

Pleuropulmonalni blastom – prikaz slučaja

Maja Pavlović¹, Iva Tkalčec¹, Jelena Roganović^{1,2,3,4,5}

Cilj: Cilj rada je prikazati izazove u postavljanju dijagnoze i liječenju pleuropulmonalnog blastoma.

Prikaz slučaja: Petomjesečno muško dojenče hospitalizirano je zbog desnostranog pneumotoraksa u sklopu bronhiolitisa uzrokovanog respiratornim sincicijskim virusom. Slikovna obrada prikazala je bulu u desnom plućnom krilu. Nakon resekcije, patohistološkom analizom postavljena je dijagnoza kongenitalne cistične adenomatoidne malformacije pluća tipa I. U dobi od 2.5 godine, tijekom liječenja pleuropneumonije, kod pacijenta je otkrivena solidno-cistična tumorska tvorba desnog hemitoraksa. Ultrazvučno vođenom iglenom biopsijom postavljena je dijagnoza sarkoma iz obitelji Ewing. Nakon neoadjuvantne kemoterapije učinjena je desnostrana bilobektomija. Patohistološka analiza potvrdila je pleuropulmonalni blastom tipa II, a genomsko sekvenciranje patogenu varijantu DICER1 gena. Ista mutacija dokazana je i u zametnoj liniji, čime je potvrđen DICER1 sindrom. Sedam mjeseci nakon završetka terapije pacijent je bez znakova bolesti te urednog tjelesnog i psihomotornog razvoja.

Zaključak: Pleuropulmonalni blastom rijedak je i agresivan intratorakalni tumor koji treba razmotriti u diferencijalnoj dijagnozi kongenitalnih malformacija pluća, plućnih ili bronhalnih cisti te pneumotoraksa. Pravodobno prepoznavanje i multidisciplinarno liječenje, koje uključuje kirurški zahvat i kemoterapiju, ključni su za povoljnu prognozu bolesti.

Ključne riječi: PULMONALNI BLASTOM; NEOPLAZME PLUĆA; DIJETE

UVOD

Godišnja incidencija primarnih tumora pluća u djece procjenjuje se na 0,049 slučajeva na 100.000 pojedinaca. Pleuropulmonalni blastom (PPB) čini približno 16,4 % svih pedijatrijskih primarnih tumora pluća te je najčešći primarni maligni tumor pluća u dječjoj dobi (1).

PPB nastaje nekontroliranom proliferacijom primitivnih mezenhimalnih stanica plućnog parenhima i/ili visceralne pleure (2, 3). Zbog raznolike kliničke prezentacije i nepredvidivog tijeka, PPB predstavlja značajan dijagnostički i terapijski izazov. Prema morfološkim obilježjima klasificira se u tri tipa: tip I (cistični), tip II (kombinacija cističnog i solidnog) i tip III (potpuno solidni). Agresivnost

¹Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, Zagreb, Hrvatska

²Sveučilište u Rijeci, Fakultet za biotehnologiju i razvoj lijekova, Radmile Matejčić 2, 51000 Rijeka, Hrvatska

³Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, dr Subotića starijeg 8, Beograd 11000, Srbija

⁴Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet, Banja Luka, Save Mrkalja 14, 78 000 Banja Luka, Bosna i Hercegovina

⁵Sveučilište u Mariboru, Medicinski fakultet, Taborska ulica 8, 2000 Maribor, Slovenija



Slika 1. Desnostrani pneumotoraks s pomakom mediastinalnih struktura vidljiv je na radiogramu (A) i kompjutoriziranoj tomografiji (B).

tumora i sklonost metastaziranju značajno se povećavaju od tipa I prema tipu III (4).

Postoji jasna povezanost između dobi bolesnika i tipa PPB-a. Najčešća dob pri postavljanju dijagnoze iznosi od 10 mjeseci do 2,5 godine za tip I, od 2,8 do 5,3 godine za tip II te od 3,6 do 5,3 godine za tip III. Gotovo svi slučajevi dijagnosticiraju se u djece mlađe od šest godina (4).

Detaljna radiološka obrada, koja uključuje kompjutoriziranu tomografiju (CT) i magnetsku rezonanciju (MR) prsnog koša i abdomena, te histopatološka analiza bioptata od presudne su važnosti za postavljanje točne dijagnoze i odabir optimalnog liječenja (2). PPB je često udružen s alteracijama *DICER1* gena, koje također povećavaju rizik za razvoj drugih malignih i benignih tumora (5). Pravodobna dijagnoza, potpuna kirurška resekcija i adjuvantna kemoterapija ključni su čimbenici za povoljnu prognozu (6).

PRIKAZ SLUČAJA

1. Inicijalna prezentacija i dijagnoza kongenitalne cistične adenomatoidne malformacije pluća

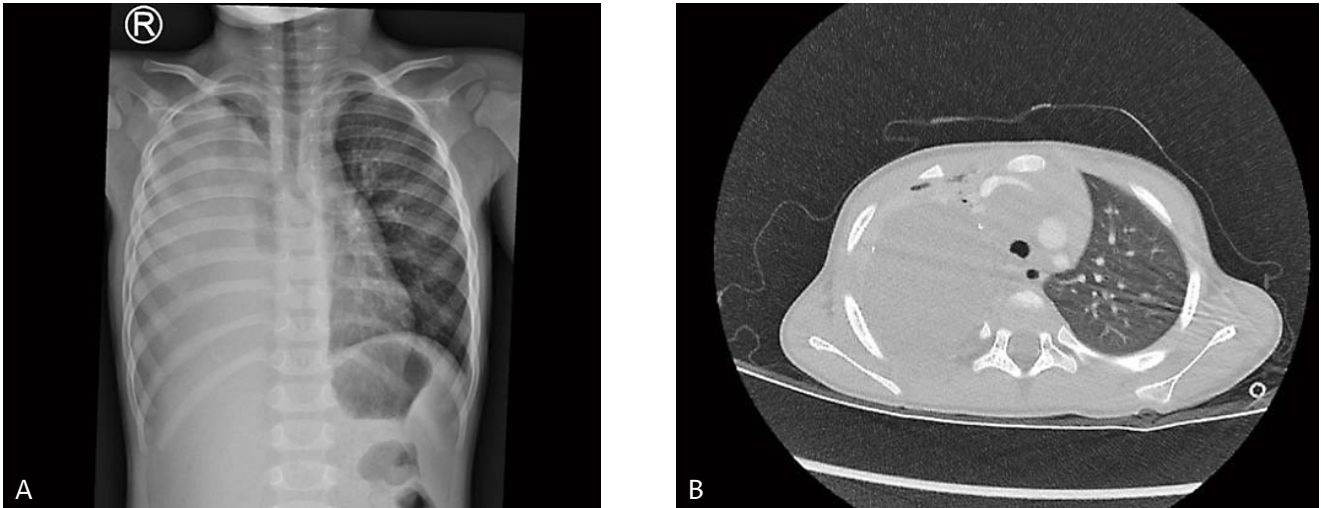
Muško dojenče, staro pet mjeseci, zaprimljeno je zbog desnostranog pneumotoraksa u sklopu bronhiolitisa uzrokovanog respiratornim sincicijskim virusom (RSV). Pri prijemu je bilo poremećenog općeg stanja, tahikardno (180/min), sa saturacijom kisika 92–95 % na sobnom zraku i prisutnim vlažnim kašljem. Auskultacijski je nad desnim prsištem šum disanja bio oslabljen.

Radiogram i kompjutorizirana tomografija (CT) toraksa prikazali su desnostrani pneumotoraks od apeksa do baze, širine plašta do 4 cm, uz smanjen volumen preostalog plućnog parenhima, osobito srednjeg i donjeg režnja (Slike 1A i 1B). Opisana je ventralna hernijacija gornjeg režnja kontralateralno i anteriorno, uz perikard. Anteriorno uz kosi interlobij prikazana je bula promjera 9 mm. U općoj anesteziji postavljen je torakalni dren.

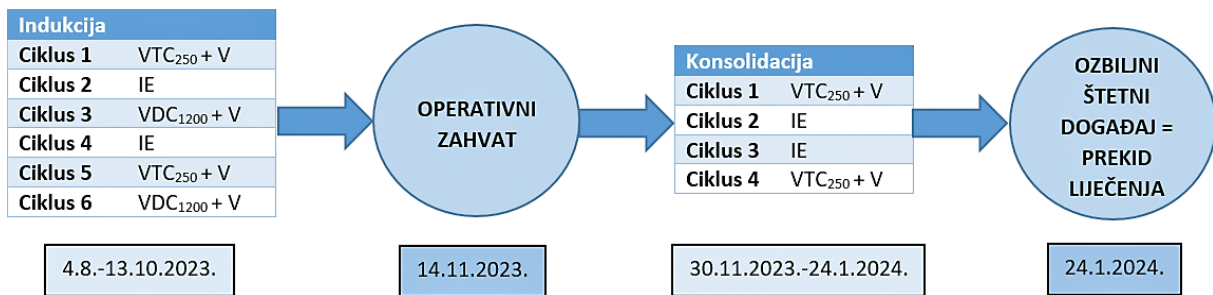
Dva dana nakon postavljanja drenaže učinjen je kontrolni CT, kojim je potvrđena regresija pneumotoraksa, uz nepromijenjen ostatak nalaza. Postavljena je sumnja na kongenitalnu leziju pluća nejasne etiologije. Bronhoskopijom u općoj anesteziji uočena je membrana koja zatvara lumen bronha lateralnog segmenta donjeg desnog režnja. U istom aktu izvedena je desna torakotomija i kompletna resekcija lezije. Patohistološkom analizom potvrđena je kongenitalna cistična adenomatoidna malformacija pluća (CCAM) tipa I. Postoperativni tijek protekao je uredno. Tijekom praćenja bolesnik je bio bez tegoba, urednog tjelesnog rasta i razvoja.

2. Ponovna hospitalizacija i dijagnoza sarkoma iz obitelji Ewing

U dobi od dvije i pol godine bolesnik je ponovno hospitaliziran zbog radiološki potvrđene opsežne desnostrane pneumonije (Slika 2A). Ultrazvukom (UZV) pluća dorzolateralno desno prikazana je solidna, djelomično cistična tumorska tvorba veličine 130 × 70 mm (CC × AP), s manjim kalcifikatima, koja dislocira desno plućno krilo ventralno. Tako-



Slika 2. A. Radiogram grudnih organa prikazuje homogeno zasjenjenje gotovo cijelog desnog plućnog krila uz brisanu desnu kupulu ošita, što sugerira pleuropneumoniju; B. Višeslojna kompjutorizirana tomografija: Velika tumorska tvorba koja ispunjava gotovo cijelo desno prsište.



V= Vinkristin; T= Topotekan; C₂₅₀= Ciklofosamid 250 mg/m²; C₁₂₀₀= Ciklofosamid 1200 mg/m²; D= Doksorubicin; I= Ifosamid; E= Etopozid

Slika 3. Protokol liječenja.

đer je prikazan izljev u bazi desnog prsišta uz inverziju kupole dijafragme. CT toraksa potvrdio je solidno-cističnu, oštro ograničenu, slabo vaskulariziranu, inhomogenu tumorsku tvorbu dimenzija 125 × 80 × 75 mm (CC × LL × AP) s rubnim kalcifikatima, koja komprimira desni glavni bronh i desnu granu plućne arterije te potiskuje mediastinalne strukture kontralateralno (Slika 2B). Postavljena je sumnja na torakalni neuroblastom. Laboratorijski nalazi pokazali su normocitnu anemiju (eritrociti $3,4 \times 10^{12}/L$, hemoglobin 79 g/L, srednji volumen eritrocita [MCV] 75,6 fL) te povišene vrijednosti sedimentacije (95 mm/h; referentno 0–20), C-reaktivnog proteina (206,6 mg/L; 0,1–2,8), prokalcitonina (0,56 ng/mL; <0,5), laktat-dehidrogenaze (806 U/L; referentno 150–360), feritina (119,2 µg/L; 10,3–55,8), neuron-specifične enolaze (127,3 ng/mL; <20) i D-dimera (1,32 mg/L FEU; <0,5). Vrijednosti alfa-fetoproteina i humanog korionskog gonadotropina bile

su unutar referentnih granica. UZV vrata i abdomena bili su uredni.

Učinjena je ultrazvučno vođena perkutana transtorakalna iglena biopsija. Patohistološkom analizom postavljena je dijagnoza sarkoma iz obitelji Ewing. Imunohistokemijski su tumorske stanice bile pozitivne na sinaptofizin i CD99. Molekularnom analizom nisu utvrđene preraspodjele gena EWSR1, FUS i CIC, niti amplifikacija gena MYCN. Biopat je upućen u inozemni centar na metilacijski profil, no nalaz je bio bez zaključka. Citološkom analizom i imunofenotipizacijom punktata koštane srži nisu nađene maligne stanice. Pozitronska emisijska tomografija – kompjutorizirana tomografija (PET-CT) pokazala je patološki metabolizam fluor-18-fluorodeoksiglukoze (FDG) u rubnim dijelovima tumorske tvorbe te u gornjoj i donjoj paratrahealnoj skupini limfnih čvorova desno i subkarinalno.

3. Antitumorsko liječenje i postavljanje definitivne dijagnoze

Započeta je neoadjuvantna kemoterapija prema protokolu Children's Oncology Group (COG) za Ewingov sarkom, prema kojem je pacijent primio vinkristin, topotekan, ciklofosamid, ifosamid, etopozid i doksorubicin, ukupno šest ciklusa tijekom 12 tjedana. Kontrolni PET-CT nije pokazao patološki metabolizam FDG-a.

Potom je učinjena desnostrana bilobektomija (donji i srednji desni plućni režanj). Patohistološkom analizom tumorskog tkiva postavljena je dijagnoza pleuropulmonalnog blastoma (PPB) tipa II, s cističnom i djelomično solidnom komponentom, a preparat je upućen na reviziju. Liječenje je nastavljeno adjuvantnom kemoterapijom prema navedenom COG protokolu (Slika 3).

4. Ozbiljan štetni događaj tijekom liječenja

Tijekom četvrtog ciklusa kemoterapije pacijent je postao tahidispnoičan (respiracije 58/min, saturacija kisika 76 %), tahikardan (puls 157/min) uz uredan arterijski tlak (108/71 mmHg). Zbog respiratorne insuficijencije premješten je u Jedinicu za intenzivno liječenje (JIL), gdje je započeta mehanička ventilacija. Radiogram i CT toraksa prikazali su difuzne zone konsolidacije i „ground-glass“ opacitete u parenhimu lijevog plućnog krila. Na temelju kliničke slike i slikovne obrade postavljena je dijagnoza akutnog respiratornog distresnog sindroma (ARDS). Prema mišljenju multidisciplinarnog konzilija, radilo se o ARDS-u izazvanom lijekom, najvjerojatnije povezanom s primjenom ciklofosfamida ili vinkristina (lijekom inducirani sindrom kapilarnog curenja). Drugog dana boravka u JIL-u razvila se sekundarna plućna hipertenzija i posljedična insuficijencija desnog srca. Zbog hemodinamskog urušaja bolesnik je premješten u JIL Kliničkog bolničkog centra Zagreb, gdje je provedena mehanička ventilacija s dušikovim oksidom, uz potporu inotropima, kortikosteroidima i empirijskom antimikrobnom terapijom. Na ordiniranu terapiju zabilježena je regresija plućnih infiltrata, a nakon stabilizacije respiratorne funkcije bolesnik je, četvrtog dana boravka u JIL-u, ekstubiran. Nastavljena je respiratorna potpora visokim protokom kisika putem nosne kanile, dok je sedmog dana disao spontano, bez potrebe za do-

datnom oksigenacijom. Tijekom boravka u JIL-u uočena je slabost desne strane tijela i odsutnost tetivnih refleksa donjih ekstremiteta. Magnet-skom rezonancijom (MR) neuroaksisa nije utvrđena patološka promjena, no slučajno je, bazalno u desnom hemitoraksu, vizualizirana solidna lezija promjera 30 mm, suspektna na recidiv PPB-a. Lezija je na višeslojnoj kompjutoriziranoj tomografiji (MSCT) opisana kao vjerojatna seromska kolekcija. Operativno je odstranjena, a u istom aktu uklonjena je i rezidua medijalnog režnja desnog pluća. Postoperativni tijek protekao je uredno. Patohistološkom analizom nije nađeno tumorsko tkivo. Tijekom fizikalne terapije došlo je do potpunog neurološkog oporavka.

5. Praćenje

U daljnjem tijeku bolesnik je redovito praćen od strane nadležnog onkologa i kliničkog genetičara. Sedam mjeseci nakon završetka kemoterapije dječak je bez znakova bolesti, urednog tjelesnog i psihomotornog razvoja.

Molekularno-genetskim testiranjem metodom sekvenciranja nove generacije (NGS), uz primjenu panela gena za nasljedne tumore, dokazana je patogena varijanta s pomakom čitanja u genu *DICER1*: NM_177438.3:c.1228_1231del (p.Val410HisfsTer47), prisutna u zametnoj liniji. Revizija patohistološkog nalaza u inozemnom referentnom centru potvrdila je dijagnozu PPB-a, a dodatna molekularna analiza (NGS) tumorskog tkiva potvrdila je prisutnost iste *DICER1* varijante. Provedeno je i prediktivno testiranje članova obitelji. Ista *DICER1* varijanta potvrđena je kod jednog brata i jedne sestre pacijenta, čime je dokazano nasljeđivanje u obitelji.

RASPRAVA

Pleuropulmonalni blastom (PPB) rijedak je i često agresivan intratorakalni maligni tumor koji se gotovo isključivo javlja u dječjoj dobi (2). Postavljanje dijagnoze i liječenje zahtijevaju složen multidisciplinarni pristup, s naglaskom na rano prepoznavanje, preciznu dijagnostiku uključujući genetsko testiranje te pravodobno kirurško liječenje i kemoterapiju, a rjeđe radioterapiju.

PPB se najčešće prezentira kao plućna lezija koja može biti cistična, solidna ili mješovite strukture, što otežava razlikovanje od drugih plućnih bolesti,

tumora ili malformacija poput bronhalne ciste ili kongenitalne cistične adenomatoidne malformacije (CCAM), koja je bila inicijalna dijagnoza kod našeg pacijenta (2, 6). Diferencijalna dijagnoza PPB-a i CCAM-a predstavlja klinički, radiološki i patohistološki izazov. Kliničke i radiološke značajke koje mogu upućivati na PPB uključuju prisutnost pneumotoraksa, obostrane ili multifokalne cistične lezije, pozitivnu obiteljsku anamnezu na plućne i/ili bubrežne ciste te prisutnost drugih malignoma u obitelji (7). Konačna dijagnoza PPB-a potvrđuje se identifikacijom patogene varijante u genu *DICER1*.

U literaturi je sve više opisa pojedinačnih slučajeva i serija slučajeva PPB-a tipa II i III u djece s ranije dijagnosticiranim plućnim cistama koje su bile praćene ili kirurški uklonjene, a koje se danas klasificiraju kao PPB tipa I (4, 8). PPB je često udružen s respiratornim infekcijama, a može se prezentirati i pneumotoraksom, što je bio razlog prve hospitalizacije našeg pacijenta (2, 6). Sličnost simptoma i znakova s drugim patološkim stanjima često dovodi do pogrešne dijagnoze respiratorne infekcije, uključujući pneumoniju ili pneumotoraks.

Detaljna slikovna obrada uključuje radiogram, CT i MR toraksa, a kod agresivnih oblika i CT ili MR abdomena te PET-CT (1). PPB može metastazirati u središnji živčani sustav, kosti, jetru i limfne čvorove (9). Patohistološka analiza ključna je za postavljanje dijagnoze, uz genetsku analizu kojom se potvrđuje prisutnost patogene varijante *DICER1* gena (2, 10).

Gen *DICER1* smješten je na kromosomu 14q i ima važnu ulogu u normalnom razvoju pluća. Patogene genske varijante, uključujući mutacije ili delecije, mogu rezultirati različitim malformacijama dišnih putova i plućnog parenhima te povećavaju rizik razvoja malignih i benignih tumora (5).

DICER1 sindrom nasljedni je poremećaj povezan s povećanim rizikom razvoja tumora pluća, bubrega, jajnika i štitnjače. Rjeđe se u sklopu sindroma opisuju meduloepiteliom cilijarnog tijela, nazalni hondromezenhimalski hamartom, embrionalni rabdomiosarkom, blastom hipofize, pineoblastom, sarkom i drugi tumori središnjeg živčanog sustava te presakralni maligni teratoidni tumor (5, 11). Dodatne fenotipske značajke *DICER1* sindroma uključuju makrokraniju, očne abnormal-

nosti, strukturne anomalije bubrega i dentalne anomalije (12).

Patogene varijante *DICER1* gena dokazane su u približno dvije trećine pacijenata s PPB-om. Identifikacija mutacije u pacijenta omogućuje prediktivno testiranje članova obitelji radi rane identifikacije nositelja patogene varijante i pravodobnog uključivanja u odgovarajući program praćenja (5, 11).

Liječenje PPB-a zahtijeva multidisciplinarni pristup koji ovisi o tipu tumora, a uključuje kombinaciju kirurške resekcije i kemoterapije (2). Iako su opisani povoljni ishodi liječenja PPB-a tipa I nakon potpune kirurške resekcije, adjuvantna kemoterapija dodatno smanjuje rizik od recidiva. Otprilike 10 % slučajeva tipa I progredira u tip II ili III nakon kirurškog zahvata. Adjuvantna kemoterapija indicirana je kod sve djece s inkompletno reseciranim tumorom (2, 4). Agresivniji oblici (tip II i III) liječe se kombinacijom kirurškog zahvata i kemoterapije, dok je neoadjuvantna kemoterapija opravdana u slučaju velike tumorske mase (2, 13).

Kemoterapija se najčešće provodi prema protokolima za liječenje malignih mezenhimalnih tumora i uključuje ifosfamid, vinkristin, aktinomicin D, doksorubicin i ciklofosfamid u trajanju od 21 do 45 tjedana, ovisno o stadiju bolesti (2, 9).

Neoadjuvantna kemoterapija kod našeg pacijenta provedena je sukladno postavljenoj dijagnozi sarkoma iz obitelji Ewing, dok je adjuvantna kemoterapija nastavljena prema COG protokolu za Ewingov sarkom do prispjeća molekularne analize tumorskog tkiva i potvrde dijagnoze PPB-a. Liječenje je obustavljeno nakon četiri ciklusa zbog životno ugrožavajućeg neželjenog događaja – akutnog respiratornog distresnog sindroma (ARDS).

ARDS predstavlja nekardiogeni plućni edem s hipoksijom i novonastalim plućnim infiltratima na radiološkim pretragama (14, 15). Najčešći uzroci uključuju pneumoniju, sepsu, aspiraciju, traumu, pankreatitis, transfuzijske reakcije, predoziranje lijekovima i šok, ali i stanja poput lijekovima inducirane plućne bolesti ili sindroma kapilarnog curenja (14, 15). Oba su entiteta povezana s primjenom antitumorskih lijekova, uključujući metotreksat, bleomicin, interleukin-2, vinkristin, gemcitabin, ciklofosfamid i druge (14, 16). Sindrom kapilarnog curenja i lijekovima uzrokovana plućna ozljeda

dovode do oštećenja alveolarne membrane i povećane propusnosti kapilara, što rezultira nekardiogenim plućnim edemom i upalnom reakcijom u plućima. Posljedično dolazi do smanjene izmjene plinova, razvoja plućnih infiltrata, hipoksije i respiratorne insuficijencije karakterističnih za ARDS (17, 18).

Uloga radioterapije u liječenju PPB-a nije jasno definirana. Radioterapija se razmatra kod pacijenata s rezidualnim tumorom nakon kirurškog zahvata i kemoterapije, u ukupnoj dozi od 45 do 54 Gy, kao kod rhabdomiosarkoma. Za refraktorne tumore ne postoje usuglašene terapijske strategije; primjenjuju se radikalni kirurški zahvati, zračenje i kemoterapija (etopozid, cisplatin, karboplatin, irinotekan) (2, 9).

Prognoza ovisi o tipu PPB-a i prisutnosti metastatske bolesti pri postavljanju dijagnoze. Stopa preživljenja iznosi 82–91 % za tip I, 59–71 % za tip II te 37–53 % za tip III. Odsutnost metastaza i kompletno kirurško odstranjenje tumora povezani su s boljom prognozom. Loši prognostički čimbenici uključuju promjer tumora veći od 5 cm te zahvaćenost pleure, medijastinuma i/ili torakalnih limfnih čvorova (2, 6, 13). Od izuzetne je važnosti dugoročno i redovito praćenje liječene djece.

Praćenje pacijenata s *DICER1* mutacijama zahtijeva redovite i ciljane kontrole. Preporučuju se serijski radiogrami pluća svakih 4–6 mjeseci do navršene osme godine života, a potom jednom godišnje do 12. godine, s ciljem ranog otkrivanja PPB-a, koji predstavlja glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata s *DICER1* sindromom (19).

Iako je CT pluća osjetljiviji za otkrivanje malih cističnih lezija u usporedbi s klasičnim radiogramom, zbog veće izloženosti zračenju, mogućih lažno pozitivnih nalaza i potrebe za općom anestezijom u male djece, preporučuje se najprije učiniti radiogram. Ako se na radiogramu prikažu nejasne tvorbe, ciste promjera većeg od 2 cm, više cista ili nepravilne ciste, indicirano je učiniti CT pretragu (19). Kod pacijenata s dokazanom mutacijom *DICER1* gena, ali bez dijagnoze PPB-a, CT pluća preporučuje se učiniti u dobi od 3 do 6 mjeseci i ponoviti u dobi od 30 do 36 mjeseci.

Važne su redovite ultrazvučne kontrole bubrega (svakih 6 mjeseci do osme godine života, potom jednom godišnje do 12. godine), te štitnjače uz

određivanje tireotropina (svake tri godine u dobi od 8 do 40 godina), kao i oftalmološki pregled (jednom godišnje u dobi od 3 do 10 godina). U slučaju poteškoća s disanjem ili hranjenjem, rinoreje, epistakse ili učestalih otitisa potreban je pregled otorinolaringologa. Pojava simptoma Cushingova sindroma, oftalmoplegije, strabizma, dijabetesa insipidusa, hidrocefalusa ili neurološkog ispada indikacija je za hitan MR mozga. Kod pacijentica s patogenom varijantom *DICER1* gena preporučuje se učiniti UZV jajnika dvaput godišnje do 40. godine života (19).

ZAKLJUČAK

Zbog kliničke, radiološke i patohistološke sličnosti između pleuropulmonalnog blastoma (PPB) i kongenitalne cistične adenomatoidne malformacije pluća (CCAM), postavljanje točne dijagnoze često predstavlja dijagnostički izazov. Pogrešna dijagnoza može rezultirati neadekvatnim terapijskim pristupom i nepovoljnim ishodom liječenja. Potrebno je pažljivo i dugotrajno praćenje bolesnika s inicijalnom dijagnozom CCAM-a kako bi se pravodobno prepoznali mogući slučajevi PPB-a, pri čemu analiza *DICER1* gena ima važnu dijagnostičku ulogu. Djeca koja su završila liječenje PPB-a zahtijevaju redovito praćenje zbog mogućih kasnih posljedica liječenja, dok članove obitelji s potvrđenom *DICER1* mutacijom treba uključiti u sustavno praćenje i genetsko savjetovanje, sukladno važećim međunarodnim smjernicama (2, 6, 13). S obzirom na 50-postotni rizik prijenosa patogene varijante, genetsko savjetovanje preporučuje se prije planiranja potomstva. Molekularno-genetska istraživanja usmjerena na razjašnjenje mehanizama nastanka PPB-a predstavljaju temelj za razvoj ciljane terapije, koja bi u budućnosti mogla doprinijeti poboljšanju ishoda bolesti (2).

Skraćenice:

ARDS	– akutni respiratorni distress sindrom
COG	– Children’s Oncology Group
CCAM	– kongenitalna cistična adenomatoidna malformacija (<i>engl. congenital cystic adenomatoid malformation</i>)
CT	– kompjutorizirana tomografija
FDG	– fluoro-18-fluorodeoksiglukoza
JIL	– jedinica za intenzivno liječenje
MCV	– srednji volumen eritrocita

MR – magnetska rezonanca
 MSCT – višeslojna kompjutorizirana tomografija
 NGS – sekvenciranje nove generacije
 PET-CT – pozitronska emisijska tomografija – kompjutorizirana tomografija
 PPB – pleuropulmonalni blastom
 RSV – respiratorni sincicijski virus
 UZV – ultrazvuk

LITERATURA

- Smith NJ, Mukherjee D, Wang Y, Brazauskas R, Nelson AA, Cortina CS. Epidemiology and outcomes of primary pediatric lung malignancies: updates from the SEER database. *Am J Surg* 2021;222:861-866. doi:10.1016/j.amjsurg.2021.01.037
- Bisogno G, Carli M, Casanova M, Cecchetto G, Godzinski J, Grosfeld J, et al. Pleuropulmonary blastoma in children and adolescents: the EXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68:e29045. doi:10.1002/pbc.29045
- Manivel JC, Priest JR, Watterson J, Steiner M, Woods WG, Wick MR, et al. Pleuropulmonary blastoma: the so-called pulmonary blastoma of childhood. *Cancer* 1988; 62:1516-1526.
- Mlika M, Anjum F, El Mezni F. Pleuropulmonary blastoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [accessed 2025 Aug 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534211/>
- Priest JR, Williams GM, Hill DA, Dehner LP, Jaffé A, Hill JG, et al. Type I pleuropulmonary blastoma: a report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *J Clin Oncol* 2006;24:4492-4498. doi:10.1200/JCO.2005.05.3595
- Zhang N, Liu L, Wang L, Bao N, Qiu G, Chen S, et al. Diagnosis and treatment of pleuropulmonary blastoma in children: a single-center report of 41 cases. *J Pediatr Surg* 2020;55:1351-1355. doi:10.1016/j.jpedsurg.2019.06.009
- Lezmi G, Verkarre V, Khen-Dunlop N, Vibhushan S, Hadchouel A, Rambaud C, et al. FGF10 signaling differences between type I pleuropulmonary blastoma and congenital cystic adenomatoid malformation. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:130. doi:10.1186/1750-1172-8-130
- Oliveira C, Himidan S, Pastor A, Nasr A, Manson D, Taylor G, et al. Discriminating preoperative features of pleuropulmonary blastomas (PPB) from congenital cystic adenomatoid malformations (CCAM): a retrospective, age-matched study. *Eur J Pediatr Surg* 2011;21:2-7. doi:10.1055/s-0030-1267923
- Faure A, Bouty A, Carfagna L, Alessandrini P, Bachy B, Blanc T, et al. DICER1 pleuropulmonary blastoma familial tumour predisposition syndrome: what the paediatric urologist needs to know. *J Pediatr Urol* 2016;12:5-10. doi:10.1016/j.jpuro.2015.08.012
- Schultz KAP. DICER1 tumor predisposition. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2020 [accessed 2025 Aug 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK196157/>
- Bisogno G, Brennan B, Orbach D, Stoneham S, Fossati-Bellani F, Laureys G, et al. Treatment and prognostic factors in pleuropulmonary blastoma: an EXPeRT report. *Eur J Cancer* 2014;50:178-184. doi:10.1016/j.ejca.2013.08.015
- Caroleo AM, Colafiglio T, Medagli B, Volante M, De Leonardi F, Secinaro A, et al. DICER1 syndrome and cancer predisposition: from a rare pediatric tumor to lifetime risk. *Front Oncol* 2021;10:614541. doi:10.3389/fonc.2020.614541
- González IA, Jongmans MC, van der Luijt RB, Boshari T, Kets CM, Campos A, et al. DICER1 tumor predisposition syndrome: an evolving story initiated with the pleuropulmonary blastoma. *Mod Pathol* 2022;35:4-22. doi:10.1038/s41379-021-00905-8
- Heidemann SM, Sapru A, Jacobs B, Shanley TP, Meert K, Berg RA, et al. Pathophysiology and management of acute respiratory distress syndrome in children. *Pediatr Clin North Am* 2017;64:1017-1037. doi:10.1016/j.pcl.2017.06.004
- das Posses Bridi G, Santoro IL, Constantino LV, Fumis RRL, Forte GC, et al. Drug-induced lung disease: a narrative review. *J Bras Pneumol* 2024;50:e20240110. doi: 10.36416/1806-3756/e20240110
- Dhokarh R, Li G, Schmickl CN, Kashyap R, Assudani J, Limper AH, et al. Drug-associated acute lung injury. *Chest* 2012;142:845-850. doi:10.1378/chest.11-2103
- Weldon CB, Shamberger RC. Pediatric pulmonary tumors: primary and metastatic. *Semin Pediatr Surg* 2008;17: 17-29. doi:10.1053/j.sempedsurg.2007.10.004
- UK Clinical Genetics Group. UKCGG consensus guideline for the clinical management of individuals with germline DICER1 pathogenic variants. UK Clinical Genetics Group website. 2024 Jan 26 [accessed 2025 Aug 10]. Available from: https://www.ukcgg.org/media/12633/ukcgg_dicer1_guideline_v1_26012024.pdf
- Bakhuizen JJ, Keskin E, Adank MA, Bozali F, Collins RT, Dehner LP, et al. Surveillance recommendations for DICER1 pathogenic variant carriers: a report from the SIOPE Host Genome Working Group and CanGene-CanVar Clinical Guideline Working Group. *Fam Cancer* 2021;20:337-348. doi:10.1007/s10689-021-00264-y

Adresa za dopisivanje:

prof. prim. dr. sc. **Jelena Roganović**, dr. med.
 Klinika za dječje bolesti Zagreb
 Klaićeva 16, 10000 Zagreb, Hrvatska
 e-mail: jelena.roganovic02@gmail.com

SUMMARY

Pleuropulmonary blastoma: case report

Maja Pavlović, Iva Tkalčec, Jelena Roganović

Objective: The aim of this report is to present the challenges in diagnosing pleuropulmonary blastoma, considering its rarity, heterogeneous clinical presentation, and diagnostic difficulties.

Case presentation: A 5-month-old male infant was hospitalized with an extensive right-sided pneumothorax in the setting of bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. Imaging revealed a bulla in the right lung. Following surgical resection, histopathological examination established the diagnosis of congenital cystic adenomatoid malformation (CCAM) of the lung, type I. At the age of 2.5 years, the patient was treated for pleuropneumonia. A solid-cystic mass was observed in the right hemithorax. The diagnosis of Ewing family sarcoma was established by ultrasound-guided needle biopsy. After neoadjuvant chemotherapy, a right bilobectomy was performed. Histopathological evaluation confirmed pleuropulmonary blastoma (PPB) type II, and genomic sequencing identified a pathogenic frameshift variant in the DICER1 gene. The same mutation was detected in the germline, confirming DICER1 syndrome. Seven months after completion of therapy, the patient remains in clinical remission.

Conclusion: Pleuropulmonary blastoma is a rare and aggressive intrathoracic tumor that should be considered in the differential diagnosis of congenital lung malformations, pulmonary or bronchial cysts, and pneumothorax. Timely recognition and multidisciplinary management, including surgery and chemotherapy, are crucial for a favorable prognosis.

Key words: PULMONARY BLASTOMA; LUNG NEOPLASMS; CHILD