

©Borgis

*Agnieszka Wziątek¹, Aleksandra Chęcińska², Anna Biskupska², Karina Kapczuk³, Katarzyna Wachowiak-Szajdak¹, Jolanta Skalska-Sadowska¹, Jacek Wachowiak¹, Katarzyna Derwich¹

Nietypowy obraz kliniczny *dysgerminoma*. Analiza przypadku

Atypical presentation of dysgerminoma. Case report

¹Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jacek Wachowiak

²Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Opiekun Koła: dr hab. med. Katarzyna Derwich

³Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Witold Kędzia

Słowa kluczowe

dysgerminoma, dzieci, diagnostyka, leczenie

Keywords:

dysgerminoma, children, diagnostics, treatment

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Agnieszka Wziątek
Klinika Onkologii, Hematologii
i Transplantologii Pediatricznej
Szpital Kliniczny im. K. Jonshera
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
tel. +48 (61) 849-14-77, +48 604-147-220
agawziatek@gmail.com

Streszczenie

Dysgerminoma (rozrodczak) jest nowotworem zarodkowym (gerymalnym), rozwijającym się z pierwotnych komórek płciowych. Najczęściej występuje jednostronnie. Początkowo przebiega bezobjawowo. Jest bardzo złośliwym nowotworem, szybko rośnie, nacieka sąsiednie narządy oraz daje przerzuty odległe (węzły chłonne, płuca). Większość pacjentek trafia do lekarza z powodu powiększającego się obwodu brzucha. W artykule przedstawiamy opis 15,5-letniej pacjentki, u której wielkość zmiany przerzutowej *dysgerminoma* w klatce piersiowej znacznie przekraczała zmianę pierwotną, co powodowało manifestację objawów typowych dla guzów śródpiersia. W tym przypadku właściwe rozpoznanie histopatologiczne postawiono w badaniu autopsyjnym. Choroba miała piorunujący przebieg i nietypowe objawy, co przełożyło się na brak skutecznego leczenia i niekorzystny przebieg choroby. Prezentujemy ten przypadek w celu uświadomienia konieczności wykonania podstawowych badań obrazowych w sytuacji braku reakcji na wdrożone leczenie przeciwzapalne. Zwracamy również uwagę, że pomimo dobrego rokowania *dysgerminoma*, w niektórych sytuacjach klinicznych choroba może mieć podstępny początek. Nietypowa manifestacja choroby wymaga szerokiego różnicowania w celu wdrożenia natychmiastowego celowanego leczenia.

S u m m a r y

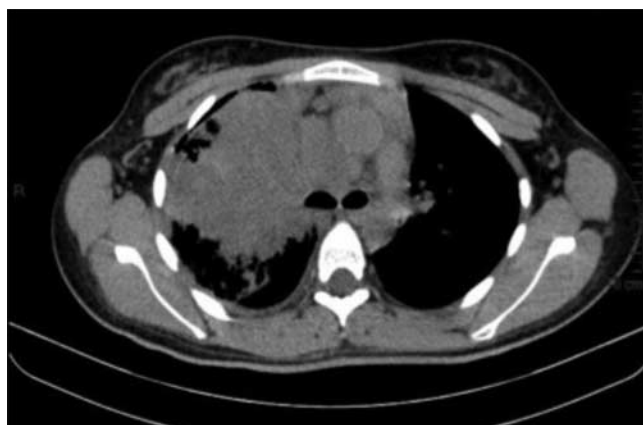
Dysgerminoma is a germ cell tumour usually occurring in the ovary. Mostly it develops without any symptoms at the beginning. It is a very malignant tumour that grows rapidly, infiltrating the adjoining organs and metastasizes to lymph nodes and lungs. Usually, the patients visit the doctor because of a growing size of the abdomen. In this paper we present a case of a 15.5 year old patient, in whom the size of the metastasis in the chest was much bigger than the original ovarian tumour and it has shown symptoms typical for mediastinal tumours. In this case, a proper diagnosis was finally received after post-mortem examination. The disease had been fulminant and had atypical symptoms, which resulted in inefficient treatment and a bad outcome. We present this case in order to make physicians aware of the necessity of performing X-ray chest where there is no response to anti-inflammatory treatment. It needs to be pointed out that although dysgerminoma is a tumor with quite good prognoses, in some cases it can have an indolent course. An atypical manifestation of the disease entails differential diagnoses in order to implement proper treatment.

WSTĘP

Dysgerminoma (rozrodczak) jest najczęstszym złośliwym nowotworem germinalnym (ang. *germ cell tumor* – GCT) jajnika. Szacuje się, że stanowi 2% wszystkich złośliwych nowotworów jajnika (1). Guz ten występuje przede wszystkim u młodych kobiet w wieku 10-30 lat. Najczęściej zlokalizowany jest w jednym jajniku, obustronnie występuje rzadko – w około 10% przypadków. Objawy kliniczne mogą być niespecyficzne, takie jak: ból brzucha, powiększenie obwodu brzucha, nudności i wymioty (2). W badaniach laboratoryjnych często stwierdza się podwyższony poziom: dehydrogenazy mleczanowej (LDH), antygeny nowotworowego CA-125, ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (β -hCG), łożyskowej fosfatazy zasadowej (PALP), swoistej neurołazy enolowej (NSE) oraz alfa-fetoproteiny (AFP) (3). Rokowanie zależy od stopnia zaawansowania klinicznego choroby. Szacuje się, że 5-letnia przeżywalność przy rozpoznaniu w stadium IA wynosi 95%, natomiast w przypadku zajęcia węzłów chłonnych, które dotyczy 28% chorych z tym rozpoznaniem, odpowiednio 82,8% (4). W pracy przedstawiono opis pacjentki z rozpoznaniem *dysgerminoma*, zwracając szczególną uwagę na nietypowy początek, niekorzystny przebieg choroby oraz trudności diagnostyczne.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka 15,5-letnia przyjęta w marcu 2015 roku w stanie ciężkim do Kliniki Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej (KOHITP) z podejrzeniem guza śródpiersia oraz ropnia płuca prawego. W wywiadzie od ponad 4 tygodni kaszel, okresowo gorączka i wymioty. Początkowo w warunkach ambulatoryjnych, w oparciu jedynie o objawy kliniczne, rozpoznano u dziecka infekcję układu oddechowego i zalecono empiryczną antybiotykoterapię, bez wyraźnej poprawy. Kilkakrotnie konsultowana przez lekarzy izby przyjęć z rozpoznaniem zapalenia tchawicy i zapalenia płuc, bez diagnostyki obrazowej klatki piersiowej. Na początku marca z powodu duszności, wymiotów, bólów klatki piersiowej oraz drętwienia ręki prawej przyjęta do szpitala rejonowego, gdzie w wykonanym po raz pierwszy RTG klatki piersiowej stwierdzono masywny naciek zapalny w polu środkowym i dolnym płuca prawego. Założono drenaż do jamy opłucnej. Wykonano badanie KT klatki piersiowej, które wykazało obecność masywnych zagęszczeń niedodmowo-zapalnych w prawym polu płucnym, wśród których nie można było wykluczyć zmian o charakterze guzowatym bądź naciekowym. Uwidoczniono także płyn w prawej jamie opłucnej (warstwa 20 mm) (ryc. 1). Przeprowadzono również badanie bronchofiberoskopowe, w którym stwierdzono lewe drzewo oskrzelowe prawidłowe, prawe drzewo oskrzelowe częściowo zamknięte obrzękiem z naciekiem podśluzówko-



Ryc. 1. Tomografia komputerowa klatki piersiowej – masywne zagęszczenia niedodmowo-zapalne w prawym polu płucnym, wśród których nie można wykluczyć zmian o charakterze guzowatym bądź naciekowym. W prawej jamie opłucnej płyn 20 mm

wym. W oparciu o wykonane badania wysunięto podejrzenie procesu rozrostowego z towarzyszącym ropniem płuca.

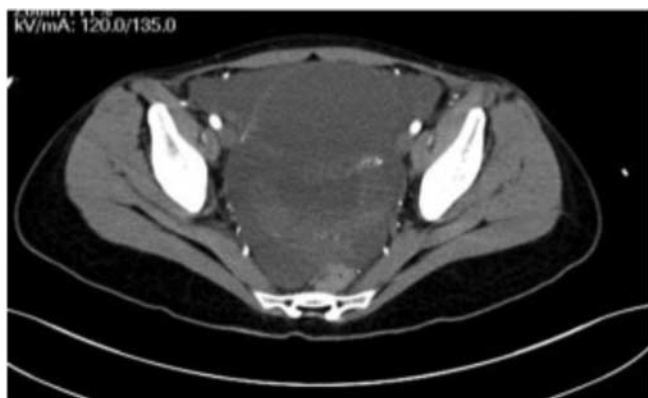
W celu ustalenia rozpoznania nowotworu wykonano dwukrotnie biopsję guza śródpiersia, z której nie uzyskano reprezentatywnego materiału do badania histopatologicznego. Wykonano również trepanobiopsję, która wykluczyła obecność nacieku nowotworowego w szpiku. W badaniach USG (ryc. 2, 3) i KT (ryc. 4) stwierdzono w miednicy mniejszej i jamie brzusznej po prawej stronie zmianę torbielowatą dwukomorową o wymiarach 11 x 7,1 x 8,6 cm oraz po lewej stronie lito-torbielowaty guz jajnika lewego o wymiarach 7,7 x 8,4 x 5,7 cm. Prawidłowej tkanki jajnikowej nie uwidoczniono. W wywiadzie ustalono, że pacjentka miesiączkowała nieregularnie od 2011 roku, z okresowo towarzyszącymi dolegliwościami bólowymi. Na podstawie uwidocznionych zmian obrazowanych wysunięto podejrzenie guza jajnika.



Ryc. 2. Badanie ultrasonograficzne jajnika prawego – zmiana torbielowata dwukomorowa o wymiarach 11 x 7,1 x 8,6 cm. Brak prawidłowej tkanki jajnikowej



Ryc. 3. Badanie ultrasonograficzne jajnika lewego – lito-torbielowaty guz o wymiarach 7,7 x 8,4 x 5,7 cm. Brak prawidłowej tkanki jajnikowej



Ryc. 4. Badanie tomografii komputerowej miednicy mniejszej. Miednica mniejsza całkowicie wypełniona ograniczonymi przestrzeniami płynowymi oraz zmianą lito-torbielowatą. Brak możliwości jednoznacznej oceny jajników i punktu wyjścia zmian torbielowatych

W ramach diagnostyki różnicowej oznaczone zostały markery nowotworowe: AFP, bHCG, CEA (antygen karcinoembrionalny), CA125 oraz VMA (kwas wanilino-migdałowy) i DOPA (dopamina) w dobowej zbiórce moczu (DZM). Z odchyień w badaniach obserwowano podwyższony poziom Ca125 (początkowo 39,1 U/ml, następnie w kontroli 239 U/ml) oraz podwyższone poziomy VMA i DOPA w DZM. Stwierdzono ponadto hiperkalcemię (wapń zjonizowany – 2,71 mmol/L) oraz hipomagnezemię (9,2 mg/l). Z powodu pogarszającego się stanu klinicznego pacjentki i narastania objawów niewydolności wielonarządowej, w oczekiwaniu na wynik badania histopatologicznego biopsji guza śródpiersia, podano dwukrotnie winkrystynę (VCR) w dawce 2 mg/m² w odstępie tygodniowym w celu powstrzymania postępu choroby nowotworowej, nie uzyskując poprawy klinicznej. Dziecko zmarło w obrazie niewydolności krążeniowo-



Ryc. 5. Badanie RTG klatki piersiowej – prawie całkowite zacinienie prawego pola płucnego. Zachowana powietrzość tylko w okolicy szczytu prawego płuca. Obraz odpowiada zagęszczeniom zapalno-niedodmowym, obecności płynu oraz najprawdopodobniej procesowi rozrostowemu



Ryc. 6. Badanie RTG klatki piersiowej – całkowite zacinienie prawego pola płucnego

-oddechowej z powodu progresji guza śródpiersia, bez rozpoznania histopatologicznego w 21. dobie hospitalizacji (ryc. 5, 6). Na podstawie badania postmortalnego rozpoznano *dysgerminoma* obu jajników, z przerzutami do prawego płuca, śródpiersia, opłucnej, osierdza i ściany klatki piersiowej. Rozmiar zmian

przerzutowych znacznie przekraczał wielkość guza pierwotnego.

DYSKUSJA

Złośliwe guzy germinalne stanowią 3-6% wszystkich nowotworów złośliwych i występują głównie u dziewcząt i młodych kobiet (5). Objawy kliniczne guzów germinalnych zależą od lokalizacji i wielkości ogniska pierwotnego, obecności ewentualnych przerzutów oraz stopnia zaawansowania klinicznego choroby. Guzy jajnika, które często osiągają duże rozmiary, powodują powiększenie obwodu brzucha. Mogą również powodować ból jamy brzusznej wynikający z ucisku guza na sąsiednie narządy, takie jak jelita, pęcherz moczowy, żołądek. Najczęściej pierwszymi objawami klinicznymi są: ból, nudności i wymioty. Obraz kliniczny u tych pacjentek może symulować zapalenie wyrostka robaczkowego (5). U naszej pacjentki nie obserwowano powiększenia obwodu brzucha. Jedynym objawem wskazującym na nieprawidłowe funkcjonowanie jajników były nieregularne miesiączki od czasu menarche w 2011 roku, o zmiennym nasileniu, czasem bolesne. U dziewczynki z kolei niezmiennie od kilku tygodni występował suchy kaszel, który doprowadzał do wymiotów. W tym czasie u dziecka obserwowano narastające osłabienie, zmniejszoną tolerancję na wysiłek. W trakcie wielokrotnych konsultacji lekarskich nie wykonano RTG klatki piersiowej. Przy długotrwałym, męczącym kaszlu, bez reakcji na leki przeciwalergiczne i przeciwzapalne oraz z towarzyszącymi objawami ogólnymi jak wymioty, apatia czy spadek wydolności fizycznej, zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej jest badaniem z wyboru, w celu ustalenia przyczyny kaszlu. Należy przypuszczać, że wcześniej przeprowadzona diagnostyka obrazowa u naszej pacjentki pozwoliłaby szybciej rozpoznać guz w klatce piersiowej i być może zapobiegłaby tak niekorzystnemu przebiegowi choroby.

Biorąc pod uwagę lokalizację śródpiersiową guza w diagnostyce różnicowej, brano pod uwagę chłoniaka nieziarniczego, chłoniaka Hodgkina, neuroblastoma, *rhabdomyosarcoma*, a także w dalszej kolejności guz zarodkowy. Przydatne w diagnostyce różnicowej guzów o takiej lokalizacji jest oznaczenie markerów nowotworowych, takich jak: AFP, bHCG, CEA, CA125 oraz VMA i DOPA w DZM. U naszej pacjentki stwierdzono jedynie podwyższone poziomy Ca125. Wynik pierwotnie pozytywny VMA i DOPA w DZM uznano za fałszywie dodatni spowodowany niewłaściwą dietą poprzedzającą badanie.

W ramach diagnostyki i określenia stadium zaawansowania nowotworu wykonano również badania obrazowe, takie jak: MRI głowy, USG i TK jamy brzusznej i miednicy, które uwidoczniły dodatkowo zmiany w obrębie jajników. Najważniejsze z punktu

widzenia ustalenia rozpoznania guza litego jest jego badanie immunohistochemiczne (6, 7). U pacjentki podjęto decyzję o biopsji zmiany w śródpiersiu, jako zmiany dominującej. Dwukrotne biopsje guza śródpiersia, w tym druga otwarta, okazały się ostatecznie niediagnostyczne. Zaleca się pobranie materiału do badania histopatologicznego z pierwotnej masy guza, a przypadku naszej pacjentki okazało się, że materiał pobierany był z guza przerzutowego. Decyzja chirurga wynikała z dostępności i wielkości ogniska w śródpiersiu, które znacznie przekraczało wymiary guza w jajniku, co wskazywało na duże prawdopodobieństwo jego pierwotnego charakteru, a także faktu, że właściwie jedyne objawy kliniczne, które manifestowała pacjentka wynikały z lokalizacji śródpiersiowej. Zgodnie z danymi literaturowymi jedynie 3-6% pacjentów z guzem germinalnym manifestuje pierwsze objawy kliniczne niekoniecznie związane z ogniskiem pierwotnym choroby (8).

Po zabiegu biopsji guza, z powodu pogarszającego się stanu ogólnego dziecka włączono steroidy, a w kolejnych dniach przy braku poprawy dodatkowo VCR. Postępowanie takie, jest dopuszczalne w sytuacji zagrożenia życia oraz braku technicznych możliwości przeprowadzenia zabiegu operacyjnego, jest stosowane w większości protokołów leczniczych w onkologii dziecięcej i daje możliwość powstrzymania wzrostu nowotworowego do czasu otrzymania wyniku histopatologicznego i wdrożenia leczenia celowanego (9). Gdy w trakcie konsultacji ginekologicznej wysunięto podejrzenie, że zmiany obserwowane w jajnikach mają charakter nowotworowy, podjęto decyzję o przeprowadzeniu laparotomii zwiadowczej, ale kolejne pogorszenie stanu ogólnego pacjentki uniemożliwiło jej wykonanie. Dziecko zmarło w obrazie niewydolności oddechowo-kръżeniowej bez rozpoznania histopatologicznego.

Wczesna diagnostyka obrazowa, oznaczenie markerów nowotworowych w przypadku guzów litych, a przede wszystkim rozpoznanie histopatologiczne pozwalają na wdrożenie odpowiedniego leczenia przeciwnowotworowego, które zwiększa szanse pacjenta na wyleczenie. Należy dążyć za wszelką cenę do pobrania miarodajnego wycinka, kierując się zasadami aseptyki onkologicznej, a pomocne w tym może być badanie śródoperacyjne.

WNIOSKI

Mimo dobrego rokowania w *dysgerminoma*, w niektórych sytuacjach klinicznych choroba może mieć podstępny początek i niekorzystny przebieg. Nietypowa manifestacja kliniczna choroby wymaga przeprowadzenia szerokiej diagnostyki różnicowej z uwzględnieniem badania histopatologicznego materiału pobranego z ewentualnie różnych zajętych narządów, aby umożliwić jak najszybsze wdrożenie leczenia celowanego.

PIŚMIENNICTWO

1. Tatekawa Y, Kemmotsu H, Mouri T et al.: A case of pediatric ovarian dysgerminoma associated with high serum levels and positive immunohistochemical staining of neuron-specific enolase. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 1437-1439.
2. Lazebnik N, Balog A, Bennett S et al.: Ovarian dysgerminoma: a challenging clinical and sonographic diagnosis. *J Ultrasound Med* 2009 Oct; 28(10): 1409-1415.
3. Cecchetto G: Gonadal germ cell tumors in children and adolescents. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2014 Oct; 19(4): 189-194.
4. Hyseni N, Llullaku S, Jashari H et al.: Advanced ovarian dysgerminoma infiltrating both ovaries and uterus in a 7-year-old girl. *Case Rep Oncol Med* 2014; 2014: 910852.
5. Kamal NM, Khan U, Mirza S et al.: Ovarian dysgerminoma with normal serum tumour markers presenting in a child with precocious puberty. *J Cancer Res Ther* 2015 Jul-Sep; 11(3): 661.
6. Guerriero S, Testa AC, Timmerman D et al.: Imaging of gynecological disease (6): clinical and ultrasound characteristics of ovarian dysgerminoma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011 May; 37(5): 596-602.
7. Rescorla FJ: Pediatric germ cell tumours. *Semin Pediatr Surg* 2012; 21: 51-60.
8. Capito C, Arnaud A, Hameury F et al.: Dysgerminoma and gonadal dysgenesis: The need for a new diagnosis tree for suspected ovarian tumours. *J Pediatr Urol* 2011; 7: 367-372.
9. Kowalczyk JR: Wprowadzenie do onkologii i hematologii dziecięcej. CMKP, Warszawa 2011: 92-93.

otrzymano/received: 06.10.2016
zaakceptowano/accepted: 27.10.2016