

Ewingův sarkom – vzácná příčina bolesti kloubů a kostí

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.¹, doc. MUDr. Dagmar Pospíšilová, Ph.D.¹, MUDr. Zbyněk Novák¹,
MUDr. Barbora Ludíková¹, MUDr. Jana Mathonová², prof. RNDr. Mgr. Marie Jarošová, CSc.³,
MUDr. Tomáš Tichý, Ph.D.⁴, MUDr. Kamila Michálková⁵

¹Dětská klinika LF UP a FN v Olomouci

²Kroměřížská nemocnice, Dětské oddělení

³Hemato-onkologická klinika LF UP a FN v Olomouci

⁴Ústav patologie LF UP a FN v Olomouci

⁵Radiologická klinika LF UP a FN v Olomouci

Prezentujeme klinický průběh 15leté pacientky s metastazujícím Ewingovým sarkomem do kostní dřeně. MR vyšetření potvrdilo změny ve dřeni dlouhých kostí a molekulárně genetické analýzy odhalily charakteristickou a specifickou translokaci pro Ewingův sarkom (11;22) (q24;q12) s vytvořením fuzního genu EWSR1.

Klíčová slova: Ewing, sarkom, pediatrie, kostní metastatické šíření, cytogenetická detekce, EWSR1.

Ewing sarcoma – a rare cause of joint and bone pain

Here we present the clinical course of a 15-year-old patient with metastatic Ewing sarcoma to bone marrow. MRI confirmed changes in the marrow of long bones and molecular genetic studies revealed sensitive and specific Ewing sarcoma translocation (11;22) (q24;q12) with creation of fusion gene EWSR1.

Key words: Ewing sarcoma, pediatric, bone metastatic spread, cytogenetics, EWSR1.

Pediatr. praxi 2012; 13(2): 126–129

Úvod

Již od originálního popisu Jamesem Ewingem v roce 1921 Ewingův sarkom (ES) zůstal „záhadnou“ malignitou (1). ES je biologicky agresivní, špatně diferencovaný nádor kostí a měkkých tkání. ES je druhá nejčastější malignita kostí u dětí a adolescentů s incidencí 5/1 000 000 v této věkové skupině. Společně s primitivními neuroektodermálními tumory (PNET) tvoří ES rodinu/skupinu ES/PNET, která byla původně popsána již v roce 1900 jako dvě odlišné klinicko-patologické jednotky (2, 3). Protože mají podobné histologické, imunohistochemické charakteristiky a sdílejí nenáhodné translokace, předpokládá se, že jsou derivovány z buněk stejného původu (mesenchymální kmenová buňka) (4). ES velmi často vychází z dlouhých kostí končetin (zejména ze stehenní kosti, tibie, fibuly a humeru) a kostí pánve. Kostní léze dlouhých kostí postihují zejména jejich diafýzy (6). Pacienti s ES se klinicky projevují plíživě obvykle lokalizovanou bolestí kostí a kloubů s mírným otokem v trvání až několik měsíců. Bolesti jsou zpočátku mírné, postupně jsou intenzivnější až s omezením pohybů a přítomností nočních bolestí. Příznaky, jako je horečka, slabost, pokles hmotnosti, anémie, jsou přítomny při diagnóze

jen asi u 10–20 % pacientů. Přibližně u 80 % pacientů s ES se nemoc klinicky projevuje lokalizovanou bolestí, i když se předpokládá, že subklinická metastatická nemoc je přítomna prakticky u všech. Metastázy při diagnóze jsou přítomny asi u 25 % pacientů, nejčastěji je nacházíme v plicích a kostech. Rozlišujeme některé faktory, které jsou asociovány s klinicky evidentní metastatickou nemocí při diagnóze: vysoká hladina sérové laktátdehydrogenázy, přítomnost horečky, interval mezi začátkem příznaků a diagnózou kratší než 3 měsíce a věk starší než 12 let. Zobrazovací vyšetření má v diagnostickém procesu nezastupitelnou roli. Pro diagnostiku a stážování ES používáme MR a CT vyšetření, méně často PET/CT. Z diferenčně-diagnostického hlediska musíme uvažovat o subakutní osteomyelitidě, eosinofilním granulomu, osteosarkomu, primárním kostním lymfomu, akutní leukémii nebo o metastázách pocházejících z neuroblastomu (2, 3, 6). Protože jedním z predilekčních míst metastazování je kostní dřeň, kostní biopsie s genetickým vyšetřením bývá součástí plánovaného vyšetření. ES/PNET jsou z molekulárně-genetického hlediska charakterizovány nenáhodnými chromozomální translokacemi, kde všechny se týkají genu pro Ewingův sarkom (EWS) lokalizovaném na 22.

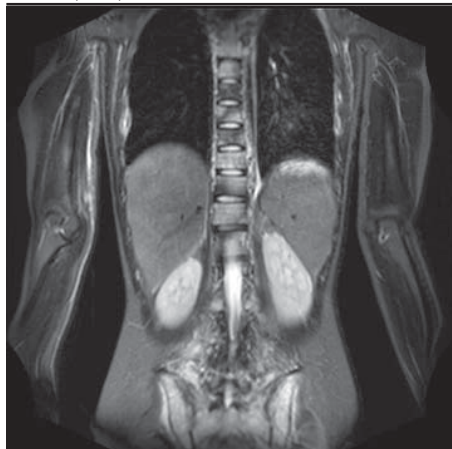
chromozomu. Výsledkem těchto translokací je vznik fuzních genů (*EWS/Ets*) s různou molekulární heterogenitou. Na molekulární úrovni vytváří translokace t (11;22) (q24;q12) fuzní gen *EWSR1/FLI1* (4). Toto zjištění dovoluje objektivně klasifikovat anatomicky odlišné nádory do rodiny Ewingova sarkomu (ESFT – Ewing's sarcoma family tumors).

Popis případu

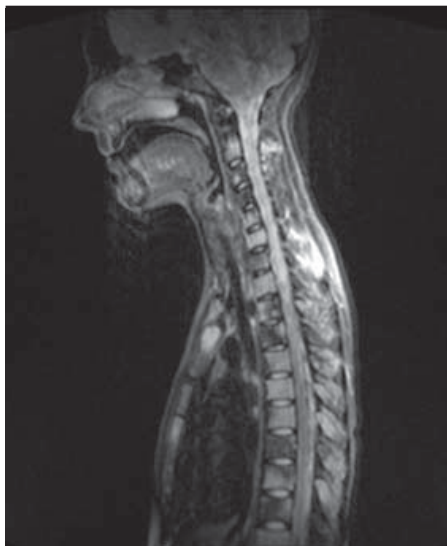
Patnáctiletá dívka vzhledem k onemocnění s bezvýznamnou osobní i rodinnou anamnézou byla přijata na dovyšetření z okresní nemocnice pro únavu, váhový úbytek (–10 kg), bolesti kloubů a kostí, anémii a vysoké zánětlivé parametry. Na prostém snímku kyčlí byly popsány zánětlivé změny v pravém sakroiliakálním skloubení, byla v péči ortopeda a byla léčena antibiotiky, antiflogistiky a analgetiky. Průběh byl doprovázen subfebriliemi s výstupy horeček ojediněle. Protože stav se nelepšil, bolesti přetrvávaly, byla provedena scintigrafie kostí, která infekční ložisko nepotvrdila, obraz budil podezření na hematologickou malignitu (výrazné nehomogenní akumulace radiofarmaka ve skeletu s četnými oblastmi zřetelné zvýšené akumulace – axiální skelet, žebra, dlouhé kosti), a proto byla dívka přeložena na onkohematologické pracoviště.

Při přijetí byla pacientka výrazně bledá, hubená a unavená. V pravém tříse měla mírnou lymfadenopatii (+ 1 cm). Dolní i horní končetiny byly bez otoků, hybnost byla neomezena. Při chůzi nekulhala, na výraznější bolesti si nestěžovala. Při biochemickém vyšetření byla potvrzena přetrvávající aktivita proteinů akutní fáze (CRP 100,7 mg/l, feritin 2313 µg/l, byly mírně zvýšeny sérové aminotransferázy. Likvorologické vyšetření bylo normální. Krevní obraz: hemoglobin 88 g/l, erytrocyty $3,66 \times 10^{12}/l$, leukocyty $9,82 \times 10^9/l$, trombocyty $260 \times 10^9/l$, v rozpočtu byl výrazný posun doleva s přítomností tyčů, metamyelocytů i myelocytů v periferní krvi. Vzhledem k nálezu na provedené scintigrafii kostí bylo doporučeno vyšetření skeletu pomocí MR (obrázky 1–7b). V lopátkách kostí kyčelních oboustranně jsou přítomná četná drobná STIR hypersignální ložiska, ta jsou rovněž v trochanterech a horní části kostí stehenních, dále v metafýze kosti stehenní vpravo. STIR ložiska byla přítomná i v proximální polovině kostí pažních a lopatkách. Výrazně byly postiženy obratle jak C a Th a také L obratle. Obratle C2, C6–7, Th1, 2, 4, 5, 6 a Th8 a 12 byly celé ve STIR sekvenci hypersignální, ostatní C a Th a také L obratle měly skvrnitě hypersignality. Velké ložisko bylo nalezeno v manubriu sternu – délky 27 mm, další ložisko bylo v dolní části sternu. Všechny tyto změny byly v T1 sekvenci hypsignální. Závěr: mnohočetné ložiskové změny v zobrazeném skeletu odpovídají změnám při maligní proliferaci. Postupně jsme v celkové narkóze provedli sérii vyšetření kostní dřeně, ale pouze jednou jsme zachytili 66% populaci blastických elementů s bazofilní cytoplazmou, drobnými vakuolami, četnými holými jádry, fyziologická hemopoéza byla potlačena (obrázek 8). V dalších odběrech již tyto blastické

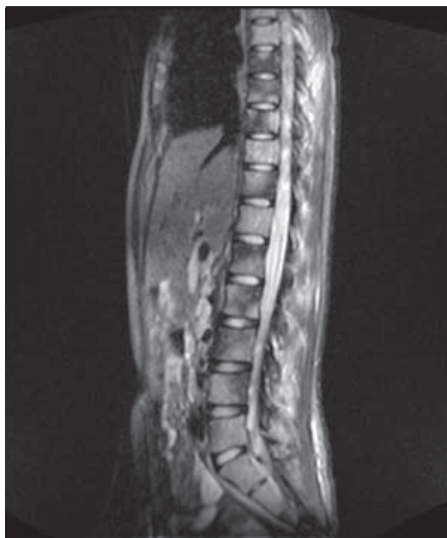
Obrázek 1. MR zobrazení hrudníku v koronárním průmětu, STIR sekvence. Ve skeletu Th páteře jsou četná hypersignální ložiska, hypersignality jsou i v zachycených žebrech oboustranně



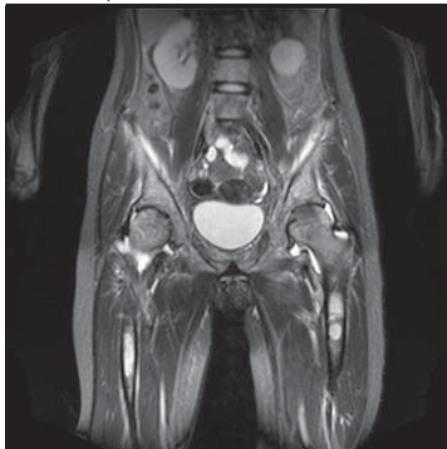
Obrázek 2. MR C-Th páteře, STIR sekvence, sagitální průmět. Hypersignální patologická ložiska v tělech a obloucích četných obratlů C a Th páteře a ve skeletu kosti hrudní



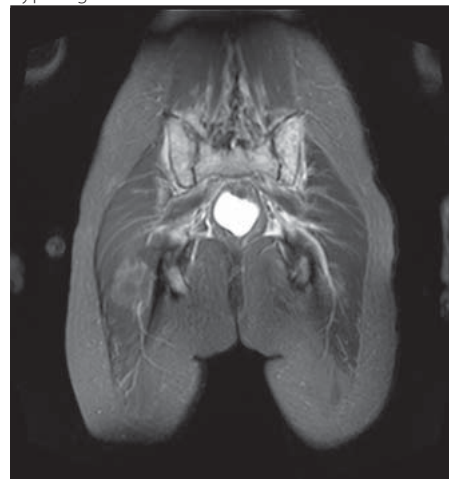
Obrázek 3. MR LS páteře v sagitálním průmětu, STIR sekvence. Hypersignální patologická ložiska v zobrazeném skeletu obratlů



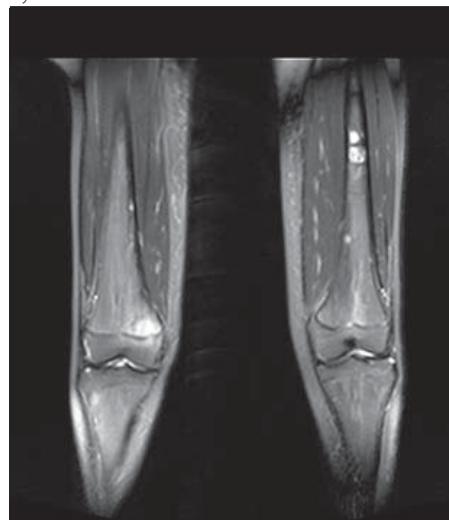
Obrázek 4. MR pánve, STIR sekvence, koronální zobrazení. Patologická hypersignální ložiska jsou přítomná v zachycené části L páteře a kostí kyčelních, výrazné hypersignální změny jsou v horní třetině diafýz kostí stehenních



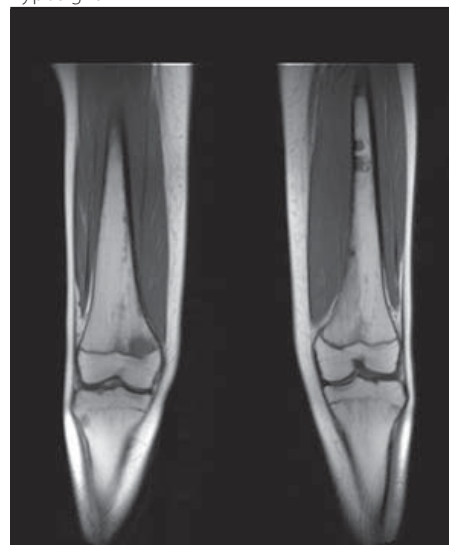
Obrázek 5. Stejná sekvence jako na obr. 3, sken zachycuje kost křížovou a kosti kyčelní s výraznými hypersignálními změnami



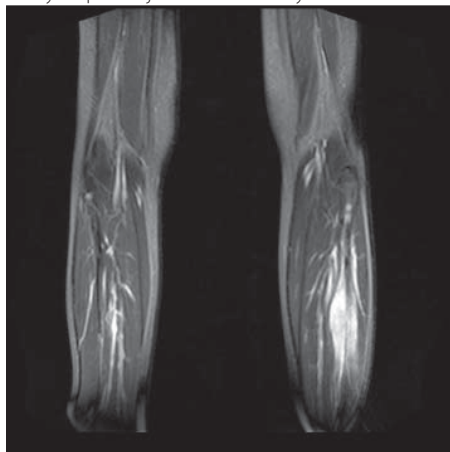
Obrázek 6a. MR stehenních kostí, STIR sekvence koronálně. Ve střední třetině diafýzy levé kosti stehenní jsou přítomná dvě hypersignální ložiska. Vpravo je hypersignality patrná v mediálním kondylu kosti stehenní



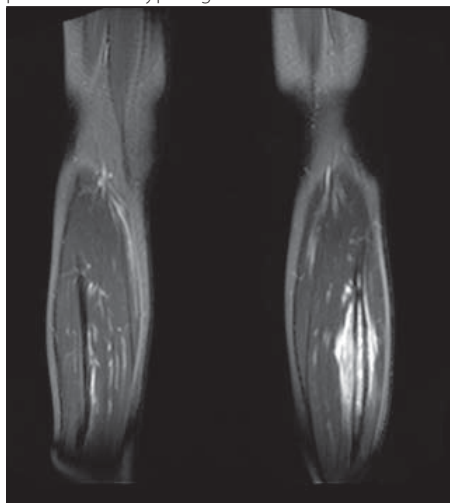
Obrázek 6b. Stejný průmět jako na obrázku 6a zobrazující stehenní kosti v T1 sekvenci, ložiska v kostech stehenních jsou na T1 sekvenci výrazně hypsignální



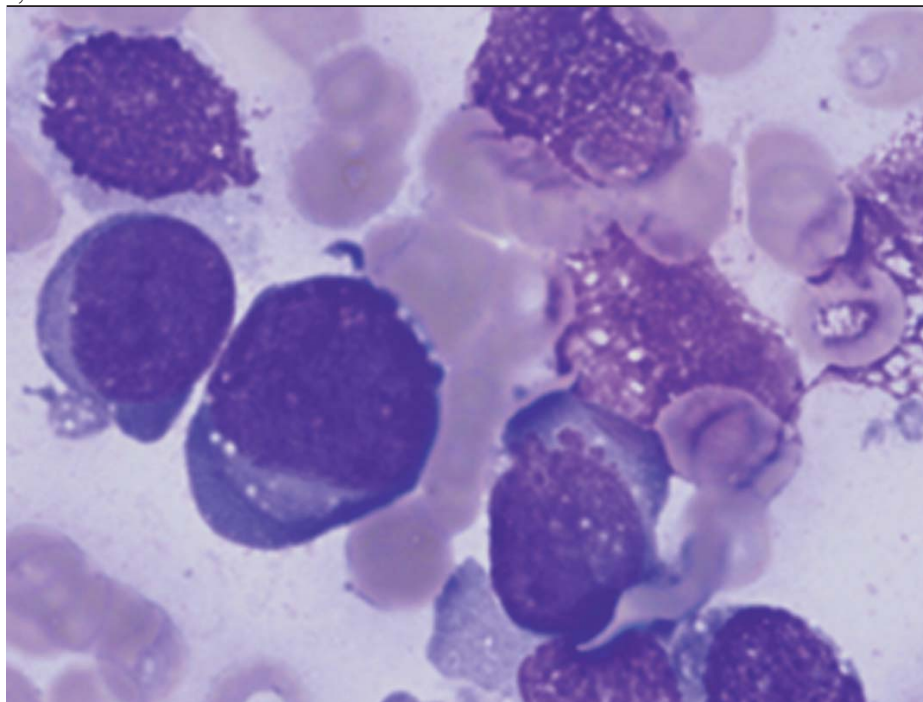
Obrázek 7a. MR kostí bérců, STIR sekvence, koronálně. Hypersignální ložisko v měkkých částech v okolí fibuly odpovídající edému měkkých tkání



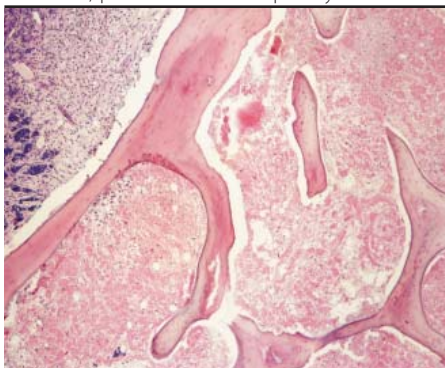
Obrázek 7b. Stejná sekvence jako na obrázku 7a, ale zachycující skelet fibuly, v její diafýze je přítomné protáhlé STIR hypersignální ložisko



Obrázek 8. Vyšetření kostní dřeně: přítomnost blastických elementů s bazofilní cytoplazmou a drobnými vakuolami

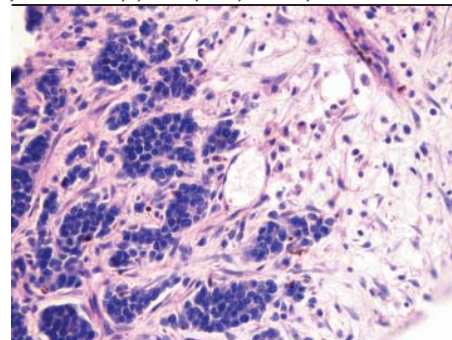


Obrázek 9a. Trepanobiopsické vyšetření: periost, trámce spiongiozní kosti a krvetvorná dřev s rozsáhlou nekrózou, postiženo asi 75 % plochy vzorku



elementy nezastiženy nebo pouze v 7% zastoupení. Imunofenotypickým vyšetřením nebyl potvrzen žádný klon. Na základě těchto výsledků bylo doporučeno trepanobiopsické vyšetření, které nás nasměrovalo k správné diagnóze: periost, trámce spiongiozní kosti a krvetvorná dřev s rozsáhlou nekrózou, postiženo asi 75 % plochy vzorku (obrázek 9a). Zachovány byly menší, relativně samostatné ostrůvky malých nádorových buněk s drobnými nukleony, jednotlivě byly zachyceny mitózy (obrázek 9b). V doplněném vyšetření zjištěna pozitivita CD99, NSE a vimentinu. Závěr: maligní a rozsáhlý nekrotizující dřevový infiltrát, jehož morfolgie a imunoprofil nesvědčil pro hematologickou malignitu, ale podporoval diagnózu Ewingův sarkom/PNET. Tento finální histologický nálezn byl potvrzen nálezem specifické a charakteristické reciproční translokace (11;22) (q24;q12) s vytvořením fuz-

Obrázek 9b. Trepanobiopsické vyšetření. Zachovány byly menší, relativně samostatné ostrůvky malých nádorových buněk s drobnými nukleony, jednotlivě byly zachyceny mitózy



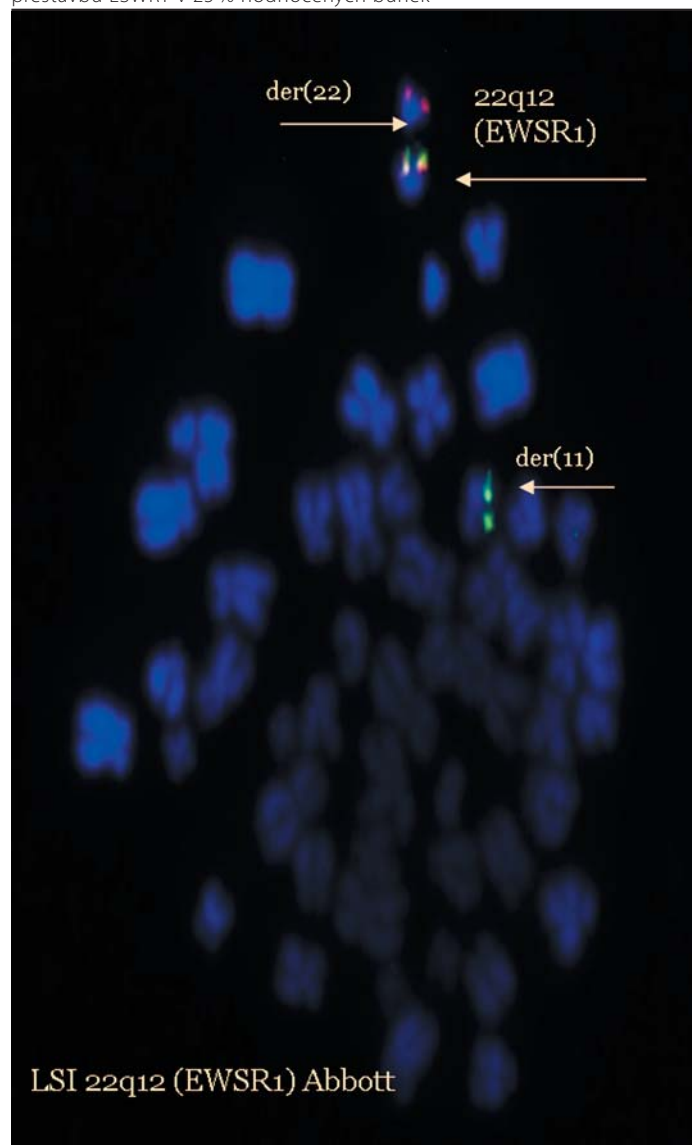
ního genu EWSR1/FLI1: 1.klon: 47,XX, +2,t (11;22) (q? 24,q12), der (16)t (1;16) (q? 12;q? 11) [3] 2. klon: 52,XX, +2,+6,+8,t (11;22) (q? 24,q12), +12,+14,der (16)t (1;16) (q? 12;q? 11), +der (16)t (1;16) (q? 12;q? 11) [2] (obrázky 10a, 10b). Pacientka byla po předchozí domluvě přeložena k léčbě do onkologického centra.

Diskuze

Diagnostika bolestí kloubů a kostí může někdy způsobit značné potíže. Mnohočetné ložiskové změny skeletu nás vedou k diagnostice maligní proliferace, kterou jsme již několikrát pozorovali v iniciálním stadiu akutních leukémií. Z diferenciálně-diagnostického hlediska musíme vždy uvažovat o subakutní osteomyelitidě, eosinofilním granulomu, osteosarkomu, primárním kostním lymfomu, akutní leukémii nebo o metastázách pocházejících z neuroblastomu. Pacienti s ES se klinicky projevují plíživě obvykle lokalizovanou bolestí kostí a kloubů s mírným otokem v trvání až několik měsíců. Bolesti jsou zpočátku mírné, postupně jsou intenzivnější až s omezením pohybů a přítomností nočních bolestí. Příznaky, jako je horečka, slabost, pokles hmotnosti, anémie, jsou přítomny při diagnóze jen asi u 10–20 % pacientů.

Všechny klinické příznaky a laboratorní nálezy u našeho pacienta byly nakonec kompatibilní s diagnózou Ewingova sarkomu. Trvale zvýšená zánětlivá aktivita byla způsobená rozsáhlým až generalizovaným nekrotickým procesem kostní dřeně. Přítomnost nádorové populace v kostní dřevě bez klonální závislosti nás nasměrovala k trepanobiopsickému vyšetření kosti kyčelní, ale i k cytogenetickému vyšetření (karyotypu, FISH, MFISH a LSI) kostní dřeně, které potvrdilo diagnózu Ewingova sarkomu. I když je ES vzácnou příčinou bolestí kloubů a kostí, vzhledem k jeho nejisté prognóze bychom na něj měli vždy zejména při prolongovaném a plíživém průběhu pamatovat.

Obrázek 10a. Cytogenetické vyšetření pomocí LSI 22q12 (EWSR1) prokázalo přestavbu ESWR1 v 25 % hodnocených buněk



Obrázek 10b. Cytogenetické vyšetření 2. klonu pomocí MFISH



Literatura

1. Jedlicka P. Ewing sarcoma, an enigmatic malignancy of like progenitor cell origin, driven by transcription factor oncogenic fusions. *Int J Clin Pathol* 2010; 3(4): 338–347.
2. DeLaney TF, Hornicek FJ, Mankin HJ. Clinical presentation, staging, and prognostic factors of the Ewing sarcoma family of tumors. www.uptodate.com, 2012.
3. DeLaney TF, Hornicek FJ, Lessnick SL, Mankin HJ. Epidemiology, pathology, and molecular genetics of the Ewing sarcoma family of tumors. www.uptodate.com, 2012.
4. Meltzer PS. Is Ewing's sarcoma a stem cell tumor? *Cell Stem Cell* 2007; 1: 13–15.
5. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18(17): 3108–3114.
6. Bhagavathi S, Fu K. Primary bone lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1868–1871.

Článek doručen redakci: 20. 3. 2012

Článek přijat k publikaci: 29. 3. 2012

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.

Dětská klinika LF UP a FN
Puškinova 5, 775 20 Olomouc
vladimir.mihal@fnol.cz



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Práce vznikla za podpory projektu „Inovace povinného studijního předmětu pediatrie a vytvoření multimediálního textu pro praktickou výuku“ reg. č. CZ.1.07/2.2.00/15.0305. Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.