

**IZOLIRANI HEMANGIOBLASTOM
VRATNE KRALJEŽNIČNE MOŽDINE – Prikaz bolesnika**

ISOLATED CERVICAL SPINAL CORD HEMANGIOBLASTOMA – Case report

DARIJA MAHOVIĆ LAKUŠIĆ, DAMIR PETRAVIĆ, NIKO ZURAK,
JOSIP PALADINO, GORDANA JURIC*

Deskriptori: Tumori kralježnične moždine – dijagnostika, kirurgija; Hemangioblastom – dijagnostika, kirurgija

Sažetak. Hemangioblastomi su rijetki tumori i na njih se odnosi 0,9–2,1% svih tumora središnjega živčanog sustava. Najčešće su smješteni u malome mozgu, dok su rjeđi u kralježničnoj moždini, u području velikog mozga te moždanog debla. Ovi tumori pojavljuju se u izoliranom obliku ili kao dio kliničke slike von Hippel-Lindauova sindroma. U radu je prikazan tridesetogodišnji bolesnik s izoliranim hemangioblastomom vratnog dijela kralježnične moždine.

Descriptors: Spinal cord neoplasms – diagnosis, surgery; Hemangioblastoma – diagnosis, surgery

Summary. Hemangioblastomas are rare tumors which account for 0.9–2.1% of central nervous system neoplasms. The most common site of hemangioblastomas is the cerebellum, while they are rarely located in spinal cord, cerebrum and brain stem. Hemangioblastomas occur as a sporadic entity, and as a manifestation of von Hippel-Lindau syndrome. A 33-year old patient with isolated cervical spinal cord hemangioblastoma is presented.

Liječ Vjesn 2003;125:129–131

Hemangioblastomi su rijetki tumori i na njih se odnosi 0,9–2,1% svih tumora središnjega živčanog sustava (SZS).^{1,2} Najčešće su smješteni u malome mozgu, dok su rjeđi u području kralježnične moždine, velikom mozgu te moždanom deblu. Prosječna životna dob bolesnika u vrijeme dijagnosticiranja hemangioblastoma je 30 godina.³ Češće se javljaju u muškaraca.¹ Hemangioblastomi su dobroćudni, spororastući tumori. Klinička slika ovisi o smještaju i veličini tumora.⁴ Tipični simptomi kralježničnog hemangioblastoma nastaju zbog pritiska na okolne strukture, a klinički se očituju izrazitom boli, smanjenjem ili gubitkom osjeta te unilateralnom ili bilateralnom slabošću ruku ili nogu ovisno o smještaju tumora.³

Ovi se tumori pojavljuju u izoliranom obliku ili kao dio kliničke slike von Hippel-Lindauova sindroma (VHL).^{3,5}

VHL sindrom je autosomno dominantno nasljedni poremećaj koji karakteriziraju hemangioblastomi SZS-a i/ili mrežnice, ciste bubrega i gušterače, povremeno karcinom bubrega, feokromocitom i kapilarni nevusi kože, a koji se pojavljuju u različitim kombinacijama i učestalostima javljanja.^{2,3,6} Bolest je uzrokovana mutacijom tzv. VHL tumor-supresorskoga gena koji se nalazi na 3p25-p26 kromosomu.⁷ U radu je prikazan tridesetogodišnji bolesnik s izoliranim hemangioblastomom vratne kralježnične moždine.

Prikaz bolesnika

Tridesetogodišnji bolesnik bio je hospitaliziran u Klinici za neurologiju KBC Zagreb zbog slabosti lijeve ruke. Anamnestički se saznaje da je bolesnik do sadašnje bolesti bio zdrav te da u obitelji nije bilo težih bolesti. Prvi simptomi bolesti u obliku utrnulosti prvih triju prsta lijeve ruke javili su se unatrag sedam godina. Zbog postupne progresije simptoma s bolima u području vratne kralježnice sa širenjem u lijevu ruku, bolesnik se obratio liječniku obiteljske medicine koji ga je pod dijagnozom cervikobrahijalnog sindroma uputio na pregled specijalisti fizikalne medicine koji je indicirao ambulantnu fizikalnu terapiju. Nakon provedene fizikalne terapije bolesnik se subjek-

tivno bolje osjećao. U posljednje dvije godine došlo je do daljnje progresije simptoma u obliku slabosti lijeve ruke praćene smanjenjem mišićne mase. Bolesnik je ponovno upućen na fizikalnu terapiju nakon koje nije došlo do poboljšanja stanja, već i do daljnjeg pogoršanja pa je bolesnik upućen na specijalistički pregled neurologu u KBC Zagreb koji je indicirao hospitalizaciju radi daljnje obrade i liječenja.

U neurološkom statusu nađena je hipotrofija mišića lijeve skapularne regije, lijeve nadlaktice i podlaktice uz vidljive fascikulacije mišića deltoideusa i trapezijusa. Gruba motorička snaga lijeve ruke i mišića ramena bila je znatno smanjena. Površinski osjet bio je smanjen na vanjskoj strani lijeve nadlaktice, podlaktice i lijeve šake. Također, osjet vibracije na lijevoj ruci bio je smanjen. Miotatski refleksi lijeve ruke bili su smanjeni, dok su obostrano patelarni i Ahilov refleksi bili pojačani do supklonusa.

Nalazi pretraga krvi i mokraće bili su u granicama normale. Elektromioneografijom (EMNG) gornjih udova utvrđeno je proksimalno oštećenje donjeg motoneurona, na nivou kralježnične moždine u visini C3-C7 obostrano, izraženije lijevo. Somatosenzorni evocirani potencijali lijevog nervusa medijanusa i tibijalisa upućivali su na postojanje neuralne lezije osjetnog puta centralno u visini ili iznad C7. Učinjena je magnetska rezonancija (MR) vratne kralježnice kojom je utvrđen intramedularni ekspanzivni proces u razini C3-C4 sa pseudocističnim proširenjem vratnog kanala proksimalno (slika 1). Nakon dobivanja ovakvog nalaza, na konzilijarnom sastanku s neurokirurzima, postavljena je indikacija za kirurški zahvat. Bolesnik je osmog dana nakon prijma premješten u Kliniku za neurokirurgiju KBC Zagreb gdje je sljedećeg dana podvrgnut opera-

* Klinika za neurologiju, KBC Zagreb (Darija Mahović Lakušić, dr. med.; dr. sc. Damir Petravić, dr. med.; prof. dr. sc. Niko Zurak, dr. med.), Klinika za neurokirurgiju, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Josip Paladino, dr. med.), Klinički zavod za patologiju, KBC Zagreb (mr. sc. Gordana Jurić, dr. med.)

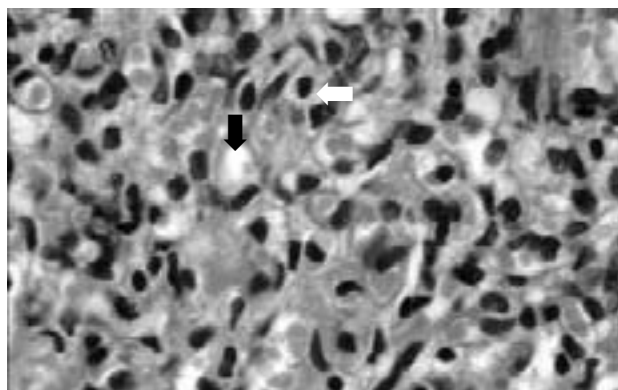
Adresa za dopisivanje: Dr. D. Mahović Lakušić, Klinika za neurologiju, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 20. listopada 2002., prihvaćeno 22. svibnja 2003.



Slika 1. MR prikaz vratne kralježnice u T2 mjenom vremenu: intra-medularni tumor u visini C3-C4

Figure 1. T2-weighted MR image of cervical spinal cord demonstrating intramedullary tumor at the level C3-C4



Slika 2. Histopatološke karakteristike hemangioblastoma: brojne krvne žile kapilarnog tipa (crna strelica) obložene pravilnim endotelom između kojih su velike vakuolizirane stromalne stanice (bijela strelica) (H&E, ×400)

Figure 2. Histopathological features of hemangioblastoma: A rich capillary network lined by a single layer of endothelium (black arrow). The space among the vascular channels is filled with large vacuolated stromal cells (white arrow) (H&E, ×400)

ciji. Učinjenom subokcipitalnom kraniotomijom i laminektomijom na nivou C1-C4 te mijelotomijom prikazao se relativno oštro ograničen, dobro prokrvljuen tumor, više s lijeve strane koji je u cijelosti odstranjen. Patohistološki, radilo se o hemangioblastomu građenom od mnogobrojnih krvožilnih prostora, uglavnom kapilarnog tkiva između koji su stromalne stanice s

okruglastim, hiperkromatskim jezgrama i obilnijim svijetlim citoplazmama (slika 2). U postoperacijskom tijeku nije bilo značajnih komplikacija te je bolesnik zbog potrebe daljnje obrade s obzirom na dobiveni PHD nalaz, ponovno hospitaliziran u Klinici za neurologiju.

Kako se hemangioblastom osim u izoliranom obliku često javlja u sklopu VHL sindroma, učinjena je dijagnostička obrada po Kembričkom (Cambridge) protokolu.³ Nalazi fluoresceinske angiografije mrežnice, kompjutorizirane tomografije (CT) abdomena, vanil-mandelične kiseline (VMA) i kateholamina u 24-satnom urinu nisu pokazali patoloških odstupanja. Nakon završetka obrade, bolesnik je direktno premješten iz Klinike za neurologiju u Specijalnu bolnicu za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice radi provedbe rehabilitacije. Nakon završetka rehabilitacije u trajanju od 28 dana, ambulantno je učinjen kontrolni neurološki pregled u KBC Rebro. Bolesnik se subjektivno bolje osjećao. U neurološkom statusu nije bilo značajnijih promjena u odnosu na stanje prije operacije. Preporučena mu je daljnja ambulantna fizikalna terapija uz kasnije redovite neurološke kontrole.

Rasprava

U početku bolesti klinička je slika hemangioblastoma vratne kralježnice nespecifična i sporo progresivna.^{3,4} Tako je u prikazanog bolesnika od početka prvih simptoma bolesti do postavljanja dijagnoze prošlo nekoliko godina. Nativna MR dovoljna je za određivanje smještaja tumora, dok je za točniju morfološku dijagnozu potrebno primijeniti kontrastno sredstvo (gadolinij).⁸ Zbog tipične intramedularne lokalizacije 70% hemangioblastoma dovodi do siringomijeličnog sindroma.^{3,9} Potpuno kirurško odstranjenje tumora metoda je izbora u liječenju hemangioblastoma.^{10,11} Međutim, katkad je nužna preoperativna embolizacija kako bi se smanjila veličina tumora i mogućnost krvarenja tijekom operacije.¹² Radiokirurgija »gama-nožem« alternativna je metoda liječenja malih i inoperabilnih tumora.¹³ Zloćudni oblici hemangioblastoma s metastaziranjem su rijetki.¹⁴

Nakon otkrivanja hemangioblastoma SŽS-a važno je učiniti daljnju dijagnostičku obradu radi isključenja VHL sindroma. Učestalost VHL sindroma u bolesnika kojima je dijagnosticiran hemangioblastom kreće se prema literaturi između 36–40%.^{15,16}

Kriteriji za postavljanje dijagnoze VHL sindroma su pozitivna obiteljska anamneza i prisutnost hemangioblastoma retine ili SŽS-a ili feokromocitoma. Međutim, u bolesnika bez anamnestičkih podataka o postojanju VHL sindroma u obitelji, za postavljanje dijagnoze nuždan je nalaz dvaju ili više hemangioblastoma mrežnice ili SŽS-a, ili hemangioblastoma uz visceralni tumor.^{6,14} Dijagnostička obrada kod sumnje na postojanje VHL sindroma provodi se prema Kembričkom protokolu koji uključuje CT abdomena radi otkrivanja intraabdominalnih masa, fluoresceinsku angiografiju mrežnice (hemangiomi mrežnice), određivanje razine vanil-mandelične kiseline i kateholamin u 24-satnom urinu (feokromocitom).³ Svake tri godine do navršene 50. godine života, a zatim svakih 5 godina potrebno je ponoviti gore navedene pretrage uz MR mozga i kralježnice.^{3,17} Ako se postavi dijagnoza VHL sindroma, potrebno je učiniti istu dijagnostičku obradu rođaka u prvom koljenu. Važno je istaknuti potrebu doživotnog praćenja bolesnika jer se i 20-ak godina nakon dijagnosticiranja izoliranog hemangioblastoma mogu pojaviti novi tumori, odnosno VHL sindrom.¹⁷ S obzirom na to da je kod prikazanog bolesnika učinjena dijagnostička obrada po Kembričkom protokolu bila uredna uz negativnu obiteljsku anamnezu, postavljena je dijagnoza izoliranog hemangioblastoma vratne kralježnične moždine.

Neki autori zagovaraju potrebu genetičke analize bolesnika s hemangioblastomom radi postavljanja dijagnoze, odnosno isključenja VHL sindroma.^{16,18} VHL tumor-supresorski gen smješten je na 3p25-p26 kromosomu⁷ i smatra se da regulira ekspresiju krvožilnog endotelog faktora rasta. Kodirana bje-lančevina VHL tumor supresorskoga gena inhibira transkripcijsku elongaciju² te stoga mutacija gena dovodi do nereguliranog rasta tumora u brojnim tkivima. Do sada je opisano više od 150 mutacija toga gena, a metode koje se rabe za otkrivanje mutacija jesu Southern blot analiza, direktno sekvencioniranje kodirajuće regije ili fluoresceinska hibridizacija *in situ* (FISH).²⁰

S obzirom na to da se genetička analiza bolesnika sa sumnjom na VHL sindrom izvodi tek nekoliko godina i dostupna je u svega nekoliko velikih svjetskih genetičkih centara, u našeg bolesnika nije učinjena.

Kao što je već prethodno navedeno, hemangioblastomi su tumori koji se rijetko susreću u kliničkoj praksi. S obzirom na njihovu relativno visoku učestalost u sklopu VHL sindroma, cilj je rada uz opis ovog rijetkog slučaja, upozoriti na potrebu provedbe daljnje dijagnostičke obrade radi isključenja tog sindroma, uz kasnije redovite kontrole i praćenje bolesnika.

LITERATURA

1. *Surawicz TS, McCarthy BJ, Kupelian V, Jukivh PJ, Bruner JM, Davis FG.* Descriptive epidemiology of the primary brain and CNS tumors: results from the central brain tumor registry of the United States. *Neurooncology* 1999; 1:14-25.
2. *Zbar B, Kaelin W, Maher E, Richard S.* Third International Meeting on von Hippel-Lindau disease. *Cancer Res* 1999;59:2251-3.
3. *Miller V, Roach S.* Neurocutaneous Syndromes. In: Bradley W, Daroff R, Fenichel G, Marsden D. *Neurology in Clinical Practice*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1999:696-8.
4. *Hes FJ, Luijt RB, Lips CJM.* Clinical management of von Hippel-Lindau disease. *Neth J Med* 2001;59:225-34.
5. *Adams RD, Victor M, Ropper AH.* The mayor categories of neurologic disease. In: *Principles of Neurology*. New York: McGraw-Hill, 1997:669-70.
6. *Maher ER, Kaelin Jr WG.* Von Hippel-Lindau disease. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:381-91.
7. *Latif F, Tory K, Garra J et al.* Identification of the Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene. *Science* 1993;260:1317-20.
8. *Baleriaux DL.* Spinal cord tumors. *Eur Radiol* 1999;9(7):1252-8.
9. *Mascalchi M, Padovani R, Taiuti R, Quillici N.* Syringomyelia in myotonic dystrophy due to spinal hemangioblastoma. *Surg Neurol* 1998;50(5):446-8.
10. *Pietila TA, Stendel R, Schilling A, Krznaric I, Brock M.* Surgical treatment of spinal hemangioblastomas. *Acta Neurochir (Wien)* 2000;142:879-86.
11. *Roonprapunt C, Silvera VM, Setton A, Freed D, Epstein FJ, Jallo GI.* Surgical management of isolated hemangioblastomas of the spinal cord. *Neurosurgery* 2001;49:231-7.
12. *Tampieri D, Leblanc R, TerBrugge K.* Preoperative embolization of brain and spinal hemangioblastoma. *Neurosurgery* 1993;33:502-5.
13. *Niemela M, Lim YL, Soderman M, Jaaskelainen J, Lindquist C.* Gamma knife radiosurgery in 11 hemangioblastomas. *J Neurosurg* 1996;85:59-6.
14. *Friedrich CA.* Von Hippel-Lindau syndrome. A pleomorphic condition. *Cancer* 1999;86:2478-82.
15. *Richard S, David P, Marsot-Dupuch K, Giraud S, Beroud C, Resche F.* Central nervous system hemangioblastoma, endolymphatic sac tumors and von Hippel-Lindau disease. *Neurosurg Rev* 2000;23:1-22:23-24.
16. *Sora S, Ueki K, Saito N, Kawahara N, Shitara N, Kirino T.* Incidence of von Hippel-Lindau disease in hemangioblastoma patients: The University of Tokyo Hospital Experience from 1954-98. *Acta Neurochir* 2001;143: 893-6.
17. *Boughey AM, Fletcher NA, Harding AE.* Central nervous system haemangioblastoma: a clinic and genetic study of 52 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:644-8.
18. *Glasker S, Bender BU, Apel TW et al.* The impact of molecular genetic of the VHL gene in patients with haemangioblastomas of the central nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:758-62.
19. *Wizigmann-Voss S, Plate KH.* Pathology, genetics and cell biology of hemangioblastomas. *Histol Histopathol* 1996;11:1046-61.
20. *Stolle C, Glenn G, Zbar B et al.* Improved detection of germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Hum Mutat* 1998; 12:417-23.

BRONCHIOLITIS OBLITERANS S ORGANIZIRANOM PNEUMONIJOM U BOLESNIKA LIJEČENOG AMIODARONOM

BRONCHIOLITIS OBLITERANS ORGANIZING PNEUMONIA IN A PATIENT TREATED WITH AMIODARONE

ZAGORKA BORAS, ŠIMUN KRIZANAC, NEVEN RAKUŠIĆ*

Deskriptori: Bronchiolitis obliterans s organiziranom pneumonijom – kemijski izazvan, dijagnostika; Amiodaron – štetno djelovanje; Antiaritmici – štetno djelovanje

Sažetak. Bronchiolitis obliterans s organiziranom pneumonijom (BOOP) jest točno određen kliničko-patološki entitet. Uzrok BOOP-a općenito je nepoznat, premda se povezuje s određenim bolestima ili uzimanjem različitih lijekova. Amiodaron je jedan od njih. Mi prikazujemo bolesnika sa sekundarnim BOOP-om na terapiju amiodaronom, koji se predstavio produktivnim kašljem, vrućicom, zaduhom i noćnim znojenjem tijekom dva mjeseca. Radiološki nalaz pluća pokazivao je difuzne mrljaste i intersticijske infiltrate. Imunofenotipizacija limfocita bronhoalveolarnog ispirka (BAL) pokazala je izrazito nizak omjer CD4+: CD8+ limfocita. Dijagnoza BOOP-a potvrđena je transbronhalnom biopsijom pluća. Dva mjeseca nakon prestanka uzimanja amiodarona, simptomi bolesti su nestali, a radiološki nalaz pluća postao je uredan.

Descriptors: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia – chemically induced, diagnosis; Amiodarone – adverse effects; Anti-arrhythmic agents – adverse effects

Summary. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) is a well-defined clinicopathological entity. The aetiology of BOOP is generally unknown, although it has been associated with specific diseases or various pharmaceutical drugs. The

* **Klinika za plućne bolesti »Jordanovac«, Zagreb** (mr. sc. Zagorka Boras, dr. med.; prim. dr. sc. Neven Rakušić, dr. med.), **Zavod za patologiju, KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Šimun Krizanac, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. Z. Boras, Klinika za plućne bolesti »Jordanovac«, Jordanovac 104, 10000 Zagreb

Primljeno 26. srpnja 2002., prihvaćeno 22. svibnja 2003.