Li-Fraumeni syndromu	Klinické vyšetření (LU, játra, slezina, testes) KO + diff., FW, LDH	6 měsíců 6 měsíců
Sarkomy měkkých tkání	Od narození nebo diagnózy Li-Fraumeni syndromu	Klinické vyšetření Celotělové MR Cílené MR při klinické suspekci	6 měsíců 1 rok
Osteosarkom	Od narození nebo diagnózy Li-Fraumeni syndromu	Klinické vyšetření Cílené MR při klinické suspekci	6 měsíců
Nádory CNS	Od narození nebo diagnózy Li-Fraumeni syndromu	Oční pozadí + neurologické vyšetření MR mozku	1 rok 1 rok
Adrenokortikální karcinom	Od narození nebo diagnózy Li-Fraumeni syndromu do 10 let	UZ břicha Plazmatický kortizol, DHEAS, androstendion	6 měsíců 6 měsíců
Melanom kůže	Od diagnózy Li-Fraumeni syndromu	Klinické vyšetření Kožní vyšetření + dermatoskopie	6 měsíců 1 rok
Všechny typy nádorů	Od narození nebo diagnózy Li-Fraumeni syndromu	Klinické vyšetření, krevní tlak Celotělové MR	6 měsíců 1 rok
Karcinom střeva	25 let	Koloskopie	2–5 let
Karcinom prsu	18 let 25 let	Samovyšetření prsu UZ prsů/MR	1 měsíc 1 rok

shrnuje tabulka 2 (23). Zásadní je správná informovanost rodiny, vhodné je vyhýbání se zdrojům ionizujícího záření, je doporučena důsledná ochrana před slunečními paprsky a provedeno poučení o symptomech počínajícího onkologického onemocnění a případné včasné vyhledání lékařské péče (25–27).

Další osud prezentovaného pacienta je nejistý, publikované kazuistiky popisují spíše benigní průběh choroby, kdy kompletní resekce zajistila dlouhodobé přežití. V případě progresu bude na místě reoperace, a pokud dojde k malignizaci tumoru zahájíme adjuvantní léčbu imunoterapií na základě nálezu zvýšené

expresy PD-L1 v původním tumoru. Nyní je však podstatné pečlivé a komplexní sledování pacienta a jeho postižených příbuzných v onkologickém centru, riziko dalšího onkologického onemocnění v kterékoliv tělní soustavě je v budoucnu vysoké.

Závěr

Li-Fraumeni syndrom představuje pro své nositele závažné riziko malignit v brzkém věku. Pomocí pravidelného sledování založeného na fyzikálním vyšetření, krevních odběrech a neionizujících zobrazovacích vyšetřeních jsme schopni detekovat nádorové

onemocnění v časnějším stadiu, dříve a s lepší prognózou ho léčit. V případě extrémně raritních nádorových onemocnění v dětském věku je nutné pátrat po nádorových predispozičních syndromech.

Poděkování:

Autoři děkují pacientovi a jeho rodině za možnost publikace tohoto případu.

Tato práce vznikla v rámci Evropské referenční sítě pro dětskou onkologii (ERN PaedCan) a za podpory specifického vysokého výzkumu, kterou poskytl MŠMT.

LITERATURA

- Huisman TAGM. Pediatric tumors of the spine. Cancer Imaging. 2009;9(Special issue A):S45–48.
- Rossi A, Gandolfo C, Morana G, et al. Tumors of the Spine in Children. Neuroimaging Clin N Am. 2007;17(1):17–35.
- Li FP, Fraumeni JF. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? Ann Intern Med. 1969;71(4):747–752.
- Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: Clinical Characteristics of Families With p53 Germline Mutations. J Clin Oncol. 2009;27(8):1250–1256.
- Olivier M, Hollstein M, Hainaut P. TP53 Mutations in Human Cancers: Origins, Consequences, and Clinical Use. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2010;2(1):a001008.
- Ruijs MW, Broeks A, Menko FH, et al. The contribution of CHEK2 to the TP53-negative Li-Fraumeni phenotype. Hered Cancer Clin Pract. 2009;7(1):4.
- Jones J. Radiopaedia. [cited 2023 Aug 22]. Greulich and Pyle method | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/greulich-and-pyle-method>.
- Schittenhelm J, Ebner FH, Harter P, et al. Symptomatic Intraspinal Oncocytic Adrenocortical Adenoma. Endocr Pathol. 2009 Mar;20(1):73–7.

- Skórka A, Moszczyńska E, Kot K, et al. Ectopic virilising adrenocortical tumour in the spinal region in an 8 year-old boy: a case report and review of the literature. Ital J Pediatr. 2015;41(1):62.
- Makino K, Kojima R, Nakamura H, et al. Ectopic adrenal cortical adenoma in the spinal region: case report and review of the literature. Brain Tumor Pathol. 2010;27(2):121–125.

Další literatura u autora a na www.onkologiecs.cz