

Χορδωμα σε ένα βρέφος. Ασυνήθης κλινική εικόνα και πορεία

Αικ. Στράντζια-Μιχαήλ¹, Ειρ. Μπόνου-Μπουκουβαλέα¹,
Νικ. Αρνογιαννάκη-Λιάπη², Ι. Χάγερ³

Chordoma in an infant. Unusual presentation and clinical course

C. Strantzia-Michail, I. Bonou-Boukouvalea, N. Arnoyannaki, I. Hager
Pathology Departments: "Aglaia Kyriakou" Children's Hospital Athens and "Agios Savas" Cancer Hospital Athens. Orthopedic Clinic of Children's Hospital Penteli Attica

We describe a case of a typical Chordoma that presented in early infancy with metastases in soft tissues. The tumor although left untreated, led a slow protracted course for eleven years.

A male infant 2 months old presented with multiple subcutaneous nodules of the upper and lower extremities. At the age of 11 months, paresis of the extremities was superimposed. CT scan revealed a tumor of the clivus with extension in the posterior fossa and upper spinal canal. The tumor was characterized as unoperable. A biopsy of the subcutaneous nodule disclosed histologically a Chordoma. The family of the patient at that time refused any further therapeutic procedures. At the age of 15 months a partial resection of the basicranial tumor has been attempted and histological examination confirmed the diagnosis of a typical chordoma with small areas of chondroid metaplasia. There was slight polymorphism but no obvious mitoses. Immunohistochemical investigation showed that tumor cells were positive for Cytokeratin, EMA, Vimentin and S100. At the age of 11 years the patient succumbed because of a local extension of the tumor in nasopharynx and spinal canal, compressing the brain stem. Subcutaneous nodules were also increased in size (7cm).

Key words: Chordoma, Infancy, Basicranial

Περιγράφεται περίπτωση χορδώματος της βάσεως του κρανίου σε ένα βρέφος. Τα ιστολογικά και ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά του όγκου επιβεβαίωσαν τη διάγνωση. Η τόσο πρόωμη εμφάνιση του χορδώματος είναι εξαιρετικά σπάνια αλλά

¹Παθολογοανατομικό Εργαστήριο Νοσοκομ. Παιδων "Π. Α. Κυριακού", ²Παθολογοανατομικό Εργ. Αντικαρκινικού Νοσοκομείου "Ο Άγιος Σάββας", ³Ορθοπαιδική Κλινική Νοσοκομ. Παιδων Βορείου Αττικής

και ο τρόπος κλινικής εμφάνισης και πορείας της νόσου είναι ασυνήθης. Ο ασθενής εμφάνισε ήδη από την ηλικία των δύο μηνών πολλαπλά, υποδόρια οζίδια που θεωρήθηκαν μεταστατικά. Η νόσος είχε βραδυτάτη πορεία και ο ασθενής κατέληξε στην ηλικία των 11 ετών.

Λέξεις ευρητηρίου: Χόρδωμα, Βάση κρανίου, παιδική ηλικία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το χόρδωμα είναι ένα σπάνιο νεόπλασμα που πιστεύεται ότι αναπτύσσεται από κύτταρα της αρχέγονης νωτιαίας χορδής που παραμένουν αδρανή κατά μήκος της μέσης γραμμής του σώματος μετά την πλήρη εξέλιξη του εμβρύου. Η ενεργοποίηση των κυττάρων αυτών και η εξέλιξή τους σε νεόπλασμα, παρατηρείται συνήθως σε άτομα μέσης ηλικίας με κορύφωση της συχνότητας την 6^η δεκαετία. Τα χόρδωματα στην παιδική ηλικία είναι εξαιρετικά σπάνια και παρουσιάζουν μεγάλο ενδιαφέρον διότι από τη μελέτη των ελαχίστων περιπτώσεων που έχουν καταγραφεί στη βιβλιογραφία, καταδεικνύεται ήδη ότι διαφέρουν από τα αντίστοιχα νεοπλάσματα των ενηλίκων ως προς τη συχνότητα, την εντόπιση, την ιστολογική εικόνα και τη βιολογική συμπεριφορά.

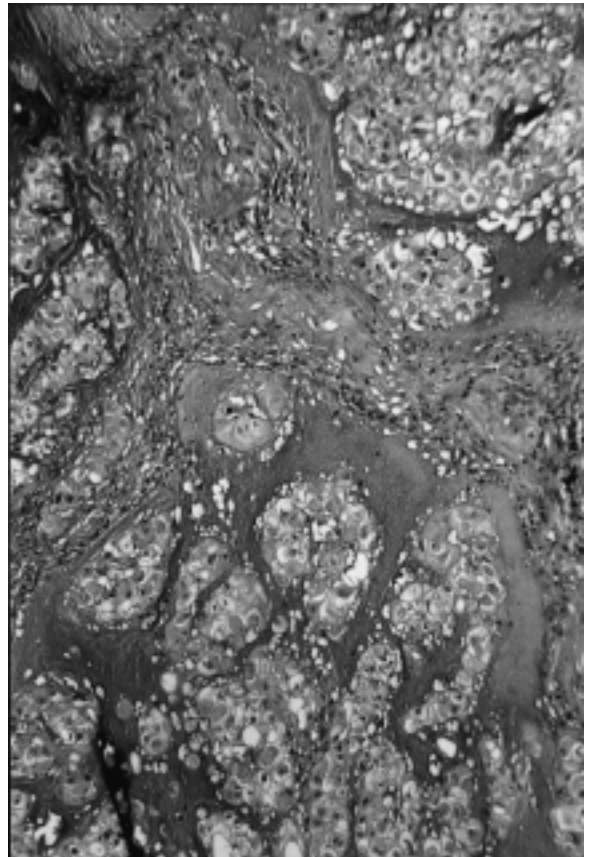
ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Ο ασθενής σε ηλικία δύο μηνών εισήχθη στο Παιδιατρικό Νοσοκομείο επειδή εμφάνιζε πολλαπλά υποδόρια οζίδια στα άνω και κάτω άκρα, με υπέρχρωση της υπερκειμένης επιδερμίδας. Η φύση των οζιδίων δεν διευκρινίστηκε κλινικά κατ' εκείνη την περίοδο. Σε ηλικία εντεκα μηνών το βρέφος ενεφάνισε επιπλέον συμπτώματα παρέσεως των άκρων. Η αξονική τομογραφία απεκάλυψε την παρουσία όγκου αντίστοιχα προς το απόκλιμα της βάσεως του κρανίου, με επέκταση προς τον οπίσθιο κρανιακό βόθρο και την ανώτερη αυχενική μοίρα του νωτιαίου σωλήνα.

Ο όγκος κλινικά χαρακτηρίστηκε ως ανεγκείρητος, οι δε γονείς του μικρού ασθενή αρνήθηκαν κάθε περαιτέρω θεραπευτικό χειρισμό. Σ' αυτή τη χρονική περίοδο βιοψία ενός εκ των υποδορίων οζιδίων απεκάλυψε την ιστολογική εικόνα Χορδώματος.

Σε ηλικία 15 μηνών επιχειρήθηκε μερική εκτομή του ενδοκρανιακού όγκου. Η ιστολογική εξέταση επιβεβαίωσε την υφή του όγκου ως χορδώματος.

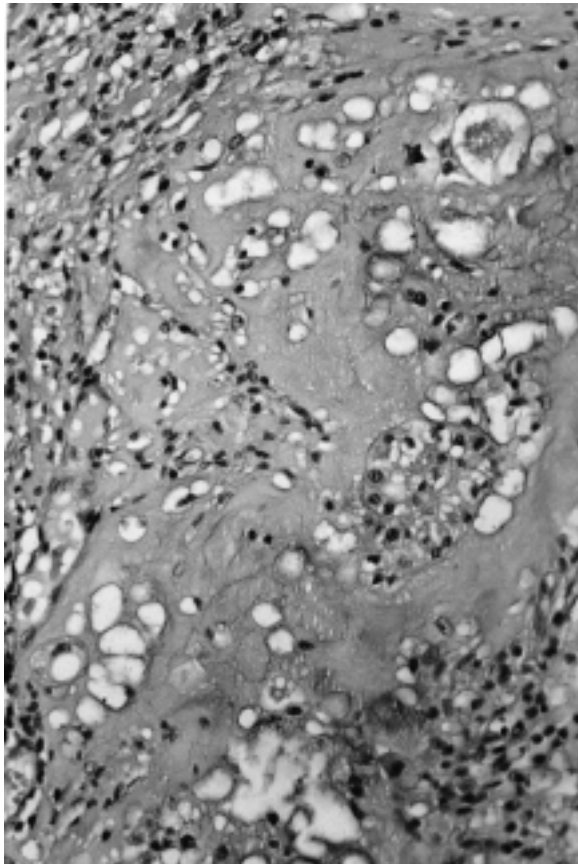
Στην ηλικία των 8,5 ετών επειδή υπήρχε κλινική υποψία αποστήματος στην ίδια περιοχή, επιχειρήθηκε νέα χειρουργική παρέμβαση ο δε αφαιρεθείς ιστός έδειξε πάλι την υφή χορδώματος. Μετά μακρά, βραδεία εξελικτική πορεία της νόσου, σε ηλικία 11ετών ο ασθενής υπέκυψε λόγω τοπικής επεκτάσεως του όγκου της βάσεως του κρανίου αφ' ενός προς τον ρινοφάρυγγα αφ' ετέρου προς την ανώτερα μοίρα του νωτιαίου σωλήνα προκαλώντας συμπίεση στο στέλεχος του εγκεφάλου. Παράλληλα τα



Εικόνα 1. Λοβώδης αρχιτεκτονική. Αδρόϊσεις νεοπλασματικών κυττάρων εν μέσω ομοιογενούς βλεννώδους διαμέσου ουσίας. Α.Η.Χ100.

υποδόρια οζίδια εξελίχθηκαν σε μάζες διαμ. 7 εκ., Δεν υπήρχαν ενδείξεις μεταστατικής διηθήσεως των παρεγχυματωδών οργάνων.

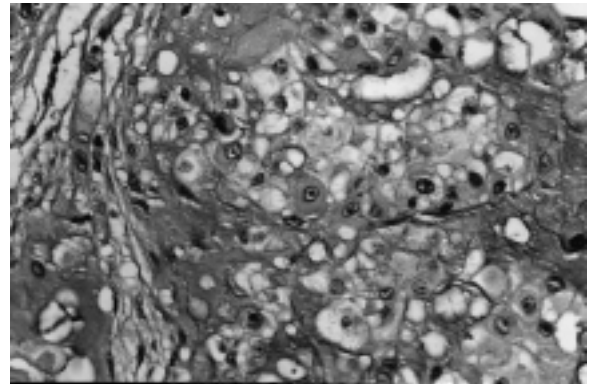
Ιστολογικά, τόσο ο ογκος του κρανίου όσο και οι υποδόριοι όζοι είχαν την ίδια ιστολογική εικόνα. Η επιφάνεια διατομής είχε όψη λευκόφαιη, με λοβιώδη διάταξη, σύσταση συμπαγή και εν μέρει ελαφρώς ζελατινώδη. Μικροσκοπικά, ανευρίσκονται αδροίσεις μεγάλων κυττάρων εντός ομοιογενούς διαμέσου ουσίας, που διατίθενται σε λόβια που διαχωρίζονται από ινώδη διαφράγματα. Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι στρογγυλά ή ελαφρώς πολυγωνικά με κενοτοπιώδες, φυσαλιδώδες πρωτόπλασμα PAS θετικό. Σε σπάνιες μόνο θέσεις παρατηρούνται τα χαρακτηριστικά χονδροειδούς χορδώματος. Παρατηρείται μικρού βαθμού πολυμορφία των πυρήνων χωρίς εμφανείς πυρηνοκινήσιες. Η ανοσοϊστοχημική διερεύνηση έδειξε ότι τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι εντόως θετικά στην Cytokeratin, EMA, Vimentin και λιγότερο στην S 100.



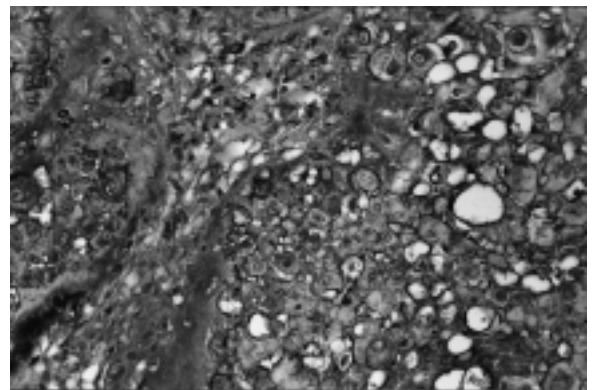
Εικόνα 2. Θέση με μετάπλαση του υποστρώματος σε υαλοειδή χόνδρο. Α.Η.Χ250.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

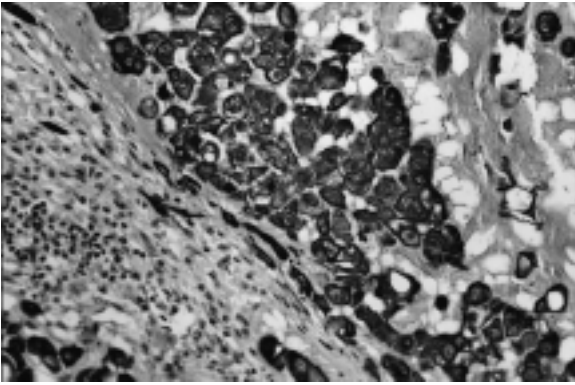
Εχει από ετών ήδη διατυπωθεί η απορία, πώς ένα νεόπλασμα που θεωρείται ότι οφείλεται σε μία "εκτροπή" της φυσιολογικής εμβρυολογικής εξελίξεως του σώματος, με παραμονή κυττάρων της νωπιαίας χορδής, εμφανίζεται κατά κανόνα σε άτομα μέσης ηλικίας ενώ είναι εξαιρετικά σπάνιο στην παιδική ηλικία¹. Το χόρδωμα εμφανίζεται στις δύο πρώτες δεκαετίες της ζωής σε ποσοστό μικρότερο από 5% επί του συνόλου των ασθενών με χόρδωμα². Το ποσοστό αυτό έχει μέση ηλικία εμφάνισης τα 6-8 έτη^{1,3}. Σε ανασκόπηση 17 περιπτώσεων σε παιδιά και εφήβους, δύο μόνον ασθενείς εμφάνισαν χόρδωμα εντός του πρώτου ετους της ζωής. (3,5 μηνών και 6 μηνών αντίστοιχα)¹. Επομένως, η περίπτωση που παρουσιάζουμε είναι ενδιαφέρουσα και από αυτή την άποψη διότι ήδη στην ηλικία των 2 μηνών



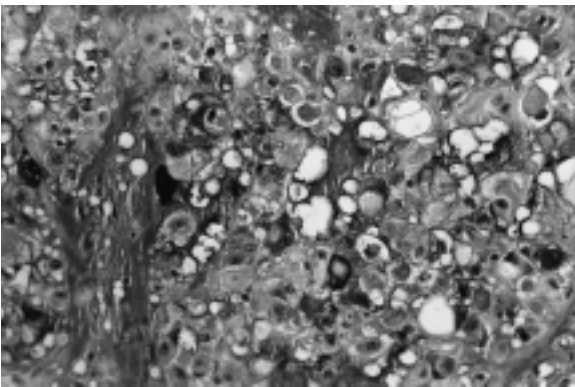
Εικόνα 3. Μέτρια πολυμορφία των κυττάρων. "Φυσαλιδώδες" πρωτόπλασμα. Α.Η.Χ400.



Εικόνα 4. Νεοπλασματικά κύτταρα θετικά στο αντιγόνο επιθηλιακής μεμβράνης (EMA). Χ250



Εικόνα 5. Νεοπλασματικά κύτταρα δετικά στην Κερατίνη. Χ250



Εικόνα 6. Νεοπλασματικά κύτταρα δετικά στην S100. Χ250.

εμφάνισε τα υποδόρια οζίδια που δεωρήθηκαν μεταστατικά, και στην ηλικία των 11 μηνών διεγνώσθη ο πρωτοπαθής, ευμεγέθης ηδη, ογκος της βάσεως του κρανίου και επομένως εδώ η αναπτυξίς του όγκου μπορεί να δεωρηθεί ότι είναι συγγενής.

Η μελέτη 74 περίπου περιπτώσεων χορδωμάτων της πρώτης εικοσαετίας της ζωής, έδειξε τις ιδιαιτερότητες των χορδωμάτων αυτής της ηλικίας σε σύγκριση με τα χορδώματα των ενηλίκων¹. Κατ'αρχήν ενώ στους ενήλικες υπερτερούν οι αρρενες, στους ασθενείς της πρώτης εικοσαετίας δεν παρατηρείται υπεροχή του ενός φύλου. Από πλευράς εντοπίσεως, στους ενήλικες υπερτερεί η εντόπιση στην ιεροκοκκυγική χώρα (48%) ενώ επεται η σφηνοϊνιακή χώρα (39%) και οι δέσεις κατά μήκος του κινητού τμήματος της σπονδυλικής στήλης (13%)⁴. Αντιθέτως, στους νεαρούς ασθενείς της πρώτης εικοσαετίας υπερτερεί σαφώς η σφηνο-ϊνιακή

εντόπιση (54%)¹⁻³, γεγονός που παίζει σημαντικό ρόλο στην χειρότερη πρόγνωση-επιβίωση των νεαρών ασθενών, και ακολουθούν οι εντοπίσεις κατά μήκος της σπονδυλικής στήλης (23%), και τέλος η ιεροκοκκυγική χώρα (22%).

Από πλευράς ιστολογικής εικόνας, στους ενήλικες παρατηρείται ο "κλασσικός" τύπος με αδροίσεις ή δοκίδες μεγάλων, στρογγυλών κυττάρων με φυσαλιδώδες πρωτόπλασμα που περιβάλλονται από μυξωματώδες διάμεσο υπόστρωμα, και ο "χονδροειδής" τύπος, με υπόστρωμα που κατά δέσεις και εις άλλοτε άλλη έκταση έχει χαρακτήρες υαλοειδούς χόνδρου. Ο δευτερος αυτός τύπος παρατηρείται στο 14% των περιπτώσεων και από μερικούς συγγραφείς δεωρείται ότι έχει καλλίτερη πρόγνωση⁵.

Στα παιδιά και τους εφήβους παρατηρείται μεγαλύτερη ιστολογική ποικιλομορφία. Έχει παρατηρηθεί ατρακτοκυτταρικό σαρκοματώδες υπόστρωμα σε άλλοτε άλλη έκταση και αναλογία^{2,3}, η επιδηλιοειδής ή στρογγυλοκυτταρική διαμόρφωση των νεοπλασματικών κυττάρων. Από την ανασκόπηση 12 χορδωμάτων της παιδικής ηλικίας 6 μόνον παρουσίαζαν τον "κλασσικό" τύπο ενώ στα υπόλοιπα 6 επικρατούσε η "ατυπη" ιστολογική εικόνα. Εδώ καθίσταται απαραίτητη η ανοσοϊστοχημική διερεύνηση για τη διαφορική διάγνωση. Η δ. διάγνωση θα πρέπει να περιλαμβάνει επίσης, το μυξωματώδες χονδροσάρκωμα, το δηλώδες-μυξωματώδες επενδύωμα, τον όγκο του λεκιδικού ασκού (ιδιαίτερα επί ιεροκοκκυγικής εντοπίσεως).

Ανοσοϊστοχημικά, τα κύτταρα του χορδώματος είναι πάντοτε δετικά στην Vimentin, Cytokeratin ιδιαίτερα 8 και 19, EMA, και στις περισσότερες περιπτώσεις δετικά στην S 100. Είναι δε αρνητικά στην CEA, GFAP, και α-Fetoprotein. Τα κύτταρα της νωτιαίας χορδής και των εμβρυικών υπολειμμάτων της όπως και του χορδώματος είναι δετικά και στις Λεκτίνες και κυρίως στη Λεκτίνη της E. Eusiformis που συνδέεται αποκλειστικά με το πρωτόπλασμα των κυττάρων και όχι με τη διάμεσο ουσία⁶.

Από πλευράς πορείας της νόσου και πρόγνωσης, ενώ στους ενήλικες ασθενείς το χόρδωμα έχει γενικά βραδεία εξέλιξη και σε μικρό μόνο ποσοστό έχει επιδετική συμπεριφορά με διήθηση των παρακειμένων ιστών η και μεταστάσεις, έτσι ώστε το 58% των ασθενών να έχουν 5ετή επιβίωση. Στα παιδιά η πρόγνωση κατά κανόνα είναι κακή. Σε μία σειρά 12 παιδιών, τα 10 κατέληξαν σε διάστημα 3εθδ.-

4,5 ετών, και από αυτά τα 7 κατέληξαν με μεταστάσεις (πνεύμονες, υποδόριος ιστός, ήπαρ κ.λπ.). Η χειρότερη πρόγνωση του χορδώματος στα παιδιά οφείλεται: α) Στη συχνότερη εντόπιση στη βάση του κρανίου με αποτέλεσμα και η ριζική εκτομή του όγκου να είναι ανέφικτη αλλά και λόγω πίεσεως σε ζωτικά κέντρα του Κ.Ν.Σ.⁷, β) στην τάση του νεοπλάσματος να δίδει γρήγορα μεταστάσεις γεγονός που θα πρέπει μάλλον να συνδεθεί με τον ατυπο, σαρκωματώδη ιστολογικό τύπο του χορδώματος που επικρατεί στα παιδιά. Αντιθέτως, στη "σειρά της Mayo Clinic" που περιελάμβανε 12 ασθενείς ηλικίας 8-19 ετών με χόρδωμα της βάσεως του κρανίου, η πρόγνωση ήταν καλλίτερη, με πενταετή επιβίωση στο 50% των ασθενών. Αξίζει να σημειωθεί ότι από τους ασθενείς αυτούς 5 είχαν χόρδωμα του τύπου του χονδροειδούς χορδώματος και όλοι είχαν υποστεί ακτινοβολία μετά την επέμβαση⁸.

Στη δική μας περίπτωση, όπου δεν εφαρμόστηκε καμία θεραπεία, παρακολουθεί κανείς τη βιολογική συμπεριφορά του όγκου ο οποίος ακολούθησε μία ιδιότυπη κλινική πορεία. Παρά την τόσο πρώιμη εμφάνιση του όγκου και των μεταστατικών εστιών στον υποδόριο ιστό, η όλη πορεία της νόσου ήταν μεν εξελικτική αλλά πολύ βραδεία με τοπική μόνον αύξηση του νεοπλάσματος, χωρίς μεταστάσεις στα παρεγχυματώδη όργανα, επί 11 χρόνια. Πιθανώς ο τύπος του αμιγούς χορδώματος, χωρίς κανένα σαρκωματώδες στοιχείο, και η τάση για χονδρική μετάπλαση του υποστρώματος, έπαιξε κάποιο ρόλο σ' αυτήν την "ευνοϊκότερη" εξέλιξη της νόσου. Οπωσδήποτε χρειάζεται η μελέτη περισσότερων περιπτώσεων χορδώματος στην παιδική ηλικία ώστε να μπορούν να αξιολογηθούν αντικειμενικά οι παράμετροι του ιστολογικού τύπου και της επιβιώσεως. Απαραίτητο θεωρούμε τον διαχωρισμό των νεαρών ασθενών σε δύο ξεχωριστές ομάδες ηλικιών π.χ. 0-10 και 10-20 ετών, διότι ήδη διαφαίνονται διαφορές που θα πρέπει να αναδειχθούν.

Από τη μελέτη των χορδωμάτων στα παιδιά προέκυψαν και στοιχεία που μελλοντικά μπορεί να διαφωτίσουν περισσότερο την αιτιολογία και τη φύση αυτού του νεοπλάσματος. Σε δύο περιπτώσεις ιεροκοκκυγικών χορδωμάτων σε νεογνά το μεν πρώτο συνοδευόταν από οφθαλμικά στίγματα νευροϊνωματώσεως ενώ το δευτερο συνοδευόταν από πολλαπλά ανευρύσματα της αορτής και αργότερα από οζώδη σκλήρυνση του εγκεφάλου (Tuberous Sclerosis)⁹. Διαπιστώνεται δηλαδή μία γενικότερη διαταραχή νωτιαίας χορδής και νευρικής ακρολοφίας, στοιχείων που συνδέονται αμεσα τοπογραφικά κατά τη διάπλαση του εμβρύου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sibley R, Day D, Dehner L, Trueworthy R. Metastasizing chordoma in early childhood. *Paed. Pathol.* 7:287-301, 1987.
2. Coffin Ch, Dehner L, O'Shea P. Pediatric Soft tissue tumors. Williams & Wilkins Baltimore, p. 287, 1997.
3. Coffin Ch, Swanson P, Wick M, Dehner L. Chordoma in childhood and adolescence. Analysis of 12 cases. *Arch Pathol Lab Med* 117:927-933, 1993
4. Bjornsson J, Wold L, Ebersold M, Laws Ed. Chordoma of the mobile spine. *Cancer* 71:735-740, 1993.
5. Rosenberg A, Brown G, Bhan A, Lee J. Chordoid chordoma- A variant of chordoma. *Am J Clin Pathol* 101:36-41, 1994.
6. Kaneko Y, Iwaki T, Masashi F. Lectin Histochemistry of human fetal notochord, Ectochordomatosis Physaliphora and Chordoma. *Arch Pathol Lab Med* 116:60-64, 1992.
7. O'Connell J, Renard L, Liebsch N, Efirid J, Munzenrider J, Rosenberg E. Base skull Chordoma. *Cancer* 74:2261-2267, 1994.
8. Lester E, Wold E, Laws Ed. Cranial Chordomas in children and young adults. *J Neurosurg.* 59:1043-1047, 1983.
9. Nix W, Steuber Ph, Hawkins Ed, Stenback W, Pokorny W, Fernbach D. Sacrococcygeal chordoma in a neonate with multiple anomalies. *J Paediatr.* 93:995-997, 1978.

Corresponding author

Cat. Strantzia Michail, "Aglaia Kyriakou" Children's Hospital, Pathology Department Athens, 11527 Greece, Fax 0107774127

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Αικ. Στράντζια-Μιχαήλ, Παθολογοανατομικό Εργαστήριο Νοσοκομ. Παιδών "Π. Α. Κυριακού" 11527 Αθήνα, Fax: 0107774127