

Bolečine v nogah in šepanje kot začetna klinična slika nevroblastoma

Leg pain and limping as the initial clinical manifestation of neuroblastoma

Katja Prunk Volk, Jera Grabnar,
Veronika Velenšek, Orjana Velikonja,
Gašper Markelj

Izvleček

Bolečine v nogah in šepanje so pri otroku lahko tudi prvi znanih maligne bolezni. Pri otrocih z levkemijo, limfomom, nevroblastomom ali kostnimi sarkomi se poleg šepanja in nočne bolečine ter bolečine v mirovanju pogosto pojavljajo tudi sistemski znaki (povišana telesna temperatura, nočno potenje, izguba telesne teže). Prisotnost teh znakov in simptomov zahteva skrbno obravnavo, saj je v ozadju lahko tudi maligna bolezen. V prispevku predstavljamo primer 3,5-letnega dečka, pri katerem sta bila šepanje in bolečina v kolkih v ospredju začetne klinične slike nevroblastoma z zasedki v kosteh in kostnem mozgu. S primerom nazorno predstavimo tudi osnovne značilnosti nevroblastoma.

Gljučne besede: otrok, kolk, bolečina, hoja, nevroblastom.

Abstract

Leg pain and limping can also be a clinical manifestation of malignant diseases in a child. Apart from limping, nocturnal pain and pain at rest in a child with leukaemia, lymphoma, neuroblastoma or bone sarcomas, frequently we also see systemic signs and symptoms (fever, night sweats, weight loss). The presence of these signs and symptoms requires careful consideration as this could indicate a malignant disease. This paper presents the case of a 3.5 year old boy with limping and hip pain as an initial clinical manifestation of neuroblastoma with bone and bone marrow metastasis. Through the clinical case basic features of neuroblastoma are also presented.

Key words: child, hip, pain, gait, neuroblastoma

Uvod

Bolečine v nogah in šepanje so pri otroku lahko prvi znanilci okužbe, poškodbe, revmatskih bolezni ter benignih in malignih bolezni kosti in kostnega mozga. Rak pri otrocih je redka bolezen, bolečina v kosteh pa pogost klinični simptom. Največkrat je prisotna pri bolnikih z levkemijo, limfomom, neuroblastomom, Ewingovim sarkomom in osteosarkomom (1). Dobra anamneza in klinični pregled sta vedno ključ do pravilnega nadaljnega diagnosticiranja.

V prispevku predstavljamo primer 3,5-letnega dečka, pri katerem sta bila šepanje in bolečina v kolkih v ospredju začetne klinične slike neuroblastoma z zasevki v kosteh in kostnem mozgu.

Nevroblastom

Nevroblastom je embrionalni tumor simpaticnega živčnega sistema in je najpogostejši solidni tumor zunaj osrednjega živčnega sistema pri otrocih (2). Izhaja iz celic primitivnega nevralnega grebena, ki se nahajajo v paraspinalnih ganglijah vzdolž hrbtenice (vrat, zadnji mediastinum, retroperitonej, mala medenica) in v sredici nadledvične žleze, ter v približno 90 % tvorijo kateholamine. Potek bolezni je odvisen od številnih dejavnikov (bolnikove starosti, histoloških in bioloških značilnosti tumorja, prisotnosti oddaljenih zasevkov) – možen je spontan regres, pri bolnikih z oddaljenimi zasevki pa zelo agresiven potek. Neuroblastom je večinom bolezen otrok, mlajših od 5 let (3). Pri polovici bolnikov so ob diagnozi prisotni zasevki v kosteh, kostnem mozgu, področnih bezgavkah, pljučih, jetrih, koži in osrednjem živčevju (2). Klinični simptomi in znaki so pri bolnikih z razširjeno obliko bolezni zelo raznoliki.

Klinična slika je odvisna od velikosti in mesta primarnega tumorja ter prisotnosti zasevkov. Velike tumorje lahko zatipamo. Otroci tožijo za bolečinami v trebuhu, hujšajo in imajo pogosto tudi

povišano telesno temperaturo. Bolniki z zasevki imajo hude bolečine zaradi pogosto obsežnih zasevkov predvsem v kosteh aksialnega skeleta ter v kostnem mozgu in so tudi navzven videti hudo bolni. Zasevki v predelu kosti orbite povzročijo vidne podplutbe (t. i. rakunove oči). Neuroblastom je znan tudi po paraneoplastičnih pojavih (driska, opsoklonus mioklonus) zaradi tvorbe kateholaminov in drugih presnovkov (npr. vazoaktivnega intestinalnega peptida (VIP) itd.) (3).

Glede na izsledke nekaterih raziskav je bolečina v kolku, ki jo pogosto najprej opredelimo kot prehodni sinovitis kolka ali septični artritis, začetni simptom pri približno 8,3 % bolnikov z neuroblastomom (4).

V hemogramu je pogosto prisotna normocitna ali mikrocitna anemija, lahko tudi trombocitopenija. Poleg povišanih vrednosti kazalnikov vnetja in laktatne dehidrogenaze (LDH) so za neuroblastom značilne povišane vrednosti nevronske specifične enolaze (NSE) in feritina v serumu. V urinu so značilno povišane vrednosti kateholaminov (vanilil mandljeve kisline (VMA) in homovanilične kisline (HVA)). Primarni tumor prikažemo s slikovnimi preiskavami (UZ, MRI, CT), morebitne zasevke pa s scintigrafijo z meta-jodo-benzil-gvanidinom (MiBG) ter z aspiracijsko in debeloigelno biopsijo kostnega mozga. S tankoigelno ali z debeloigelno biopsijo tumorja ali z odprto biopsijo potrdimo histološko diagnozo in molekularnobiološke značilnosti tumorja, pomembne za napoved izida bolezni in izbiro zdravljenja (3).

Zdravljenje presega okvir tega prispevka, ki je podrobno predstavljen v preglednem prispevku o zdravljenju otrok z neuroblastomom v Sloveniji (2).

Klinični primer

3,5-letni deček je bil napoten na Pediatrično kliniko zaradi tri dni trajajočih bolečin v levi nogi in povišanih vred-

nosti vnetnih kazalnikov. Deček je šepal na levo nogo. Staršem se je zdel utrujen. Povišane telesne temperature ni imel. Dva tedna prej je prebolel prehlad. Podobne bolečine v nogah je sicer imel že 2 meseca pred tem – tedaj je tožil za izmeničnimi bolečinami v levi in desni nogi ter v trebuhu. Bolečine so takrat v nekaj dneh minile, po tem pa je normalno hodil. Pred tem je bil zdrav.

Ob pregledu je bil deček nerazpoložen, utrujen in subfebrilen (37,8 °C). Pri hoji je šepal na levo nogo, ob pregledu pa ni bilo videti kliničnih znakov vnetja v kolenu ali gležnju. Izstopala je izrazita bolečnost pri pasivni gibljivosti v kolčnih sklepkih. V ostalem je bil klinični status v mejah normalnega stanja.

V laboratorijskih izvidih so bili prisotni povišane vrednosti vnetnih kazalnikov (C-reaktivni protein (CRP) 64 mg/l, sedimentacija (SR) 73 in normocitna anemija (hemoglobin 97 g/l, MCV 74 fl)). Krvna slika je bila v ostalem v mejah normalnih vrednosti. UZ kolka je pokazal obojestranski izliv – levo 3 mm, desno 1 mm – ter zadebeljeno, a ne hiperemično sinovijo.

Ob kratki anamnezi in izvidu UZ smo postavili sum na prehodni sinovitis kolka in uvedli zdravljenje z nesteroidnimi antirevmatikami. Po dveh tednih so se težave umirile, na kontrolnem UZ kolka izliv pa izliva ni bilo videti.

V naslednjem tednu so se pojavile bolečine v trebuhu in slabši tek. Čez dan je bil utrujen, ponoči pa se je zaradi bolečin v kolkih ponovno zbujal. Ob kliničnem pregledu je bil subfebrilen, hoja je bila širokotirna, gibi v kolkih pa boleči.

V laboratorijskih izvidih so vztrajale povišane vrednosti vnetnih kazalnikov (CRP 50 mg/l, SR 60 mm), anemija pa se je poglobila (Hb 87 g/l, MCV 73 fl). Izstopala je povišana vrednost LDH (11,16 µkat/l).

Rentgenski posnetek (RTG) stegenice s kolkoma je pokazal spremenjeno

strukturo kostnine vratu leve stegnenice. Na kontrolnem ultrazvočnem pregledu (UZ) kolka je bil levo ponovno zaznaven minimalen izliv.

Deček je zaradi suma na osteomielitis pričel z empiričnim antibiotičnim zdravljenjem.

Zaradi poglobljajoče se anemije in povišanih vrednosti LDH smo opravili dodatne preiskave. Na prvem UZ pregledu trebuha patoloških sprememb ni bilo zaznati, vendar je bil retroperitonej slabše pregleden. Prva diagnostična punkcija kostnega mozga ni pokazala infiltracije s tujerodnimi celicami. Šele scintigrafija skeleta je prikazala povišano osteoplastno aktivnost v več kosteh aksialnega skeleta (lobanja, rebra, medenica, stegnenica).

Glede na klinično sliko in izvide scintigrafije smo s ciljanimi preiskavami ugotovili močno povišane vrednosti VMA in HVA v urinu ter NSE v serumu.

Ob ponovni, usmerjeni UZ preiskavi trebuha na tešče je bila v levi nadledvični žlezi vidna mešana, policistična in solidna sprememba velikosti 47 mm x 21 mm x 20 mm.

Glede na izvide preiskav smo postavili diagnozo nevroblastom z visokim tveganjem z zasevki v kosteh in s primarnim tumorjem leve nadledvične žleze.

S tankoigelno aspiracijsko biopsijo tumorske spremembe leve nadledvične žleze smo potrdili nevroblastom, s ponovno biopsijo kostnega mozga zasevke v njem in z MiBG scintigrafijo tudi zasevke v kosteh.

Razpravljanje

Diferencialna diagnoza bolečine v sklepih vključuje poškodbe, okužbe, (prehodne) vnetne bolezni, ortopedske bolezni, benigne in maligne neoplazme pa tudi idiopatske bolečinske sindrome. Pomembni so bolnikova starost, anatomsko umeščenost bolečine,

število prizadetih sklepov in trajanje bolečine (1).

Akutna bolečina je običajno povezana s poškodbo. Bolečina, ki je prisotna več dni, bolečina z vnetjem in ortopedskimi vzroki ter dolgotrajna bolečina pa vzbujajo sum na malignen proces ali bolečinske sindrome. Pri malignih boleznih je bolečina lahko zelo huda in bolnike zbuja celo ponoči (1, 5).

V slikovnem diagnosticiranju je zelo pomembno rentgensko slikanje, ki lahko pokaže spremembe pri poškodbah, ortopedskih vnetnih boleznih, kostnih tumorjih, osteomielitisu ali vnetnem artritisu. Z ultrazvočno preiskavo lepo prikažemo izliv v sklep in je zato primerna preiskava za diagnosticiranje infektivnega ali vnetnega artritisa (1). Za podrobnejšo opredelitev vzroka pride v poštev naprednejše slikovno diagnosticiranje, npr. MRI in scintigrafija skeleta pri sumu na osteomielitis ali zasevke.

Klinično težko razlikujemo med septičnim artritisom in zasevki kot vzroku mišično-skeletne bolečine. V pomoč je hemogram, saj je pri otroku s solidnim tumorjem navadno prisotna normocitna anemija, pri otrocih z levkemijo pa pancitopenija (4) in povišane vrednosti LDH. V raziskavah se je izkazalo, da je vrednost LDH pri bolnikih z maligno boleznijo precej višja (2,2-kratnik zgornje referenčne vrednosti) kot pri bolnikih z vnetnimi boleznimi (npr. 0,8-kratnik zgodnje referenčne vrednosti pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom) (1).

S podobnimi znaki in simptomi (šepanje, bolečina ingvinalno, boleča gibljivost kolka) se kaže tudi prehodni sinovitis kolka, ki se lahko pojavi pri majhnih otrocih po virusni okužbi. Ti bolniki običajno nimajo visoke telesne temperature in močno povišanih vrednosti vnetnih kazalnikov (5). Znaki in simptomi navadno izzvenijo v 3–5 dneh (6).

Ob prvi obravnavi našega bolnika smo se zaradi kratkotrajne anamneze in UZ

izvida kljub visokim vrednostim vnetnih parametrov in mikroцитni anemiji zaradi suma na prehodni sinovitis kolka odločili za protivnetno zdravljenje. Ob prehodnem izboljšanju klinične slike in UZ izvida je v nadaljevanju pri dečku prišlo do poslabšanja nočne bolečine in poglobljanja anemije. Hkrati smo ugotovili povišano vrednost LDH. Ob iskanju maligne bolezni nam aspiracijska punkcija kostnega mozga in prve slikovne preiskave niso bile v pomoč. Šele po scintigrafiji skeleta, ki je prikazala več oddaljenih zasevkov, smo s specifičnimi kazalniki za nevroblastom in tankoigelno aspiracijsko biopsijo spremembe na nadledvični žlezi potrdili dečkovo diagnozo.

Zaključek

Pri otroku z bolečino v kolku in šepanjem so diferencialnodiaagnostične možnosti zelo široke. Sprva je najbolj pomembno, da izključimo stanja, ki zahtevajo nujno zdravljenje (septični artritis, osteomielitis). S podobno bolečino se lahko kažejo tudi nekatere maligne bolezni, npr. nevroblastom, ki je najpogostejši zunajlobanjski solidni tumor pri otroku. Če je primarni tumor velik in se nahaja v trebuhu, se navadno kaže kot tipna masa. Pogosto primarnega tumorja s pregledom ne zaznamo. Bolnik ima težave zaradi zasevkov v kosteh in kostnem mozgu, nespecifična mišično-skeletna bolečina pa je prvi simptom. Pozorni moramo biti na spremljajoče znake in simptome, ki nakazujejo na maligno bolezen in vključujejo dlje trajajoče bolečine, ki se stopnjujejo in otroka zbuja ponoči, splošno slabo klinično stanje, anemija in povišana vrednost LDH. Naprednejše slikovno diagnosticiranje lahko v težavnih primerih zelo koristi pri postavitvi diagnoze.

Literatura

1. Sen ES, Clarke SLN, Ramanan AV. The child with joint pain in primary care. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2014; 28(6), 888–906.
2. Česen Mazič M. Zdravljenje nevroblastoma v Sloveniji v obdobju 2007-2017. *Slovenska pediatrija* 2018; 25: 174–180.
3. Jazbec J, Kitanovski L. Maligne bolezni otrok. In: Kržišnik C., Breclj Anderluh M. *Pediatrija*. 1st ed. Ljubljana: DZS, 2014: 427–444.
4. Nishiwaki T, Uchikawa S, Kusakabe H, Seki A, Eguchi Y, Takayama S, Kanaji A. Neuroblastoma metastasis to bone requiring differentiation from septic arthritis of the hip. Report of 2 cases. *Journal of Orthopaedic Science*, 2016; 1–4.
5. Butenko T, Blazina Š. Pristop k otroku s težavami s sklepi. *Slovenska pediatrija* 2016; 23: 197–207.
6. Ryan DD. Differentiating Transient Synovitis of the Hip from More Urgent Conditions. *Pediatric Annals*, 2016; 45(6), e209–e213.
7. Parmar R, Wadia F, Yassa R, Zenios M. Neuroblastoma. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 2013, 33(4), e45–e51.

Katja Prunk Volk, dr. med.

Zdravstveni dom Nova Gorica, Nova Gorica, Slovenija

Jera Grabnar, dr. med.

Sprejemno-triažna ambulanta,
Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

asist. dr. Veronika Velenšek, dr. med.

Sprejemno-triažna ambulanta,
Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

asist. Orjana Velikonja, dr. med.

Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

asist. Gašper Markelj, dr. med.

(kontaktna oseba / contact person)

Služba za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo

Pediatrična klinika

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana,

Slovenija

e-naslov: gasper.markelj@kclj.si

prispelo / received: 9. 8. 2019

sprejeto / accepted: 7. 9. 2019