

PŘÍSPĚVEK K DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTICE NÁDORŮ MEZIHHRUDÍ

Ladislav SLOVÁČEK, Martin BLAŽEK

Katedra válečného vnitřního lékařství Vojenské lékařské akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové

Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Souhrn

Autoři prezentují v kazuistice pacientku s ojediněle se vyskytujícím thymomem z retikulárního epitelu. Kazuistika tímto způsobem upozorňuje na diferenciální diagnostiku nádorů mezihrudí.

Klíčová slova: Nádory mezihrudí; Thymom.

The Contribution to Differential Diagnosis of the Mediastinum Tumors

Summary

The authors prepared for this presentation a case history of a patient with a rare thymoma tumor. The case report points out the differential diagnosis of the mediastinum tumors.

Key words: The mediastinum tumors; Malignant thymoma.

Úvod

Nádory mediastina dělíme na benigní a maligní, dále pak na pravé a nepravé (1, 3, 4). Mezi *pravé nádory* (3) jsou řazeny nádory thymu, heteroplastické dysembryomy (dermoidní cysty a teratomy), homoplastické dysembryomy (bronchogenní, esofageální a perikardiální cysty), nádory neurogení (neurinom, ganglioneurinom, gangliom, neurofibrom, sympatiko-blastom), nádory pojivové (lipom, chondrom, myom, fibrom, hemangiom). Mezi *nepravé nádory* (3), tzv. pseudotumory, je řazena mediastinální struma, aneuryzma aorty, mediastinální meningocela.

Výše zmiňované nádory se mohou vyskytovat v různých lokalizacích mezihrudí (3, 7). V předním mezihrudí se obzvláště vyskytují thymom a thymomové cysty, dále pak retrosternální struma a parathyreoideální adenom. V horním mezihrudí se vyskytuje retrosternální struma, bronchogenní cysty, maligní lymfom, zejména Hodgkinova typu. Ve středním mezihrudí se vyskytují bronchogenní a perikardiální cysty a maligní lymfom. V zadním mezihrudí se obzvláště vyskytuje neurofibrom, sympatiko-blastom, struma a gastroenterogenní cysty (1, 2).

Klinicky se nádory mediastina mohou manifestovat kašlem, dušností, recidivujícími respiračními infekty, dysfagií či odinofagií, tlakem až bolestí na hrudi, syndromem horní duté žíly, Hornerovým syndromem, případně systémovými příznaky, jako je myasthenia gravis, arteriální hypertenze, hyperkalcémie. Útvary provázené zmíněnými symptomy mají povětšinou maligní charakter (2, 3, 5).

Vlastní pozorování

Základní anamnéza

Pacientka: 58letá žena

Rodinná anamnéza: otec zemřel na mozkovou příhodu, matka zemřela na plicní embólii v 74 letech, léčila se s diabetem mellitem, 1 sourozenec se léčí s epilepsií.

Osobní anamnéza: v roce 1974 diagnostikován maligní lymfom Hodgkinova typu – histologicky verifikován z krční lymfatické uzliny, léčena chemoterapií (6 cyklů chemoterapie podle protokolu CHOP, tj. cyklofosamid, vincristin, prednison) a zevní radioterapií (horní mantle technika), podle dokumentace navozena celková remise onemocnění, od roku 1976 bez jakékoli další dispenzarizace. Arteriální hypertenze od roku 1974, od roku 1996 diabetes mellitus II. typu na dietě, v roce 1996 hysterektomie s oboustrannou adnexektomií pro myomatózní dělohu. Dlouhodobě se léčí pro gonartrózu.

Alergická anamnéza: negativní.

Farmakologická anamnéza: Inhibace tbl po 2,5 mg 1x1, Lexaurin tbl po 3 mg 1 tbl/noc, Zorem tbl po 5 mg 1x1, Fraxiparine 0,8 ml 1x1.

Gynekologická anamnéza: v poslední době bez gynekologických obtíží.

Návyky: nekouří, alkohol nepožívá, abúzus léků neudává.

Pracovní a sociální anamnéza: nyní starobní důchodce, dříve pracovala jako dělnice, vdova, bydlí sama.

Nynější onemocnění

Pacientka přeložena z kardiokirurgické kliniky po perikardiální drenáži na oddělení klinické hematologie k dovyšetření a zvážení terapie pro v. s. maligní lymfom (rezistence v mezihrudí verifikovaná CT vyšetřením, podle dokumentace Hodgkinův lymfom diagnostikovaný v roce 1974 na základě histologického vyšetření krční lymfatické uzliny). V rámci kardiokirurgické kliniky provedena biopsie tumorózní masy z mezihrudí pod CT kontrolou, výsledek histopatologického vyšetření v den překlada nebyl k dispozici.

Subjektivně se cítí celkem dobře, bez teplot, bez infektu, noční pocení nemá, na váze neubyla, bolest na hrudi nemá, dýchá se jí celkem dobře, kašel nemá, chuť k jídlu je celkem dobrá, stolice pravidelná, normálně formovaná, bez příměsí, močení bez potíží. Převládá zvýšená celková únava a pocit celkové slabosti.

Objektivní nález při přijetí

Hmotnost 95 kg, výška 158 cm, krevní tlak 130/90 Hg mm, puls 78/min, dechová frekvence 17/min, axilární teplota 36,4 °C.

Při vědomí, orientovaná všemi kvalitami správně, spolupracující, eupnoická, obézní, bez ikteru a cyanózy, bez patologické eflorescence, normální kožní turgor, hlava s normálním nálezem, vlevo na krku jizvy po extirpaci uzliny a po opakované zevní radioterapii – klidné, pevné, bez známek dehiscence, dýchání čisté, sklípkové, ojedinělé chrůpky při bázích mizející po rozdýchání, pod levým prsem jizva po thorakotomii zhojena per primam intentionem, sterilně krytá, akce srdeční pravidelná, ozvy 2, ohraničené, bez šelestů, prsy bez hmatné rezistence, břicho výrazně nad úroveň hrudníku, venter pendulum, pro obezitu obtížně vyšetřitelné, játra a slezina obtížně vyšetřitelná pro břišní obezitu, tapotement bilaterálně negativní, per rectum nález v normě, páteř bez zjevných deformit, poklepově a palpačně nebolestivá, horní končetiny normální konfigurace, citlivosti a hybnosti, prokrvení periférie v normě, dolní končetiny normální konfigurace, citlivosti a hybnosti, bez známek tromboembolické nemoci, bez otoků, ojedinělé flebektázie na obou bérkách, pacientka bez známek meningeálního dráždění, bez ložiskového neurologického nálezu, není zevní uzlinový syndrom, nejsou zjevné krvácivé projevy.

Vyšetření

Laboratorní a pomocná vyšetření

Výsledky biochemického vyšetření séra: vše v normě.
Výsledky biochemického vyšetření moči: vše v normě.

Močový sediment: patologické výsledky – erytrocyty 122, leukocyty 84, epitelie 6, bakterie 1692.

Vyšetření na okultní krvácení: opakovaně negativní.

Výsledky hematologického vyšetření: patologické výsledky – hemoglobin 93, hematokrit 0,233, střední objem červené krvinky 82,8, metamyelocyt 0,01, plazmatická buňka 0,01.

Koagulační profil: v normě.

EKG vyšetření: normální křivka.

Kultivační vyšetření moči: Enterococcus 10 log 6.

Kultivační vyšetření z nosu: Staphylococcus epidermidis.

Kultivační vyšetření sputa: ojediněle kvasinky.

Kultivační vyšetření z pochvy: přímo Enterococcus, kvasinky +++.

Zobrazovací vyšetření

UZ vyšetření srdce kontrolní (16. 2. 2003)

Závěr: EF 60%, normální velikost srdečních oddílů, normální kinetika a funkce levé komory, nevýznamné insuficience na AV-chlopních, degenerativní změny aortálního kořene a mitrální chlopně. Není plicní hypertenze. Stopový výpotek v perikardu.

CT vyšetření břicha a pánve s bolusem kontrastní látky (20. 2. 2003)

Závěr: v. s. postižení hrudníku primárním procesem, v. s. neakutní cholecystolitíáza, nefrolitiáza l. sin.

CT vyšetření hrudníku s bolusem kontrastní látky (24. 2. 2003)

Závěr: tumor mediastina s infiltrací cévních struktur a diseminací na hrudní stěně. Nález je jistě primárně radikálně inoperabilní.

UZ vyšetření břicha (26. 2. 2003)

Závěr: játra homogenní, bez ložiskových změn, není dilatace žlučových cest, slezina normální velikosti, ledviny bez městnání, v dolním kalichu levé ledviny konkrement 10 mm, není větší retroperitoneální lymfadenopatie.

UZ přední stěny břišní (26. 2. 2003)

Závěr: vlevo od pupku v podkoží 2 hypoechogenní ložiska v těsném vztahu velikosti 18 mm a 13 mm, vlevo kaudálně další ložisko 13 mm. Ložiska vzhledu jako při uzlinovém postižení.

Sternální punkce – cytologie (17. 2. 2003)

Závěr: nepochybná dyserythropoéza. Pokud jde o její příčinu, podílí se pravděpodobně sideropenie. Mohlo by jít současně i o počínající refrakterní anémii. Není známek pro RAEB.

**Imunofenotypizační vyšetření kostní dřeně
(17. 2. 2003)**

Závěr: neprokázán maligní klon.

**Biopsické vyšetření rezistence v mezihrudí
(19. 2. 2003)**

Závěr: histologicky fragmenty thymomu, jehož retikulum je přeplněno lymfoidními elementy (varianta B1). Afekce je výrazně laločnatě členěná hrubšími vazivovými septy. Také kolem cév středního kalibru zřetelná perivaskulární fibróza. Imunohistochemická identifikace thymocytů nebyla možná pro chybní běžně nepoužívaných protilátek. Nádorové retikulum i přes opakované vyšetření na kreatinkinázou nedávalo pozitivní výsledek. Na základě morfologického rozboru však setrváváme u výše uvedené diagnózy.

Konziliární vyšetření**Onkologické konzilium (26. 2. 2003)**

Závěr: podle dostupných vyšetření se jedná pravděpodobně o thymom II. stadia podle Masuoky. U nemocné je v první řadě indikován pokus o chirurgické odstranění nádoru (prezentace nemocné kardiokirurgům), následně k zvážení radioterapie, event. chemoterapie.

Kardiokirurgické konzilium (26. 2. 2003)

Závěr: vzhledem k extrémnímu rozsahu thymomu prorůstajícího do obou plicních křídel je kardiokirurgický výkon (původně zamýšlená mediosternální thorakotomie s parciální extirpací tumoru) zásadně kontraindikován.

Radioterapeutické konzilium (2. 3. 2003)

Závěr: nemocná s thymomem II. stadia podle Masuoky, nález inoperabilní, rovněž primární radioterapie se vzhledem k rozsahu nejeví jako optimální, z tohoto důvodu je indikována primární chemoterapie. Literárně se jeví jako nejúčinnější chemoterapie podle protokolu PAC, tj. cisplatina, doxorubicin a cyklofosfamid. Současné podání všech tří cytostatik by však u nemocné bylo problematické vzhledem k celkovému stavu, jako nejvhodnější řešení se jeví podat sekvenčně čtyři cykly AC (doxorubicin, cyklofosfamid) ve standardním dávkování, tj. 60 mg doxorubicinu/m² a 600 mg cyklofosfamidu/m² a následně 4 cykly cisplatiny v dávce 100 mg/m². Před podáním doxorubicinu nutno provést sonografii srdce. Doporučuji podat doxorubicin 120 mg a cyklofosfamid 1200 mg jednou za 3 týdny, první dávka na lůžku, další dávky podle tolerance, event. ambulantně. Po čtyřech cyklech AC zhodnocení nálezu podle CT, event. podání čtyř cyklů cisplatiny

(které by bylo možno i při radioterapii).

Neurologické konzilium (2. 3. 2003)

Závěr: distální symetrická smíšená, převážně senzitivní polyneuropatie. V terapii Magnesium lacticum 0,5 2x1, kúra Milgamma, Neuromultivit tbl 3x1, Enelbin R tbl 3x1, při bolestech nesteroidní antirevmatika podle potřeby.

Průběh hospitalizace

58letá nemocná, obézní hypertonička a diabetička II. typu na dietě, původně hospitalizovaná na I. interní klinice pro perikarditidu s masivním perikardiálním výpotkem. Za této hospitalizace provedena perikardiální punkce, cytologicky v perikardiálním výpotku nalezeny v. s. lymfomové buňky, imunofenotypizačně se jednalo o v. s. lymfomový exudát. Vzhledem k další progresi perikardiálního výpotku i přes provedenou evakuační punkci a nově se objevivší klinické projevy syndromu horní duté žíly bylo provedeno CT vyšetření hrudníku prokazující rozsáhlou rezistenci v horním a středním mediastinu charakteru lymfadenopatie. Stav nemocné byl konzultován s kardiokirurgy, kteří provedli přechodnou perikardiální drenáž cestou otevřené thorakotomie a zároveň provedli biopsii z rezistence v mezihrudí. Po stabilizaci stavu byla nemocná z kardiokirurgické kliniky přeložena na oddělení klinické hematologie k dovyšetření pro v. s. maligní lymfom. Za naší hospitalizace bylo provedeno kontrolní UZ vyšetření srdce s normálním nálezem, dále kontrolní CT vyšetření hrudníku s bolusem kontrastní látky prokazující tumor mediastina s infiltrací cévních struktur a diseminací na hrudní stěně. Nález byl hodnocen jako primárně inoperabilní. Po konzultaci s patologií byl biopsický nález hodnocen jako thymom vycházející z retikulového epitelu. Stav nemocné byl konzultován s onkologem, který nález hodnotil jako thymom II. stadia podle Masuoky a doporučil v iniciační fázi terapeutické intervence zvážit parciální extirpaci thymomu s následnou postoperační chemoterapií či event. radioterapií. Proto opět konzultace stavu nemocné s kardiokirurgy, kteří nález v mezihrudí hodnotili jako primárně inoperabilní vzhledem k prorůstání thymomu do obou plicních křídel a doporučili konzervativní radioonkologický postup. Podle vyjádření radioterapeuta se jako nejúčinnější jeví chemoterapie v kombinaci: doxorubicin v dávce 60 mg/m², cisplatina v dávce 100 mg/m² a cyklofosfamid v dávce 600 mg/m². Celkem podat 4 cykly chemoterapie s následným zhodnocením nálezu podle CT vyšetření hrudníku a event. zvážit její další aplikaci či event. kombinaci se zevní radioterapií. Za účelem podání výše zmíněné chemoterapie

pie byla nemocná přeložena z oddělení klinické hematologie na radioterapeutickou a onkologickou kliniku.

Diskuse a závěr

Lymfoidní tkáň v lidském organismu lze rozdělit na primární (centrální) a periferní (8). Primární lymfoidní tkáň je thymus, periferními lymfoidními tkáněmi jsou lymfatické uzliny a slezina. Význam thymu spočívá v tom, že je zdrojem thymus dependentních lymfocytů kolonizujících právě lymfatické uzliny a slezinu. Tyto lymfocyty tzv. „převychovávají“ ostatní lymfocyty k vlastní imunitní reakci, zejména při pozdním typu přecitlivělosti a imunitní toleranci (8). Splní-li thymus svoji základní vývojovou funkci, postupně involuje a ve svých funkcích je plně zastoupen periferní lymfoidní tkání. Involution thymu vrcholí ve stáří, kdy lze pravidelně zjistit zbytky tkáně thymu pouze histologicky. Je známo, že ne vždy se fyziologická involuce dostaví anebo je neúplná. Tento proces je označován jako perzistence thymu nebo také subinvolution thymu (1). Mezi možné příčiny subinvolution lze zahrnout vývojové poruchy thymu, zejména cysty thymu, regresní změny thymu, zejména dystrofické změny, záněty a hyperplazie thymu a v neposlední řadě vzácné svým výskytem nicméně velice závažné nádory thymu (1).

Nádory thymu lze obecně rozdělit z několika hledisek, a to:

1. z hlediska biologické povahy na nádory benigní a maligní;
2. z hlediska etiopatogenetického na nádory primární a sekundární;
3. z hlediska histopatologického na nádory epitelového a mezenchymového původu.

Nejčastějším nádorem thymu je thymom (1, 7). Z morfologického hlediska jsou rozlišovány 3 subtypy, a to kortikální, medulární a smíšený (7). Z hlediska vyzrállosti je rozlišován benigní thymom (plně diferencovaný) vycházející z retikulového epitelu thymu, thymom lymfoidního typu (složkou nádoru jsou lymfocyty) a maligní thymom (nízce diferencovaný) infiltrující orgány předního mediastina (1).

Rozsah thymomu je klasifikován do 4 stadií podle Masuoky (7) – viz tabulka 1.

Nádory thymu se mohou vyskytovat v každém věku, vyšší procento výskytu je zaznamenáno u dětí (5). Častější výskyt nádorů thymu je popisován u nemocných s Cushingovou chorobou, s pubertas praecox, u obézních nemocných a nemocných s diabetem mellitem. Samotný thymom je ve vysokém

procentu provázen myastenii gravis, ale není pro ni specifickým nálezem, dále pak hypogamaglobulinémií (= Goodův syndrom) (1, 2, 7).

Terapie thymomu zahrnuje především radikální chirurgický výkon v kombinaci s radioterapií a chemoterapií (thymomy jsou značně radiosenzitivní a chemosenzitivní) (7).

Tabulka 1

Stadium podle Masuoky	Rozsah thymomu
I. stadium	opouzdřený
II. stadium	kapsulární invaze, invaze na pleuru
III. stadium	invaze do mediastinálních orgánů
IV a. stadium	pleurální/perikardiální diseminace
IV b. stadium	hematogenní diseminace

Z chemoterapeutických schémat jsou užívány především režimy typu ADOC a PAC (6, 7) – viz tabulka 2 a 3.

Tabulka 2

Akronym	Cytostatikum	Den aplikace	Dávka (mg/m ²)	Způsob aplikace
ADOC	adriamycin	1.	40	inf.
	cisplatina	1.	50	inf.
	vincristin	3.	0,6	i. v. bolus
	cyklofosfamid	4.	700	inf.

Tabulka 3

Akronym	Cytostatikum	Den aplikace	Dávka (mg/m ²)	Způsob aplikace
PAC	cisplatina	1.	100	inf.
	doxorubicin	1.	60	inf.
	cyklofosfamid	4.	600	inf.

V terapii inoperabilních tumorů, zejména IV. stadium, je užívána kombinace radioterapie (v celkové dávce kolem 60 Gy) a chemoterapie jedním z výše uvedených schémat (7). Chemoterapie je obvykle aplikována v úvodních 4 cyklech (cykly jsou podávány v intervalu 3 týdnů) s následným restagingem (zhodnocením léčebného efektu podávané terapie). V případě pozitivního restagingu (zaznamenána

regrese onemocnění po aplikované terapii) je pokračováno ve stávající radioterapii a chemoterapii, v případě negativního restagingu (progrese onemocnění přes aplikovanou terapii) je indikována paliativní terapie.

Kazuistika je zajímavá z několika pohledů:

1. Poukazuje na to, že i když je thymom relativně vzácný, je nutné na něj z hlediska diferenciální diagnostiky mediastinální rezistence pomyslet.
2. Dále poukazuje na možnosti časně diagnostiky a možnosti léčebné intervence.
3. Podává stručný přehled o nádorech mediastina včetně jejich predilekčních lokalizací.

Literatura a prameny

1. BEDNÁŘ, B., et al. *Patologie II*. Praha, Avicenum, 1983.
2. BERKOW, R., et al. *Merck Manual — Kompendium klinické*

medicíny. Praha, X-Egem, 1996.

3. FANTA, J. Chirurgie mezihrudí. http://www.lf3.cuni.cz/studium/materialy/chirurgie/txt/hr_6.html
4. Fingerlandův ústav patologie. <http://lfhk.cuni.cz/patologiat/endokrin.html>
5. KLENER, P., et al. *Vnitřní lékařství*. Praha, Galén, 1999.
6. Komplexní onkologické centrum VFN Praha. http://www.koc.cz/pro_lekare/lecebna_schemata.html
7. National Cancer Institute of the USA. <http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/malignant-.../healthprofessional>
8. TROJAN, S., et al. *Fyziologie*. Praha, Avicenum, 1988.

Korespondence: Kpt. MUDr. Ladislav Slováček
Katedra válečného vnitřního lékařství
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: ladislav.Slovacek@seznam.cz

Do redakce došlo 5. 5. 2003