

NAJČEŠĆI SIMPTOMI TUMORA MOZGA U DJECE

FILIP JADRIJEVIĆ-CVRLJE, JASMINKA STEPAN-GILJEVIĆ, MIROSLAV GJURAŠIN,
GORDANA JAKOVLJEVIĆ, ALEKSANDRA BONEVSKI*

Tumori središnjeg živčanog sustava najčešći su solidni tumori dječje dobi. Preživljenje kao i neurološki ishod liječenja u značajnoj mjeri ovisi o što ranijem prepoznavanju znakova i simptoma koji mogu upućivati na tumor mozga u djeteta. Vrijeme proteklo od pojave prvih znakova bolesti do postavljanja dijagnoze, u direktnoj je sprezi s uspješnosti onkološkog liječenja. Prezentacija tumora CNS-a ovisna je o dobi djeteta, stupnju psihomotoričkog razvitka, te lokalizaciji i biologiji tumora. Kliničku sliku čine znakovi povišenog intrakranijalnog tlaka, lokalizirajući znakovi tumora te opći simptomi bolesti. Kako simptomi i znakovi kod prezentacije tumorske bolesti CNS-a mogu upućivati na cijeli niz čestih i bezazlenih oboljenja djece, potrebno je izdvojiti djecu kod koje postoji objektivna sumnja na tumor mozga. Cilj ovog rada je istaknuti klinički važne simptome i znakove tumora CNS-a, rizične skupine djece, te dati smjernice kada postoji nužnost za dodatnom neuroradiološkom dijagnostikom.

Deskriptori: TUMOR MOZGA, SIMPTOMI, ZNAKOVI, DIJETE

Uvod

Liječnik primarne zdravstvene zaštite može očekivati jedno ili dvoje djece s tumorom mozga tijekom cijelog radnog vijeka. Bez iznimke, takvi događaji izazivaju izniman stres i intenzivne emotivne reakcije cijele obitelji, ali započinje i period preispitivanja liječnika prvog kontakta je li bolest prepoznata na vrijeme. S incidencijom od 4 na 100.000 djece (0 - 18 god.), tumori mozga čine najčešće solidne tumore u 25% svih tumora dječje dobi. Oni maligni tumori mozga koji osim neurokirurškog zahtijevaju neposredno daljnje onkološko liječenje su nešto rjeđi s incidencijom 2 na 100.000 djece i u Hrvatskoj godišnje oboli oko 20 djece, nešto češće dječaci. Tumori mozga ujedno su najčešći uzrok umiranja djece od maligne bolesti. Tijekom prve dvije godine češći su supratentorijalni, a potom infratentorijalni tumori (1-3).

Etiologija za sada ostaje pretežno nepoznata, osim u manje skupine djece s poznatim nasljednim genetskim bolestima koja predisponiraju oboljenju od neoplastičnih tvorbi mozga. Tumor mozga ali i neoplazme van središnjeg živčanog sustava, mogu se očekivati u djece s neurofibromatozom, sindromom Li-Fraumani, tuberoznom sklerozom, Gorlin-ovim sindromom, ataksija-teleangiectazijom, Turcot-ov sindrom. Kranijalna iradijacija također je rizični faktor za nastanak sekundarnog tumora mozga (osobito u djece s Gorlinovim sindromom). Opisane su pojave tumora mozga kod braće oboljelih ali iznimno rijetko, dok druge studije nisu potvrdile takvu obiteljsku povezanost (Tablica 1) (4-7). Iako se registrirani porast incidencije malignih tumora mozga tijekom zadnjih desetljeća pripisuje boljoj dijagnostici i uporabi magnetske rezonance, sigurno su potrebna daljnja istraživanja o utjecaju raznih okolišnih čimbenika (utjecaj prehrane, mobilni telefonski uređaji i sl.)

Rana dijagnoza tumora mozga u djece svakako utječe na stadij bolesti u kojem se počinje liječiti i time određuje cjelokupni ishod liječenja u smislu minoriziranja trajnih posljedica liječenja,

a dijelom određuje i ukupno preživljenje (8). Kao i kod svake rijetke bolesti, treba izbjeći "faktor iznenađenja" i pomisliti na mogućnost tumora na mozgu kao uzroku tegoba. U svakodnevnom radu, treba imati strategiju selekcije djece koju valja uputiti na daljnju neurološku odnosno neuroradiološku dijagnostiku. Taj zadatak posebno je otežan jer prezentaciju tumora djece čine nespecifični simptomi i znakovi bolesti koji simuliraju ona akutna stanja i patologije u pedijatriji koja su gotovo svakodnevna i najčešće bezazlena. Selekcija se može temeljiti isključivo na detaljnoj anamnezi i neurološkom pregledu djeteta (9). U tom probiru valja imati na umu da se tumor mozga može dijagnosticirati već od novorođenačke dobi (kongenitalni tumori mozga), te treba dobro poznavati prezentirajuće simptome i znakove u djeteta s tumorom mozga koji alarmiraju na neodgodiv daljnji postupak dijagnostike (10). Ujedno treba definirati sve otežavajuće faktore koji dovode do prolongacije prepoznavanja rizične djece.

Prezentirajući simptomi i znakovi ovisni su o dobi djeteta i stupnju dostignutog psihomotoričkog razvitka, lokalizaciji i biologiji tumora. Mogu

Tablica 1.
Faktori povezani s povećanim rizikom tumora mozga dječje dobi

Stanje	Tumor
Pozitivna obiteljska anamneza za tumor mozga, leukemiju, sarkom ili rana pojava karcinoma dojke	
Prethodna CNS terapijska iradijacija	
Li-Fraumeni	PNET, meduloblastom, astroцитom
Neurofibromatoza tip I.	Gliom optičkog živca, astroцитom, neurofibrom
Neurofibromatoza tip II.	Schwannoma (periferni, stotoakustični živac), meningeom, spinalni ependimom
Gorlin-ov sindrom (često nakon iradijacije!)	Meduloblastom, meningeom, karcinom bazalnih stanica
Tuberozna skleroza	Subependimalni astroцитom gigantskih stanica
Turcot-ov sindrom	Meduloblastom, astroцитom, ependimom
von Hippel-Lindau	Hemangioblastom

biti nelokalizirajući uslijed povećanog intrakranijalnog tlaka (opstruktivni hidrocefalus ili velika tumorska masa) te lokalizirajući koji nastaju izravnom infiltracijom tumora.

Period od prvih simptoma do postavljanja dijagnoze, značajnije je duži nego li kod hematoloških oboljenja ili solidnih tumora drugih lokalizacija i iznosi oko 2-3 mjeseca. Tijekom prvog mjeseca pojave tegoba, leukemija se prepoznala kod 80%, a Wilmsov tumor kod 84% djece (kod tumora mozga svega 38%). Sveukupno razmatrajući, dijagnoza tumora mozga prije se postavi u ženske djece, djece mlađe od tri godine, kod tumora stražnje lubanjske jame i kod tumora brzog rasta odnosno agresivne biologije. Kod djece mlađe od tri godine dijagnoza se postavlja prosječno za 4 tjedna ali tada se najčešće radi o tumorima visokog stupnja malignosti koji ubrzo dovode do opstruktivnog hidrocefalusa i dramatične kliničke slike. Kod brzog rasta tumora, ne postoji vrijeme adaptacije na nagle promjene intrakranijalnih odnosa, te su simptomi i znakovi izraženiji i ranije prepoznatljivi. Iz tog razloga, ne može se zaključiti da postoji linearna korelacija između dužine trajanja simptoma i stadija tumorske bolesti. Benigni tumori mozga mogu perzistirati mjesecima i izazivati tek blage simptome. Međutim, visokomaligni tumori s iznimno brzim lokalnim rastom, ranom

leptomeningealnom diseminacijom ali i proširenjem van centralnog živčanog sustava, budu vrlo rano prepoznati iako tad već u visokom stadiju bolesti. Ponekad duže trajanje simptoma prije postavljanje dijagnoze može upućivati na "mirniju" biologiju tumora i bolju stopu preživljenja što se posebice odnosi na meduloblastome i gliome moždanog debla. Kod postavljanja dijagnoze već 15% djece ima diseminiranu bolest (11-14).

Treba svakako naglasiti kako se primjenom suvremenih protokola liječenja koja uz operativno liječenje uključuju kemoterapiju i radioterapiju, može se očekivati izlječenje u 75% oboljelih. U dječjoj neuroonkologiji, poseban napredak učinjen je kod meduloblastoma i germinativnih tumora CNS-a, kod kojih je terapijski pristup kompleksno modificiran rizikom bolesti a istodobno maksimalno pošteno uvažavajući moguće trajne posljedice onkološke terapije (15, 16). Liječenje tumora mozga svejedno je iznimno agresivno i dvije trećine preživjele djece trpi od značajnih trajnih sekvela, prvenstveno psihomotoričkih i kognitivnih. Upravo rana dijagnoza najviše utječe na sveukupan neurološki ishod liječenja, a ne treba zanemariti ni važnost utjecaja rane dijagnoze na stvaranje povjerenja roditelja u cjelokupni postupak skrbi za njihovo dijete.

Prezentirajući simptomi i znakovi tumora mozga u djece

Od intrakranijalnog tumora najčešće oboljevaju do tada potpuno zdrava djeca s urednim psihomotoričkim razvitkom. S obzirom na nespecifičnost inicijalne kliničke slike djece s tumorom mozga, treba definirati koji simptomi i neurološka odstupanja čine indikaciju za upućivanje djeteta na neuroradiološku obradu te koje je prihvatljivo vrijeme odgode (17). Ono što je neobično važno, tegobe djeteta tijekom opservirajućeg vremena nemaju isključivo progresivan tijek, već određena odstupanja mogu biti intermitentna s periodima normalnog funkcioniranja djeteta i potpuno urednog neurološkog statusa.

U djece s intrakranijalnim tumorom, najčešći simptomi i znakovi bolesti su glavobolja (33%), zatim mučnina i povraćanje (32%), abnormalan hod i ataksija (27%), konvulzije (13%), strabizam (7%), promjene ponašanja s poteškoćama učenja (7%), makrocefalija (7%), lezija kranijalnih živaca (7%), letargija (6%), nistagmus (6%), hemiplegija (5%), gubitak na težini (5%), fokalna pareza (5%), poremećaji vida (5%).

Učestalost prezentirajućih simptoma i znakova bolesti uzimajući u obzir samo djecu do četiri godine: makrocefalija (41%), mučnina i povraćanje (30%), iritabilnost (24%), letargija (24%), ataksija (19%), gubitak tjelesne mase (14%), napeta fontanela (13%), konvulzije (13%), glavobolja (10%), fokalna pareza (7%), tortikolis (7%), promjene stanja svijesti (7%), strabizam (6%), nistagmus (6%), kašnjenje motoričkog razvitka (5%). U toj dobnoj skupini treba naglasiti pojavu promjena ponašanja djeteta i smanjenje interesa za aktivnosti (48%) što roditelje često zabrinjava i zbog čega traže pregled liječnika. Ta zapažanja svakako valja uvažavati i zahtijeva daljnje praćenje (ako ne postoji indikacija za neposredno upućivanje djeteta u sekundarne centre).

Neurološkom procjenom kod postavljanja dijagnoze tumora mozga odstupanja se nalaze u oko 90% djece. Djecu bez neurološkog deficita, liječniku dovodi pojava konvulzija. Najčešće abnormalnosti neurološkog statusa su

*Klinika za dječje bolesti Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Filip Jadrijević-Cvrlje, dr. med.
Klinika za dječje bolesti Zagreb
10000 Zagreb, Klaićeva 16
E-mail: filipje@yahoo.com

Tablica 2.
Indikacije za upućivanje djeteta na neuroradiološko ispitivanje unutar četiri tjedna (MRI) (17)

Glavobolja	Glavobolja trajanja dva tjedna koja budi dijete iz sna. Glavobolja trajanja dva tjedna koja se pojavljuje neposredno nakon buđenja djeteta. Glavobolja trajanja dva tjedna u bilo koje doba dana u djeteta mlađeg od četiri godine. Poremećaj svijesti tijekom glavobolje.
Mučnina i povraćanje	Povraćanje trajanja dva tjedna neposredno nakon buđenja.
Smetnje vida	Akutni nistagmus. Akutni strabizam. Protozoa. Edem papile. Atrofija optičkog živca. Defekti vidnog polja.
Motorički deficit	Motorička regresija. Fokalna pareza. Abnormalnosti hoda i koordinacije. Poteškoće gutanja. Lezija ličnog živca bez oporavka nakon 4 tjedna.
Epilepsija	Dijete mlade od dvije godine. Fokalno promijenjen EEG, parcijalna epilepsija ili epilepsija sa sekundarnom generalizacijom. Epilepsija sa slabim terapijskim odgovorom na prvu liniju antiepileptične terapije.
Rast, razvoj, ponašanje	Razmotriti potrebu daljnje dijagnostike kod: preuranjen ili kašnjenje puberteta; dijabetes insipidus; smanjen rast; letargija.

lezije kranijalnih živaca (osobito n. abducensa), cerebelarna disfunkcija (zahvaćen vermis: ataksija trupa, zahvaćene hemisfere cerebeluma: ataksija ipsilateralnih ekstremiteta; hipotonija), edem papile, lezija kortikospinalnih putova, te različit stupanj poremećaja svijesti. Liječnikova sumnja treba se temeljiti na prisutnosti glavobolje, mučnine, povraćanja, motoričkog deficita, poremećaja vida, konvulzija, poremećaja rasta, razvoja i ponašanja (Tablica 2) (17-19).

Glavobolja

Glavobolja je iznimno česta u dječjoj populaciji. U adolescenata pojavljuje se u čak 56% mladića i 74% djevojaka s povremenim tenzijskim glavoboljama, dok je prevalencija migrene 3,8% odnosno 6,6%. U dobi od 7 godina, glavobolja se javlja u 38% djece, dok je migrenoznog tipa u oko 3% djece. Akutna intenzivna glavobolja ujedno je i vrlo čest razlog hitnog neuropedijatrijskog pregleda. Iako je u većini slučajeva etiologija bolova bezazlena (infekcija gornjih dišnih putova),

kod oko 10-15% djece može se dijagnosticirati ozbiljno oboljenje: meningitis, intrakranijalno krvarenje, disfunkcija ventrikuloperitone drenaže, tumor mozga. Iskazan intenzitet bola međutim ne korelira s objektivnim stanjem ili etiologijom tegoba. Poseban oprez treba izazvati akutna okcipitalna glavobolja te ukoliko školsko dijete teško opisuje kvalitetu boli koja se intenzivira Valsavinim manevrom. Bol se može javljati tijekom cijelog dana.

U djece s glavoboljom mogu se diferencirati tri razine rizika s obzirom na mogućnost postojanja intrakranijalnog tumora: 1. nizak rizik s vjerojatnošću 0,01% postojanja tumora mozga (glavobolja nemigrenoznog tipa koja traje dulje od 6 mjeseci i neurološki status je uredan); 2. srednji rizik s vjerojatnošću 0,4% (glavobolja tipa migrene - rekurentna, pulsirajuća, unilateralna povezana s mučninom, osjetljivošću na svjetlo ili zvuk, neurološki ispadi ili poremećaji vida); 3. visoki rizik s vjerojatnošću 4% (glavobolja trajanja kraćeg od 6 mjeseci

koja se javlja noću ili prilikom buđenja, povezana je s povraćanjem, poremećajem svijesti, uz neurološki ispad, obiteljska anamneza negativna za migrenu) (20, 21).

Sumnju treba pobuditi i promjena karaktera do tada prisutne tenzijske glavobolje ili migrene što često dovodi do odgode postavljanja dijagnoze tumora mozga kod djece koja pate od kronične glavobolje. Razmatrajući glavobolju, kod sve djece u trenutku postavljanja dijagnoze tumora mozga, uz glavobolju postoji udružen barem još jedan simptom ili klinički znak intrakranijalnog zbivanja. Intermitentna ili kontinuirana glavobolja tijekom četiri tjedna smatra se perzistentnom (17). Dijete koje treba uputiti na daljnju obradu pod sumnjom na tumor mozga (MRI unutar četiri tjedna) (22, 23):

- perzistentna glavobolja koja dijete budi iz sna ili je prisutna kod buđenja;
- perzistentna glavobolja u djeteta mlađeg od 4 godine;
- poremećaj svijesti tijekom senzacije glavobolje.

Mučnina i povraćanje

Direktnom ili indirektnom iritacijom dna četvrte moždane komore (area postrema) izaziva se mučnina i/ili povraćanje kod djeteta s tumorom mozga. Kod povraćanja najveća je zamka tegobe pripisati infektivnoj etiologiji iako situaciju može pojednostaviti istodobna pojava povišene temperature i proljeva. Naravno da daleko najveći broj djece s povraćanjem nemaju intrakranijalni tumor, ali tumor mozga treba razmotriti kod djece s povraćanjem i mučninom trajanja dva tjedna i duže, osobito pojava povraćanja neposredno nakon buđenja (nakon noćnog ili dnevnog spavanja).

Promjene ponašanja, aktivnosti i kognitivnih sposobnosti

Gotovo 50% djece do četiri godine kod postavljanja dijagnoze tumora mozga imaju značajne promjene ponašanja: smanjenog su interesa za igru, letargični,

iritabilni, skloni odmoru u do tada neobičajeno vrijeme, pojava agresivnog ponašanja i labilnih emocija. Kod školske djece primjećuju se poteškoće učenja, pamćenja, pisanja (rukopis), čitanja, nemogućnost koncentracije, intelektualna deterioracija.

Konvulzije

Konvulzije su najčešći razlog koji dovode liječniku djecu a koja nemaju neuroloških odstupanja u vrijeme postavljanja dijagnoze tumora mozga. To su često parcijalne konvulzije ili parcijalne sa sekundarnom generalizacijom koje obično imaju korelat s fokalnim patološkim nalazom EEG-a. Neuroradiološka dijagnostika poduzima se radi dokazivanja strukturnih abnormalnosti kao uzroka konvulzija/epilepsije u djece, a magnetska rezonanca je metoda izbora. Indikacije za MR kod djece s epilepsijom je pojava konvulzija u djece u dobi do dvije godine, fokalne promjene EEG-a ili anamneza koja upućuje na parcijalne konvulzije, te u djece koja boluju od epilepsije sa slabim odgovorom na prvu liniju antiepileptičke terapije (24).

Zaključak

Tumori mozga dječje dobi imaju raznoliku prezentaciju, ali u svakodnevnom radu, na temelju anamneze i statusa djeteta treba izdvojiti djecu koja imaju indikaciju za daljnju neuroradiološku obradu bez duže odgode. Pridržavajući se smjernica, značajno se povećava vjerojatnost pravovremenog dijagnosticiranja i optimalnog liječenja djece s tumorom središnjeg živčanog sustava.

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa.
Authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. Stiller C. Childhood cancer. The health of children and young people. London: Office for National Statistics, 2004.
2. Central Brain Tumor Registry of United States. Fact Sheet. Stromberg Allen Company, 2009.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008; 58: 71-96.

4. Kuijten RR, Bunin GR. Risk factors for childhood brain tumors. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1993; 2: 277-88.

5. Farwell J, Flannery JT. Cancer in relatives of children with central-nervous-system neoplasms. N Engl J 1984; 311: 749-53.

6. Kleinerman RA. Radiation-sensitive genetically susceptible pediatric sub-populations. Pediatr Radiol 2009; 39 (1): 27-31.

7. Rimm IJ, Li FC, Tarbel NJ et al. Brain tumors after cranial irradiation for childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer 1987; 59: 1506-8.

8. Remers TS et al. Cognitive deficits in long-term survivors of childhood brain tumors: Identification of predictive factors. Med Pediatr Oncol, 2003; 40: 26-34.

9. Duffner PK. Diagnosis of brain tumors in children. Neurotherapeutics, 2007; 7: 875-85.

10. Buetow PC, Smirniotopoulos JG, Done S. Congenital Brain Tumors: A review of 45 Cases. AJNR, 1990; 11: 793-9.

11. Mehta V, Chapman A, McNeely PD et al. Latency between symptom onset and diagnosis of pediatric brain tumor. Neurosurgery, 2002; 51: 365-72.

12. Thulesius H, Pola J, Hakansson A. Diagnostic delay in pediatric malignancies. Acta Oncologica, 2000; 39: 873-6.

13. Halperin EC, Watson DM, George SL. Duration of symptoms prior to diagnosis is related inversely to presenting disease stage in children with medulloblastoma. Cancer, 2001; 91: 1444-50.

14. Halperin EC, Friedman HS. Is there a correlation between duration of presenting symptoms and stage of medulloblastoma at time of diagnosis? Cancer, 1996; 78: 874-80.

15. Macedoni-Luksic M, Jereb B, Todorovski L. Long-term sequelae in children treated for brain tumors: impairments, disability, and handicap. Pediatr Hematol Oncol. 2003; 20: 89-101.

16. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F et al. Treatment of early childhood medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone. N Engl J Med, 2005; 352: 978-86.

17. Wilne S, Koller K, Collier J et al. The diagnosis of brain tumours in children: a guideline to assist healthcare professionals in the assessment of children who may have a brain tumour. Arch Dis Child. 2010; 95: 534-9.

18. Wilne S, Collier J, Kennedy C et al. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol, 2007; 8: 685-95.

19. Wilne S, Ferris RC, Nathwani A et al. The presenting features of brain tumours: a review of 200 cases. Arch Dis Child 2006; 91: 502-6.

20. Santiago Medina L, Kuntz KM, Pomeroy SL. Children with headache suspected of having a brain tumor: a cost-effectiveness analysis of diagnostic strategies. Pediatrics, 2001; 108: 255-63.

21. Lewis D, Qureshi F. Acute headache in children and adolescents presenting to the emergency department. Headache, 2000; 40: 200-3.

22. Warren KE. Noninvasive assessment of pediatric brain tumors. Cancer biology and therapy, 2009; 8: 1881-8.

23. Craig E, Connolly DJA, Griffiths PD et al. MRI protocols for imaging paediatric brain tumours. Clinical Radiology, 2012; 67: 829-32.

24. NICE clinical guidelines. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2012.

Summary

PRESENTING SYMPTOMS OF BRAIN TUMORS IN CHILDREN

F. Jadrijević-Cvrlje, J. Stepan-Giljević, M. Gjurašin, G. Jakovljević, A. Bonevski

Tumors of the central nervous system are the most common solid tumors of childhood. Survival and neurological outcome depends significantly on the early recognition of signs and symptoms that may indicate a brain tumor in children. The time between the onset of symptoms to diagnosis is directly associated with the success of cancer treatment. Presentation of CNS tumors is dependent on the child's age, level of neurological development and the localization and tumor biology. The clinical picture consists of signs of increased intracranial pressure, localizing signs and general symptoms of tumor diseases. As the symptoms and signs of tumors at presentation system can refer to a range of common diseases, it is necessary to point out the children where there is objective suspected brain tumor. The aim of this paper is to emphasize what seems clinically important symptoms and signs of CNS tumors, which are high risk groups of children, and to provide guidance when there is a need for additional diagnostic neuroradiology.

Descriptors: BRAIN NEOPLASMS, SYMPTOMS, SIGNS, CHILD

Primljeno/Received: 19. 2. 2013.

Prihvaćeno/Accepted: 25. 3. 2013.