

Метастатски тумор мозга у трудноћи – приказ болесника

Свето Пантовић¹, Радмила Спарих¹, Радован Мијалчић²

¹Клиника за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Клиника за неурохирургију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Малигни тумори централног нервног система у трудноћи су ретки и најчешће се дијагностикују у другој половини трудноће. Од свих малигнух тумора који се могу јавити у трудноћи, интракранијални тумори носе највећи ризик за морбидитет и морталитет мајке и плода.

Приказ болесника Прворотка стара 29 година примљена је у нашу установу као хитан случај у 29. недељи трудноће због главобоље, сметњи вида на десном оку (двослике), мучнине и повраћања. Болесница су у седмој години урађене тотална тиреоидектомија и дисекција лимфних жлезда врата због папиларног карцинома штитасте жлезде. Клиничким и ултразвучним прегледом су установљени нормалан раст и морфолошки изглед фетуса. Преглед нуклеарном магнетном резонанцијом указао је на проширене промене у можданом паренхиму које су одговарале метастатској лезији, уз суптенторијалну хернијацију ункуса хипокампуса компресивним ефектом на десни церебрални педункул мезенцефалона. Индикувана је хитна неурохируршка операција. Имајући у виду основну малигну болест мајке и старост трудноће, одлучено је да се уради царски рез. Рођење је живо женско дете тешко 1370 грама. Постоперациони ток је протекао нормално. Болесница је дан након порођаја премештена на одељење неурохирургије, где је хитно оперисана. Имунохистохемијским испитивањем потврђено је да је реч о метастатском тумору који потиче од примарног папиларног аденокарцинома штитасте жлезде.

Закључак Неурохируршка обољења у трудноћи угрожавају истовремено два живота и представљају медицински и етички сложен проблем. Након што се утврди интракранијални малигнитет у трудноћи, даљи поступак је различит код сваког болесника. Тимски приступ решавању ових релативно ретких ситуација подразумева сарадњу гинеколога, неурохирурга, неуролога, онколога, анестезиолога и неонатолога.

Кључне речи: тумор мозга; трудноћа; царски рез; метастаза

УВОД

Малигна обољења мајке компликују 0,02-0,1% трудноћа и њихова инциденција се стално повећава с трендом рађања у каснијим годинама [1, 2]. Најчешћи су карцином дојке, штитасте жлезде, грлића материце и јајника, као и Хочкинов (*Hodgkin*) лимфом [1]. Учесталост малигнух тумора током трудноће и пуерперијума је, према епидемиолошким студијама, мања од очекиване вероватно због особености општег здравственог стања и пратећих поремећаја [3, 4, 5]. Репродуктивна способност оболелих жена је угрожена, како у смислу немогућности зачећа, тако и повећаним перинаталним губитком (спонтани побачаји, превремени порођаји, поремећаји раста и развоја плода) [3, 5]. Малигне болести мајке значајно повећавају ризик од превременог порођаја, мале телесне масе новорођенчета и дуготрајне неонаталне неге [1].

Клиничка слика тумора мозга је скуп симптома и знакова опште дисфункције мозга (поремећај психичких функција, раздражљивост, замор, епилептични напади), фокалних поремећаја (надражајни и испадни знаци фокалне лезије) и интракранијалне хипертензије (главобоља, повраћање, уко-

ченост врата, застојна папила очног живца) [6]. Малигни тумори централног нервног система (ЦНС) у трудноћи су ретки и најчешће се дијагностикују у другој половини трудноће [4]. Симптоми и знаци физиолошке адаптације организма на трудноћу, превасходно у првој половини, подударни су с неким од наведених и најчешћи су разлог да се релативно касно током трудноће посумња на интракранијални експанзивни процес [3, 7].

Каснијем постављању дијагнозе малигнух тумора мозга у трудноћи доприноси и избегавање примене радиолошких и инвазивних дијагностичких процедура.

Од свих малигнух тумора који се могу јавити у трудноћи, интракранијални тумори носе највећи ризик за морбидитет и морталитет мајке и плода, што је највероватније узроковано комбинованим ефектима спациокомпресивног процеса и хемодинамских промена специфичних за трудноћу [4]. Удруженост трудноће и малигнух тумора мозга и кичмене мождине учествује са 8% у структури смртности трудница [6]. Код трудница оболелих од интракранијалних малигнух тумора већи је ризик од акушерских компликација, као последица одлагања онколошког лечења у трудноћи и чешћег хируршког начина завршавања порођаја [1].

Correspondence to:

Sveto PANTOVIĆ
Klinika za ginekologiju i akušerstvo
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 26
11000 Beograd
Srbija
pant65@gmail.com

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Прворотка стара 29 година примљена је у нашу установу као хитан случај у 29. недељи гестације због главобоље, благе слабости у левим екстремитетима, сметњи вида на десном оку (двослике), мучнине и повраћања. Тегобе су се јавиле три дана пре пријема у болницу.

Болесници су у седмој години урађене тотална тиреоидектомија и дисекција лимфних жлезда врата због папиларног карцинома штитасте жлезде. Годину дана касније вршена је екстерна радиотерапија с укупном дозом зрачења од 115 Gy. Последњи третман био је јула 2007. године, када је примала радиоактивни јод (^{131}I) с укупном кумулативном дозом од 34,7 GBq. Због хипотиреоидизма, болесница је примала супституциону терапију (левотироксин-натријум).

У 27. години болесници су дијагностиковане метастатске промене у плућима. Поново је лечена радиоактивним јодом, а контролни рендгенски снимак плућа је био нормалан. У 28. години оболела је од атаксије и вертигинозног синдрома. Компјутеризована томографија (СТ), осим дифузног едема možданог паренхиме, није указала на патолошке промене, али јој је саветовано даље испитивање нуклеарном магнетном резонанцијом (НМР). Болесница се наредних шест месеци није јављала на контролу онкологу, а по изостанку менструације установљена је трудноћа.

Трудноћа је компликована гестацијским дијабетесом, који је регулисан дијетом. Биохемијски налази урађени у другом триместру били су нормални, као и витални параметри на пријему. Клиничким и ултразвучним прегледом утврђени су нормалан раст и мор-

фолошки изглед плода. Консултовани су неуролог и неурохирург, уз чију је сагласност започето вештачко сазревање плућа фетуса, а трудници дата антиконвулзивна и антиедематозна терапија.

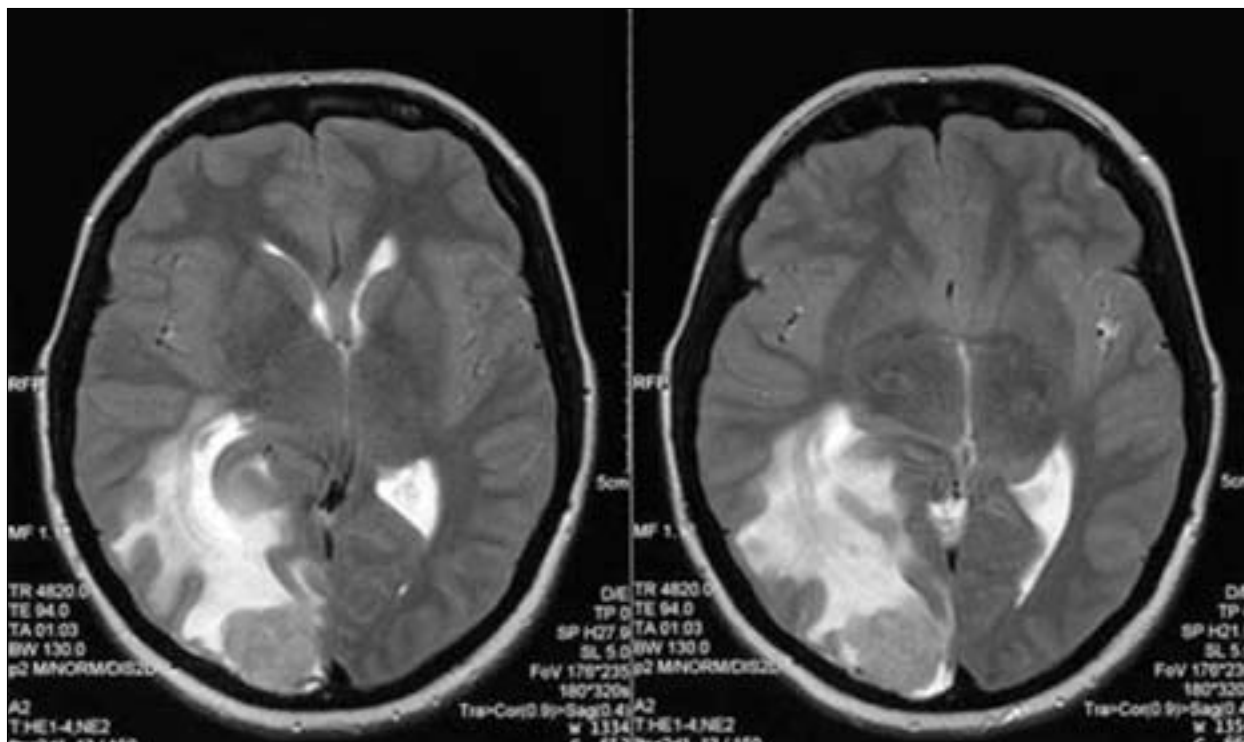
Урађен је СТ, а потом и МР преглед ендокранијума, који је указао на експанзивну лезију у možданом паренхиме потиљачно постериорно парасагитално десно, приближно сферичног облика, пречника око 2,5 cm, с израженим перифокалним едемом (Слика 1).

Уочени су знаци суптенторијалне хернијације ункуса хипокампуса десно, с компресивним ефектом на десну бочну комору и десни церебрални педункул мезенцефалона (Слика 2).

Рађена је и тзв. сингл воксел МР спектроскопија са средњим временом еха ($TE+ 135 ms$), а добијени спектар показао је изразиту елевацију индекса Cho/Cr , редукцију NAA и изостанак $Cr2$ пика. У спектру није запажено постојање лактата (Слике 3 и 4).

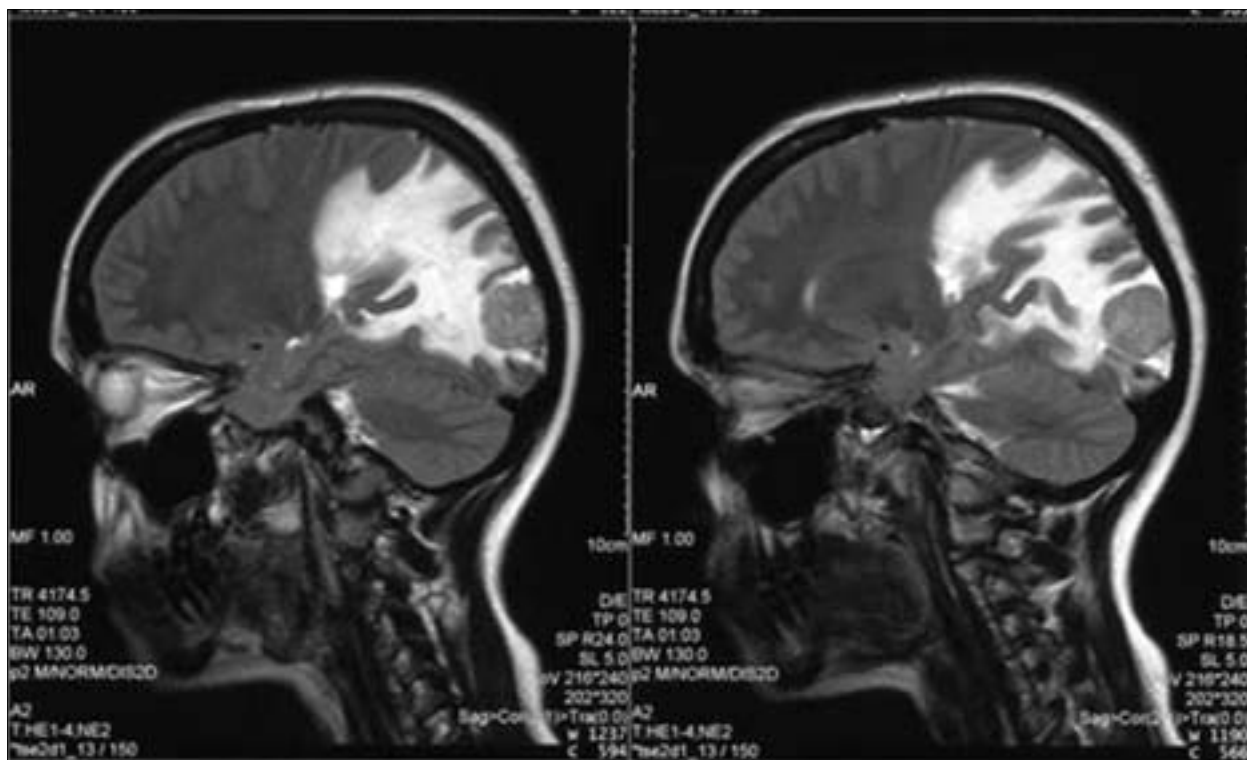
У корелацији са МР спектроскопским метаболичким профилем и онколошком историјом болеснице, овакав налаз говорио је у прилог метастатском тумору мозга. Узгред су запажене и симетричне зоне хиперинтензитетних сигнала у пројекцији базалних ганглија које су одговарале калцијумским депозитима због хроничног стања хипотиреоидизма.

Након НМР прегледа индикована је хитна неурохируршка операција. Имајући у виду основну малигну болест мајке и старост трудноће, одлучено је да се најпре уради царски рез. Операција и постоперациони ток протекли су нормално. Рођено је живо женско дете дугачко 40 cm и тешко 1370 грама, Апгар скорa 2 у првом и 4 у петом минуту, које је било ливидно у



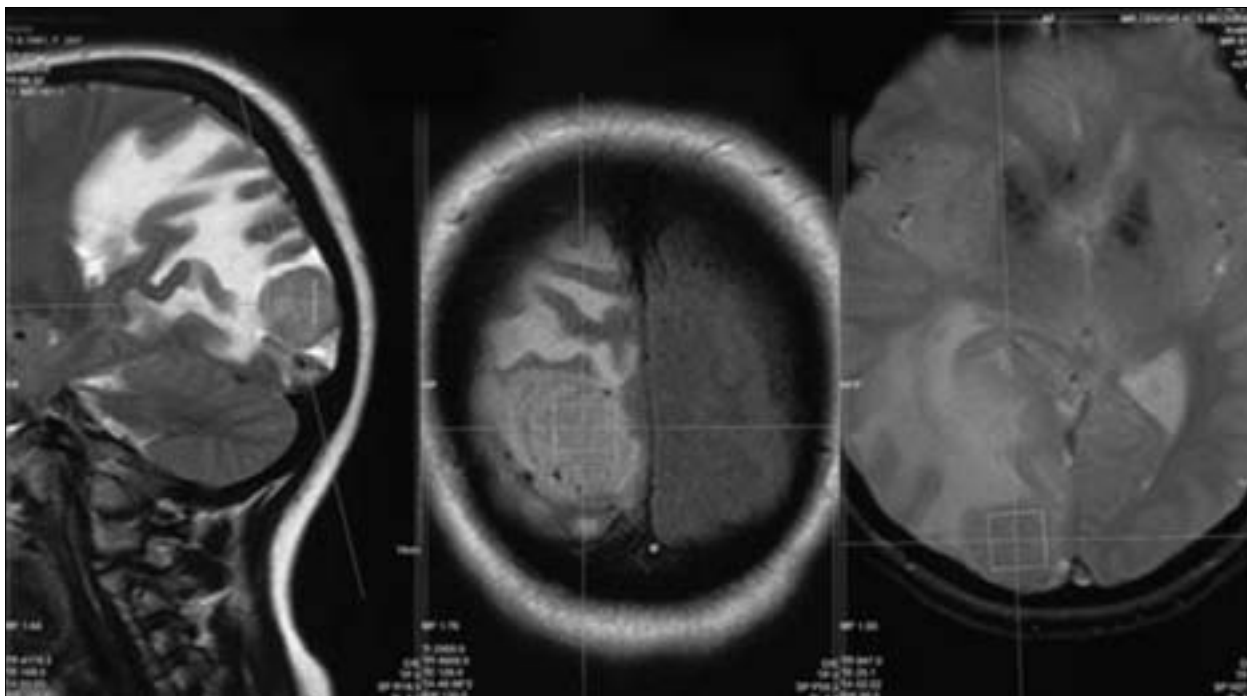
Слика 1. Магнетнорезонантни (МР) снимак ендокранијума: распрострањена лезија у možданом паренхиме потиљачно постериорно парасагитално десно

Figure 1. Magnetic resonance imaging (MRI) of the endocranium: the expansive lesions in the brain parenchyma in occipito-posterior parasagittal view



Слика 2. МР снимак ендокранијума: суптенторијална хернијација ункуса хипокампуса десно с компресивним ефектом на десну латералну комору и десни церебрални педункул мезенцефалона

Figure 2. MRI of the endocranium: the subtentorial right herniation of the uncus hippocampus with compressive effect on the right lateral ventricle and right cerebral peduncle of the mesencephalon

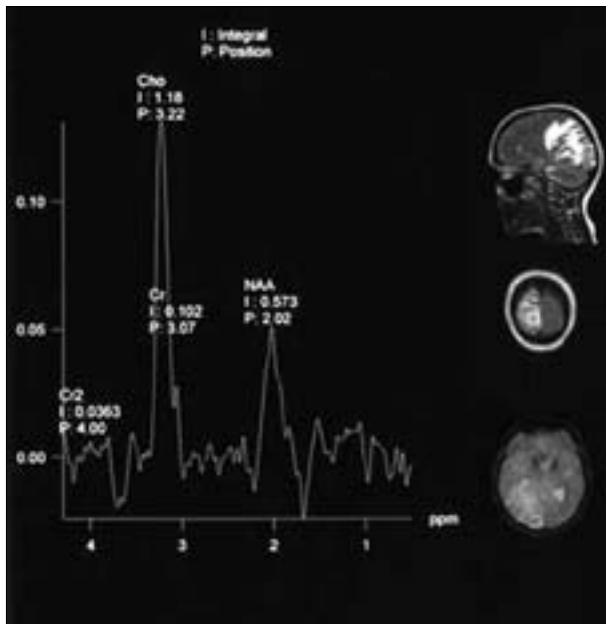


Слика 3. „Сингл воксел“ МР спектроскопски налаз

Figure 3. Single voxel MR spectroscopy findings

целини, брадикардично, с ретким неправилним респирацијама. Дете је аспирирано, вентилирано краткотрајно апаратом за вентилацију, да би се потом успоставила радња срца. По пријему у јединицу интензивне неге примењена је оксигенотерапија са позитивним притиском кисеоника (PPV) и дат сурфактант. Дете је

прикључено на апарат за механичку вентилацију и започета је антибиотска терапија. У наредних шест дана било је на апарату за механичку вентилацију, а потом се прешло на примену дифузног кисеоника (укупно 35 дана). Због сумње на перинаталну инфекцију, дата је антибиотска терапија (цефтриаксон, а затим ерта-



Слика 4. „Сингл воксел“ МР спектроскопски налаз: изразита елевација индекса *Cho/Cr*, редукција *NAA* и изостанак *Cr2* пика. У спектру није запажено постојање лактата.

Figure 4. Single voxel MR spectroscopy findings: extreme elevation of the indexes *Cho/Cr*, reduction of the *NAA* and absent *Cr2* peak. The presence of lactate is not found in the spectrum.

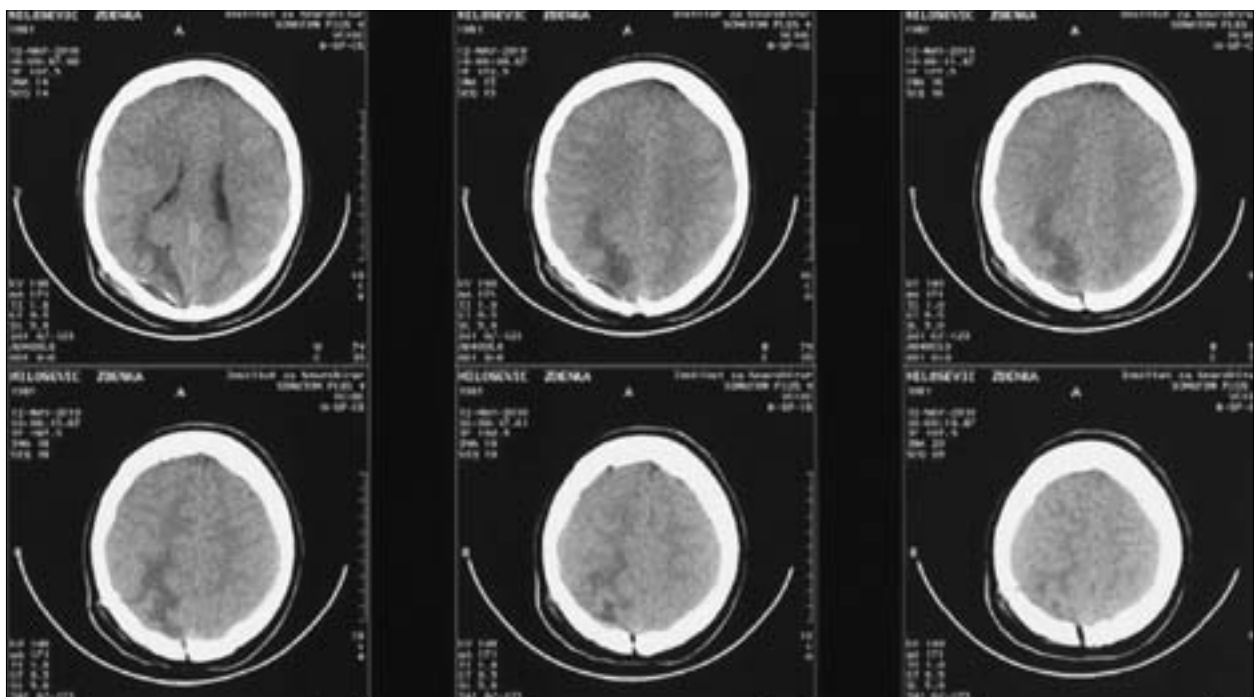
пенем). По стабилизацији клиничког стања и добијању негативних лабораторијских налаза за параметре инфекције, примена антибиотске терапије је обустављена. Дете је од терапије примило аминофиллин и кофеин-цитрат. Због хипербилирубинемije, подвргнуто је фототерапији. Због ретинопатије, урађена је ласерска интервенција. Даљи ток је протекао нормално. Дете је отпуштено из наше установе 47. дана по рође-

њу, доброг општег стања, еупноично, нормалног неуролошког налаза за гестациску зрелост и узраст и телесне масе од 2200 грама. Хистопатолошким прегледом постелице нису нађене малигне ћелије.

Болесница је дан након порођаја пребачена на одељење неурохирургије, где је хитно оперисана. Урађена је остеопластична краниотомија са десне стране потиљка. Уочен је јасан тумор у кортексу, који је био срастао за *falx cerebri*; био је одлично прокрвљен уз макроскопски релативно видљив размак ка белој маси. Тумор је у целости уклоњен и послат на патохистолошко испитивање. Анализом је утврђена папиларна туморска маса која је градила тубуле и папиларне структуре испуњене еозинofilном течношћу. Ћелије су биле релативно униформне, овалне и квадратног облика, с релативно униформним једрима. Биле су *PAS* и *dPAS* позитивне, а негативне на *AB*, што је указало на постојање киселих и неутралних муцина. Митозе су установљене у релативно малом броју ћелија. Овакав имунохистохемијски фенотип потврдио је да је реч о метастатском тумору који потиче од папиларног аденокарцинома штитасте жлезде.

Током раног постоперационог тока догодио се епилептични напад типа гранд мал, те је у терапију уведен карбамазепин у дози од 400 *mg* дневно. Урађен је контролни *CT* преглед ендокранијума. Налаз је указао на стање после остеопластичне краниотомије; у зони хируршког рада уочени су знаци раних постоперационих промена уз едем беле масе мањег волумена. Знаци остатка и појаве поновног оперисаног тумора нису запажени (Слика 5).

Болесница је пуштена кући у добром општем стању, без значајних неуролошких испада. Онколошко лечење је настављено у установи у којој је претходно лечена.



Слика 5. Контролни *CT* снимак ендокранијума

Figure 5. Control *CT* imaging of the endocranium

ДИСКУСИЈА

Након што се утврди малигнитет у трудноћи, даљи поступак лечења се одређује за сваку болесницу понаособ. У првом триместру се обично саветују прекид трудноће и онколошко лечење [2]. У другом и трећем триместру долази у обзир одлагање лечења до постизања зрелости фетуса у строго одабраним случајевима [2]. Као и у нашем приказу, трудноћу је могуће продужити, те уз вештачко сазревање плода порођај обавити што пре.

Иако је инциденција метастатских карцинома штитасте жлезде у мозгу веома ниска (око 1% од укупног броја случајева), појава неуролошких испада, као у овом приказу, захтева искључивање интракранијалних лезија [8]. Код приказане болеснице симптоми се нису могли објаснити трудноћом, нити неким патолошким стањем које је узроковано трудноћом. Диференцијална дијагноза неуролошких поремећаја у трудноћи може бити веома тешка [3].

Модерне неуроимидинг технике и обдукције особа са доказаним малигним тумором показале су да су метастатски тумори мозга најчешћи интракранијални тумори. Процењује се да је преваленција можданих метастаза код болесника с примарним малигним тумором 20-40%. Код одраслих болесника примарни карциноми који најчешће метастазирају у ЦНС су они на плућима, дојкама, гастроинтестиналном тракту, уринарном тракту и кожи (малигни меланом), а њихове инциденције су у складу с овим редоследом.

Метастазе у мозгу су обично субкортикалне – у регији непосредно испод споја сиве и беле масе. Разлог за овај феномен лежи у томе што се управо у зони где се спајају субкортикална бела маса и дубоки слојеви кортекса мозга значајно смањује промер крвних судова; тако сужени крвни судови делују као замка за метастатске емболусе који хематогеним (обично артеријским) путем доспевају до можданог крвотока.

Неурохируршка обољења у трудноћи угрожавају истовремено два живота и представљају медицински и етички сложен проблем. У литератури се могу наћи прикази случајева и малих серија болесника, али не и препоруке за лечење најчешћих интракранијалних обољења у трудноћи [7]. Не постоје дефинисани терапијски протоколи с обзиром на то да хируршки приступ зависи од паритета, гестацијске старости трудноће, стања мајке и фетуса, жеље труднице, природе обољења и локализације промене због које је потребно неурохируршко лечење [4, 9]. Хемодинамске промене у трудноћи и могућа хипотензија и хипотермија

током операције јесу фактори који могу значајно угрозити мајку и плод, те се у већини случајева не саветује неурохируршка интервенција пре порођаја [4, 5]. Када се она ипак ради пре порођаја, саветује се присуство акушера у операционој сали уколико се укаже потреба за хитним царским резом [7]. Неки аутори препоручују после 24. недеље гестације континуирано или интермитентно ултразвучно праћење фетуса током неурохируршке операције ради превенције компликација [7]. Код интракранијалних тумора повећање циркулаторног волумена и ретенција соли и воде у трудноћи додатно повећавају едем мозга и доприносе повећању тумора [10]. Већина аутора је сагласна да у случају постојања интракранијалних тумора трудноћу треба завршити почетком трећег триместра, најкасније у 32. недељи гестације [4, 9].

Порођај царским резом је најчешћи избор код ових болесница. На овај начин се смањује могућност настанка уклештења можданог стабла, избегавањем другог порођајног доба и епидуралне аналгезије [4]. Велики број аутора, како неуролога, тако и акушера и неонатолога, сматра да је царски рез безбеднији по мајку и дете [6, 7, 9]. Вагинални порођај је контраиндициран код неуролошки нестабилних болесница [4]. Током њега долази до додатног повећања минутног волумена, што с повећањем систолног крвног притиска при контракцијама доводи до значајних флукуација церебралног протока крви и може изазвати крварење у тумору [10]. Повећање интракранијалног притиска при контракцијама у другом порођајном добу додатно повећава овај ризик [9]. Постоје околности када је вагинални порођај повољнији (код клинички стабилних трудница), али се друго порођајно доба мора скратити применом форцепса или вакуума [4, 10]. У нашем приказу ризик од уклештења можданог стабла захтевао је хитан порођај болеснице. На основу неуролошког стања труднице конзилијарно је одлучено да се порођај заврши царским резом. Оваква одлука је у складу с препорукама из литературе: да се у случају наглог погоршања стања труднице или претећег уклештења можданог стабла порођај обави хитним царским резом у општој анестезији, а потом и неурохируршка операција [4].

Тимски приступ решавању ових релативно ретких ситуација подразумева сарадњу гинеколога, неурохирурга, неуролога, онколога, анестезиолога, али и неонатолога, будући да у околностима када постоје малигнитети у трудноћи тумори који захватају мозак носе највећи ризик од превременог рођења детета, а тиме и велики ризик за перинатални морбидитет и морталитет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Smith LH, Dalrymple J, Leiserowitz GS, Danielsen B, Gilbert WM. Obstetrical deliveries associated with maternal malignancy in California, 1992 through 1997. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184:1504-13.
2. Pereg D, Koreon G, Lishner M. Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions. *Cancer Treat Rev.* 2008; 34:302-12.
3. Sparić R, Pervulov M, Rasulić L, Arsenijević Lj, Gojnić-Dugalić M, Milićević S, et al. Maligni tumor mozga u trudnoći-prikaz slučaja. *Zbornik radova LI ginekološko-akušerska nedelja Srpskog lekarskog društva.* Beograd: SLD; 2007. p.338-41.

4. Tewari KS, Cappuccini F, Astrat T, Flamm BL, Carpenter SE, Disaia PJ, et al. Obstetrics emergencies precipitated by malignant brain tumors. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182(5):1215-21.
5. Isla A, Alvarez F, Gonzales A, Garcia-Grande A, Perez-Alvarez M, Garcia-Blazquez M. Brain tumor and pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1997; 89:19-23.
6. Apostolski S, Milovanović D, Živković Đ, Milovanović S. Neurološke i psihijatrijske bolesti u trudnoći. In: Dinulović D, editor. *Opstetricija.* Beograd: Novinsko-izdavačka ustanova Službeni list SRJ; 1996. p.1008-51.
7. Cohen-Gadol AA, Friedman JA, Friedman JD, Tubbs SR, Munis JR, Meyer FB. Neurosurgical management of intracranial lesions in the pregnant patient: a 36-year institutional experience and review of literature. *J Neurosurg.* 2009; 111:1150-7.
8. Salvati M, Frati A, Rocchi G, Masciangelo R, Antonaci A, Gagliardi FM, et al. Single brain metastasis from thyroid cancer: report of twelve cases and review of literature. *J Neurooncol.* 2001; 51:33-40.
9. Vougioukas VI, Kyroussis G, Glasker S, Tatagiba M, Scheufler KM. Neurosurgical interventions during pregnancy and the puerperium: clinical considerations and management. *Acta Neurochir.* 2004; 146:1287-92.
10. Smith IF, Skelton V. An unusual intracranial tumour presenting in pregnancy. *Int J Obstet Anesth.* 2007; 16:82-5.

Metastatic Brain Tumour in Pregnancy: A Case Report

Sveto Pantović¹, Radmila Sparić¹, Radovan Mijalčić²

¹Institute for Gynaecology and Obstetrics, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

²Clinic for Neurosurgery, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Malignant tumours of the central nervous system in pregnancy are rare and are most frequently diagnosed in the second part of pregnancy. Of all malignant tumours which may occur in pregnancy, intracranial tumours bear the highest risk of maternal and foetal morbidity and mortality.

Case Outline A 29-year-old primipara was admitted to our hospital as an emergency in the twenty-ninth week of pregnancy due to headache, right eye sight disorders (double vision), nausea and vomiting. The patient had a total thyroidectomy and a dissection of lymph glands of the neck at the age of seven years due to papillary carcinoma of the thyroid glands. The clinical and sonographic test revealed regular foetal growth and morphology. The MRI showed expansive changes in the brain parenchyma corresponding to metastatic lesion with the subtentorial herniation of the uncus of the hippocampus by compressive effect onto the right cerebral peduncle of the mesencephalon.

Emergent neurosurgical intervention was indicated. Having in mind the age at pregnancy, it was decided to perform a caesarean operation. Alive female child was born weighing 1,370 grams. The post-operative procedure was normal. The patient was transferred to the neurosurgery department on the first post-operative day, where she underwent emergent surgery. Immunohistochemistry confirmed the metastatic tumour originating from the primary papillary adenocarcinoma of the thyroid gland.

Conclusion Neurosurgical diseases in pregnancy simultaneously jeopardize two lives and represent both medical and ethical problem. Upon confirming the presence of intracranial malignancy in pregnancy, further procedure is very individual and it implies cooperation of gynaecologists, neurologists, neurosurgeons, oncologists, anaesthesiologists and neonatologists. **Keywords:** brain tumour; pregnancy; caesarean section; metastasis

Примљен • Received: 18/10/2010

Прихваћен • Accepted: 15/09/2011