

Neuronálna ceroidná lipofuscinoza s postihnutím srdca

Silvia Farkašová Iannaccone¹, Peter Vasovčák², Dorota Sopková¹, Mária Písarčíková³, Marián Švajdler⁴, Lucia Fröhlichová⁵, Lucia Mistríková⁶, Daniel Farkaš⁷

¹ Ústav súdneho lekárstva UPJŠ LF, Trieda SNP č. 1, Košice

² PROGENET s.r.o., Strečnianska 13, Bratislava

³ Klinika pediatickej anesteziológie a intenzívnej medicíny, Detská fakultná nemocnica Košice, Trieda SNP 1, Košice

⁴ Šiklův ústav patológie, Univerzita Karlova Praha, Lékařská fakulta Plzeň, Česká Republika; Biopická laboratoř s.r.o., Plzeň

⁵ Oddelenie patológie, Univerzitná nemocnica Louisa Pasteura, Rastislavova 48, Košice

⁶ Kardiochirurgické oddelenie, Východoslovenský ústav srdcových chorôb, Ondavská č. 8, Košice

⁷ Úrad pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou, SLaPA pracovisko, Ipeľská 1, Košice

SŮHRN

Neuronálne ceroidné lipofuscinozy predstavujú skupinu geneticky podmienených neurodegeneratívnych ochorení s klinickými prejavmi prevažne v detskom veku. Jedná sa o lyzozomálne ochorenia sprevádzané intracelulárnou akumuláciou autofluorescentného materiálu charakteru lipofuscínu. Medzi najčastejšie klinické prejavy týchto ochorení patria poruchy vývoja, psychomotorický regres, epileptické záchvaty a poruchy zraku. Popisujeme prípad posmrtné diagnostikovej lipofuscinozy u 9,5-ročného chlapca s postihnutím srdca. Ochorenie sa okrem neurologických prejavov v zmysle parciálnej epilepsie a psychomotorického regresi prejavovalo sínusovou bradykardiou. Makroskopicky sme na rozdiel od častejšie udávanej hypertrofie srdca zistili výraznú atrofiu. Histologickým vyšetrením srdca bola diagnostikovaná nielen lipofuscinoza buniek prevodového systému a kardiomyocytov, ale aj bazofilná degenerácia kardiomyocytov.

Kľúčové slová: Neuronálna ceroidná lipofuscinoza – NCL7/MFSD8 – bradykardia – bazofilná degenerácia kardiomyocytov

Neuronal ceroid lipofuscinosis with cardiac involvement

SUMMARY

Neuronal ceroid lipofuscinoses (NCLs) are a group of inherited neurodegenerative disorders with clinical presentation predominantly in the childhood. The NCLs represent lysosomal storage disorders characterized by the accumulation of autofluorescent lipopigment storage material. The most common clinical features include development failure, psychomotor regression, seizures, and progressive loss of vision. We present a case of neuronal ceroid lipofuscinosis with cardiac involvement diagnosed post-mortem in a 9,5-year-old boy, whose clinical symptomatology comprised partial epilepsy, psychomotor decline and sinus bradycardia. In contrast to ventricular hypertrophy, being more frequently associated with NCLs, we discovered cardiac atrophy. Histologic examination of the heart revealed not only the lipofuscinosis affecting cardiac conducting cells and cardiomyocytes, but also basophilic degeneration of myocardium.

Keywords: Neuronal ceroid lipofuscinosis – NCL7/MFSD8 – Bradycardia – Basophilic degeneration of myocardium

Cesk Patol 2019; 55(3): 176–181

Neuronálne ceroidné lipofuscinozy sú skupinou geneticky podmienených lyzozomálnych neurodegeneratívnych ochorení vyznačujúcich sa intracelulárnou akumuláciou autofluorescentného materiálu charakteru lipofuscínu. Klinické príznaky sú zväčša podmienené postihnutím centrálnej nervovej sústavy. Medzi najčastejšie klinické prejavy patria poruchy vývoja, psychomotorický regres, záchvaty a poruchy zraku (1), medzi zriedkavejšie diagnostikované sprievodné klinické prejavy patrí postihnutie srdca (2-5). Popisujeme prípad posmrtné mikroskopicky a geneticky diagnostikovej neuronálnej ceroidnej lipofuscinozy u 9,5-ročného chlapca s postihnutím srdca, u ktorého sa

ochorenie okrem typických klinických príznakov vyplývajúcich z poškodenia mozgu prejavovalo intermitentnou sínusovou bradykardiou.

POPIS PRÍPADU

V opisovanom prípade sa jednalo o 9,5-ročného rómskeho chlapca (113 cm, 14 kg, BMI 11), ktorý bol pred hospitalizáciou umiestnený v domove sociálnych služieb. Z anamnestických údajov vyplynulo, že mal 6 súrodencov, pričom staršia sestra je sledovaná pre epilepsiu. Narodil sa spontánnym pôrodom v 38. gestačnom týždni, nebol kriesený a popôrodná adaptácia bola primeraná. Od veku 4,5 roka bol sledovaný s diagnózou parciálnej epilepsie so sekundárnou generalizáciou. Diagnostikovaný bol psychomotorický regres s vyslovením podozrenia na metachromatickú leukodystrofiu, alebo iné neurodegeneratívne ochorenie. Pre agenézu pravej obličky bol dispenzovaný v nefrologickej ambulancii. Opakovane bol hospitalizovaný pre infekcie dýchacích ciest, pričom počas hospitalizácií bola opakovane zistená intermitentná sínusová bradykardia.

✉ Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Daniel Farkaš, PhD.

Úrad pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou

SLaPA pracovisko Košice

Ipeľská 1, 043 74 Košice

tel.: +421552852660

fax: +421552852655

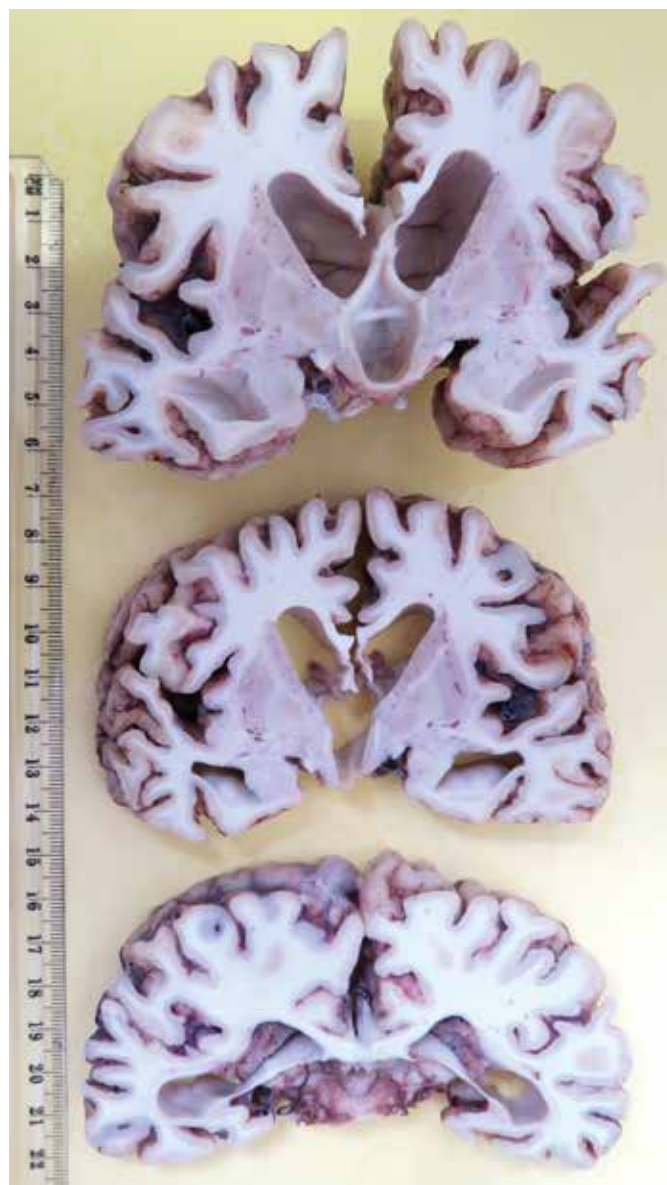
e-mail: farkas.dany@gmail.com



Obr. 1. Pohľad na hornú plochu mozgu s odstránením mäkkých plien vpravo.

Echokardiografické vyšetrenie srdca vykonané dva roky pred úmrtím bolo v medziach normy. Až do úmrtia pacient nechodil a nerozprával. Očným vyšetrením bola diagnostikovaná anoptická amblyopia (amlyopia ex anopsia) a atrofia zrakového nervu. Naposledy bol hospitalizovaný pre prevažne pravostranný hnisavý a abscedujúci zápal pľúc, ktorý po 2. dňoch viedol pri rozvoji septického šoku k smrti. V čase prijatia do nemocnice mal nemerateľnú telesnú teplotu. Od prijatia do nemocnice až do úmrtia mal výraznú bradykardiu od 38/min po 48/min.

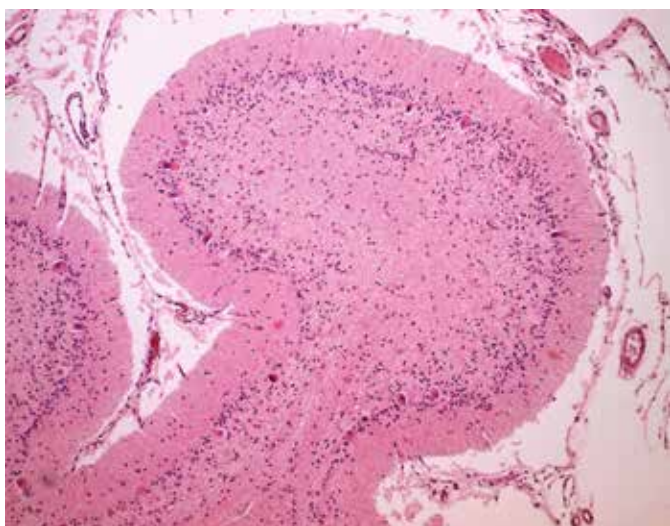
Pitva bola vykonaná 8 hodín po smrti. Pri vonkajšej obhliadke bola výrazná celková hypotrofia, flekčné postavenie končatín a mikrocefalická hlava. Z vnútorného nálezu okrem zjavného pravostranného zápalu pľúc boli najvýraznejšie zmeny na mozgu. Markantná bola celková atrofia mozgu (hmotnosť 626 g) s hydrosom mozgových plien (obr. 1). Na rezných plochách mozgu fixovaného vo formole boli ryhy medzi závitmi výrazne rozšírené, samotné závitky stenčené, komorový systém stredne rozšírený, biela hmota nevykazovala makroskopicky viditeľné zmeny (obr. 2). Vo všetkých systematicky vyexcidovaných rezoch mozgu bola deplécia neurónov kôry so stratou pôvodného laminárneho usporiadania, v zachovaných neurónoch bolo výrazné prejasnenie a zväčšenie objemu cytoplazmy, ktoré boli sprevádzané reaktívnou hypertrofiou (gemistocytárna premena) astrocytov. Zmeny týkajúce sa poškodenia kôry boli najzreteľnejšie viditeľné v hemisférach mozočka kde bola evidentná deplécia neurónov stratum granulosum (obr. 3). Imunohistochemickým vyšetrením kôry hemisfér mozgu bola deplécia neurónov sprevádzaná výrazným znížením expresie na prítomnosť neurofilament (NF). V mozočku farbením na NF bola navyše zistená ektopia Purkyňových buniek v molekulárnej vrstve (obr. 4), celkom sporadicky „torpédové“ rozšírenie axónov Purkyňových buniek, abnormálne vetvenie dendritov Purkyňových buniek pripomínajúce „smutnú vrbu“ (weeping willow), respektíve horizontálne dendritické vetvenie (obr. 5). Farbením na kyslý gliálny fibrilárny proteín (GFAP) bola výrazne zvýšená pozitivita hypertrofických astrocytov v subkortikálnych oblastiach. Farbením na dôkaz makrofágov pomocou CD68 bola zistená ich abnormálne zvýšená prítomnosť prevažne v hlbších vrstvách kôry, pričom ich hustota priamo korelovala s pôvodnou hustotou a laminárnemu rozloženiu neurónov



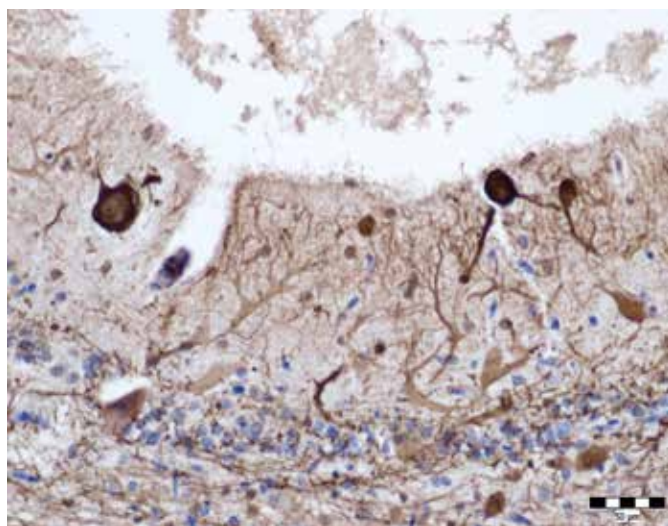
Obr. 2. Pohľad na rezné plochy mozgu s výraznou atrofiou kôry a vnútorným hydrocefalom.

(menej v molekulárnej oblasti a bielej hmote) (obr. 6). Prejasnenie cytoplazmy so zväčšením objemu cytoplazmy neurónov bolo podmienené prítomnosťou granulóneho materiálu, svetložltej a ružovkastej farby, ktorý sa hromadil v neurónoch. Tento pigment bol Luxol fast blue, PAS a PAS s diastázou pozitívny, pričom pri vyšetrení fluorescenčným mikroskopom vykazoval známky intracelulárnej autofluorescencie (obr. 7). Dvojjadrové Purkyňové bunky, ich vakuolizácia, ani prejavy demyelinizácie neboli zistené.

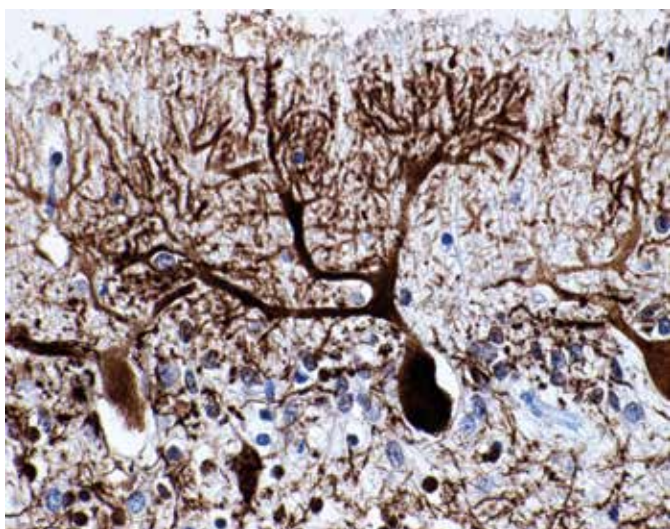
Srdce bolo anatomicky správne konfigurované, tuhšej konzistencie, hmotnosti 74 g. V pravej a ľavej komore myokardu boli difúzne v perinukleárnej oblasti kardiomyocytov nakopieniny hnedožlteho pigmentu, ktorý bol slabo PAS a PAS diastáza pozitívny. Následným fluorescenčným vyšetrením bola zistená výrazná autofluorescencia tohoto pigmentu nielen v svalovine myokardu (obr. 8), ale aj v oblasti prevodového systému srdca, ktorá vo farbení hematoxylínom-eozínom nebola zjavná. Navyše bol v kardiomyocytoch sporadicky výskyt slabo bazofilne sfarbených amorfných, miestami jemne granulónych hmôt, ktoré ojedinele vyplňali kompletne celú cytoplazmu kardiomyocytov



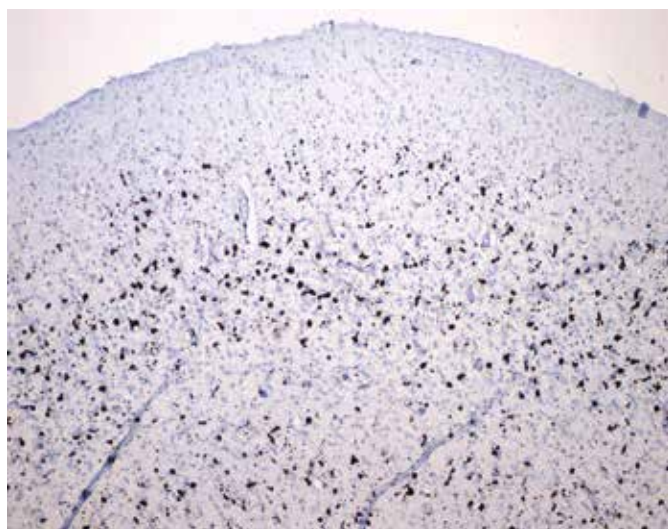
Obr. 3. Prejasnenie a zväčšenie objemu Purkyňových buniek s výraznou depléciou neurónov hlavne stratum granulosum (farbenie HE, zväčšenie 100x).



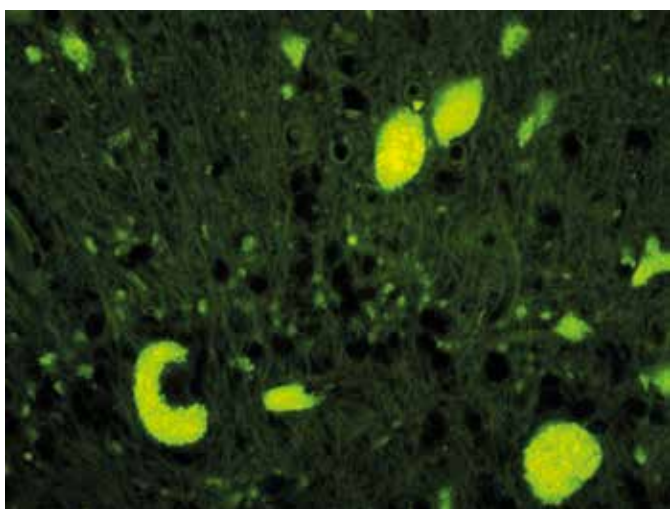
Obr. 4. Ektopia Purkyňových buniek v molekulárnej vrstve (farbenie NF, zväčšenie 400x)



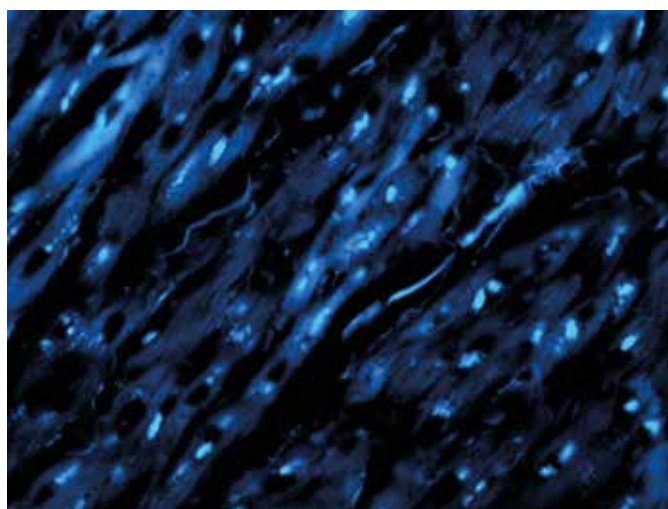
Obr. 5. Abnormálne vetvenie dendritov Purkyňových buniek (farbenie NF, zväčšenie 400x)



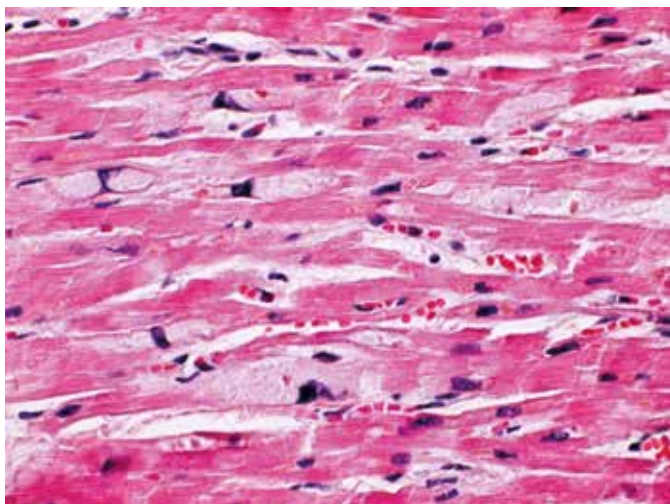
Obr. 6. Abnormálne zvýšená prítomnosť makrofágov v hlbších vrstvách kôry mozgu (farbenie CD68, zväčšenie 100x)



Obr. 7. Autofluorescencia intracelulárneho pigmentu v Purkyňových bunkách (zväčšenie 400x)



Obr. 8. Autofluorescencia intracelulárneho pigmentu v kardiomyocytoch (zväčšenie 200x)



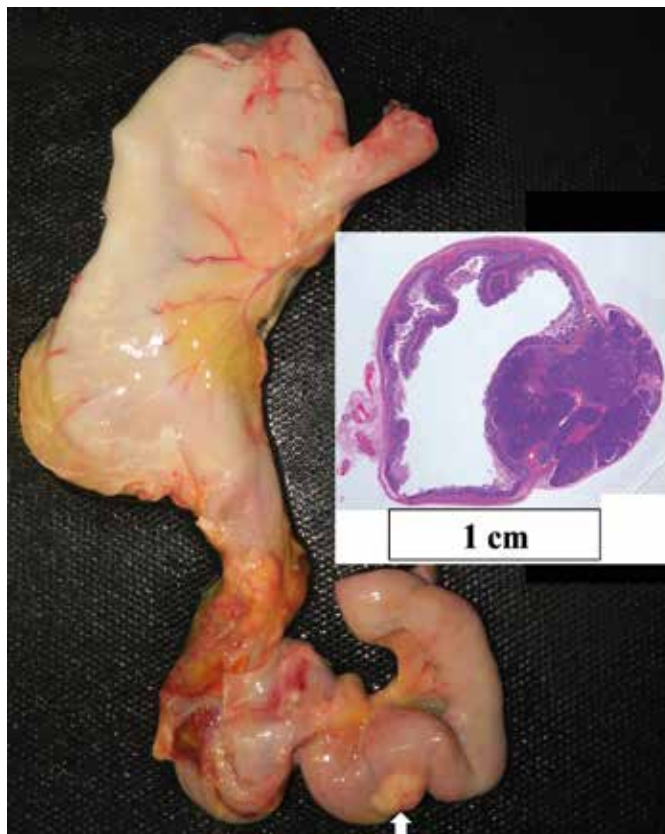
Obr. 9. Bazofilná degenerácia kardiomyocytov (farbenie HE, zväčšenie 600x)

(obr. 9), pričom tieto hmoty vykazovali PAS a PAS diastáza pozitivitu, ale nevykazovali prejavy autofluoresencie. Z ostatných patologických nálezov bol zistený ascites (250 ml) a agenéza pravej obličky. Na seróznej ploche prvej kľučky jejuna bola prítomná ostro od okolia ohraničená tumoriformná lézia svetložltej farby (1,5 cm x 0,7 cm x 0,8 cm) histologickým vyšetrením diagnostikovaná ako heterotopia tkaniva pankreasu (obr. 10). Po histologickom diagnostikovaní neuronálnej ceroidnej lipofuscinozy (neuronal ceroid lipofuscinosis – NCL) bol genetickým vyšetrením tkaniva mozgu špecifikovaný NCL variant v homozygotnom stave. c.881C>A (p.Thr294Lys) v géne *MFSD8*.

Na základe histologického nálezu mozgu (výrazná deplécia neurónov, hromadenie sa pigmentu v neurónoch, difúzna hyperplázia reaktívnych astrocytov), klinického obrazu (parciálna epilepsia so sekundárnou generalizáciou, psychomotorický regres, anoptická amblyopia s atrofiou zrakového nervu) a genetického vyšetrenia sme daný prípad uzavreli ako NCL7/*MFSD8*. Bezprostrednou príčinou smrti bol hnisavý až abscedujúci zápal pľúc.

DISKUSIA

Lysozomálne ochorenia (LO) tvoria početnú skupinu vzácne sa vyskytujúcich metabolických ochorení. LO sú podmienené genetickým defektom lysozomálnych enzýmov a klinické prejavy sú viazané prevažne na detský vek (1,6). LO môžu byť klasifikované podľa chemického zloženia ukladajúceho sa materiálu na neuronálne lipidózy, NCL a ochorenia uhľovodíkov (cukrov, carbohydrate disorders) (7). LO nervového systému sú tradične delené do dvoch skupín. Neuronálne teaurizmózy so zmenami prevažne v sivej hmote a leukodystrofie so zmenami prevažne v bielej hmote. Medzi typické neuronálne teaurizmózy patria NCL (6). Najčastejšou príčinou neuronálnych teaurizmóz je hromadenie glykoproteolipidov, ktoré pripomínajú ceroid a lipofuscín. Klinicky sa NCL delili na infantilný, neskorý infantilný (so začiatkom medzi 18. mesiacom až 4. rokom života), juvenilný a adultný typ (7,8), neskôr pribudol kongenitálny typ (1). Termín NCL bol po prvýkrát zavedený v roku 1969 (9). Pokroky v molekulárne genetických technológiách, štúdie rodín a sporadických prípadov umožnili rozdelenie NCL do 14. skupín (NCL1-14) (1,10,11). Incidencia sa uvádza 0,1 až 7/100000 živorodených detí, pričom sa jedná o autozomálne recesívne ochorenia (12)



Obr. 10. Heterotopia tkaniva pankreasu v prvej jejunálnej kľučke. Vložený obrázok histotopogram heterotopie.

s výnimkou niektorých adultných foriem s autozomálne dominantnou dedičnosťou (1,12). V Čechách je odhad incidencie 1,3/100000 (13). V našom prípade sa jednalo o geneticky diagnostikovanú NCL7/*MFSD8*, ktorá sa pôvodne uvádzala ako Turecký neskorý infantilný variant, nakoľko bola prvýkrát popísaná v tejto etnickej skupine. V súčasnom období je geneticky rozpoznaných minimálne 38 mutácií *MFSD8* (11), pričom už dávnejšie boli popísané aj v bývalom Československu (14). NCL sú ochorenia panetnického charakteru s celosvetovým rozšírením, pričom klinicky je vo všetkých variantoch prítomná cerebelárna ataxia, epileptické záchvaty a myoklonické kŕče. Infantilný a neskorý infantilný typ (kam patrí aj nami popisovaný prípad) sa prejavujú psychomotorickým regresom, zlyhávaním zraku progredujúcim do slepoty na podklade makulárnej a retinálnej degenerácie. Klinický priebeh je charakteristický tým, že čím je skorší začiatok, tým je rýchlejšia progresia a kratší priebeh. V infantilnom a neskorom infantilnom type je prežívanie od niekoľkých rokov po 10 rokov (7). V nami popisovanom prípade sme zaznamenali 5-ročné prežívanie od objavenia sa prvotných klinických symptómov. Klinicky by sa malo myslieť na NCL7 aj v prípadoch s prejavmi podobnými Rettovmu syndrómu, ktorý môže imitovať NCL (15).

Makroskopicky je cerebrálna a cerebelárna ataxia prítomná vo všetkých klinických typoch, ale najvýraznejšia je pri infantilnom a neskorom infantilnom type, pričom v týchto typoch NCL sú najvýraznejšie aj mikroskopické nálezy (7,12). V popisovanej kazuistike bola zistená hmotnosť mozgu 626 g (norma pre daný vek je 1275 g) (16). Mikroskopický obraz, vo všetkých miestach vyexcidovaných podľa doporučenia pre pitvy mozgu neurodegeneratívnych ochorení (17), vykazoval obraz straty neurónov kôry, v zachovaných neurónoch zväčšenie ich cytoplazmy nahromadením PAS pozitívneho a autofluorescentného pigmentu,

ktorý bol sprevádzaný výrazným zmnožením hypertrofických astrocytov, čo zodpovedá typickému mikroskopickému obrazu NCL (7,12). Zmeny boli najvýraznejšie a najlepšie detekovateľné v kôre mozoka, kde okrem deplécie buniek stratum granulosum a ektopie Purkyňových buniek boli prítomné nápadné zmeny abnormálnej arborizácie dendritov a sporadického rozšírenia ich axónov, tzv. torpéd. Pojem *torpédo* sa používa na popis rozšírenia axónov Purkyňových buniek, ktoré sa však môžu vyskytovať pri mnohých iných metabolických a degeneratívnych mozočkových ochoreniach (18,19). Samotná ektopia Purkyňových buniek nie je patognomická pre NCL, nakoľko sa môže vyskytovať aj pri iných chorobných stavoch (granular layer aplasia (19,20). Z tohto pohľadu je pre predbežnú diagnózu NCL najdôležitejšia prítomnosť intracelulárneho autofluorescentného pigmentu, pre záverečnú diagnózu genetické vyšetrenie. Vzhľadom k tomu, že makroskopický a mikroskopický obraz môžu do istej miery imitovať aj iné chorobné alebo poúrazové stavy s následným dlhodobým prežívaním (napr. perinatálna hypoxia, stavy po dusení sa, po ťažkom hemoragickom šoku) považujeme odporúčania na široké a cielené vyšetrenie centrálnej nervovej sústavy za veľmi vhodné (17).

V literatúre sa aspoň v niektorých typoch juvenilnej NCL (NCL3) uvádzajú zmeny činnosti srdca v zmysle zmien T-vĺn, arytmií, bradykardie, hypertrofie svaloviny ľavej komory (2,3), u neskoréj infantilnej NCL2 kompletná atrioventrikulárna blokáda (4). Okrem zmien na EKG bola v práci Hofmana u troch pacientov pri klasickom juvenilnom a variante juvenilnej NCL popísaná taktiež ventrikulárna hypertrofia, výrazná bradykardia so sínusovým zastavením srdca a ťažká supraventrikulárna tachykardia počas anestézy. Mikroskopickým vyšetrením vykonaným po pitve bolo v daných prípadoch zistené v kardiomyocytoch a bunkách prevodového systému ukladanie patologického materiálu (5). U nami popisovaného pacienta bola počas opakovaných hospitalizácií zistená intermitentná sínusová bradykardia, pri poslednej dvojdnovej hospitalizácii pretrvávajúca bradykardia od 38/min po 48/min, ktorá však už bola prítomná v stave s laboratórnymi prejavmi sepsy. V danom prípade bola zistená hmotnosť srdca 74 gramov (za normu sa považuje v danom veku hmotnosť 115 gramov) (16), takže na rozdiel od kazuistík popísaných v literárnych zdrojoch sa jednalo o výraznú atrofiu. Mikroskopickým vyšetrením bola v perinukleárnej oblasti kardiomyocytov zistená prítomnosť výrazne väčšieho množstva pigmentu, ktorý vykazoval známky autofluorescencie. Vyšetrením pomocou fluorescencie bola zistená prítomnosť autofluorescentných hmôt aj v bunkách prevodového systému, ktoré v svetelnej mikroskopii neboli zjavné. Domnievame sa,

že bradykardia zistená počas opakovaných hospitalizácií bola spôsobená hromadením sa patologického materiálu v bunkách prevodového systému srdca, čo mohlo negatívne ovplyvniť samotnú činnosť srdca. Okrem hromadenia sa lipopigmentu v kardiomyocytoch bola v niektorých typoch NCL popísaná v srdci aj nápadná depozícia kalciových a cholesterolových zložiek spôsobujúca reštriktívny typ srdcového poškodenia (21). V našom prípade bola zistená bazofilná degenerácia kardiomyocytov, s ktorou sme sa pri doposiaľ publikovaných prácach o NCL nestretli. Bazofilná degenerácia (nazývaná aj mukoidná degenerácia, mucinózna degenerácia, alebo kardiálny koloid) (22) sa zväčša nevyskytuje v prvej dekáde života (23,24). Na našom pracovisku sme sa s bazofilnou degeneráciou kardiomyocytov v prvej dekáde života taktiež doposiaľ nestretli.

Hypotermia zistená pri prijatí dieťaťa do nemocnice nebola podmienená vplyvom vonkajšieho prostredia. Udáva sa, že pacienti s NCL majú nižšiu bazálnu teplotu a počas anestézie sú vo zvýšenom riziku hypotermie, čo si vyžaduje peroperačnú intervenciu v zmysle ohrievania tela (25). Vzhľadom k vyššie uvedenému predpokladáme, že hypotermia mohla byť podmienená postihnutím termoregulačných oblastí mozgu. Úplne však nie je možné vylúčiť to, že hypotermia bola spôsobená celkovým orgánovým zlyhávaním v prebiehajúcom septickom stave.

ZÁVER

V kazuistike sme prezentovali prípad 9,5-ročného chlapca s 5-ročnou symptomatológiou neurodegeneratívneho ochorenia prejavujúceho sa hlavne epileptickými záchvatmi, psychomotorickým regresom a poruchami zraku. Mikroskopickým vyšetrením mozgu a srdca bola zistená prítomnosť intracelulárneho autofluorescentného materiálu. Stanovenie definitívnej diagnózy genetickým vyšetrením (NCL7/MFSD8) bolo vykonané po smrti. Ochorenie sa počas života v dôsledku postihnutia buniek prevodového systému srdca a kardiomyocytov prejavovalo intermitentnou sínusovou bradykardiou, čo je podľa našich dostupných možností prvý prípad bradykardie u NCL7/MFSD8.

PREHLÁSENIE

Autor práce prehlasuje, že v súvislosti s témou, vznikom a publikáciou tohto článku nie je v konflikte záujmov a vznik publikácie a článku neboli podporené žiadnou farmaceutickou firmou. Toto prehlásenie sa týka aj všetkých spoluautorov.

LITERATÚRA

1. **Glykys J, Sims KB.** The Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Disorders. In: Swaiman FK, Ashwal S, eds. Swaiman's Pediatric Neurology (6th ed). Edinburgh: Elsevier; 2018: 960-986.
2. **Ostergaard JR, Rasmussen TB, Mølgaard H.** Cardiac involvement in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten disease). *Neurology* 2011; 76(14): 1245-1251.
3. **Michielsen P, Martin JJ, Vanagt E, Vrints C, Gillebert T, Snoeck J.** Cardiac involvement in juvenile ceroid lipofuscinosis of the Spielmeier-Vogt-Sjögren type: prospective noninvasive findings in two siblings. *Eur Neurol* 1984; 23(3): 166-172.
4. **Fukumura S, Saito Y, Saito T, et al.** Progressive conduction defects and cardiac death in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54(7): 663-666.
5. **Hofman IL, Van der Wal AC, Dingemans KP, Beckrer AE.** Cardiac pathology in neuronal ceroid lipofuscinoses – a clinicopathologic correlation in three patients. *Eur J Pediatr Neurol* 2001; 5(suppl. A): 213-217.
6. **Povyšil C, Šteiner I, et al.** Speciální patologie (druhé, doplněné a přepracované vydání). Galén Karolinum 2007: 306-307.
7. **Haberland C.** Clinical neuropathology. Text And Color Atlas. New York: Demos; 2007: 174-175.
8. **Armstrong D, Halliday W, Hawkins C, Takashima S.** Pediatric Neuropathology: A Text Atlas. Tokyo: Springer; 2007: 148-151.
9. **Zeman W, Dyken P.** Neuronal ceroid-lipofuscinosis (Batten's disease): relationship to amaurotic family idiocy? *Pediatrics* 1969; 44(4): 570-583.
10. **Haltia M, Goebel HH.** The neuronal ceroid-lipofuscinoses: a historical introduction. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832(11): 1795-1800.
11. **Mole SE, Cotman SL.** Genetics of the neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten disease). *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852(10 Pt B): 2237-2241.
12. **Gray F, Duyckaerts C, De Girolami U.** Escourolle & Poirier Manual of Basic Neuropathology (5th edn.) Oxford: Oxford University Press; 2014: 238-240.
13. **Elleder M, Franc J, Kraus J, Nevšimalová S, Sixtová K, Zeman J.** Neuronal ceroid lipofus-

- cinosis in the Czech Republic: analysis of 57 cases. Report of the 'Prague NCL group'. *Eur J Paediatr Neurol* 1997; 1(4): 109-114.
14. **Kousi M, Siintola E, Dvorakova L, et al.** Mutations in CLN7/MFSD8 are a common cause of variant late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Brain* 2009; 132(3): 810-819.
 15. **Craiu D, Dragostin O, Dica A, et al.** Rett-like onset in late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN7) caused by compound heterozygous mutation in the MFSD8 gene and review of the literature data on clinical onset signs. *Eur J Paediatr Neurol* 2015; 19(1): 78-86.
 16. **Coppoletta JM, Wolbach SB.** Body Length and Organ Weights of Infants and Children: A Study of the Body Length and Normal Weights of the More Important Vital Organs of the Body between Birth and Twelve Years of Age. *Am J Pathol* 1933; 9(1): 55-70.
 17. **Rohan Z, Matěj R.** Pitva mozku a míchy při diagnóze neurodegenerativního onemocnění – praktický postup pro optimalizaci vyšetření. *Cesk Patol* 2015; 51(4): 199-204.
 18. **Gray F, Duyckaerts C, De Girolami U.** Escourolle & Poirier Manual of Basic Neuropathology (5th edn.) Oxford: Oxford University Press; 2014: 10.
 19. **Imataka G, Yamanouchi H, Hirato J, et al.** Autopsy report of a 7-year old patient with the mosaic trisomy 13. *Cell Biochem Biophys* 2013; 67(2): 813-817.
 20. **Graham DI, Lantos PL.** Greenfield's Neuropathology, Volume 1 (6th edn). Oxford University Press, Arnold: London; 1997: 474.
 21. **Reske-Nielsen E, Baandrup U, Bjerregaard P, Bruun I.** Cardiac involvement in juvenile amaurotic idiocy – A specific heart muscular disorder. *Acta Path Microbiol Scand* 1981; 89: 357-365.
 22. **Buja LM, Butany J.** Cardiovascular Pathology, Elsevier, Fourth Edition 4th Edition. 2016: 59-60.
 23. **Buja LM, Butany J.** Cardiovascular Pathology, Elsevier, Fourth Edition 4th Edition. 2016: 111-112.
 24. **Rosai J, Lascano EF.** Basophilic (mucoid) degeneration of myocardium: a disorder of glycogen metabolism. *Am J Pathol* 1970; 61(1): 99-116.
 25. **Miao N, Levin SW, Baker EH, et al.** Children with infantile neuronal ceroid lipofuscinosis have an increased risk of hypothermia and bradycardia during anesthesia. *Anesth Analg* 2009; 109(2): 372-378.



MONITOR

aneb nemělo by vám uniknout, že ...

■ PATOLOGIE ORL OBLASTI

... alveolární rhabdomyosarkom sinonazálního traktu často exprimují epiteliální a neuroendokrinní markery

Diferenciální diagnostika maligních nádorů sinonazálního traktu, zejména těch níže diferencovaných, je velmi obtížná. K vyšetření je často zaslán pouze malý vzorek tkáně, jejíž hodnocení mohou komplikovat regresivní změny v nádoru (ulcerace, krvácení, nekróza) nebo artefakty vzniklé při odběru. Vzhledem k tomu, že nejčastějším typem zhoubného nádoru v této anatomické krajině je dlaždicobuněčný karcinom, diagnostika někdy začíná a končí pouze průkazem exprese epiteliálních markerů a případ je následně (chybně) uzavřen jako níže diferencovaný dlaždicobuněčný karcinom.

Maligní nádor, na který se v rámci diferenciální diagnostiky často zapomíná, a to nejen v sinonazálním traktu, je rhabdomyosarkom, a to zejména jeho méně obvyklá alveolární a vřetenobuněčná varianta. Snad je to do určité míry dáno tím, že mnoho patologů si pod termínem rhabdomyosarkom představí pouze embryonální variantu vyskytující se v dětském věku. Autoři Thompson et al. se ve své práci zaměřili na úskalí mikroskopické diagnostiky alveolárního rhabdomyosarkomu sinonazálního traktu u dospělých. Celkem bylo analyzováno úctyhodných 52 případů; jednalo se o 26 mužů a 26 žen ve věku 18-72 let. Nádor se prezentoval jako rychle rostoucí destruktivní

proces, často s krční lymfadenopatií. Mikroskopicky bylo povětšinou patrné alveolární uspořádání; častá byla invaze do povrchového epitelu a do kosti, nekróza a zhmoždění nádoru. Velmi zajímavé výsledky poskytlo imunohistochemické vyšetření. Pozitivita vyšetřovaných markerů byla následující: desmin (100 %), myogenin (100 %), myo-D1 (100 %), MSA (96 %), SMA (52 %), CAM5.2 (50 %), AE1/AE3 (36 %), S100 (27 %), CD56 (100 %), synaptofyzin (35 %) a chromogranin (13 %). Lze tedy shrnout, že až u poloviny případů byla zjištěna exprese epiteliálních markerů a až u třetiny případů exprese neuroendokrinních markerů.

Závěrem je možné konstatovat, že markery rhabdo-diferenciace by měly být zařazeny do imunohistochemického panelu používaného při diagnostice zhoubných nádorů, a to nejen v oblasti hlavy a krku. Jen tak je totiž možné stanovit správnou diagnózu alveolárního rhabdomyosarkomu a nezaměnit ho například za níže diferencovaný dlaždicobuněčný karcinom nebo neuroendokrinní karcinom. Dle zkušeností dopisovatele monitoru podobné riziko hrozí u vřetenobuněčného rhabdomyosarkomu, který bývá na základě exprese SMA a desminu mylně diagnostikován jako leiomyosarkom.

Zdroj:

Thompson LDR et al. Sinonasal tract alveolar rhabdomyosarcoma in adults: a clinicopathologic and immunophenotypic study of fifty-two cases with emphasis on epithelial immunoreactivity. *Head Neck Pathol* 2018; 12(2): 181-192.

- J. Laco -