Není boule jako boule...

MUDr. Kristýna Melichárková^{1,2}, MUDr. Marie Ulrichová¹, MUDr. Viera Bajčiová, CSc.^{1,2}

¹Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Rezistence měkkých tkání u dětí mají ve většině případů nezávažné příčiny, avšak přesto mohou být způsobeny závažným onemocněním, které vyžaduje komplexnější vyšetření a léčbu. Autoři prezentují soubor 3 případů dětí s rezistencemi v měkkých tkáních, u nichž mělo zásadní význam využití nových diagnostických metod na úrovni DNA a RNA. U jedné pacientky vedlo toto vyšetření ke správnému stanovení diagnózy fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) a u dalších dvou pacientů s familiární infantilní myofibromatózou vedlo k určení vhodného typu léčby.

Klíčová slova: fibrodysplasia ossificans progressiva, myofibromatóza, osifikace, nádory měkkých tkání.

Some lumps are different than others

Soft tissue tumors in children are mostly benign, but there are several serious diseases, that require comprehensive examination and treatment. The authors present 3 case reports of children with soft tissue tumors, in which the new diagnostic methods at the level of DNA and RNA were fundamental. In the first patient, this method led to an unexpected diagnosis of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP), and in the other two patients with familiar infantile myofibromatosis, it resulted in appropriate treatment.

Key words: fibrodysplasia ossificans progressiva, myofibromatosis, ossification, soft tissue neoplasms.

Úvod

Různé rezistence v měkkých tkáních u dětí jsou běžné, a ve většině případů jde o nezávažnou příčinu. Obvykle jde o hematomy, rezistence vzniklé v souvislosti s úrazem, infekce měkkých tkání nebo rezistence vzniklé po lékařském zákroku, např. subkutánní aplikace některých léků nebo po očkování. Méně často se může jednat o nádorové onemocnění. Je známo více než 50 podtypů nádorů měkkých tkání, přičemž mají velmi rozdílný biologický potenciál (od benigních, přes nádory hraniční malignity až po vysoce maligní), morfologii i prognózu (1). Distribuce jednotlivých histologických podtypů se mění s věkem. U maligních nádorů měkkých tkání je incidence v ČR 3,26–3,6: 100 000. Základem diagnostiky jsou zobrazovací vyšetření s následným histologickým vyšetřením vzorku tumoru (2). Naše 3 kazuistiky seznamují čtenáře se dvěma velmi vzácnými příčinami vzniku rezistencí v měkkých tkáních.

Kazuistika 1

Naši pacientkou je 18měsíční holčička, u které se po pádu objevil otok krku na pravé straně. Zpočátku byla tato rezistence vyhodnocena jako posttraumatická. Postupně se však začaly objevovat febrilie až 40 °C, a podobné rezistence se objevily na zádech a horních končetinách. Byly výrazně prohřáté s povrchovou teplotou až 41 °C a současně měnily lokalizaci a charakter v řádu hodin. Provedená zobrazovací vyšetření (UZ, MR a PET) potvrdila patologii v měkkých tkáních. Byl proveden bioptický odběr vzorku a následné histopatologické vyšetření, včetně imunohistochemie, popsalo při opakovaných čteních ze dvou pracovišť infantilní lipofibromatózu. Vzhledem k postupné progresi onemocnění byla zahájena léčba kombinovanou chemoterapií vinblastin/methotrexát dle příslušného doporučení European soft tissue sarcoma study group (EpSSG).

Bohužel tato léčba se ukázala jako neúčinná a vzhledem k neobvyklým projevům a průběhu onemocnění bylo u dívky provedeno celoechomové sekvenování z DNA tumoru i z periferní krve. Výsledky překvapivě potvrdily germinální mutaci v genu *ACVR1*, která bývá spojována s velmi vzácným onemocněním fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). V klinickém obrazu byla poté prokázána incipientní heterotopická enchondrální osifikace v měkkých tkáních pravé paže (obr. 1) a také dříve přehlížená malformace palců na dolních končetinách (obr. 2 a 3). Vzhledem k rostoucímu podezření, že naše původní diagnóza není správná, byl odeslán histologický vzorek k expertnímu čtení do centra v San Diegu, USA, kde byla potvrzena diagnóza FOP. Nyní je v plánu její zařazení do klinické studie s inhibitory signální dráhy, která je ovlivněna genem *ACVR1*, a který by měl ovlivnit heterotopickou osifikaci.

Obr. 1. Pacientka č. 1: heterotopická enchondrální osifikace **Obr. 2.** Pacientka č. 1: vrozená malformace palců na dolních končetinách

Kazuistika 2

U 4měsíčního chlapce se začaly krátce po narození objevovat zvětšující se rezistence měkkých tkání frontálně nad levým okem, nad pravou os zygomatica a v obou tříslech (obr. 4). U chlapce jsou přítomny také vrozená malformace ušního boltce a malformace levého předloktí. V rodině je pozitivní rodinná anamnéza na přítomnost fibrózních hamartomů u otce a starší sestry pacienta. Při nárůstu rezistencí bylo u chlapce provedeno MR hlavy a následná otevřená biopsie ložiska nad levým okem. Histologické vyšetření s využitím imunohistochemie bylo uzavřeno jako infantilní multifokální myofibromatóza. Byla, podobně jako v předchozím případě, zahájena léčba kombinovanou chemoterapií vinblastin/metotrexát dle doporučeného postupu EpSSG. Bohužel pacient tuto léčbu špatně toleroval a také v krátké době začala nemoc progredovat. Vzorek tumoru byl vyšetřen

Obr. 3. Pacientka č. 1: vrozená malformace palců na dolních končetinách

molekulárně biologickými metodami (fosfoproteomickou analýzou pomocí Human Phospho-RTK Array Kit a celoxomovým sekvenováním nádorové tkáně a buněk periferní krve). Vyšetření prokázalo zvýšenou aktivitu povrchových receptorů na nádorových buňkách (fosforylované formy receptoru PDGFR β), germinální heterozygotní mutaci v genu PDGFR β a také heterozygotní mutaci v genu NBN, který je spojován se špatnou tolerancí cytotoxické terapie. S využitím těchto znalostí byla nasazena kombinovaná léčba redukovanou dávkou vinblastinu a tyrozinkinázovým inhibitorem. Dávky a typ inhibitoru byly upravovány dle tolerance pacienta a odpovědi na léčbu.

Kazuistika 3

Třetí kazuistika popisuje starší sestru předchozího pacienta, u které se v 1. roce objevila solitární rezistence v oblasti levého lokte. Tato rezistence byla kompletně chirurgicky odstraněna s histologickým popisem fibrózního hamartomu. Za další rok se objevila podobná rezistence v tříslu, která byla také odstraněna. Dívka nadále žádné potíže neměla, až v jejích 6 letech si začala stěžovat na bolesti hlavy, které přetrvávaly delší dobu po nepřítomném úderu do hlavy. Vzhledem k již známému onemocnění u jejího mladšího bratra byla provedena MRI hlavy s překvapivým nálezem tumoru v oblasti baze a střední jámy lební vpravo 29 × 24 × 16 mm s metastatickým postižením skeletu

Obr. 4. Pacient č. 2: Rezistence měkkých tkání frontálně vlevo a nad pravou os zygomatica

kalvy (obr. 5). Biopsie potvrdila diagnózu multifokální infantilní myofibromatózy se stejnými charakteristikami jako u mladšího bratra. Dívka je také nositelkou heterozygotní germinální mutace pro PDGFR β i pro NBN gen. S těmito informacemi jsme pro-to již iniciálně zahájili stejnou léčbu, která byla úspěšná i u jejího sourozence. U obou dětí vedlo nasazení této léčby k parciální odpovědi.

Diskuze

Rezistence v měkkých tkáních u dětí mohou mít řadu příčin. V případě, že není znám úrazový

Obr. 5. Pacientka č. 3: Tumor baze a střední jámy lební vpravo

mechanismus vzniku, nebo rezistence přetrvává několik týdnů, nebo dokonce roste, či mění svůj charakter, je nutné nález bez dalšího odkladu došetřit. Vstupním všeobecně dostupným neinvazivním vyšetřením je sonografické vyšetření a při pochybnosti dále magnetická rezonance. Všechny netypické a/nebo podezřelé léze je potřeba histologicky vyšetřit. V případě podezření na nádorový proces je vhodné pacienta odeslat na vyšší pracoviště, a to především z důvodu přístupu k širšímu spektru vyšetřovacích a léčebných metod a časté nutnosti bezprostředního speciálního zpracování vzorků z nádorové tkáně (3). V případě nesprávného zpracování materiálu se může stát, že daný pacient již později nebude moci být kompletně vyšetřen. Všechny tři popisované kazuistiky ukazují, že nové laboratorní metody z oblasti molekulární genetiky mohou být velmi přínosné při stanovení správné diagnózy, nebo při plánování léčby.

Fibrodysplasia ossificans progressiva

Tato diagnostická jednotka je popisována jako vrozené genetické onemocnění způsobené mutací v genu pro activin receptor 1A/activin-like

kináza 2 (ACVR1/ALK2) (4). Nemoc se klinicky projevuje kongenitální malformací palců na dolních končetinách a postupnou progresivní heterotopickou enchondrální osifikací. Začne se projevovat obvykle v 1. dekádě života a vyskytuje se s incidencí 1:2 miliony (5). U postižených dětí se obvykle v návaznosti na nějaké trauma objeví bolestivý otok, který může spontánně vymizet nebo se postupně přetvořit enchondrální osifikací ve zralou kostní tkáň (6). Osifikace postihuje aponeurózy, fascie, vazy a příčné pruhované svaly. Onemocnění se projevuje epizodicky, ale celkové postižení se postupem času zhoršuje, až dojde k úplné imobilizaci pacienta (7). Heterotopická osifikace kopíruje normální embryonální vznik skeletu, tzn. potíže se nejdříve objevují dorzálně, axiálně, kranálně a v proximálních částech těla. Osifikace se obvykle vyhýbá bránici, jazyku a extraokulárním svalům (5). Medián přežití je 40 let a většina pacientů zemře na komplikace spojené s respirační insuficiencí. Vzhledem k tomu, že vzplanutí nemoci může vyvolat trauma, virové infekce, lékařské zákroky (např. očkování, operace atd.), je třeba se k těmto pacientům chovat s extrémní opatrností. Léčba tohoto onemocnění prozatím není známá a dostupná je pouze experimentální léčba v rámci klinické studie.

LITERATURA

1. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. Weltgesundheitsorganisation, International Agency for Research on Cancer, editors. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone; Lyon: IARC Press; 2002: 427. (World Health Organization Classification of tumours).
2. Pizzo PA, Poplack DG, Adamson PC, et al. Principles and practice of pediatric oncology. Wolters Kluwer Health 2015: 1344.
3. Marino-Enriquez A. Advances in the Molecular Analysis of Soft Tissue Tumors and Clinical Implications. Surg Pathol Clin. 2015; 8(3): 525–537.
4. Shore EM, Xu M, Feldman GJ, et al. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibro-

- dysplasia ossificans progressiva. Nat Genet. 2006; 38(5): 525–527.
5. Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: diagnosis, management, and therapeutic horizons. Pediatr Endocrinol Rev PER. 2013; 10(Suppl 2): 437–448.
6. Pignolo RJ, Bedford-Gay C, Liljeström M, et al. The Natural History of Flare-Ups in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP): A Comprehensive Global Assessment: NATURAL HISTORY OF FLARE-UPS IN FOP. J Bone Miner Res. 2016; 31(3): 650–656.
7. Pignolo RJ, Kaplan FS. Clinical staging of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP). Bone 2017 Sep.
8. Cheung YH, Gayden T, Campeau PM, et al. A Recurrent PDGFRB Mutation Causes Familial Infantile Myofibromatosis. Am

Infantilní myofibromatóza

Onemocnění je charakterizováno nebolestivými, volně pohyblivými rezistencemi v měkkých tkáních, nebo méně často v kostech. Léze jsou obvykle velikosti 0,5–7 cm. Mohou se objevovat od novorozeneckého věku po starší pacienty, avšak více výskytů je během prvních dvou let života. V literatuře je popsáno několik případů rodinného výskytu onemocnění (8, 9). Nejčastěji se vyskytuje v podkoží nebo kostech hlavy a krku, méně často na končetinách a trupu (10).

Rozdělení:

- a) solitární myofibrom (nejčastější: > 50 %)
- b) multiložisková myofibromatóza
- c) multiložisková myofibromatóza s postižením viscerálních orgánů (< 15 %)

Typický průběh má rychlou iniciační fázi růstu, následovanou stabilní fází a v řadě případů spontánní regresí léze (11). Kompletní excize je kurativní, avšak onemocnění s viscerálním postižením je prognosticky nepříznivé s přežitím 0–25 % (12). V případě, že není možná radikální resekce, tak je doporučena jen velmi šetrná biopsie, protože při traumatizaci může dojít k dalšímu nárůstu tumoru.

Závěr

Rezistence měkkých tkání, které přetrvávají několik týdnů, je třeba vždy došetřit. Nádory měkkých tkání a také genetická onemocnění jako je FOP jsou velmi vzácné, avšak jejich včasná a správná diagnostika včetně komplexního došetření tkáně na úrovni DNA, RNA nebo proteinů může mít velký vliv na prognózu a kvalitu života nemocného. Takováto vyšetření však obvykle vyžadují speciální zpracování již při odběru vzorku. Při diagnostice a léčbě takto vzácných onemocnění je často nutná mezinárodní spolupráce.

Práce byla podpořena projekty
MUNI/A/1332/2016 (MU), 16-34083A
a 16-33209A (MZ ČR)

J Hum Genet. 2013; 92(6): 996–1000.

9. Martignetti JA, Tian L, Li D, et al. Mutations in PDGFRB Cause Autosomal-Dominant Infantile Myofibromatosis. Am J Hum Genet. 2013; 92(6): 1001–1007.

10. Behar PM, Albritton FD, Muller S, et al. Multicentric infantile myofibromatosis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1998; 45(3): 249–254.

11. Levine E, Fréneaux P, Schleiermacher G, et al. Risk-adapted therapy for infantile myofibromatosis in children. Pediatr Blood Cancer. 2012; 59(1): 115–120.

12. Davies RS, Carty H, Pierro A. Infantile myofibromatosis – a review. Br J Radiol. 1994; 67(799): 619–623.