

Guzy ośrodkowego układu nerwowego u dzieci — trudności diagnostyczne

Tumors of the central nervous system in children — diagnostic difficulties

STRESZCZENIE

Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (OUN) są najczęstszymi guzami litymi u dzieci. Dzieli się je na guzy mózgu i guzy rdzenia kręgowego. Symptomatologia kliniczna zależy od lokalizacji guza i jego budowy histologicznej. Czas trwania objawów wiąże się też z wiekiem dziecka i umiejętnością postrzegania przez rodziców i lekarza pierwszego kontaktu wczesnych sygnałów guza OUN. Rokowanie u dzieci z rozpoznaniem guzów OUN jest gorsze niż w przypadku większości pozostałych nowotworów dziecięcych. Wczesna diagnoza i doszczętny lub subtotalny zabieg neurochirurgiczny poprawiają rokowanie.

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, tom 5, nr 1, 69–75

słowa kluczowe: nowotwory, ośrodkowy układ nerwowy, dzieci, diagnostyka

ABSTRACT

Tumors of the central nervous system (CNS) are the most frequent solid tumors in children. They are divided into tumors of the brain and tumors of the spinal cord. The clinical symptomatology depends on the tumor location and its histological structure. Duration of symptoms depends also on the age of the child and the ability to recognize the early symptoms by the parents and General Practitioner. The prognosis for children diagnosed with CNS tumors is worse than in most other childhood neoplasms. Early diagnosis and radical or subtotal neurosurgery improves survival.

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, tom 5, nr 1, 69–75

key words: neoplasms, central nervous system, children, diagnostics

Ewa Bień,
Małgorzata Krawczyk,
Anna Balcerska

Klinika Pediatrii, Hematologii,
Onkologii i Endokrynologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Adres do korespondencji:

lek. Małgorzata Krawczyk
Klinika Pediatrii, Hematologii,
Onkologii i Endokrynologii GUMed
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel.: (58) 349 28 80, faks: (58) 349 28 47
e-mail: krawczi@wp.pl

Całkowita lub subtotalna operacja umożliwiła łagodniejsze leczenie pooperacyjne, co zmniejsza ryzyko wystąpienia wczesnych, a przede wszystkim późnych powikłań, jakie niesie za sobą leczenie onkologiczne

WSTĘP

Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (OUN) są najczęstszymi nowotworami litymi występującymi u dzieci oraz drugim, po białaczkach, schorzeniem nowotworowym wieku rozwojowego. Stanowią 29% wszystkich nowotworów dziecięcych [1]. W Polsce każdego roku rozpoznaje się ponad 200 nowych przypadków guzów OUN. Najczęściej występują u chorych w wieku 3–10 lat, mogą jednak pojawiać się zarówno u niemowląt, jak i u nastolatków; stwierdza się nieznaczna przewagę płci męskiej [2].

Ze względu na lokalizację wyróżnia się guzy mózgu (90–95% — nadnamiotowe i podnamiotowe) oraz guzy rdzenia (5–10%). Mimo znaczącej poprawy wyników leczenia w onkologii dziecięcej w Polsce, guzy OUN nadal są drugą co do częstości przyczyną zgonów u dzieci z chorobą nowotworową. Mimo bardzo agresywnego leczenia jest to grupa chorych o wyraźnie gorszym rokowaniu niż większość dzieci z pozostałymi nowotworami. Analiza 5-letnich okresów przeżyć u pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej wykazuje, że ten efekt uzyskuje 75% badanych. W grupie chorych z rozpoznaniem guzów OUN uzyskiwany odsetek 5-letnich przeżyć jest mniejszy i wynosi 65%. Ocena szczegółowa przeżyć w zależności od budowy histologicznej nowotworu zlokalizowanego w OUN wykazuje jeszcze gorsze efekty terapeutyczne. I tak 4-letnie przeżycie u chorych z rozpoznaniem *Astrocytoma pilocyticum* wynosi 47%, a w przypadku *Glioblastoma multiforme* — 18%. Najgorzej rokują złośliwe guzy pnia mózgu, przy których przeżywalność nie przekracza zwykle 10 miesięcy [3]. W przeciwieństwie do innych nowotworów litych u dzieci, algorytm postępowania terapeutycznego w guzach OUN sytuuje chemioterapię po dokończeniu diagnostyki obrazowej oraz po wykonaniu zabiegu operacyjnego z histologiczną oceną guza. To kwalifikuje chorego do określonej grupy ryzyka i schematu terapeutycznego. Dlatego tak ważne

jest jak najwcześniejsze wykrycie guza OUN, w takim stadium zaawansowania, aby możliwe było całkowite lub subtotalne (> 90%) usunięcie masy nowotworowej. Taki zabieg neurochirurgiczny znacząco poprawia rokowanie, ponieważ stosowane wówczas pooperacyjnie chemio- i radioterapia są bardziej skuteczne i w większym stopniu zabezpieczają przed wznową miejscową i rozsiewem choroby nowotworowej. Jednocześnie, całkowita lub subtotalna operacja umożliwia łagodniejsze leczenie pooperacyjne, co zmniejsza ryzyko wystąpienia wczesnych, a przede wszystkim późnych powikłań, jakie niesie za sobą leczenie onkologiczne.

W ciągu ostatnich lat dokonał się bardzo duży postęp w rozpoznawaniu procesów rozrostowych w OUN u dzieci. Podstawowymi badaniami wykorzystywanymi w diagnostyce guzów OUN są tomografia komputerowa (TK) oraz rezonans magnetyczny (MR), które umożliwiają rozpoznanie kwalifikujące pacjenta do leczenia operacyjnego. Im wcześniej dziecko zostanie skierowane na badanie obrazowe, tym szybciej zostanie postawiona poprawna diagnoza choroby i wdrażane leczenie przeciwnowotworowe.

CEL PRACY

Przedstawione uprzednio dane o uzyskiwanych wynikach terapeutycznych wskazują na późną diagnozę w znacznym odsetku dzieci z guzami OUN. Dlatego też w poszukiwaniu odpowiedzi na pytania: co jest tego powodem i z jakich przyczyn pacjenci z tej grupy trafiają do onkologa dziecięcego w fazie znacznego zaawansowania procesu zasadniczego, poddano analizie, na podstawie materiału własnego ośrodka, wstępną diagnostykę chorych przyjętych do kliniki z podejrzeniem procesu rozrostowego zlokalizowanego w OUN.

Postanowiono także przedstawić wywiady chorobowe wybranych pacjentów, u których ostateczne poprawne rozpoznanie zostało postawione późno.

Nadrzędnym celem pracy była chęć prezentacji wywiadów chorobowych u pacjentów z guzami OUN, mająca ułatwić stawianie tego rozpoznania przez lekarzy pierwszego kontaktu i skłonić ich do wczesnego kierowania chorych do ośrodka onkologii dziecięcej.

MATERIAŁ I METODY

Retrospektywnej analizie poddano wywiad chorobowy oraz przebieg wstępnej diagnostyki 90 pacjentów z guzami OUN leczonych w Klinice Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, w latach 1992–2009.

Grupa badanych obejmowała 71 dzieci z pierwotnymi guzami OUN (dziewczynki/chłopcy 1/3; wiek od 6 miesięcy do 17 lat i 3 miesięcy, średnia wieku 108 miesięcy, mediana wieku 100 miesięcy), 15 pacjentów ze wznowami guzów OUN (dziewczynki/chłopcy 7/8; wiek 1–13,5 roku, średnia wieku 97 miesięcy, mediana wieku 105 miesięcy) oraz 4 pacjentów z wtórnymi guzami OUN (dziewczynki/chłopcy 1/4; wiek 6–15 lat i 5 miesięcy, średnia wieku 124 miesiące, mediana wieku 119 miesięcy), po zakończonym leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*).

W 45 przypadkach guz był zlokalizowany nadnamiotowo, w 35 podnamiotowo, w 7 w rdzeniu kręgowym i w 3 przypadkach nowotwór OUN był wielogniskowy w momencie rozpoznania.

Guzy o wysokiej złośliwości histologicznej zdiagnozowano u 56 pacjentów, zaś guzy o niskiej złośliwości histologicznej — u 29. U 5 chorych nie wykonano biopsji guza z powodu jego pierwotnej lokalizacji w pniu mózgu.

WYNIKI

■ Długość wywiadu a lokalizacja guza

Średni czas trwania objawów klinicznych w całej grupie wynosił 130 dni, mediana 30 dni. Najdłuższy wywiad chorobowy stwierdzono w guzach nadnamiotowych (średnia 195 dni,

mediana 90 dni), najkrótszy w podnamiotowych (średnia 56 dni, mediana 17 dni). Podejrzenie guza OUN podczas 1. lub 2. wizyty u lekarza pierwszego kontaktu wysunięto tylko u 23 pacjentów (25%).

■ Długość wywiadu a typ histologiczny

Nowotwory o wysokiej złośliwości histologicznej (głównie podnamiotowe) rozpoznawano znacznie wcześniej (średnia 105 dni, mediana 30 dni) niż guzy o niskiej złośliwości histologicznej (zlokalizowane głównie nadnamiotowo), które były diagnozowane średnio po 190 dniach, mediana 45 dni.

■ Objawy kliniczne a lokalizacja guza

W guzach nadnamiotowych dominowały objawy ogniskowe w postaci drgawek, niedowładów kończyn, endokrynopatii (np. moczówka prosta) oraz zaburzeń widzenia. Nowotwory zlokalizowane podnamiotowo objawiały się cechami zespołu mózdkowego oraz nadciśnienia śródczaszkowego. W większości przypadków objawy te występowały jednocześnie. U pacjentów z nowotworami rdzenia kręgowego pojawiały się typowe objawy ucisku rdzenia (ból pleców, parestezje, zaburzenia w oddawaniu moczu i stolca).

■ Wielkość a lokalizacja guza

Największe guzy były zlokalizowane podnamiotowo (średnia 3,9 cm, mediana 4 cm), zaś najmniejsze — nadnamiotowo (średnia 3,2 cm, mediana 2,5 cm).

■ Guzy pierwotne a wznowy i wtórne nowotwory OUN

Pacjenci ze wznowami oraz wtórnymi nowotworami OUN byli diagnozowani znacznie szybciej niż pacjenci z pierwotnymi guzami OUN (średnia 27 dni, mediana 3 dni v. średnia 141 dni, mediana 30 dni).

Wielkość guza u pacjentów ze wznowami oraz wtórnymi nowotworami OUN w momencie diagnozy była mniejsza w po-

równaniu z pacjentami z pierwotnymi guzami OUN (średnia 2,0 cm, mediana 2,1 cm v. średnia 3,6 cm, mediana 3,7 cm).

PRZYPADKI KLINICZNE

■ Przypadek 1

Chłopiec (15,5-letni) był leczony w Klinice Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu złośliwego nadnamiotowego guza OUN. W wywiadzie u chłopca występowały uogólnione toniczno-kloniczne napady padaczkowe oraz stopniowo nasilające się bóle głowy. Po pierwszym napadzie padaczkowym pacjenta skierowano na konsultację neurologiczną. Lekarz konsultujący neurolog rozpoznał zaburzenia hormonalne związane z okresem dojrzewania, potraktował je jako fizjologię i nie zalecił żadnych badań. Po 5 dniach uogólniony toniczno-kloniczny napad padaczkowy powtórzył się. Chłopca skierowano do szpitala rejonowego, gdzie wykonano badanie elektroencefalograficzne mózgu (EEG), w którym stwierdzono nieprawidłowy zapis. Na tej podstawie zdiagnozowano u dziecka padaczkę oraz włączono leki przeciwpadaczkowe. W szpitalu rejonowym odbyła się również konsultacja okulisty, która nie ujawniła cech stazy na dnie oczu. Po miesiącu trwania objawów u chłopca pojawiły się zaburzenia koncentracji oraz bardzo silne poranne bóle głowy. Ponownie nie wykonano żadnych badań, tylko postawiono rozpoznanie migreny i włączono leki przeciwbólowe. Po kolejnych 2 miesiącach trwania objawów rodzice dziecka na własny koszt wykonali badanie TK mózgowia, w którym stwierdzono nadnamiotowy guz wielkości 6 cm. Wykonano zabieg neurochirurgiczny, jednak ze względu na wymiary guza był on nieradykalny. Rozpoznano glejaka wielopostaciowego (*glioblastoma multiforme*). Chłopiec otrzymał chemioterapię zgodnie z obowiązującym protokołem, ale mimo agresywnego leczenia zmarł po 11 miesiącach.

■ Przypadek 2

Pacjentka (12,5-letnia) została przyjęta do Kliniki Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu guza zlokalizowanego w tylnym dole czaszki. W wywiadzie u pacjentki występowały bardzo silne bóle głowy, niezależnie od pory dnia. Początkowo nie postawiono diagnozy, włączono natomiast leki przeciwbólowe, nie uzyskując ustąpienia dolegliwości. Mimo braku efektów terapeutycznych nie wykonano badań diagnostycznych, a bóle głowy wiązano z fobią szkolną i stresem. Po 2 tygodniach do bólów głowy dołączyły wymioty. U pacjentki rozpoznano dyspepsję, zalecono dietę i zastosowano antybiotykoterapię. Po kolejnych 2 tygodniach u dziewczynki wystąpiły zaburzenia równowagi oraz osłabienie. Rozpoznano anoreksję oraz niedokrwistość, którą oceniono jako niedoborową i włączono do leczenia preparaty żelaza doustnie. Stan kliniczny pacjentki pogarszał się. Dziewczynka została przyjęta do szpitala rejonowego z powodu znacznego odwodnienia i wyniszczenia. Chora otrzymała dożylną infuzję płynów i po dobie hospitalizacji została wypisana do domu bez badań diagnostycznych. Po 5 dniach pacjentka z powodu bardzo nasilonych zaburzeń równowagi doznała urazu, który wymagał zaopatrzenia chirurgicznego w szpitalu rejonowym. Po raz kolejny u dziecka nie wykonano badań diagnostycznych. Po 3 dniach dziewczynka straciła przytomność i wówczas, po ponad 2 miesiącach trwania objawów, wykonano badanie neuroobrazowe. Stwierdzono ogromny guz w tylnym dole czaszki. Wykonany zabieg neurochirurgiczny był niedoszczętny. Rozpoznano rdzeniaka płodowego (*medulloblastoma*). Pacjentka otrzymała intensywne skojarzone leczenie onkologiczne — chemio- i radioterapię, po którym uzyskano remisję choroby nowotworowej, jednak krótko po zakończeniu leczenia w kontrolnym badaniu MR stwierdzono wznowę procesu

zasadniczego. Dziewczynka zmarła 7 miesięcy później, mimo zastosowania bardzo agresywnego leczenia onkologicznego.

■ **Przypadek 3**

Chłopiec (12-letni) był leczony w Klinice Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu guza rdzenia kręgowego. U dziecka występowały typowe objawy kliniczne wynikające z ucisku rdzenia. Pacjent demonstrował silny ból pleców, bóle kończyn dolnych, objawy dyzuryczne, atonię pęcherza moczowego, zaburzenia motoryki jelit oraz kacheksję. U chłopca rozpoznawano nawracające infekcje układu moczowego, kamicę układu moczowego, przewlekłe zaparcia, anoreksję. Stosowano leki przeciwbólowe, antybiotykoterapię, leki regulujące funkcję jelit. Zastosowane leczenie było nieskuteczne i mimo pogarszania się stanu klinicznego pacjenta na żadnym etapie leczenia nie wykonano badań obrazowych. Dopiero po 8 miesiącach trwania objawów rodzice dziecka na własny koszt wykonali badanie MR kanału kręgowego. Stwierdzono duży guz zlokalizowany na wysokości Th9–L1. Ze względu na stopień zaawansowania choroby wykonano tylko biopsję guza. Na jej podstawie rozpoznano anaplastycznego zwojakoglejaka (*ganglioglioma anaplasticum*). Pacjent zmarł mimo zastosowanego leczenia.

DYSKUSJA

Nowotwory OUN u dzieci są szczególnym rozpoznaniem, stwarzającym bardzo duże trudności diagnostyczne. Uważa się, że 80% dzieci z białaczką oraz 84% z guzem Wilmsa diagnozuje się w okresie krótszym niż miesiąc. Natomiast nowotwory OUN w tak krótkim czasie udaje się rozpoznać tylko w 37% przypadków [4]. W analizowanej przez autorki niniejszej pracy grupie dzieci z guzami OUN odsetek chorych, u których rozpoznanie postawiono w pierwszym mie-

siącu trwania objawów, był jeszcze mniejszy, wynosił bowiem tylko 25%. Ponieważ rozmiarów guza OUN nie udaje się w znaczący sposób zmniejszyć za pomocą chemioterapii neoadiuwantowej (wstępnej), bardzo ważne dla pacjenta jest jak najwcześniejsze wykrycie choroby. Wczesne rozpoznanie stwarza szansę na radykalną lub subtotalną (> 90%) resekcję guza i tym samym poprawia rokowanie pacjenta. Chemio- i radioterapia stosowane po radykalnym lub subtotalnym zabiegu neurochirurgicznym w większym stopniu zabezpieczają przed wznową miejscową i rozsiewem procesu zasadniczego. Uzyskanie pełnej i trwałej remisji choroby nowotworowej po realizacji protokołu terapeutycznego, bez konieczności leczenia wznów, zmniejsza ryzyko wystąpienia wczesnych i późnych powikłań leczenia przeciwnowotworowego.

W nowotworach OUN obserwuje się wyraźną zależność między objawami klinicznymi a lokalizacją guza, stopniem jego złośliwości, tempem wzrostu oraz wiekiem dziecka. Guzy nadnamiotowe zlokalizowane w półkulach mózgu wywołują częściej objawy ogniskowe (niedowłady i drgawki), a guzy nadnamiotowe linii środkowej (okolica przysadki, podwzgórze, jąder podkorowych, szyszynki, dróg wzrokowych) — endokrynopatie i zaburzenia widzenia. Natomiast guzy podnamiotowe powodują najczęściej objawy nadciśnienia śródczaszkowego i zespołu mózdkowego [1–4].

Niepokoi fakt, że typowe objawy guzów OUN są interpretowane jako objawy innych chorób, częściej występujących w wieku dziecięcym. I tak, objawy nadciśnienia śródczaszkowego i bóle głowy uznawano za objawy migreny, zapalenia zatok czy fobii szkolnej. Wymioty wiązano z chorobami układu pokarmowego (robaczyce, alergię pokarmowa, zatrucie pokarmowe, błąd dietetyczny) lub uważano, że pacjent prowokuje wymioty w przebiegu anoreksji. W kilku przypadkach za przyczynę wymiotów uzna-



Wczesne rozpoznanie stwarza szansę na radykalną lub subtotalną (> 90%) resekcję guza i tym samym poprawia rokowanie pacjenta



W nowotworach OUN obserwuje się wyraźną zależność między objawami klinicznymi a lokalizacją guza, stopniem jego złośliwości, tempem wzrostu oraz wiekiem dziecka

**”
Najlepszym
rozwiązaniem przy
podejrzeniu guza OUN
jest niezwłoczne
przekazanie pacjenta pod
opiekę Poradni Onkologii
Dziecięcej**

no zapalenie oskrzeli przebiegające z męczącym kaszlem. Niepokoju onkologicznego nie wzbudziły również napady padaczkowe. U większości pacjentów włączano leki przeciwpadaczkowe, nie wykonując badań diagnostycznych (przypadek 1). Objawy zespołu mózdkowego również stwarzały duże problemy diagnostyczne. Dopiero przy ich znacznym nasileniu i pogarszaniu się stanu klinicznego pacjentów kierowano do szpitala (przypadek 2). Zaburzenia widzenia w przypadku guzów zlokalizowanych w linii środkowej mózgu interpretowane były jako wady refrakcji, które korygowano szklami. U żadnego pacjenta z guzem rdzenia kręgowego nie wysunięto podejrzenia nowotworu, a typowe objawy ucisku rdzenia leczono długotrwale jako nawracające infekcje układu moczowego oraz kamicę nerkową (przypadek 3).

Wśród przyczyn trudności diagnostycznych guzów OUN u dzieci można wymienić: nieznajomość lub niewłaściwe interpretowanie objawów często patognomonicznych dla guzów OUN, mylną interpretację uzyskanych badań diagnostycznych (np. wykluczenie guza OUN na podstawie prawidłowego badania dna oka, które w przypadku guzów tylnego dołu czaszki we wczesnej fazie choroby może być prawidłowe mimo podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego; inny przypadek: niewykrycie guza OUN u niemowlęcia za pomocą przeciemiążkowego badania ultrasonograficznego, które nie uwidacznia tylnego dołu czaszki, gdzie najczęściej lokalizują się guzy OUN). Zwraca uwagę rzadkie kierowanie pacjentów na konsultacje neurologiczne i okulistyczne z badaniem dna oka, uporczywe trzymanie się wcześniej postawionej diagnozy przy braku efektów leczenia, brak całościowej dokumentacji medycznej z zachowaniem jej ciąg-

łości, którą posiadałby jeden lekarz pierwszego kontaktu, mający możliwość każdorazowo nowej obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Trudności diagnostyczne mogą wystąpić również w przypadku objawów mniej typowych, które występują głównie u młodszych dzieci, w guzach wolno rosnących lub gdy dominują objawy ogólne, takie jak senność, zmiana zachowania, utrata masy ciała. Jednak w większości przypadków objawy demonstrowane przez pacjenta są tak charakterystyczne, że guza OUN oraz jego lokalizację można rozpoznać przed wykonaniem badań obrazowych.

Onkolodzy dziecięcy zdają sobie sprawę, że lekarzowi pierwszego kontaktu nie jest łatwo skierować pacjenta na badanie obrazowe układu nerwowego (TK, MR). Wydaje się, że najlepszym rozwiązaniem przy podejrzeniu guza OUN jest niezwłoczne przekazanie pacjenta pod opiekę Poradni Onkologii Dziecięcej, gdzie lekarze mają większe doświadczenie w diagnostyce i terapii guzów OUN i łatwiej im zakwalifikować pacjenta do diagnostyki w trybie pilnym.

WNIOSKI

1. Większość dzieci z nowotworami OUN diagnozuje się późno, w zaawansowanym stadium choroby, kiedy całkowita resekcja guza jest bardzo trudna lub niemożliwa.
2. Długi czas trwania wstępnej diagnostyki oraz liczba błędnych rozpoznań zależą w dużej mierze od pierwotnej lokalizacji nowotworu.
3. Najczęstsze wstępne objawy guzów OUN u dzieci — bóle głowy i wymioty — są często leczone objawowo i mimo braku efektu terapeutycznego szeroka diagnostyka różnicowa jest podejmowana dość późno.

PIŚMIENNICTWO

1. Kowalczyk J.R. Epidemiologia nowotworów złośliwych u dzieci. W: Chybicka A., Sawicz-Birkowska K. (red.). Onkologia i hematologia dziecięca. Tom 1, Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2008; 5.
2. Perek D. Nowotwory mózgu u dzieci — wyzwania nie tylko dla onkologów. *Pediatr. Pol.* 2005; 80: 11S–16S.
3. Perek D., Drogosiewicz M., Daszkiewicz P. Guzy Pnia mózgu. W: Perek D., Roszkowski M. i Fundacja NEURONET (red.). Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego u dzieci. Diagnostyka i leczenie. Warszawa 2006; 289.
4. Perek D. Objawy kliniczne nowotworów OUN u dzieci. Online <http://mediweb.pl/children/wyswietl.php?id=1639>, data publikacji 26.10.2008.