

Vicha A.¹, Sumerauer D.¹, Procházka P.¹, Stejskalova E.¹, Jarosova M.², Holzerova M.², Puchmajerová A.³, Křepelová A.³, Krutílková V.³, Hraběta J.¹, Figová K.¹, Eckschlager T.¹

1) *Klinika dětské hematologie a onkologie, 2 LF UK a FN v Motole*

2) *Hemato-Okologická klinika, LF Palackého Universita, Olomouc*

3) *Ústav biologie a lékařské genetiky, 2 LF UK a FN v Motole*

Fechromocytom je nádorem vznikajícím z chromafiních buněk, které jsou původem z neurální lišty a které produkují catecholaminy. Takovéto buňky se nacházejí ve dřeni nadledvin a v sympatických gangliích. Dvacet procent všech feochromocytomů nalézáme u dětí, kde incidence je 2:10⁶. Studie u dětí prokázaly, že medián výskytu je 10-13 let. Oproti dospělé populaci jsou u nich častěji nacházeny feochromocytomy multifokální a extraadrenální. Je to ve 40% případů. Významná je také skutečnost, že 25% z nich je rodině vázaných. Kolem 90% všech dětských feochromocytomů je lokalizováno intraabdominálně, ale pouze 50% vychází přímo z kůry nadledviny. Recidivy onemocnění jsou zachyceny ve 25-30% případů a častější jsou u familiárního výskytu.

Rodině vázaná onemocnění jsou diagnostikována v mladším věku a jsou spojena se šesti syndromy MEN2, VHL, NF1, PGL1, 3 a 4 u kterých prokazujeme změny v genech RET, VHL, NF1, SDHB a SDHD. Nejčastěji jsou u dětí postiženy geny RET a VHL. Multifokální feochromocytom nalézáme především u MEN 2 syndromu. Ovšem mutace RET a VHL genu je možné zastihnout také v nádorové tkáni sporadicky se vyskytujícími feochromocytomy.

Nejčastějšími chromozomálními změnami popisovanými u dospělých pacientů jsou ztráty 1p, 3q a/nebo 3p, 6q, 17p, 11q a zmnožení 9q a 17q. Změny postihující 11. chromozóm byly častěji přítomny u maligních onemocnění. Studie zaměřené na sledování chromozomálních změn jsou u dětských feochromocytomů limitovány, největší práce čítá pouze 14 případů.

Histologické vyšetření neumožňuje jednoznačné rozlišení maligní a benigní formy feochromocytomu. Jsou známa některá kritéria, která naznačují maligní chování nádoru. Jsou to větší velikost nádoru, menší nádorové buňky, extenzivní nekrózy, vaskulární invaze a aneuploidie. Nicméně jedinými kritérii umožňujícími jednoznačné posouzení malignity zůstávají extenzivní lokál-

ní šíření a přítomnost vzdálených metastáz v místech, kde se normálně nevyskytuje chromaffiní tkáň. Benigní nádory mají po resekci výbornou prognózu. Pacienti u kterých nebyla možná úplná resekce, nebo mají vzdálené metastatické postižení jsou léčeni chemoterapií. Často využívaným je léčebný protokol pro neuroblastom. Medián přežití u těchto dětí je 75%.

V naší práci jsme se věnovali průkazu chromozomálních změn pomocí komparativní geonomové hybridizace (CGH), se zaměřením na výskyt aberací, které by mohly napomoci při posouzení malignity onemocnění. CGH je technika, kde porovnáváme červeně značenou DNA zdravého dárce s DNA izolovanou z nádoru, která je označena zeleně. Tyto DNA smícháme a hybridizujeme k chromozomům získaným od zdravého dárce. Obě značené DNA kompetují o místo na chromozomech. V místě, kde je převaha kontrolní DNA se chromozóm obarví červeně, tato změna znamená ztrátu části DNA v nádorové buňce, naopak tam kde se chromozóm zbaví zeleně je nádorová DNA v tomto místě zmnožena nebo amplifikována. Výhodou této techniky je, že můžeme sledovat změny na všech chromozómech při jednom vyšetření a to i z archivního materiálu. Nevýhodou je, že není schopna rozpoznat balancované translokace.

Měli jsme možnost vyšetřit nádorovou tkáň od 3 pacientů. Všichni tři byli chlapci.

1. U 13 letého chlapce byl při preventivní kontrole naměřen vysoký krevní tlak 190/110 mm Hg. Fyzikální vyšetření neprokázalo další patologický nálezy. Při UZ vyšetření břicha byly patrné nádory oboustranně v místě nadledvin a biochemické vyšetření prokázalo zvýšenou hladinu vanilmandlové kyseliny v moči při 24 hodinovém sběru na hodnotu 52,2 mmol/mol kreatininu. Při vyšetření očního pozadí se prokázal kapilární angiom, který byl ošetřen laserovou koagulací. Chirurgové odstranili nádory z obou nadledvin. Histolog potvrdil přítomnost feochromocytomu v obou nadledvinách. Pooperační vyšetření včetně ¹³¹I-MIBG neprokázalo přítomnost rezidua nádoru ani metastatického postižení a hladiny metabolitů katecholaminů v moči se pohybovaly v mezích normy. Chlapec je nyní 4 roky v kompletní remisi onemocnění. U pacienta byla prokázána mutace VHL genu. DNA sekvence prokázala novou heterozygotní transverzi NM 000551:c.374A>C (p.His125Pro) v exonu 2 VHL genu.
2. Týden před přijetím 14 letý chlapec zvracel, byl unavený, měl silné bolesti hlavy, byla zjištěna hypertenze 160/100 mm Hg. Stav se opakoval po týdnu, kdy doma vznikl náhlý kolapsový stav s pádem a trismem obličeje, s poklesem pravého ústního koutku, nereagoval na oslovení, stácel bulby, křeče končetin však neměl. Stav trval asi 2 min. Poté byl neklidný, zmatený, nereagoval adekvátně. CT vyšetření mozku vyloučilo krvácení do CNS, ale prokázalo ischemii v oblasti hypothalamu, zároveň na UZ a CT břicha byl popsán tumorózní útvar vycházející z pravé nadledviny. Pacient byl v hypertenzní krizi s tlakem 220/140 mm Hg. Prokázali jsme zvýšené hodnoty VMA v moči (19,2 mmol/mol kreatininu). Chirurgicky byl odstraněn tumor s celou pravou nadledvinou. Histolog prokázal feochromocytom. V současné době je pacient 2,3 roku v kompletní remisi onemocnění.
3. Při 13 leté preventivní prohlídce lékařka u chlapce našla asymptomatickou tuhouno nebolestivou rezistenci v břiše nalevo od střední čáry. UZ a CT vyšetření břicha potvrdilo expanzivní proces lokalizovaný pre- a paravertebrálně vycházející z paravertebrálních ganglií. Generalizace onemocnění nebyla při vstupním vyšetření prokázána (PET vyšetření, CT hrudníku, scinti skeletu). Neprokázali jsme zvýšení produktů metabolismu katecholaminů. Tumor byl chirurgem radikálně odstraněn a histolog potvrdil přítomnost paragangliomu. Pacient je v současné době 2,0 roky v kompletní remisi onemocnění.

Při CGH vyšetření jsme našli změny, které byly dříve popsány jako charakteristické pro toto onemocnění. U pacienta s mutací VHL genu jsme prokázali – gain 5q14-q21; 6q15-q16.1; Xq21.3-q23 a ztrátu 1p34-pter; 3p12-pter; 9q34.1-qter; 11p; 16p12-p13.1; 19; 22. U sporadických případů – ztrátu na chromozómech 3 a 11. Tyto výsledky byly ve většině případů potvrzeny aCGH. Naše výsledky jsou v souladu s literárními údaji (Edstrom E. et al.: Am J Pathol., 2000, 156:651). Nejčastějšími změnami jsou ztráta 3p a 11q, které byly u obou našich případů. Také většina dalších zmnožení a ztrát, které jsme prokázali u pacienta s VHL syndromem byla popsána již dříve.

Doufáme, že znalosti o genetických změnách feochromocytomu napomohou k určení prognostických znaků a přispějí tak k rozlišení mezi benigní a maligní formou onemocnění, které nelze morfologicky jednoznačně rozlišit. Stanovení biologické povahy by výrazně přispělo ke zlepšení péče o pacienty s tímto onemocněním.

Práce vznikla za podpory MŠMT VZ č. 0021620813