

Sekundárna hypoplázia pľúc asociovaná s kalcifikovaným Meckelovým divertikulom s oseálnou metapláziou

Silvia Farkašová Iannaccone¹, Peter Švajdler², Marián Švajdler³, Dorota Sopková¹, Ažbeta Ginelliová⁴, Jana Šprláková⁵, Miroslava Petrášová⁵, Lucia Fröhlichová⁶, Daniel Farkaš⁴

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

² Cytopathos s.r.o., Bratislava

³ Šíklův ústav patológie, Univerzita Karlova Praha, Lékařská fakulta Plzeň, Bioptická laboratoř s.r.o., Plzeň

⁴ Úrad pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou, SLaPA pracovisko, Ipeľská 1, Košice

⁵ Detská fakultná nemocnica, Trieda SNP č. 1, Košice

⁶ Oddelenie patológie, Univerzitná nemocnica Louisa Pasteura, Košice

SÚHRN

Popisujeme prípad takmer jednodňového zrelého donoseného novorodenca ženského pohlavia, u ktorého bola po narodení diagnostikovaná hypoplázia pľúc. Dieťa zomrelo v dôsledku akútnej respiračnej insuficiencie pri šokových pľúcach s hyalínnymi membránami. Predmetom príspevku je popis prítomnosti kongenitálneho kalcifikovaného Meckelovho divertikula s oseálnou metapláziou a so zápalovými zmenami priľahlého peritonea. Prezentovaný prípad popisuje doposiaľ najmladšieho jedinca s kalcifikovaným Meckelovým divertikulom s oseálnou metapláziou.

Kľúčové slová: hypoplázia pľúc – kalcifikovaný Meckelov divertikul – Meckelov divertikul s oseálnou metapláziou

Secondary pulmonary hypoplasia associated with calcified Meckel's diverticulum with osseous metaplasia

SUMMARY

In this paper, we report autopsy findings of a 1-day old full-term mature female neonate with pulmonary hypoplasia diagnosed postnatally. Death was attributed to acute respiratory failure due to hyaline membrane disease. We describe pathological features of calcified Meckel's diverticulum with osseous metaplasia and inflammatory changes in adjacent peritoneum. As far as we know, this case report documents the youngest patient ever diagnosed with calcified Meckel's diverticulum with osseous metaplasia.

Keywords: pulmonary hypoplasia – calcified Meckel's diverticulum – Meckel's diverticulum with osseous metaplasia

Cesk Patol 2021; 57(1): 44–48

Hypoplázia pľúc je nekompletný alebo nesprávny vývin pľúc, ktorý má za následok celkové zmenšenie pľúc (1). Klinický obraz závisí od rozsahu postihnutia a prejavuje sa pľúcny zlyhaním so smrťou (letálna forma), pľúcnou nedostatočnosťou sprevádzanou pľúcnou hypertenziou, perzistenciou fetálnej cirkulácie, krvácaním do pľúc, alebo prechodným pľúcny ochorením (2). V kazuistike popisujeme sekundárny typ pľúcnej hypoplázie, ktorý sa rozvinul intrauterinne pri spontánnom prasknutí Meckelovho divertikula s ohraničenou mekóniovou peritonitídou a ascitom. V stene divertikula došlo ku kalcifikácii a oseálnej metaplázii. Zápalové zmeny brušnej dutiny mali sekundárne za následok aj zväčšenie matrice.

✉ Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Daniel Farkaš, PhD.

Úrad pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou

SLaPA pracovisko Košice

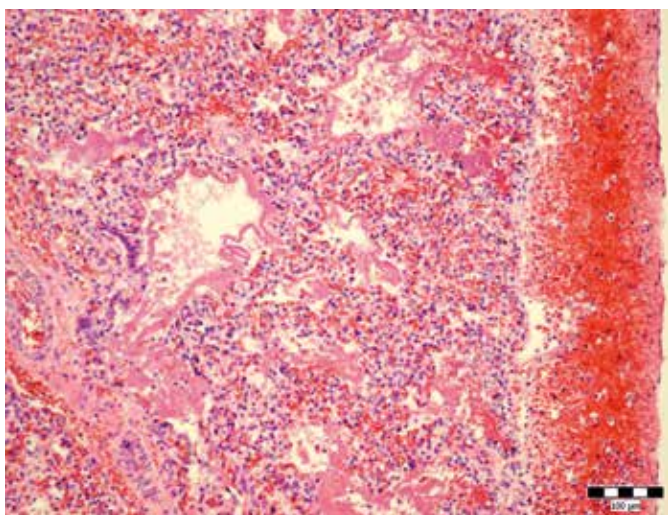
Ipeľská 1, 043 73 Košice

tel.: +421552852665

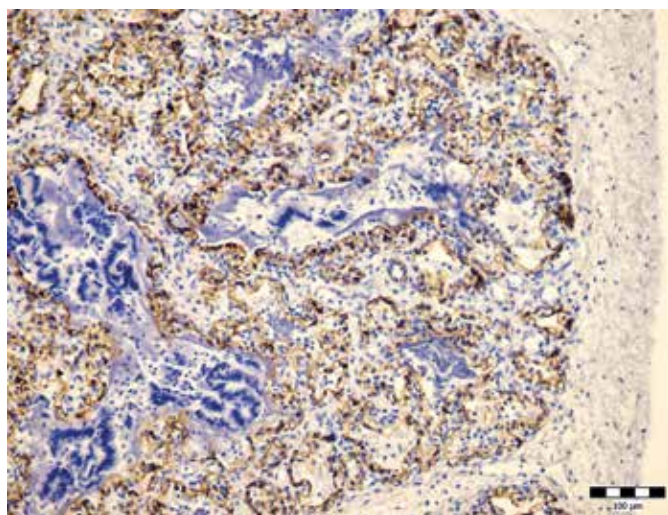
e-mail: farkas.dany@gmail.com

OPIS PRÍPADU

Jednalo sa o donoseného, eutrofického, v 40. gestačnom týždni spontánne narodeného novorodenca (2900 g, 46 cm) ženského pohlavia. Dieťa 41-ročnej ženy sa narodilo z 11. nekontrolovanej gravidity. Matka počas tehotenstva neabsolvovala žiadne vyšetrenie, do nemocnice prišla s bližšie nešpecifikovanou pôrodnou činnosťou s odtekajúcou plodovou vodou. Placenta nebola zaslaná na histologické vyšetrenie. Po narodení bol novorodenec čulý, primerane reagoval, frekvencia srdca bola 112/min., popôrodná adaptácia sťažená. Napriek tomu, že dieťa bolo v inkubátore s kyslíkom, desaturovalo. Dýchanie bolo po štyroch hodinách nutné zabezpečiť pomocou umelej pľúcnej ventilácie s FiO₂ 1,0, dychová frekvencia bola 68/min., frekvencia srdca 150-160/min. Brušná stena bola mierne distendovaná. RTG vyšetrením bola diagnostikovaná hypoplázia pľúc, apex srdca smeroval doprava, ale echokardiograficky nebola zistená dextropozícia srdca. Dieťa zomrelo po 23. hodinách za príznakov respiračného zlyhania. Vzhľadom k tomu, že pri prvotnom vyšetrení novorodenca neonatológom neboli prítomné žiadne odchýlky (napr. facies Potteri) alebo abnormality poukazujúce



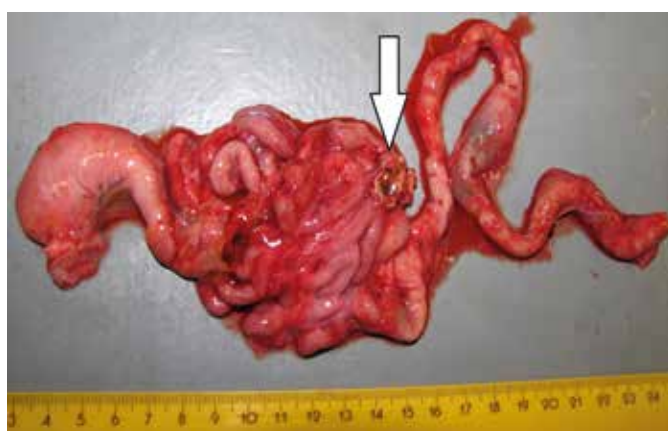
Obr. 1. Hypoplázia pľúc (hematoxylín-eozín, zväčšenie 200x).



Obr. 2. Hypoplázia pľúc (IHC laminín, zväčšenie 200x).



Obr. 3. Obnažená brušná dutina so splývavými zrastmi peritonea s tumoriformným útvarom v oblasti ilea (šípka).

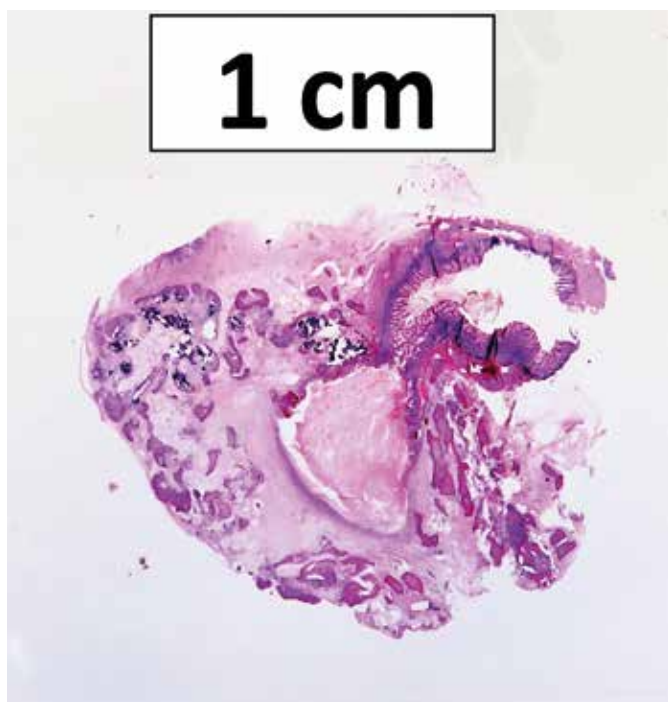


Obr. 4. Vypreparovaný gastrointestinálny trakt s s tumoriformným útvarom v oblasti ilea (šípka).

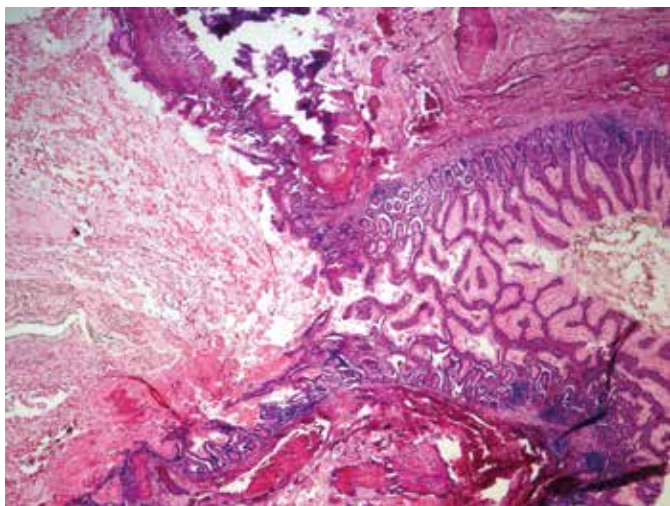
na možné genetické poškodenie (napr. Downova choroba) genetické vyšetrenie nebolo realizované.

Pitva bola vykonaná po šiestich hodinách. Pri vnútornej obhliadke apex srdca smeroval doprava, zistený bol hydroperikard (3 ml) a ľavostranný hydrotorax (3 ml). Na srdci dominoval obraz dilatácie pravej predsene a pravej komory. Báza srdca bola na anatomicky správnom mieste, ale celková pozdĺžna os srdca bola vytočená doprava (dextroverzia). Priebeh, lokalizácia a odstupy veľkých ciev (aorta, truncus pulmonalis) ako aj inzercia pľúcnych žíl boli anatomicky bez anomálneho priebehu. Pľúcne krídla boli obojstranne nevzdušné, s početnými čerstvými krvácami na pleure a v tkanive, hmotnosti vpravo 21 g a vľavo 18 g. Pomer hmotnosti pľúc k celkovej hmotnosti dieťaťa bol 0,0134. Histologickým vyšetrením pľúc bol zistený obraz hyalínnych membrán a difúzných splývavých recentných krvácaní, postihujúcich viac ako 50% alveol. Bronchovaskulárne zväzky obsahovali bronchy so sprevádzajúcimi artériami, pričom žily boli lokalizované vo väzivových septách a nie v prítomnosti artérií. Výpočtom RAC (radial alveolar count) za účelom potvrdenia diagnózy hypoplázie pľúc v HE farbení (obr. 1), ako aj vo farbení pomocou laminínu (obr. 2), bol v 10. zorných poliach troch preparátov stanovený index 3,4.

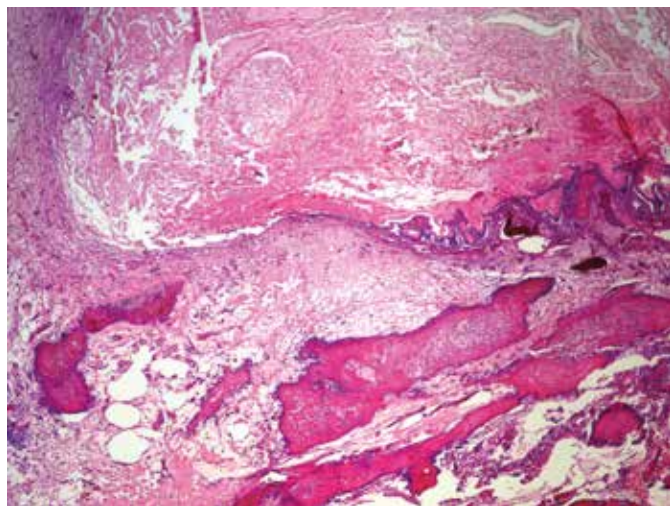
Orgány brušnej dutiny boli vytlačené mierne nahor, v brušnej dutine bolo 8 ml zelenkavo sfarbenej skalenej tekutiny, s ložiskovými, miestami až splývavými, ťažko rozrušiteľnými peritoneálnymi zrastmi. V oblasti terminálneho ilea sa



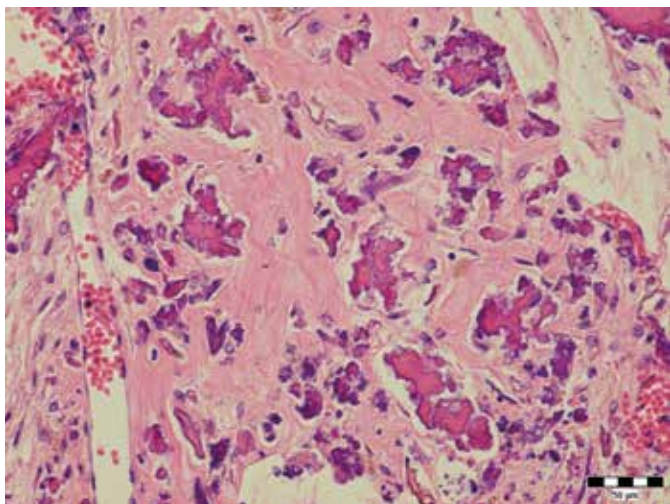
Obr. 5. Histotopogram kalcifikovaného Meckelovho divertikula s oseálnou metapláziou.



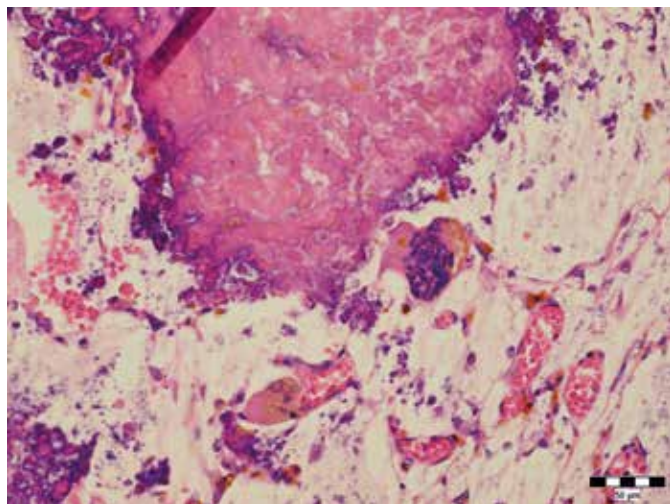
Obr. 6. Ileum a stena Meckelovho divertikula vystlaná epitelom tenkého čreva (hematoxylín-eozín, zväčšenie 40x).



Obr. 7. Depozícia kalciových solí do okolia prasknutého Meckelovho divertikula (hematoxylín-eozín, zväčšenie 40x).



Obr. 8. Oseálna metaplázia v okolí prasknutého Meckelovho divertikula (hematoxylín-eozín, zväčšenie 400x).



Obr. 9. Mnohohjadrové bunky charakteru osteoklastov v okolí prasknutého Meckelovho divertikula (hematoxylín-eozín, zväčšenie 400x).

nachádzal hnedožltý, tumoriformný, miestami drolivý útvar o veľkosti 1,5 x 1 x 0,7 cm (obr. 3). Tkanivá malej panvy boli uložené v splývavých zrastoch obklopujúcich konečník, maternicu a vaječníky. Po preparácii gastrointestinálneho traktu bola zistená spätosť tumoróznej masy s oblasťou ilea (obr. 4). Makroskopicky mala lézia charakter Meckelovho divertikula, s početnými kalcifikáciami v okolí a lumenálne bol vyplnená zelenkavou hmotou. Mikroskopicky (obr. 5) sa jednalo o Meckelov divertikul, ktorého vstup aj hrdlo boli vystlané epitelom tenkého čreva (obr. 6), v distálnejších častiach epitel chýbal. Lúmen bol vyplnený tkanivovým debrís a početnými opticky prázdnyimi ihlicovitými priestormi zodpovedajúcimi kryštálom cholesterolu. V submukóze divertikula ako aj v príslušnom okolí boli prítomné výrazné fibroproduktívne reparatívne zmeny s masívnymi depozitmi kalciových solí (obr. 7), ktoré miestami vykazovali známky oseálnej metaplázie (obr. 8). V okolí popísanej dystrofckej kalcifikácie sa vo fibrotickom tkanive nachádzalo zvýšené množstvo obrovských mnohohjadrových buniek (obr. 9) s hnedožltým fagocytovaným pigmentom, negatívnym na dôkaz prítomnosti železa a PAS pozitívnych hmôt.

Telo maternice uložené v splývavých zrastoch. Pošva bola výrazne obliterovaná, kanál krčka maternice bol pre sondu hrúb-

ky 0,1 cm ťažko priechodný. Po narezaní bola dutina maternice dilatovaná a mala veľkosť približne 0,7 cm, bola kompletne vyplnená väzkou hlienovitou hmotou. Hmotnosti ostatných orgánov boli v medziach normy. Mikroskopickým vyšetrením pečene bola zistená výrazná akútna kongescia s prejavmi miernej extramedulárnej hematopoézy. V obličke boli normálne vyvinuté bližšie ku kapsule uložené glomeruly. Ani v jednom vyšetrenom orgáne sme nezistili prejavy cytomegálie, respektíve prítomnosť intracytoplazmatických alebo intranukleárných inklúzií. Novorodenec zomrel na následky difúzneho alveolárneho poškodenia pľúc s hyalínnymi membránami a rozsiahlymi krvácami do pľúc.

DISKUSIA

Meckelov divertikul (MD) je vychlípenina tenkého čreva (ilea) prítomná pri narodení a predstavuje rudiment omfaloenterického ductu spájajúci žltkový vak so stredným črevom cez pupočnú šnúru. K uzavretiu ductus omfaloentericus dochádza medzi 5-8. týždňom gestácie, jeho neuzavretie má zväčša za následok vznik MD (3), ktorý predstavuje najčastejšiu

kongenitálnu malformáciu gastrointestinálneho traktu (4). Podľa štúdií pitevných nálezov sa vyskytuje u 2% populácie (3). Približne rovnako sa vyskytuje u oboch pohlaví, ale symptómy vyplývajúce z komplikácií, sú častejšie v mužskej populácii. MD je zväčša asymptomatický (5), obyčajne náhodný nález, s komplikáciami objavujúcimi sa počas života v 4-40 % prípadov (6). Komplikácie sa objavujú skôr v detskom veku, pričom krvácanie z gastrointestinálneho traktu v detskom veku je najčastejšie spôsobené práve MD (4). MD môže byť miestom heterotopie tkaniva žalúdočnej sliznice (7), pankreasu (8,9), Brunnerových žliazok, hepatobiliárneho tkaniva a endometriálnej sliznice (4). Medzi najčastejšie komplikácie patrí obštrukcia, intususcepcia, perforácia, divertikulitída, gastrointestinálne krvácanie (5), ulcerácia a veľmi zriedkavo vezikodivertikulárna fistula (10). MD môže byť miestom vzniku celého spektra tumorov u detí aj dospelých v zostupnom rade karcinoid, leiomyosarkóm, adenokarcinóm a gastrointestinálny stromálny tumor (11). Zriedkavo môže dôjsť v MD k vzniku kalcifikácie, v detskom (12,13), ako aj dospelom veku (14). V nami popisovanom prípade sa vzhľadom k charakteru lézie jednalo najpravdepodobnejšie o spontánnu intrauterinú perforáciu z nezistenej príčiny. Prienik obsahu čreva cez poškodenú sliznicu divertikula do okolia bol pomalý a sprevádzaný vznikom ložiskovej mekóniovej peritonitídy s tvorbou ascitu. Následné reparatívne a dystrofické procesy viedli v tejto lokalite k depozícii a vyzrážaniu kalciových solí, ako aj postupnej oseálnej metaplázií.

Hypoplázia pľúc (HP) je nekompletný alebo nesprávny vývin pľúc, ktorý má za následok celkové zmenšenie veľkosti pľúc v dôsledku zníženia počtu alebo veľkosti acínov. Jej výskyt sa udáva u viac ako 10% neonatologických pitiev (1). Incidencia 9-11 prípadov na 10000 živých novorodencov (15), avšak v skutočnosti bude vyššia, nakoľko deti s menším postihnutím môžu prežiť neonatálne obdobie (16). Vo všeobecnosti môže byť HP primárna alebo sekundárna, unilaterálna alebo bilaterálna (2). V patofyziológii vzniku sa uplatňujú rôzne patologické prenatálne stavy (napr. reštrikcia fetálneho torakálneho priestoru, abnormality objemu amnionovej tekutiny, skeletálne anomálie, neuromuskulárne problémy) vyúsťujúce do zníženia alebo chýbania dýchacích pohybov (17). Z veľkých štúdií vyplynulo, že vo viac ako 90% prípadov bola HP asociovaná s inými kongenitálnymi malformáciami. Najčastejšie je HP sprevádzaná anomáliami močovopohlavnej sústavy, poruchami bránice a muskuloskeletálnymi abnormalitami (18). Medzi iné príčiny patrí napríklad omfalokéla, oligohydramnión (19), hydrocefalus, mekóniová peritonitída (20) a ascites (21,22). Izolovaná bilaterálna hypoplázia pľúc bez iných patologických stavov je veľmi zriedkavým javom (23), avšak bola už popísaná u súrodencov v rámci variantov AARS2 génu kódujúceho mitochondriálnu alanyl-tRNA syntetázu (24). V literatúre sa ako najčastejší ukazovateľ HP v novorodeneckom veku uvádza pomer hmotnosti pľúc k hmotnosti tela, ktorého výsledok v prípade pozitivity je $\leq 0,012$. Z morfometrického hľadiska je najlepším ukazovateľom pre stanovenie hypoplázie pľúc RAC (radial alveolar count), ktorého výsledok $\leq 4,1$ je výrazne pravdepodobný pre diagnózu HP. RAC je počítaný z osi

začínajúcej sa v centre respiračného bronchiolu (bronchioly len čiastočne vystlané epitelom) prebiehajúcej k najbližšiemu septu spojivového tkaniva v pravom uhle k epitelu. Počítaný je počet alveolárnych sept, ktorými prechádza os v minimálne desiatich rozličných zorných poliach (20). V nami popisovanom prípade bola klinicky vyslovená diagnóza HP, ale posmrtné vypočítaný pomer hmotnosti pľúc ku hmotnosti tela (0,0134) bol o niečo vyšší, ako literárne udávaný index 0,012 na potvrdenie diagnózy. Pretože edém alveol, edém interstícia, výlev fibrínu do alveol s tvorbou hyalínnych membrán a rozsiahle krvácania do pľúc môžu významným spôsobom negatívne ovplyvniť výsledok tohto hmotnostného pomeru, pristúpili sme k výpočtu RAC. Vzhľadom k tomu, že v HE farbení je častokrát jednoznačné rozlišovanie hraníc alveol veľmi obtiažne, vyhodnocovali sme pomer aj v preparátoch farbených pomocou laminínu. S využitím laminínu, ktorý lepšie ozrejmil štruktúry sme sa v dostupnej literatúre nestretli. Nami vypočítaný RAC bol približne 3,4, čím sme klinicky udanú diagnózu HP potvrdili.

K miernemu rozšíreniu dutiny maternice došlo najskôr sekundárnou obliteráciou v dôsledku stlačenia pošvy väzivovými zrastmi v malej panve.

Na HP je nutné myslieť predovšetkým pri úmrtiach v novorodeneckom období, v prípadoch spontánneho a zjavne nevysvetliteľného krvácania do pľúc, kedy v anamnestických údajoch chýba klinické podozrenie na toto ochorenie. Ak sa pri pitve zistený pomer hmotnosti pľúc ku hmotnosti tela nachádza blízko hranice udávanej pre diagnózu pľúcnej hypoplázie, je vhodné pristúpiť k stanoveniu RAC, čím sa v prípade pozitivity môže vysvetliť príčina krvácania. Na základe týchto výsledkov by teoreticky bolo možné poukázať aj na možné geneticky podmienené ochorenie.

ZÁVER

V práci sme popisali prípad takmer jednodňového novorodenca s klinicky diagnostikovanou hypopláziou pľúc, ktorá sa hneď po narodení prejavila pľúcnou nedostatočnosťou s nutnosťou umelej pľúcnej ventilácie. Pitvou boli zistené splývavé zrasty peritonea s ascitom. V oblasti ilea bol prítomný kalcifikujúci Meckelov divertikul s oseálnou metapláziou, ku ktorého vzniku došlo počas intrauterinného vývoja v dôsledku jeho prasknutia a vzniku lokalizovanej mekóniovej peritonitídy. Rozvoj peritonitídy a ascitu viedol počas intrauterinného vývoja k stlačeniu orgánov hrudníka, so vznikom klinicky diagnostikovanej sekundárnej pľúcnej hypoplázie, ktorá bola potvrdená výpočtom RAC. Podľa našich dostupných možností je prezentovaný prípad kongenitálneho kalcifikujúceho Meckelovho divertikula s oseálnou metapláziou prvým publikovaným prípadom.

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. **Husain AN, Stocker JT.** Color Atlas of Pediatric Pathology. New York: Demos Medical Publishing; 2011: 152.
2. **Laudy JA, Wladimiroff JW.** The fetal lung. 2: Pulmonary hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16(5): 482-494.
3. **Elsayes KM, Menias CO, Harvin HJ, Francis IR.** Imaging manifestations of Meckel's diverticulum. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189(1): 81-88.
4. **Sagar J, Kumar V, Shah DK.** Meckel's diverticulum: a systematic review. *J R Soc Med* 2006; 99(10): 501-505.
5. **Thurley PD, Halliday KE, Somers JM, Al-Daraji WI, Ilyas M, Broderick NJ.** Radiological features of Meckel's diverticulum and its complications. *Clin Radiol* 2009; 64(2): 109-118.
6. **Fink AM, Alexopoulou E, Carty H.** Bleeding

- Meckel's diverticulum in infancy: unusual scintigraphic and ultrasound appearances. *Pediatr Radiol* 1995; 25(2): 155–156.
7. **Higaki S, Saito Y, Akazawa A, et. al.** Bleeding Meckel's diverticulum in an adult. *Hepatogastroenterology* 2001; 48(42): 1628-1630.
 8. **Ernst LM, Ruchelli E, Carreon CK, Huff DS.** Color Atlas of Human Fetal and Neonatal Histology. New York Dordrecht Heidelberg London: Springer; 2011: 84.
 9. **Kopáčová M, Vykouřil L, Vacek Z, Tyčová V, Bártová J, Rejchrt S, Bureš J.** Inverted Meckel's diverticulum with ectopic pancreas tissue as source of severe gastrointestinal bleeding. *J Gastrointest Surg* 2010; 14(3): 578-581.
 10. **Dearden C, Humphreys WG.** Meckel's diverticulum: a vesico-diverticular fistula. *Ulster Med J* 1983; 52(1): 73–74.
 11. **Kabir SA, Raza SA, Kabir SI.** Malignant neoplasms of Meckel's diverticulum; an evidence based review. *Ann Med Surg* 2019; 43: 75-81.
 12. **Al-Lami A, Alam M, Nagy A, Khan AR.** A microscopically calcified Meckel's diverticulum: a histopathological perspective of a case of both gastric and pancreatic mucosae. *BMJ Case Rep* 2013: bcr2012008289.
 13. **Van Ledingham SB, Symmonds RE Jr.** Calcification of Meckels diverticulum. *Arch Surg* 1982; 117(2): 248.
 14. **Clemente G, Ionta R, Sarno G, Ricci R, Nuzzo G.** Calcified Meckel's diverticulum: an unusual incidental finding during laparoscopy. *Am J Surg* 2007; 193(4): 482-483.
 15. **Triebwasser JE, Treadwell MC.** Prenatal prediction of pulmonary hypoplasia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017; 22(4): 245-249.
 16. **Knox WF, Barson AJ.** Pulmonary hypoplasia in a regional perinatal unit. *Early Hum Dev* 1986; 14(1): 33-42.
 17. **Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, et. al.** Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(11): 1120-1128.
 18. **Aghabiklooei A, Goodarzi P, Kariminejad MH.** Lung hypoplasia and its associated major congenital abnormalities in perinatal death: an autopsy study of 850 cases. *Indian J Pediatr* 2009; 76(11): 1137-1140.
 19. **Nakamura Y, Harada K, Yamamoto I, et. al.** Human pulmonary hypoplasia. Statistical, morphological, morphometric, and biochemical study. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116(6): 635-642.
 20. **Askenazi SS, Perlman M.** Pulmonary hypoplasia: lung weight and radial alveolar count as criteria of diagnosis. *Arch Dis Child* 1979; 54(8): 614-618.
 21. **Fujioka K, Morioka I, Nishida K, et. al.** Pulmonary Hypoplasia Caused by Fetal Ascites in Congenital Cytomegalovirus Infection Despite Fetal Therapy. *Front Pediatr* 2017; 5: 241.
 22. **Chan ES.** Massive ascites and severe pulmonary hypoplasia in a premature infant with meconium peritonitis and congenital cytomegalovirus infection. *Fetal Pediatr Pathol* 2019; 39(1): 71-77.
 23. **Swischuk LE, Richardson CJ, Nichols MM, Ingman MJ.** Primary pulmonary hypoplasia in the neonate. *J Pediatr* 1979; 95(4): 573-577.
 24. **Kiraly-Borri C, Jevon G, Ji W, et. al.** Siblings with lethal primary pulmonary hypoplasia and compound heterozygous variants in the AARS2 gene: further delineation of the phenotypic spectrum. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2019; 5(3): a003699.

MONITOR

aneb nemělo by vám uniknout, že ...

■ GYNEKOPATOLOGIE

... byla dokumentována asociace diferencované exofytické vulvární intraepiteliální léze (DEVIL) s verukózním karcinomem vulvy

V nyní již historickém čísle Monitoru jsme přesně před 4 lety diskutovali třetí možnou etiopatogenetickou cestu dlaždicobuněčného karcinomu vulvy, která je nezávislá na infekci lidským papilomavirem a není asociována s mutacemi tumor supresorového genu TP53. Jako pravděpodobný molekulární defekt uplatňující se v této větvi vulvární karcinogenze byla identifikována nejčastěji mutace genu PIK3CA a za cílový maligní nádor je považován zejména verukózní karcinom definovaný lokální progresí bez rizika metastatického rozsevu. Prekursorová léze neodpovídá konvenčním prekancerózám vulvy (uVIN a dVIN), ale byla popsána jako *diferencovaná exofytická vulvární intraepiteliální léze (DEVIL)*, která je definována verukózní architektonikou, abnormální diferenciací keratinocytů, hyperkeratózou anebo parakeratózou, hypogranulózou, absencí výraznějších atypií bazální vrstvy epitelu, nepřítomností mutace TP53 a vysokou frekvencí mutací genu PIK3CA. Samotní autoři si byli vědomi limitů své publikace, především pak chybějících přímých důkazů pro kauzální spojení mezi DEVIL a verukózním karcinomem, a odkazovali na budoucí studie genetického pozadí vícečetných simultánních a sukcesivních dlaždicobuněčných proliferací vulvy u jednotlivých pacientek. Roky uběhly a ten čas právě nadešel...

V dnešním čísle Monitoru budeme diskutovat studii, která vnáší více světla právě do této enigmatické třetí cesty vzniku dlaždicobuněčného karcinomu vulvy. Autoři shromáždili cel-

kem 18 vulvárních lézí od 10 pacientek diagnostikovaných jako DEVIL a verukózní karcinom a provedli analýzu panelu 11 genů metodou sekvenování nové generace. Pacientky s DEVIL byly v době diagnózy mladší (medián 66 let) než pacientky s verukózním karcinomem (medián 70 let). Celkem 5 ze 7 (71 %) verukózních karcinomů bylo asociováno s předcházející, synchronní nebo metachronní lézí typu DEVIL. U obou zkoumaných vulvárních proliferací byly zaznamenány obdobné histologické charakteristiky s výjimkou expanzivního nedestruktivního invazivního růstu u verukózního karcinomu. Navíc obě léze vykazovaly shodný mutační profil zejména v genech PIK3CA, HRAS a BRAF a postrádaly mutace tumor supresorového genu TP53. Autoři z výše uvedených poznatků vyvozují, že DEVIL a verukózní karcinom spadají do stejného spektra vulvárních proliferací a že DEVIL může být prekurzorem verukózního karcinomu.

Bohužel i tato studie má opět limitace nejen v malém počtu analyzovaných případů, ale i v omezeném spektru genů vyšetřovaných metodou sekvenování nové generace. Interpersonální a intrapersonální reprodukcibilita diagnózy DEVIL a verukózního karcinomu nebyla blíže zkoumána, ale všichni tak trochu tušíme, že rozhodně nebude vysoká. Dle mého názoru bude diferencální diagnóza DEVIL vskutku ďábelským počinem... V každém případě jde o další střípek do mozaiky výzkumu etiopatogenetických cest vzniku dlaždicobuněčného karcinomu vulvy, což je samozřejmě nutno ocenit.

Zdroj:

Akbari A et al. Differentiated exophytic vulvar intraepithelial lesion: Clinicopathologic and molecular analysis documenting its relationship with verrucous carcinoma of the vulva. *Mod Pathol* 2020; 33(10): 2011-2018.

- P. Škapa -