

Poremećaji ciklusa ureje
– kako spriječiti teške posljedice kasnog prepoznavanja

Urea cycle disorders – how to prevent severe consequences of late diagnosis

Poštovani gospodine uredniče!

Poremećaji ciklusa ureje lječive su nasljedne metaboličke bolesti koje se, nažalost, općenito pa tako i u našoj sredini, prerijetko i prekasno prepoznaju. Povod ovom pismu je želja da se, iznoseći osnove o poremećajima ciklusa ureje zajedno s porukama što bi trebalo raditi, stanje promijeni nabolje.

Ciklus ureje služi uklanjanju viška dušika iz tijela. Za funkcioniranje ciklusa potrebna je normalna aktivnost pet enzima unutar ciklusa – karbamilfosfat sintetaze, ornitin transkarbamilaze, argininosukcinat sintetaze, argininosukcinat liaze i arginaze te enzima N-acetilglutamat sintetaze. U ciklusu ureje amonijak, nastao iz aminokiselina, ugrađuje se na početku ciklusa u karbamilfosfat, a na kraju ciklusa stvara se ureja (slika 1. u referenciji 1; slobodno dostupnoj na internetu). Sekundarno, ciklus ureje s posljedičnom hiperamonijemijom može biti poremećen u brojnim drugim nasljednim metaboličkim bolestima. Zajednička incidencija poremećaja ciklusa ureje procjenjuje se na 1:8000 do 1:44.000. Nasljeđuju se autosomno recesivno osim manjka ornitin transkarbamilaze koji je X-vezana bolest. Oko 15% nositeljica mutacija gena za ornitin transkarbamilazu ima simptome.¹

Patogeneza

Nedovoljna funkcija enzima ciklusa ureje ima za posljedicu porast amonijaka. Amonijak je potencijalno vrlo toksičan za mozak; znatnija hiperamonijemija izaziva u poremećajima ciklusa ureje porast koncentracije glutamina, edem astrocita i općenito edem mozga. Druga važna posljedica poremećenog ciklusa ureje jest nedovoljna sinteza arginina, što je uzrok brojnih simptoma i znakova poremećaja ciklusa ureje.

Iako klinička slika ovisi o enzimskom poremećaju i o njegovoj rezidualnoj aktivnosti, neki bi klinički obrasci trebali biti prepoznati.^{2,3} Potpuni manjak aktivnosti enzima iz ciklusa ureje najčešće se očituje već u prvim danima života. Klinički je tijekom brzo progresivan i redovito neobjašnjiv najčešćim razlozima za životnu ugroženost novorođenčeta. Djetetu se obično nakon kratkog razdoblja kad se ponašalo neupadljivo stanje počinje pogoršavati. Isprva su znakovi bolesti nespecifični – dijete počinje slabije sisati, bude razdražljivo ili se teže budi. Na to se nadovezuju intolerancija hrane, poremećaji mišićnog tonusa i poremećaji svijesti koji nerijetko brzo napreduju sve do kome uz pojavu različitih neuroloških simptoma. Vrlo često razvija se zatajenje jetre i drugih organa. Smrtnost je u novorođenačkom obliku bolesti visoka. Nađu u oporavak pruža samo brzo specifično liječenje temeljeno na brzo postavljenoj dijagnozi. Katkad je opisani tijekom bolesti protrahiran.

Drugi oblik bolesti su *povremene metaboličke krize* izazvane većim unosom bjelančevina, gladovanjem, interkurentnim infekcijama i drugim stresnim stanjima i mogu se

pojaviti tek u odrasloj dobi kad ih mogu provocirati i trudnoća ili porodaj. U metaboličkim krizama dominiraju neurološki (poremećaji svijesti, glavobolja, smetnje ravnoteže, kadikad epizode nalik moždanom udaru) i psihijatrijski simptomi (konfuznost, agitiranost, drugi poremećaji ponašanja) obično udruženi sa slabijim podnošenjem hrane. Česti su i znakovi bolesti jetre, sve do insuficijencije.

U nekih bolesnika nema metaboličkih kriza, ali kronična, ne i izrazita hiperamonijemija s vremenom dovodi do psihomotoričkog zaostajanja, odnosno mentalnih teškoća.

Manjak arginaze jedini ima obično drugačiju kliničku sliku – spastičnu diplegiju ili kvadriplegiju, tremor i ekstrapiramidne simptome, a hiperamonijemije često nema.

Dijagnostički pristup

Faza 1 – prepoznavanje hiperamonijemije. Svi znakovi hiperamonijemije (bilo koji nejasni neurološki ili psihijatrijski simptomi ili intolerancija hrane ili znakovi zatajenja jetre) moraju biti indikacija za hitno mjerenje koncentracije amonijaka u plazmi. To bi moralo biti moguće u svako doba, gdje god se pruža hitna medicinska pomoć, a u najmanju ruku na razini županijskih bolnica. Važno je da krv za mjerenje amonijaka bude odmah stavljena na led i da se mjerenje obavi unutar 20-ak minuta od uzorkovanja. Inače nalaz može biti lažno povišen. S druge strane, pogreška je s mogućim fatalnim posljedicama nevjerica u izmjerene visoke koncentracije amonijaka i odgađanje početka liječenja (primjerice odluka da se najprije mjerenje amonijaka ponovi nakon nekoliko sati ili sutradan) ako se klinička slika može objasniti bolestima s hiperamonijemijom. U suzbijanju hiperamonijemije i sprečavanju posljedica poremećaja ciklusa ureje vrijeme je od ključnog značenja. Što hiperamonijemija dulje traje i što su koncentracije više, vjerojatnost trajnih posljedica je veća. Normalne koncentracije amonijaka u novorođenčeta su do oko 100 $\mu\text{mol/L}$, a kasnije do 50 $\mu\text{mol/L}$. Blaže povišene koncentracije najčešće nisu rezultat nasljednih metaboličkih bolesti, ali ih ne isključuju. Ako se ne radi o zatajenju jetre iz drugih razloga, koncentracije više od 200 $\mu\text{mol/L}$ u novorođenčadi i više od 100 $\mu\text{mol/L}$ u starije djece i odraslih upućuju na nasljednu metaboličku bolest.^{1,3}

Faza 2 – otkrivanje uzroka hiperamonijemije. Čim se ustanovi hiperamonijemija, istodobno s početkom liječenja treba započeti i pretrage za što brže otkrivanje uzroka. Za djecu je najbolje bez odgađanja kontaktirati Referentni centar za metaboličke bolesti djece u Klinici za pedijatriju Kliničkoga bolničkog centra (KBC) Zagreb i u suradnji s njim treba odlučiti o hitnim pretragama u Kliničkoj jedinici za nasljedne metaboličke bolesti Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb. Što prije, načelno unutar 12 do 24 sata, bez obzira na to je li radni dan, treba izmjeriti koncentraciju aminokiselina u plazmi, ukupni i

slobodni karnitin, analizirati organske kiseline u urinu (uključuje mjerenje orotske kiseline) i profil acilkarnitina iz plazme ili suhe kapi krvi. Za ovakve situacije svaka sredina treba biti pripremljena, tj. znati s kim se konzultirati i kako najbrže poslati uzorke. Navedenim analizama u većine bolesnika može se postaviti dijagnoza nekog od poremećaja ciklusa ureje. U preostalih se to učini mjerenjem aktivnosti enzima i/ili analizom gena.^{1,3}

Rutinske pretrage koje uz to treba napraviti služe praćenju bolesnika, ali mogu usmjeriti i na pojedine uzroke hiperamoniemije. Među njima su iz krvi glukoza, acidobazni status, kompletna krvna slika, elektroliti, aminotransferaze, bilirubin, ureja, kreatinin, kreatin kinaza, koagulogram, laktat te pregled urina.

Liječenje metaboličke krize praćene hiperamoniemijom zbog poremećaja ciklusa ureje (ali i drugih uzroka) započinje trenutačnim prekidom unosa bjelančevina i dvosatnom infuzijom dovoljnih količina glukoze kako bi se zaustavio katabolizam. U tom razdoblju parenteralno se daju i arginin-hidroklorid radi nadoknade manjka arginina i natrijev benzoat i/ili natrijev fenilbutirat – lijekovi koji vežu neke aminokiseline iz kojih nastaje amonijak. Preduvjet za ovu terapiju jest da je bar klinički bolnički centri imaju trajno spremnu. Unos elektrolita i tekućine treba pažljivo prilagoditi stanju bolesnika i laboratorijskim nalazima, osobito misleći na edem mozga koji je česta posljedica hiperamoniemije. Slične mjere treba provoditi i nakon početne dvosatne infuzije sve dok se kriza ne suzbije, pri čemu treba voditi brigu o mnogim čimbenicima koji prelaze zadane okvire ovog teksta. Dobro je ako se bar dio terapije (osobito željeni unos kalorija) može primijeniti peroralno. Ako su koncentracije amonijaka prije početka liječenja u djece više od 400 μmol/L (u odraslih je ta granica niža) ili se ne oče-

kuje da će vrlo brzo pasti znatno ispod tih vrijednosti, preporučuju se metode izvantjelesne detoksikacije, najbolje hemodijafiltracija. *Dugoročno liječenje* uključuje ograničen unos proteina, dovoljan unos kalorija da se izbjegne katabolizam, nadoknadu arginina ili citrulina, prema potrebi zamjenu dijela prirodnih proteina esencijalnim aminokiselinama, natrijev benzoat i/ili fenilbutirat. Kod najtežih oblika bolesti dolazi u obzir transplantacija jetre. Karbamilglutamat koristan je pri nedostatku N-acetilglutamat sintetaze.^{1,3}

Prognoza poremećaja ciklusa ureje dijelom ovisi o obliku bolesti, ali jako i o kvaliteti, organiziranosti i pripremljenosti zdravstvene zaštite pa je završna poruka da mislimo na hiperamoniemiju i da, kad je otkrijemo, radimo brzo, pripremljeno i precizno kako bismo spriječili teške posljedice poremećaja ciklusa ureje i drugih bolesti udruženih s hiperamoniemijom.

Prof. dr. sc. Ivo Barić, dr. med.

Zavod za bolesti metabolizma,
Referentni centar za medicinsku genetiku
i metaboličke bolesti djece Ministarstva zdravlja
Republike Hrvatske, Klinika za pedijatriju
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,
KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb,
e-mail: ibaric@kbc-zagreb.hr

LITERATURA

1. Häberle J, Boddaert N, Burlina A i sur. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:32.
2. Kölker S, Cazorla AG, Valayannopoulos V i sur. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inher Metab Dis*. 2015 Apr 15. [Epub ahead of print]
3. Blau N, Duran M, Gibson M, Dionisi-Vici C, ur. Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases. Berlin: Springer-Verlag; 2014.

Tumori medijastinuma

Mediastinal tumors

Poštovani gospodine uredniče!

Tumori sredoprsja (medijastinuma) vrlo su heterogena grupa primarnih i metastatskih tumora. Većina tumora medijastinuma otkrije se na radiografiji pluća i srca, ali za precizniji prikaz nužne su dopunske slikovne metode. Često ih je vrlo teško dijagnosticirati i zahtijevaju multidisciplinarni pristup i u dijagnostici i u liječenju. Sa svrhom interdisciplinarnog izučavanja tumora medijastinuma u Zagrebu je 7. i 8. 11. 2014. g. u prostorijama društva Toraks održan tečaj trajne medicinske edukacije: Tumori medijastinuma – novosti u dijagnostici i liječenju, a voditelj tečaja bila je prof. dr. sc. Suzana Kukulj. Predavači su bili vodeći stručnjaci koji se bave dijagnostikom i liječenjem bolesti medijastinuma, a tečaj je bio namijenjen liječnicima obiteljske medicine, specijalistima internistima, pulmolozima, onkolozima, pedijatrija i kirurzima. U ovom osvrtnu, čiji su autori predavači na tečaju, ukratko su iznesene glavne teme ovog tečaja, bazirane na predavanjima koja su održana tijekom tečaja.

Sredoprsje ili medijastinum prostor je smješten centralno unutar prsnog koša i u uskom kontaktu s ostalim strukturama i organima torakalne šupljine. Anatomske granice s lateralne strane čine visceralna pleura pluća, s prednje strane prsna kost, sa stražnje strane torakalna kralježnica, bazu prostora zatvara dijafragma, dok gornju granicu čini gornja torakalna apertura, zamišljena linija između gornjeg ruba sternuma i prvoga torakalnog kralješka. Radi kategorizacije bolesti i stanja koja mogu zahvatiti medijastinum on je podijeljen na tri zamišljena odjeljka: prednji, srednji i stražnji. Prednji je odjeljak prostor koji s njegove prednje strane zatvara prsna kost, dok mu stražnju stijenku čini perikard. Ispunjavaju ga timus, limfni čvorovi, vezivno i masno tkivo. Srednji medijastinum definiran je kao prostor koji sadržava: srce, uzlaznu aortu, plućne arterije, veliku šuplju venu, bifurkaciju traheje, dva glavna bronha i limfne čvorove. Stražnji odjeljak odvojen je od srednjega s prednje strane perikardom, dok ga straga zatvaraju torakalna kralježnica i

rebra. U sadržaj stražnjeg medijastinuma spadaju torakalni dio silazne aorte, vena azigos, jednjak, živac vagus, gangliji autonomnoga živčanog sustava, torakalni duktus, limfni čvorovi i masno tkivo.¹

Primarni tumori medijastinuma heterogena su grupa neoplastičkih, kongenitalnih i upalnih bolesti. Predavanja tečaja bila su usmjerena na neoplastičke bolesti, njihovu prezentaciju i postavljanje dijagnoze. S obzirom na to da većina medijastinalnih tumora ne uzrokuje simptome, otkrivanje medijastinalnih tumora najčešće je slučajan nalaz rendgenograma srca i pluća u sklopu preoperativne obrade ili sistematskog pregleda. Simptomi su prisutni u samo trećine bolesnika i nastaju zbog lokalnog pritiska ili invazije u okolne medijastinalne strukture. Najčešće manifestacije lokalne invazivnosti jesu: suhi nadražajni kašalj koji ne prolazi na terapiju antitusivima i antibioticima, a nastaje zbog pritiska na respiratorne strukture, kontinuirana nelagoda i pritisak u prsima neovisan o položaju tijela i respiratornim kretnjama. Otežano disanje najčešće je neovisno o naporu bolesnika i položaju tijela, što ga razlikuje od tegoba srčane etiologije, a uzrokovano je pritiskom na respiratorne strukture traheje i glavnih bronha, dok je rjeđe uzrokovano srčanim izljevom ili tamponadom. Prilikom pregleda i auskultacije respiratornog trakta stridorozno disanje znak je prisutnosti endoluminalne tvorbe ili vanjske kompresije na velike dišne putove i ne smije se pomiješati s egzacerbacijom astme ili kronične opstruktivne plućne bolesti. Manje iskašljavanje sukruvice ili zgrušane krvi (hemoptize) najčešće je posljedica krvarenja iz gornjih i donjih dišnih putova prilikom upale i dugotrajnog kašlja, ali može biti prvi znak tumorskog procesa, dok veća krvarenja (hemoptoe) pobuđuju sumnju na tumorski proces i zahtijevaju hitnu hospitalizaciju i endoskopsku intervenciju. Disfagija je uzrokovana ekstramuralnom kompresijom tumora srednjeg ili stražnjeg medijastinuma i može se manifestirati simptomima od otežanoga gutanja krute hrane do potpune opstrukcije i regurgitacije tekućeg sadržaja. Otok mekih tkiva i vrata praćen nabrekli vratnim venama znak je razvoja sindroma gornje šuplje vene koji nastaje zbog lokalnog pritiska na venski sustav. Zahaćenost simpatičkog pleksusa dovest će do razvoja mioze, ptoze i enoftalmusa, tj. Hornerova sindroma, dok će zahaćenost nervusa recurrensa uzrokovati promuklost. Kod bolesnika s limfomom mogu biti prisutni i opći simptomi povišene tjelesne temperature, najčešće u podnevnim satima, noćno znojenje i gubitak težine. Paraneoplastički sindrom miastenije gravis i hipoalbuminemije karakterističan je za bolesnike oboljele od timoma. Pri pregledu bolesnika posebnu pozornost treba usmjeriti na status limfnih čvorova supraklavikularne, aksilarne i cervikalne regije, koji su najčešće sjelo metastatskih promjena i lako dostupan izvor tkiva za biopsiju. Pregled skrotuma obavezan je kod sumnje na tumor zametnih stanica medijastinuma.

Dijagnostičke pretrage: pregledni i profilni radiogram srca i pluća najčešća je inicijalna dijagnostička pretraga kojom se verificira medijastinalna masa kao slučajan nalaz ili ciljano kod bolesnika koji pokazuju jedan od prethodno navedenih simptoma. Aktom gutanja prilikom snimanja rendgenograma prikazujemo odnos medijastinalnih struktura naspram stijenke jednjaka i procjenjujemo stupanj opstrukcije prolaska tekućeg sadržaja. Najčešći radiološki lažno negativan nalaz povećanog medijastinuma jest superpozicija stijenke uzlazne i silazne aorte te plućnih arterija. Višeslojna kompjutorizirana tomografija (MSCT) prsnog koša s kontrastom ili bez njega sljedeća je pretraga u dijagnostičkom algoritmu pri procjeni medijastinalne mase.²

MSCT daje uvid u veličinu tumora, njegov odnos s okolnim strukturama, karakteristiku tkiva i prisutnost tekućeg sadržaja, masti i kalcifikacija. Limfni čvorovi medijastinuma dio su imunskog sustava organizma zbog čega su često povećani u upalnim i tumorskim zbivanjima u medijastinumu i plućima. Njihov je prikaz bitan radi procjene proširenosti tumorskog procesa te se smatraju povećanima kada im je kraći promjer veći od 10 mm. Ako MSCT ne može dati pouzdane podatke o odnosu između zdravog i tumorskog tkiva i lokalnoj invazivnosti, bitne za procjenu operabilnosti, magnetska rezonancija (MR) s kontrastom jest pretraga izbora. Prava prednost MR-a jest u procjeni tumorskih procesa stražnjeg medijastinuma i njihova odnosa sa spinalnim kanalom.² Pozitronska emisijska tomografija (PET/CT) metoda je s pomoću koje se prikazuju pojačana metabolička aktivnost i funkcionalno stanje tkiva. PET/CT danas zauzima bitno mjesto u procjeni proširenosti tumorskog procesa i odluci o terapijskom pristupu.^{3,4} Rijetko kada su uzrok medijastinalne mase feokromocitom i paragangliom koji se mogu dokazati scintigrafijom meta-jod benzil guanidinom.⁵ Osim uobičajenih laboratorijskih pretraga koje obuhvaćaju kompletnu krvnu sliku, sedimentaciju eritrocita, biokemijske pretrage i koagulacijske faktore, bitni su i tumorski markeri: alfa-fetoprotein (α -FP) i β -humani korionski gonadotropin (β -hCG) čije će značenje biti opisano kasnije u tekstu kod pojedine skupine tumora. Antiacetilkolinska protutijela upućuju na postojanje paraneoplastičkog procesa miastenije gravis i određuju se pri sumnji na timom.⁶

Sve do sada navedene pretrage upućuju na specifičnu etiologiju medijastinalne mase, a tip tumora medijastinuma dokazuje se analizom uzorka tkiva dobivenog citološkom punkcijom ili biopsijom, uz dodatne imunološke i genetičke analize. Uzorak tkiva može se pribaviti s lakše dostupnih regija kao što su supraklavikularni, cervikalni i aksilarni limfni čvorovi. Ipak, uzorak tkiva kod većine oboljelih nije lako dostupan punkciji ili biopsiji zbog čega je često potrebno odabrati jednu od agresivnijih metoda. Aspiracija iglom vođena endobronhalnim ultrazvukom (EBUS) ili transezofagealnim ultrazvukom (EUS) metoda je izbora uzimanja uzorka tkiva najčešće iz medijastinalnih limfnih čvorova koji su teško dostupni biopsiji.⁷ Prednost je ovih metoda što se mogu izvoditi ambulantno, bez opće anestezije bolesnika uz minimalan broj komplikacija.

Tvorbe prednjeg medijastinuma vrlo su često dostupne transtorakalnoj biopsiji pod kontrolom ultrazvuka (UZ) i CT-a.⁸ Često prva prezentacija tumora jest pleuralni ili perikardijalni izljev zbog čega je punkcija izljeva pod kontrolom UZ-a još i sada jedna od najčešće izvođenih pretraga u pulmologiji. Biokemijska analiza daje odgovor o tipu izljeva: transudatu ili eksudatu.⁹ Prisutnost malignih stanica u citološkoj analizi izljeva znak je uznapredovale bolesti i često loše prognoze. Gore navedenim pretragama možemo dijagnozu postaviti ambulantno, bez većeg rizika od komplikacija za bolesnika. Zbog specifične lokacije vrlo često uzorak tkiva nije moguće dobiti prije navedenih pretraga te su potrebne invazivnije: medijastinoskopija, koja je indicirana kod masa lociranih ispod sternuma, cervikalna medijastinoskopija za mase u srednjem medijastinumu i torakokirurški zahvat potpomognut videom (VATS) kojim je moguće pristupiti bilo kojem dijelu medijastinuma.¹⁰ Kada se minimalno invazivnim zahvatima ne uspije dobiti uzorak tkiva, može se pristupiti klasičnim metodama torakotomije i sternotomije kojima se može učiniti i terapijska resekcija cijelog primarnog procesa.¹¹

Tumori prednjeg medijastinuma

Podjela tumora prednjeg medijastinuma zasnovana je na tipizaciji tkiva (tablica 1.).

Timomi su tumori timusa nepoznate etiologije, podrijetlom od zametnih endodermalnih stanica, koji čine jednu od najrjeđih skupina tumora na svijetu s incidencijom 1 – 5/ milijun ljudi.¹² Ipak, timomi čine 20 – 25% tumora medijastinuma i s udjelom od 50% najčešći su tumori prednjeg medijastinuma. Većina oboljelih u dobi je od 40 do 70 godina asimptomatska, dok samo trećina ima nespecifične tegobe povezane s lokalnom agresivnošću, poput boli u prsima, kašlja i zaduhe. Samo manji broj bolesnika prezentira se jednim od paraneoplastičkih sindroma (tablica 2.).⁶ Prema nekim studijama čak se u do polovice bolesnika u jednom trenutku razvije jedan od tri najčešća paraneoplastička sin-

Tablica 1. *Tumori prednjeg medijastinuma*
Table 1. *Anterior mediastinum tumors*

Timus
– Timom
– Cista
– Hiperplazija
– Karcinom
Limfom
Tumori zametnih stanica
– Teratom/dermoidna cista
– Seminom
– Embrionalni karcinom
– tumor žumanjčane vreće (<i>Yolk sac tumor</i>)
– Koriokarcinom
Intratorakalni tumori štitnjače
– Guša
– Ektopično tkivo štitnjače
Paratiroidni adenom
Hemangiom
Lipom
Fibrom
Sarkom

Tablica 2. *Paraneoplastički sindromi povezani s timomom*
Table 2. *Paraneoplastic syndroms related to thymoma*

Neuromuskularni:
– Myastenia gravis
– Eaton-Lambertov sindrom
– Polimiozitis/dermatomiozitis
Hematološki poremećaji:
– Izolirana aplazija crvene krvne loze
– Goodov sindrom (Hipogamaglobulinemija)
– T-stanična deficijencija
– Pancitopenija
– Amegakariocitna trombocitopenija
Sistemska autoimunosna poremećaji:
– SLE
– Sjögrenova bolest
– Reumatski artritis
– Sarkoidoza
– Hashimotov tiroiditis
– Miokarditis
Endokrini:
– Addisonova bolest
– Cushingov sindrom
– Gravesova bolest
Bubrežni i jetreni poremećaji:
– Glomerulonefritis
– Autoimunosni hepatitis
Stanja koja zahvaćaju kožu i sluznice:
– Pemfigus
– Lichen planus
– Kronična mukokutana kandidijaza
– Alopecija areata

droma: miastenija gravis, Goodov sindrom (hipogamaglobulinemija) i »izolirana aplazija crvene krvne loze«.^{13,14} Zanimljiv je podatak da čak 25% bolesnika s miastenijom gravis i 50% bolesnika s izoliranom aplazijom crvene krvne loze boluje od timoma.⁶ Timomi se histološki dijele ovisno o udjelu epitelnih, limfoepitelnih, vretenastih stanica i limfocita na podgrupe: A, AB, B1, B2 i B3.¹⁵ Timomi tipa A i AB većinom su benigni inkapsulirani tumori koji ne infiltriraju okolno tkivo, bez udaljenih metastatskih promjena. Tip B1 timoma pokazuje u oko 10% slučajeva lokalnu invaziju najčešće u okolno masno tkivo s dobrom prognozom i petogodišnjim preživljenjem od 90%. Podtipovi B2 i B3 pokazuju veći stupanj malignosti uz češće prodore kroz kapsulu, invaziju u okolno tkivo i prisutnost udaljenih metastaza najčešće u lokalne limfne čvorove, pluća, jetra i koštani sustav.¹⁶ Prije nego što se pristupi liječenju potrebno je radiološkim metodama kao što su MSCT ili MR procijeniti radi li se o operabilnom, tj. benignom tumoru ili o lokalno invazivnom, tj. metastatskom tumoru. U prilog benignoj etiologiji govorit će radiološki dobro ograničena tumorska masa, odsutnost medijastinalne limfadenopatije i pleuralnog/perikardijalnog izljeva. U prilog lošijoj prognozi govorit će lokalna invazija tumora u okolno tkivo, limfadenopatija, pleuralni i/ili perikardijalni izljev. Dva su aktualna *staginga* bolesti i oba se baziraju na veličini tumora, lokalnoj invazivnosti i udaljenim metastazama: TNM i Masao-ka.¹⁶ Ako nam radiološki nalaz dopušta, bolest će se potpuno resecurirati i tek će nam dodatni intraoperativni nalaz, PHD-analiza tkiva tumora, invazivnosti kapsule i okolnog tkiva dati odgovor je li potrebna daljnja kemoterapija i/ili radioterapija. U slučaju radiološkog nalaza koji govori u prilog neoperabilnom tumoru potrebno je dobiti uzorak tkiva transtorakalnom punkcijom ili minimalno invazivnom biopsijom. Za neresektabilne tumore, lokalne recidive ili tumore s lošim prognostičkim indeksom model liječenja je radioterapija primarnog tumora u kombinaciji s kemoterapijom ili bez kemoterapije bazirane na cisplatinu u kombinaciji s jednim ili više kemoterapeutika kao što su: doksorubicin, ciklofosamid i etopozid.¹⁷ Karcinomi timusa rijetke su maligne bolesti od kojih obično oboljevaju muškarci u dobi između 40 i 50 godina života. Prema histološkim tipovima dijele se na: planocelularne, mukoepidermoidne, bazaloidne, sarkomatoidne, papilarne, limfoepitelne, nediferencirane karcinome i karcinome s translokacijom t(15;19).¹⁵ Koliko su rijetki govori i podatak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo da je u razdoblju od 2008. do 2012. godine u Republici Hrvatskoj od karcinoma timusa oboljelo samo 27 osoba.¹⁸ Klinički se najčešće prezentiraju simptomima lokalne invazivnosti: tupom kontinuiranom boli u prsima, kašljem, razvojem sindroma gornje šuplje vene, općim simptomima: inapetencijom, intermitentnim febrilitetima i tumorskom kaheksijom, dok su rijetko kad povezani s paraneoplastičkim sindromima karakterističnima za benignije neoplazme.

Neuroendokrini karcinomi timusa epitelni su tumori dominantno građeni od neuroepitelnih stanica. Javljaju se pretežno kod muškaraca oko pedesete godine života čineći ukupno 2% svih tumorskih masa medijastinuma. Prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije podijeljeni su na dobro diferencirane (tipične i atipične karcinoide) i slabo diferencirane (neuroendokrine karcinome velikih stanica i karcinome malih stanica).¹⁵ U 25% slučajeva pojava karcinoida povezana je sa sindromom multiple endokrine neoplazije tipa 1. Najčešće se prezentiraju lokalnim simptomima, dok će se 15 – 30% bolesnika prezentirati razvo-

Tablica 3. Paraneoplastički sindromi povezani s neuroendokrinim karcinomima

Table 3. Paraneoplastic Syndrome related to neuroendocrine carcinoma

– Cushingov sindrom – pojačano lučenje ACTH
– Akromegalija – pojačano lučenje GHRH
– Hiperkalcemija/hiperfosfatemija – pojačano lučenje PTHrP
– SIADH – pojačano lučenje ADH

jem paraneoplastičkog sindroma (tablica 3.).¹⁹ Tumori zametnih stanica medijastinuma (tablica 1.) nastaju iz prekursora fetalnih zametnih stanica koje migriraju u medijastinum tijekom ranog embrionalnog razvoja. Čine manje od 1% svih malignih tumora medijastinuma i 3 – 4% svih tumora zametnih stanica.¹⁵ Javljuju se obično u dobi od 15 do 30 godina, osobito kod bolesnika s Klinefelterovim sindromom (47XXY). Klinička se slika ne razlikuje od one prethodnih tumora. Pri sumnji na primarni tumor zametnih stanica medijastinuma osim uobičajenih radioloških metoda i biopsije tumorskog procesa potrebno je odrediti tumorske markere: α -FP i β -hCG koji su povišeni u 80 – 90% slučajeva i ultrazvučnim pregledom testisa ili jajnika isključiti drugo primarno sjelo.²⁰

Tumori srednjeg medijastinuma

Najčešće se prezentiraju medijastinalnom limfadenopatijom većinom uzrokovanom limfomom, metastatskim karcinomom pluća i sarkoidozom, dok su rjeđa stanja karcinomi jednjaka, bronhogene i perikardijalne ciste. Primarni limfomi medijastinuma čine otprilike 50% svih medijastinalnih masa. Najčešće su lokalizirani u prednja dva medijastinalna prostora iako se mogu pojaviti i u stražnjem medijastinumu.²¹ Hodgkinov limfom (HL) čini 30% svih primarnih medijastinalnih tumora s povećanom incidencijom kod adolescenata i osoba u dobi od 50 godina, dok je ne-Hodgkinov limfom (NHL) češći kod osoba starijih od 50 godina. Histološki podtip HL-a nodularna skleroza gotovo se uvijek pojavljuje u prednjem medijastinumu, tj. timusu, dok su ostali podtipovi češći u limfnim čvorovima srednjega medijastinalnog prostora.²² Najčešći tipovi NHL-a medijastinuma jesu difuzni B-velikostanični i limfoblastička leukemija/limfom. Klinički se najčešće prezentiraju supraklavikularnom i cervikalnom limfadenopatijom, noćnim znojenjem, supfebrilitetom i gubitkom težine. U trenutku postavljanja dijagnoze prisutnost supraklavikularne i/ili cervikalne limfadenopatije čini ih pogodnijima za biopsiju i postavljanje dijagnoze od ostalih tumora.

Tumori stražnjeg medijastinuma

Najčešće su prisutni neurogeni tumori koji nastaju iz stanica simpatičkih i parasimpatičkih ganglija, perifernih živčanih vlakana i čine 20% svih medijastinalnih masa odraslih osoba.²¹ Švanomi i neurofibromi jesu sporo rastuće, benigne neoplazme, nastaju iz spinalnih živčanih vlakana i javljaju se u osoba srednje životne dobi. U 30 – 40% slučajeva neurofibromi se pojavljuju u okviru bolesti neurofibromatoze, u sklopu koje se mogu pojaviti i multipli neurogeni tumori. Većina je bolesnika asimptomatska, dok ostali imaju tegobe kompresije na lokalne živce koje se manifestiraju kontinuiranom boli u području zahvaćene torakalne stijenke. Samo manji postotak tumora, oko 10%, proteže se kroz intervertebralni foramen u spinalni kanal uzrokujući tako bol i neurološka oštećenja. Maligni tumori su rijetki sarkomi koji nastaju iz neurofibroma i rjeđe iz švanoma živčanog

sustava većinom između trećeg i petog desetljeća života. Ganglioneurinomi, ganglioneuroblastomi i neuroblastomi jesu tumori od kojih obolijevaju obično djeca do desete godine života. Živčano tkivo stražnjeg medijastinuma rijetka je lokalizacija ekstraadrenalnih feokromocitoma u osoba starije životne dobi koji se osim simptomima lokalne kompresije mogu manifestirati i hipertenzivnom krizom, glavoboljom, palpitacijama, pojačanim znojenjem. Dijagnoza feokromocitoma može se postaviti analizom metanefrina u plazmi i analizom kateholamina i metanefrina u 24-satnom urinu. U procjeni veličine, invazije u okolno tkivo i kompresije leđne moždine MR s kontrastom pokazala se boljom dijagnostičkom metodom naspram MSCT-a i uvijek je indicirana prije odluke o operativnom liječenju. Torakalne meningokele benigne su cistične lezije ispunjene cerebrospinalnom tekućinom koje prominiraju kroz spinalni kanal, rijetko su simptomatske i obično zahtijevaju radiološko praćenje, a u slučaju simptoma neurokiruršku intervenciju. Najčešći uzroci tumorskih masa prednjeg medijastinuma jesu: timom, dermoidni tumori, retrosternalna struma i Hodgkinov limfom. U srednjem medijastinumu najčešće su kongenitalne ciste, kao što su bronhogene i perikardijalne ciste, zatim povećani limfni čvorovi, dok su u stražnjem medijastinumu dominantno prisutni neurogeni tumori. Zbog velikog broja raznovrsnih anatomskih struktura koje su normalno smještene u sredoprsju, tumori medijastinuma očituju se vrlo raznolikim simptomima i kliničkim slikama. Kompjutorizirana tomografija i magnetska rezonancija tumora medijastinuma metode su izbora pri otkrivanju tumorskih lezija u ovoj regiji. Kako je medijastinum mjesto križanja različitih organa i raskrižje respiratornog, cirkulacijskog, probavnog i živčanog sustava, dijagnosticiranje i liječenje tvorba i procesa u njemu zahtijevaju multidisciplinarni pristup i suradnju stručnjaka različitih specijalističkih struka.

prim. dr. sc. Suzana Kukulj, dr. med.;

Filip Popović, dr. med.;

Gordana Drpa, dr. med.;

Bernard Budimir, dr. med.;

doc. dr. sc. Marko Jakopović, dr. med.;

prim. dr. sc. Branka Čučević, dr. med.;

prim. Marta Koršić, dr. med.;

prof. dr. sc. Miroslav Samaržija, dr. med.)

Klinika za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb

prof. dr. sc. Igor Aurer

Klinika za hematologiju, KBC Zagreb

dr. Milena Gnjiđić

Klinika za onkologiju i radioterapiju, KBC Zagreb

dr. sc. Jelena Popić Ramač

Klinička bolnica Merkur

LITERATURA

1. *Krmpotić-Nemanić J, Marušić A.* Anatomija čovjeka. Zagreb: Medicinska naklada 2011.
2. *Juanpere S, Cañete N, Ortuño P, Martínez S, Sanchez G, Bernado L.* A diagnostic approach to the mediastinal masses. *Insights into Imaging* 2013;4(1):29–52.
3. *Luzzi L, Campione A, Gorla A i sur.* Role of fluorine-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in preoperative assessment of anterior mediastinal masses. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36(3):475–9.
4. *Kubota K, Yamada S, Kondo T i sur.* PET imaging of primary mediastinal tumours. *British Journal of Cancer* 1996;73(7):882–6.
5. *Rufini V, Treglia G, Perotti G, Giordano A.* The evolution in the use of MIBG scintigraphy in pheochromocytomas and paragangliomas. *Hormones (Athens)*. 2013;12(1):58–68.

6. *Tormoehlen LM, Pascuzzi RM.* Thymoma, myasthenia gravis, and other paraneoplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008;22(3):509–26.
7. *Herth FJ, Lunn W, Eberhardt R, Becker HD, Ernst A.* Transbronchial versus transesophageal ultrasound-guided aspiration of enlarged mediastinal lymph nodes. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(10):1164–7.
8. *Greif J, Staroselsky AN, Gernjac M i sur.* Percutaneous core needle biopsy in the diagnosis of mediastinal tumors. *Lung Cancer* 1999; 25(3):169–73.
9. *Light RW.* Pleural effusions. *Med Clin North Am* 2011;95(6):1055–70.
10. *Rieger R, Schrenk P, Woisetschlager R, Wayand W.* Videothoracoscopy for the management of mediastinal mass lesions. *Surg Endosc* 1996; 10(7):715–7.
11. *Bacha EA, Chapelier AR, Macchiarini P, Fadel E, Darteville PG.* Surgery for invasive primary mediastinal tumors. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(1):234–9.
12. *Engels Eric A.* Epidemiology of thymoma and associated malignancies. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 5.10 2010;Suppl 4: S260–S265. PMC. Web. 22 Mar. 2015.
13. *Murakawa T, Nakajima J, Sato H i sur.* Thymoma associated with pure red-cell aplasia: clinical features and prognosis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2002;10:150–4.
14. *Miyakis S, Pefanis A, Passam FH i sur.* Thymoma with immunodeficiency (Good's syndrome): review of the literature apropos three cases. *Scand J Infect Dis* 2006;38:314–9.
15. *Suster S, Moran CA.* Histologic classification of thymoma: the World Health Organization and beyond. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22(3):381–92.
16. *Sonobe S, Miyamoto H, Izumi H i sur.* Clinical usefulness of the WHO histological classification of thymoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2005;11(6):367–73.
17. NCCN guidelines Thymomas and thymic carcinomas; version 1.2015; http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thymic.pdf.
18. Hrvatski zavod za javno zdravstvo; Registar za rak; Bilten 37. 2014. <http://hzjz.hr/sluzbe/sluzba-za-epidemiologiju/odjel-za-nadzor-i-istrazivanje-nezaraznih-bolesti/odsjek-za-zlocudne-bolesti-s-registrom-za-rak/>.
19. *Kaltsas G, Androulakis II, de Herder WW, Grossman AB.* Paraneoplastic syndromes secondary to neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2010;17(3):R173–93.
20. *Yoshitake T.* Primary mediastinal germ cell tumors. *Kyobu Geka* 1990; 43(7):582–92.
21. *Strollo DC, Rosado-de-Christenson ML, Jett JR.* Primary mediastinal tumors: part II. Tumors of the middle and posterior mediastinum. *Chest* 1997;112(5):1344–57.
22. *Chetaille B.* Mediastinal lymphomas: histopathology. *Rev Pneumol Clin* 2010;66(1):28–31.

