

(06)

Siatkówczak z zespołem delecji długich ramion chromosomu 13. – opis przypadków

Retinoblastoma in patients with 13q deletion syndrome – case series

Justyna Jędrychowska-Jamborska, Krzysztof Morawski, Agnieszka Kubicka-Trząska,
Bożena Romanowska-Dixon

Katedra Okulistyki, Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

Streszczenie:	Delecja długich ramion chromosomu 13. jest aberracją chromosomową, która występuje bardzo rzadko i powoduje wystąpienie niepełnosprawności intelektualnej wraz z mnogimi wadami wrodzonymi. Ponadto zespół delecji 13q charakteryzuje podwyższone ryzyko rozwoju siatkówczaka. Celem pracy jest przedstawienie przypadku dwojga dzieci z siatkówczakiem i zespołem delecji długich ramion chromosomu 13., obrazu klinicznego, procesu diagnostycznego oraz zastosowanego leczenia, a także wskazanie celowości wykonywania badań genetycznych, które pozwalają nie tylko na określenie formy siatkówczaka, lecz mogą mieć istotne znaczenie w diagnozowaniu innych wrodzonych zaburzeń mogących towarzyszyć nowotworom wewnątrzgałkowym.
Słowa kluczowe:	delecja długich ramion chromosomu 13., siatkówczak, gen <i>RB1</i> .
Summary:	Deletion of the long arm of chromosome 13 (13q deletion syndrome) is very rare chromosomal aberration which causes mental retardation and multiple congenital malformations. Furthermore, it is associated with the increased risk of retinoblastoma. The aim of the paper was to present two cases of retinoblastoma in children with 13q deletion syndrome, discussing the diagnostic and therapeutic management, clinical manifestation and the importance of genetic testing which helps to determine the type of retinoblastoma and may also contribute to the diagnosis of other congenital abnormalities associated with intraocular tumors.
Key words:	deletion of the long arm of chromosome 13, retinoblastoma, gene <i>RB1</i> .

Wstęp

Pierwsze doniesienia na temat zespołu delecji 13q pochodzą z 1963 roku, wtedy opisano występowanie zaburzeń psychicznych oraz opóźnienia wzrostu u dzieci z siatkówczakiem (1, 2). Delecja 13q14 była jedną z pierwszych mutacji onkogennych, znaleziono ją w dziedzicznej postaci siatkówczaka (3). Chromosom 13. jest akrocentryczny, liczy 113 milionów par nukleotydów, to stanowi 3,5–4,0% materiału genetycznego ludzkiej komórki. Liczba genów mających swoje *locus* na chromosomie 13. jest oceniana na 300–700.

Najwięcej przypadków delecji powstaje *de novo* w trakcie rodzicielskiej mejozy. Delecja może być też wynikiem niezrównoważonej segregacji w przypadku, kiedy rodzice są nosicielami zrównoważonych aberracji chromosomowych (tj. inwersji, insercji). Z tego powodu jest wskazane wykonanie badania kariotypu u obojga rodziców. Gen *RB1* leży na chromosomie 13q w prążku 14., składa się z 27 eksonów (4, 5).

W około 20% przypadków mutacji w obrębie genu *RB1* obserwuje się delecje mniejsze niż 1 kb, 30% to małe delecje oraz insercje, a około 45% stanowią mutacje punktowe (6, 7). W 2005 roku Valverde i wsp. opisali ponad 930 różnych mutacji genu *RB1* (8). Główną grupę mutacji prowadzących do inaktywacji genu *RB1* stanowiły delecje i mutacje nonsensowne (6, 7).

Cel

Celem pracy jest przedstawienie dwojga pacjentów z zespołem delecji 13q, obrazu klinicznego, procesu diagnostycznego oraz zastosowanego leczenia.

Przypadek 1.

We wrześniu 2012 roku do Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej w Krakowie zgłosili się rodzice z dzieckiem w wieku pięciu lat i pięciu miesięcy w celu konsultacji okulistyki z powodu obuocznego siatkówczaka. Dotychczas dziecko było leczone w innym ośrodku okulistycznym.

Dziecko urodzone w 37. tygodniu ciąży z obciążonym wywiadem okołoporodowym. Poród wspomagany próżniągiem. Z powodu opóźnienia motorycznego dziewczynka była poddawana zabiegom rehabilitacyjnym. Wielokrotnie hospitalizowana z powodu nawracających infekcji dróg moczowych. W wieku dziesięciu miesięcy rozpoznano u dziecka obuocznego siatkówczaka. Podczas badania okulistyki przeprowadzonego w znieczuleniu ogólnym stwierdzono w oku prawym (OP) skroniowo dołem guz siatkówki o średnicy 2,0 dd (średnica tarczy – disc diameter), ponadto wykazano wytrzeszcz lewej gałki ocznej, spłycenie przedniej komory oraz duży guz wypełniający całą komorę ciała szklanego z wtórnym odwarstwieniem siatkówki oka lewego (OL). Wykonano badanie rezonansu magne-

tycznego (Magnetic Resonance Imaging – MRI) mózgu i oczodołów, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego oraz szpiku kostnego – nie stwierdzono ognisk przerzutowych.

W 13. miesiącu życia dziewczynka została zakwalifikowana do chemioterapii ogólnej JOE (VCR – winkrystyna, VP-16 – etopozyd, CBDA – karboplatyna). Dziecko otrzymało łącznie siedem cykli chemioterapii. Z powodu niekorzystnego stanu miejscowego po chemioredukcji w 14. miesiącu życia dziewczynki przeprowadzono u niej zabieg wyluszczenia gałki ocznej lewej. W badaniu histopatologicznym rozpoznano siatkówczaka. Nowotwór nie naciekał błony naczyniowej, ściany gałki ocznej ani nerwu wzrokowego (n. II). Kiedy dziewczynka miała 22 miesiące, ponownie poddano ją badaniu okulistycznemu i została zakwalifikowana do brachyterapii guza wewnątrzgałkowego OP z zastosowaniem aplikatora Ru-106. Do dzisiaj pozostaje pod kontrolą okulistyczną i onkologiczną. Obecnie w OP jest widoczne bliznowate nieczynne małe ognisko guza otoczone zanikami siatkówki (ryc. 1.).



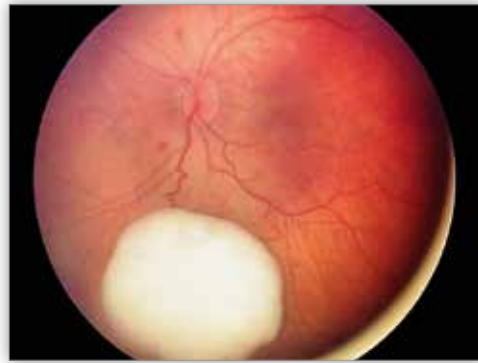
Ryc. 1. W oku prawym widoczne bliznowate ognisko siatkówczaka otoczone zanikami siatkówki.

Fig. 1. Retinoblastoma scarring surrounded by the areas of retinal atrophy in the right eye.

W wyglądzie dziewczynki zwracają uwagę charakterystyczne cechy fenotypowe: hipertelorizm, duże uszy i spłaszczony grzbiet nosa. Dziecko jest znacznie opóźnione umysłowo i motorycznie. W badaniu cytogenetycznym wykonanym na podstawie analizy kariotypu stwierdzono interstycjalną delecję umiejscowioną na długim ramieniu chromosomu 13. – 46, XX, del (13)(q12q14). Na podstawie cech klinicznych, fenotypu i wyników badania genetycznego rozpoznano zespół delecji 13q.

Przypadek 2.

W 2013 roku do Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej w Krakowie zgłosili się rodzice z 10-miesięcznym chłopcem. Dziecko urodzone o czasie z niską masą urodzeniową (2370 g). Przebieg ciąży i porodu prawidłowy. Kiedy dziecko miało 9 miesięcy, rodzice zauważyli u niego biały odbłask ze źrenicy OL (leukokorię). Matka dziecka była obserwowana w naszej klinice od 7. roku życia z powodu retinocytoza. Badania cytogenetyczne matki nie wykryły mutacji genowych. Badanie okulistyczne u chłopca wykazało w OP obecność częściowo uwapnionego guza o średnicy 1,0 dd, a w OL obwodowo skroniowo dołem stwierdzono obecność jasnego guza o gładkiej powierzchni (ryc. 2.). Po trzech cyklach chemioterapii według programu CDZ RBL 97-VEC (winkrystyna, etopozyd i karboplatyna) dziecko zostało zakwalifikowane do termoterapii przezręczniczej (Transpu-



Ryc. 2. W oku lewym widoczny obły guz siatkówki.
Fig. 2. Ovoid retinal tumor in the left eye.



Ryc. 3. W oku lewym widoczny kalafiorowaty obkurczony guz z cechami regresji.
Fig. 3. The cauliflower-shaped, shrunk, regressing retinoblastoma in the left eye.



Ryc. 4., 5. Widoczne cechy fenotypowe: uwypuklenie czoła, szeroki grzbiet nosa, lukowate brwi, duże i nisko osadzone uszy oraz hipertelorizm.



Fig. 4., 5. Phenotypic features of 13q deletion syndrome: domed forehead, broad nasal bridge, arched eyebrows, large, low set ears and hypertelorism.

pillary ThermoTherapy – TTT) guza w OP oraz do brachyterapii Ru – 106 guza w OL. W wyniku przeprowadzonego leczenia uzyskano istotną regresję obu zmian (ryc. 3.). Wykonano badanie tomografii komputerowej mózgowia i oczodołów – obraz badania nie wskazywał zmian ogniskowych w strukturach mózgowia, a struktury pozagałkowe oczodołów były wolne od patologicznych zmian. Dziecko cały czas pozostaje pod kontrolą okulistyczną i onkologiczną w naszym ośrodku.

W wyglądzie chłopca zwracają uwagę charakterystyczne cechy fenotypowe: uwypuklenie czoła, szeroki grzbiet nosa, łukowate brwi, duże i nisko osadzone uszy oraz hiperteloryzm (ryc. 4. i 5.).

Wykonano badania cytogenetyczne, ich wynik wskazywał na heterozygotyczną delecję w regionie 13q14.2.

Omówienie

Typowymi cechami fenotypowymi związanymi z delecją długich ramion chromosomu 13. są: wydatte czoło, szeroka nasada nosa, łukowate brwi, gruba dolna warga, cienka górna warga, duże i nisko osadzone uszy, makrocefalia, hiperteloryzm, małooce, fałdy nakątne, wytrzeszcz gałek ocznych oraz rozszczęp podniebienia. Ponadto u osób dotkniętych delecją długich ramion chromosomu 13. mogą dodatkowo wystąpić: hipotonia systemowa, wady palców stóp i kciuka, wady narządów moczowo-płciowych, wady rozwojowe mózgu, oczu, nerek lub serca oraz choroba Hirschsprunga. Dla tych osób często charakterystyczne jest opóźnienie rozwojowe różnego stopnia (12–19).

Podobne cechy fenotypowe zaobserwowaliśmy u dwojga naszych chorych. W wyglądzie dziewczynki i chłopca zwracają uwagę hiperteloryzm i spłaszczony grzbiet nosa. Bardzo ważne jest, aby lekarze okuliści podczas badań dzieci, u których podejrzewano obecność siatkówczaka lub go rozpoznano, zwrócili uwagę na charakterystyczne dysmorfie twarzy mogące wzbudzić podejrzenia złożonego zespołu genetycznego. Istotny wpływ na określenie związku gonotyp–fenotyp w zespole 13q miała praca Browna i wsp., autorzy opisali w niej badanych, których podzielili na trzy grupy na podstawie stopnia uszkodzenia chromosomu, czyli ściślej długości fragmentu delecji długich ramion chromosomu 13. U badanych z pierwszej grupy, u których delecji uległa proksymalna część chromosomu do fragmentu 13q32, występowały niepełnosprawność intelektualna, dysmorfie twarzy i opóźnienie wzrostu w stopniach od średniego do ciężkiego. U badanych z drugiej grupy, u których delecja objęła region 13q32, występowały małogłowie, malformacje mózgu i przewodu pokarmowego lub układu moczowo-płciowego. Do trzeciej grupy zaliczono badanych z dystalną delecją chromosomu, obejmującą fragment 13q33q34, u których obserwowano niepełnosprawność intelektualną, lecz nie stwierdzono większych wad rozwojowych i opóźnienia wzrostu (20, 21). U naszych pacjentów doszło do delecji proksymalnych części chromosomu. U dziewczynki została potwierdzona niepełnosprawność intelektualna, u obojga zaś – dysmorfia twarzy.

Najczęstszym objawem siatkówczaka jest leukokoria, czyli objaw „białej źrenicy”, który powstaje w wyniku „przeświecania” białych mas guza przez źrenicę (22). U jednego z naszych chorych pierwszym zauważonym przez rodziców objawem była właśnie leukokoria. Do innych objawów, które nie powinny być lekceważone i również mogą świadczyć o obecności guza we-

wnątrząłkowego, należą: zez, wytrzeszcz, czerwone oko, jaskra wtórna z wołoczem, krwistek, różnobarwność tęczówek i ropostek rzekomy (23–25).

Każde dziecko z rozpoznaniem siatkówczakiem powinno być objęte stałą kontrolą, a badania okulistyczne powinny być przeprowadzane w znieczuleniu ogólnym, z dokładną oceną części obwodowej dna oka z zastosowaniem wziernika Fisona.

Nie ma dokładnych wytycznych regulujących częstość kontroli. W naszej klinice przyjęto następujące zasady. W trakcie leczenia aktywnego guza – zarówno chemioredukcji, chemioterapii, jak i leczenia miejscowego – dziecko jest kontrolowane co miesiąc w znieczuleniu ogólnym. Po zakończeniu leczenia, w fazie regresji choroby lub po usunięciu gałki ocznej, odstępy między badaniami można wydłużyć. Częstość kontroli zależy wtedy od wieku dziecka i postaci choroby. Odstępy między kontrolami zwiększa się wraz z wiekiem dziecka. Przyjmuje się, że badanie w znieczuleniu ogólnym wykonuje się do 5. roku życia chorego. Odstępy między badaniami kontrolnymi można również wydłużyć, jeśli uzyskano wynik badania genetycznego wskazujący na postać sporadyczną, kiedy w postaci sporadycznej nowotworu gałka oczna została usunięta, a oko towarzyszące jest zdrowe. Schemat kontroli zależy także od tego, czy dziecko współpracuje. U dzieci współpracujących badanie w znieczuleniu ogólnym może być ukończone nieco wcześniej. Postać genetyczna, zespół 13q oraz trudności w uzyskaniu remisji choroby skłaniają do zwiększenia częstości kontroli.

Istotnym elementem badania jest wykonanie dokumentacji fotograficznej zmian, najlepiej za pomocą aparatu Ret-Cam (Clarity Medical Systems, USA), który umożliwia porównanie zdjęć z różnych okresów leczenia. Badaniem uzupełniającym diagnostykę jest ultrasonografia gałki ocznej, dzięki niej można ocenić wielkość guza i jego umiejscowienie oraz wewnętrzną echogenność, a także ewentualną propagację zewnątrzgałkową. Należy podkreślić, że biopsja diagnostyczna w przypadku podejrzenia siatkówczaka jest przeciwwskazana, ponieważ może spowodować rozsiew komórek nowotworowych. Po postawieniu rozpoznania okulistycznego konieczne jest wykonanie dodatkowych badań w celu wykluczenia zewnątrzgałkowej lokalizacji zmiany chorobowej. Służą temu badania obrazowe głowy i oczodołów: tomografia komputerowa (Computed Tomography – CT) i MRI. U obojga opisywanych przez nas chorych dodatkowe badania obrazowe nie wykazały ani propagacji zewnątrzgałkowej, ani przerzutów odległych siatkówczaka.

Siatkówczak zewnątrzgałkowy dawniej był obarczony złym rokowaniem w odniesieniu do przeżycia, obecnie – dzięki zastosowaniu nowych metod terapeutycznych – uzyskuje się znacznie lepsze wyniki jego leczenia. Objawy kliniczne zależą od miejsca występowania przerzutów i zakresu zajęcia organów, zwykle powstają w oczodole, okolicznych węzłach chłonnych, kościach, szpiku kostnym, centralnym systemie nerwowym lub wątrobie. Pacjenci, u których zachodzi ryzyko powstania przerzutów, wymagają zastosowania diagnostyki stosownej do zajętego organu. W diagnostyce różnicowej przerzutów u pacjentów z dziedziczną postacią siatkówczaka należy uwzględnić możliwość powstania nowotworów wtórnych.

W przypadku podejrzenia przerzutów odległych są wykonywane: punkcja szpiku kostnego, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (pleocytoza i ocena cytologiczna) oraz scyntygrafia układu

kostnego. W celu określenia, z jaką postacią siatkówczaka mamy do czynienia (postacią sporadyczną vs postacią rodzinną), oraz potwierdzenia, czy z siatkówczakiem współistnieją potencjalnie inne choroby uwarunkowane genetycznie, należy wykonać badania genetyczne w kierunku obecności mutacji genu supresorowego *RB1* i innych genów. Ponadto badaniami genetycznymi powinni być objęci zarówno rodzice dziecka, jak i jego rodzeństwo. Spośród wszystkich rodziców naszych chorych na wykonanie badań genetycznych zgodzili się jedynie rodzice opisywanego przez nas chłopca, nie wykryto u nich mutacji genowych.

Podsumowanie

U pacjentów, u których rozpoznano siatkówczaka, niezmiernie ważne jest wykonanie badań cytogenetycznych, pozwalają one nie tylko na określenie typu guza wewnątrzgałkowego, lecz także na zdiagnozowanie innych genetycznie uwarunkowanych schorzeń współtowarzyszących. W przypadku siatkówczaka badany jest materiał genetyczny wyizolowany z krwi, niedopuszczalne jest pobieranie do badań tkanki guza ze względu na ryzyko rozsiewu nowotworowego.

Piśmiennictwo:

1. Lele KP, Penrose LS, Stallard HB: *Chromosome deletion in a case of retinoblastoma*, *Ann Hum Genet.* 1963; 27: 171–174.
2. Allderice PW, Davis JG, Miller OJ, Klinger HP, Warburton D, Miller DA, Allen FH, et al.: *The 13q-deletion syndrome*. *Am J Hum Genet.* 1969 Sep;21(5):499–512.
3. Motegi T: *Lymphocyte chromosome survey in 42 patients with retinoblastoma: effort to detect 13q14 deletion mosaicism*. *Hum Genet.* 1981; 58(2): 168–173.
4. Toguchida J, McGee TL, Paterson JC, Eagle JR, Tucker S, Yandell DW, et al.: *Complete genomic sequence of the human retinoblastoma susceptibility gene*. *Genomics.* 1993; 17: 535–543.
5. Friend SH, Bernards R, Rogelj S, Weinberg RA, Rapaport JM, Albert DM, et al.: *A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma*. *Nature.* 1986; 323: 643–646.
6. Lohmann DR: *RB1 gene mutations in retinoblastoma*. *Hum Mutat.* 1999; 14: 283–288.
7. Lohmann DR, Brandt B, Hopping W, Passarge E, Horsthemke B: *The spectrum of RB1 germ-line mutations in hereditary retinoblastoma*. *Am J Hum Genet.* 1996; 58: 940–949.
8. Valverde JR, Alonso J, Palacios I, Pastana A: *RB1 gene mutation update, a meta-analysis based on 932 reported mutations available in a searchable database*. *BMC Genet.* 2005; 6: 53.
9. Bojinova RI, Schorderet DF, Addor MC, Gaide AC, Thonney F, Pescia G, et al.: *Further delineation of the facial 13q14 deletion syndrome in 13 retinoblastoma patients*. *Ophthalmic Genet.* 2001 Mar; 22(1): 11–18.
10. Allderice PW, Davis JG, Miller OJ, Klinger HP, Warburton D, Miller DA, et al.: *The 13q-deletion syndrome*. *Am J Hum Genet.* 1969; 21(5): 499–512.
11. Motegi T, Kaga M, Yanagawa Y, Kadowaki H, Watanabe K, Inoue A, et al.: *A recognizable pattern of the midface of retinoblastoma patients with interstitial deletion of 13q*. *Hum Genet.* 1983; 64(2): 160–162.
12. Bojinova RI, Schorderet DF, Addor MC, Gaide AC, Thonney F, Pescia G, et al.: *Further delineation of the facial 13q14 deletion syndrome in 13 retinoblastoma patients*. *Ophthalmic Genet.* 2001; 22: 11–18.
13. Shanske A, Ferreira JC, Leonard JC, Fuller P, Marion RW: *Hirschsprung disease in an infant with a contiguous gene syndrome of chromosome 13*. *Am J Med Genet.* 2001; 102: 231–236.
14. Skrypnik C, Bartsch O: *Retinoblastoma, pinealoma, and mild overgrowth in a boy with a deletion of RB1 and neighbor genes on chromosome 13q14*. *Am J Med Genet.* 2004; 124: 397–401.
15. Slavotinek AM, Lacbawan F: *Large interstitial deletion of chromosome 13q and severe short stature: clinical report and review of the literature*. *Clin Dysmorphol.* 2003; 12: 195–196.
16. Weigel BJ, Pierpont ME, Young TL, Mutchler SB, Neglia JP: *Retinoblastoma and Hirschsprung disease in a patient with interstitial deletion of chromosome 13*. *Am J Med Genet.* 1998; 77: 285–288.
17. Zaborowski AG, Kruse CH, Kavonic S, Pergorano RJ: *Retinoblastoma and Hirschsprung disease with a 13q14 to 22 deletion*. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2008; 45: 366–367.
18. Bagherizadeh E, Shafaghathi Y, Hadipour F, Behjati F: *Phenotypic characterization of 13q deletion syndrome: Report of two cases*. *Indian J Hum Genet.* 2014 Apr; 20(2): 203–205.
19. Baud O, Cormier-Daire V, Lyonnet S, Desjardins L, Turleau C, Doz F: *Dysmorphic phenotype and neurological impairment in 22 retinoblastoma patients with constitutional cytogenetic 13q deletion*. *Clin Genet.* 1999; 55: 478–482.
20. Brown S, Gersen S, Anyane-Yeboah K, Warburton D: *Preliminary definition of a "critical region" of chromosome 13 in q32: report of 14 cases with 13q deletions and review of the literature*. *Am J Med Genet.* 1993; 45: 52–59.
21. Brown S, Russo J, Chitayat D, Warburton D: *The 13q-syndrome: the molecular definition of a critical deletion region in band 13q32*. *Am J Med Genet.* 1995; 57: 859–866.
22. Harbour JW: *Retinoblastoma: pathogenesis and diagnosis*. In: Char DH, editor. *Tumors of the Eye and Orbit*. Philadelphia: BC Decker; 2001, str. 253–265.
23. Abramson DH, Frank CM, Susman M, Whalen MP, Dunkel IJ, Boyd NW: *Presenting signs of retinoblastoma*. *J Pediatr.* 1998; 132: 505–508.
24. Kaimbo WK, Mvitu MM, Missotten L: *Presenting signs of retinoblastoma in Congolese patients*. *Bull Soc Belge Ophthalmol.* 2002; 283: 37–41.
25. Aerts I, Lumbruso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, Brisse M, Doz H, Desjardins F: *Retinoblastoma*. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2006; 1: 31.

Praca wpłynęła do Redakcji 07.01.2015 r. (1509)
Zakwalifikowano do druku 16.02.2016 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
lek. Justyna Jędrychowska-Jamborska
Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej UJ CM
ul. Kopernika 38
31-501 Kraków
e-mail: justynajedrychowska@gmail.com