

# Rano prepoznavanje tumora središnjeg živčanog sustava

Domagoj Buljan, Filip Jadrijević Cvrle, Jasminka Stepan Giljević\*

*Tumori središnjeg živčanog sustava u djece predstavljaju drugu najčešću skupinu malignih novotvorina nakon akutnih leukemija te su vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u pedijatrijskoj onkološkoj populaciji. Riječ je o heterogenoj skupini tumora koji se razlikuju prema histološkim, molekularnim i kliničkim obilježjima. Klinička prezentacija često je nespecifična i ovisi o dobi djeteta te lokalizaciji tumora. Najčešći simptomi uključuju glavobolju, mučninu i povraćanje, poremećaje hoda i koordinacije, epileptičke napadaje, poremećaje vida te kognitivnu i bihevioralnu disfunkciju. U dojenačkoj dobi makrocefalija može biti prvi i jedini znak intrakranijalne patologije. Djeca s neurokutanim sindromima, osobito neurofibromatozom tipa 1 i tuberoznom sklerozom, imaju značajno povećan rizik za razvoj tumora središnjeg živčanog sustava, uključujući gliome optičkog puta i subependimalne astrocitome divovskih stanica. Prepoznavanje ovih sindroma omogućuje pravovremeno praćenje i ranu dijagnostiku potencijalnih komplikacija. Pravodobno prepoznavanje ranih simptoma i znakova presudno je za upućivanje djeteta na neuroradiološku dijagnostičku obradu. Magnetska rezonancija predstavlja metodu izbora u evaluaciji intrakranijalnih lezija zbog svoje visoke rezolucije i sposobnosti razlikovanja parenhimskih struktura. Rana dijagnoza omogućuje optimalno planiranje multimodalnog terapijskog pristupa uključujući kirurško, onkološko i radioterapijsko liječenje čime se značajno poboljšavaju ishodi i smanjuje rizik od trajnih neuroloških oštećenja.*

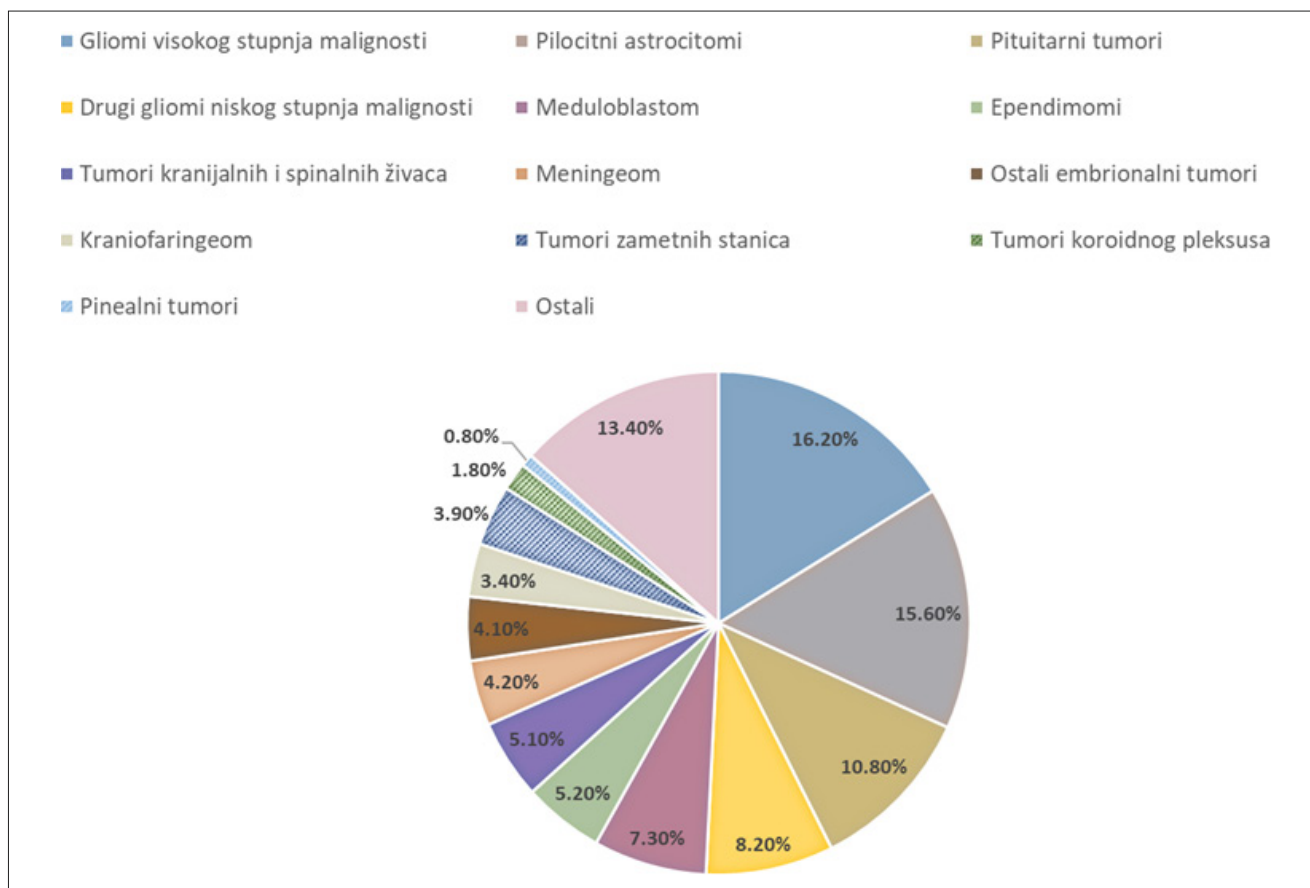
**Ključne riječi:** GLAVOBOLJA; MAGNETSKA REZONANCIJA; NEUROKUTANI SINDROMI; POVRAĆANJE; NEOPLAZME SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA

## UVOD

Maligna oboljenja u djece javljaju se u približno jednog od 600 djece mlađe od 19 godina, predstavljajući umjereni zdravstveni rizik usporediv s cerebralnom paralizom, šećernom bolesti i meningitisom (1-3). Među malignim bolestima dječje dobi tumori središnjeg živčanog sustava (SŽS) zauzimaju visoko drugo mjesto po učestalosti, odmah nakon akutnih leukemija, te su vodeći uzrok kasnih komplikacija liječenja i mortaliteta (4).

Tumori SŽS-a u djece predstavljaju heterogenu skupinu bolesti koje se klasificiraju prema histološkim i molekularnim obilježjima. Najčešće vrste uključuju glijalne tumore, pri čemu prednjače gliomi visokog stupnja malignosti i pilocitni astrocitom, dok su od embrionalnih tumora najzastupljeniji meduloblastomi (5). Slika 1. prikazuje najčešće tumore SŽS-a u djece. Recentna molekularna klasifikacija dodatno diferencira tumore prema specifičnim genetskim i epigenetskim profilima što omogućava precizniju dijagnozu, strati-

\* Zavod za onkologiju i hematologiju „Mladen Čepulić“, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Ilica 197, 10 000 Zagreb



**Slika 1.** Učestalost tumora središnjeg živčanog sustava.

fikaciju rizika i personalizirani terapijski pristup (6). Takav pristup ne samo da poboljšava točnost dijagnostike, nego i omogućava optimizaciju terapijskih strategija, minimiziranje dugotrajnih nuspojava liječenja te poboljšanje dugoročnog ishoda pacijenata.

Klinička prezentacija tumora SŽS-a često je nespecifična. Početni simptomi uključujući glavobolju i povraćanje te se mogu preklapati s daleko benignijim stanjima kao što je akutni gastroenteritis ili migrenozne atake što otežava ranu detekciju bolesti (7).

Podaci prikupljeni u četiri pedijatrijska neuroonkološka centra tijekom razdoblja od 2004. do 2006. godine pokazali su da je ukupni dijagnostički interval (vrijeme između pojave prvih simptoma i postavljanja dijagnoze) varirao od jednog dana do 6,9 godina s medijanom od 3,3 mjeseca. Djeca koja imaju produljeni simptomatski interval vjerojatnije će često već u samim počecima, u usporedbi s onima u kojih je dijagnoza postavljena ranije, imati nepovratne neurološke posljedice te pokazivati izraženije kognitivne deficite u kasnijem životu (8).

Rano prepoznavanje simptoma ključno je za pravovremenu neuroradiološku dijagnostiku i početak multimodalnog liječenja, koje može uključivati neurokiruršku intervenciju, radioterapiju te citostatsko liječenje. Početna dijagnostika zahtijeva sustavnu kliničku evaluaciju - detaljnu anamnezu koja obuhvaća početak, trajanje i progresiju simptoma te detaljan neurološki pregled s procjenom mentalnog statusa, motoričkih i senzoričkih funkcija, refleksa i koordinacije te procjenu vida.

Potvrda postojanja tumorske mase postiže se naprednim slikovnim metodama pri čemu kompjuterizirana tomografija (CT, engl. *computed tomography*) omogućava brzu identifikaciju akutnih promjena, dok magnetska rezonancija (MR) pruža detaljniju analizu lokalizacije, opsega i morfologije tumora.

Kašnjenje u postavljanju dijagnoze značajno povećava rizik od morbiditeta i mortaliteta, smanjuje učinkovitost terapijskih intervencija te može negativno utjecati na dugoročni neurokognitivni ishod (9).

## KLINIČKA SLIKA TUMORA SŽS-a

Uzrok nastanka simptoma tumora SŽS-a proizlazi iz djelovanja tumorske mase unutar ograničenog prostora lubanjske šupljine. Patofiziološki mehanizmi uključuju lokalnu invaziju tumorskog tkiva, kompresiju susjednih struktura te porast intrakranijalnog tlaka (IKT) uslijed učinka mase ili opstrukcije protoka cerebrospinalne tekućine što u konačnici dovodi do razvoja hipertenzivnog hidrocefalusa. Kliničke manifestacije tumora SŽS-a u djece često su suptilne i nespecifične, a njihov karakter i intenzitet ovise o dobi bolesnika i lokalizaciji tumora (10, 11). Simptomi često variraju u intenzitetu – njihovo povlačenje, a potom ponovno pojavljivanje ne isključuje mogućnost postojanja tumora mozga. Za napomenuti je kako normalan neurološki status također ne isključuje postojanje intrakranijalne neoplazme (incidentalomi). Incidentalomi SŽS-a u djece predstavljaju slučajno otkrivene lezije, najčešće asimptomatske, koje se uoče prilikom slikovnih pretraga učinjenih iz nespecifičnih razloga; njihova klinička važnost zahtijeva pažljivu procjenu s obzirom na mogućnost neoplastične prirode i potrebu daljnjeg praćenja ili intervencije.

U dojenačkoj dobi nesrašteni kranijalni šavovi omogućuju privremenu kompenzaciju povišenog IKT-a bez neposredne pojave akutnih neuroloških znakova. Posljedično, makrocefalija se najčešće javlja kao prvi, a ponekad i jedini simptom intrakranijalnog patološkog procesa (11). Dodatno, takva dojenčad mogu pokazivati nespecifične simptome poput razdražljivosti, letargije, smanjenog interesa za hranjenje, učestalog povraćanja i slabijeg napredovanja na tjelesnoj masi. Mučnina i povraćanje česti su početni simptomi i u ostalim dobnim skupinama, nerijetko nespecifični i lako zamjenjivi simptomima uobičajenih sezonskih virusnih infekcija probavnog sustava. U starije djece i adolescenata klinička prezentacija postaje izraženija i specifičnija s pojavom glavobolje, poremećaja hoda i koordinacije te prvog epileptičkog napadaja. Nadalje, mogu se uočiti promjene u ponašanju, poteškoće učenja te smetnje koncentracije, koji nerijetko prethode jasnim neurološkim ispadima.

Novonastala glavobolja predstavlja najčešću kliničku manifestaciju tumora SŽS-a u pedijatrijskoj

populaciji, prisutnu u približno jedne trećine bolesnika. Klasično se opisuje kao jutarnja glavobolja čiji intenzitet može biti ublažen nakon povraćanja što odražava privremeno smanjenje IKT-a. Međutim, tipična prezentacija nije uvijek prisutna jer se glavobolja može manifestirati u različitim dijelovima dana s varijabilnom učestalošću, trajanjem i intenzitetom. Serija slučajeva koja je obuhvatila 200 djece s tumorima SŽS-a pokazala je da su glavobolje nastupale noću ili u ranim jutarnjim satima u 43 bolesnika, tijekom dana ili ranovečernjih sati u njih 15, dok su u preostalih 13 bile kontinuirane (12). Glavobolja se može pojavljivati kao fokalna ili difuzna ovisno o lokalizaciji tumora i karakteru lezije. U ranim fazama bolesti može se pogrešno interpretirati kao migrena ili tenzijska glavobolja, osobito u odsutnosti drugih neuroloških zbivanja. Prisutnost dodatnih simptoma uključujući povraćanje, smetnje vida, nestabilan hod, promjene u ponašanju, pogoršanje školskog uspjeha, poremećaje spavanja i/ili usporeni rast, snažno upućuje na intrakranijalni uzrok (12). Djeca s perzistentnom (kontinuirana ili ponavljajuća glavobolja koja traje dulje od četiri tjedna) ili progresivnom glavoboljom, osobito onom koja se javlja noću ili budi dijete iz sna, zahtijevaju detaljnu kliničku i neuro-radiološku evaluaciju.

Mučnina i povraćanje predstavljaju česte početne simptome tumora SŽS-a u djece neovisno o dobi bolesnika (11). Simptomi su osobito učestali kod lezija smještenih u području stražnje lubanjske jame gdje dolazi do kompresije moždanog debla i sekundarne opstrukcije protoka cerebrospinalne tekućine što rezultira povišenjem IKT-a. U djece s rekurentnom ili perzistentnom mučninom i povraćanjem (trajanje dulje od dva tjedna) potrebno je, osobito kada ne postoji jasan gastroenterološki uzrok, posumnjati na intrakranijalnu patologiju. U većini slučajeva tek pojava dodatnih neuroloških znakova, uključujući nestabilan hod, glavobolju, dvoslike ili parezu kranijalnih živaca, upućuje na prisutnost tumora SŽS-a (13). Pravodobno prepoznavanje i pravilna interpretacija ovih ranih, često suptilnih simptoma ključni su za skraćivanje dijagnostičkog intervala te za optimizaciju ishoda liječenja pedijatrijskih bolesnika s tumorima SŽS-a.

Djeca u koje se uočavaju perzistentna motorička odstupanja, trajanja duljeg od dva tjedna, zahtijevaju

vaju daljnju dijagnostičku obradu. Tumori mozga mogu uzrokovati pogoršanje ili promjenu motoričkih sposobnosti što ponekad može biti vrlo suptilno. Primjeri uključuju promjenu u preferenciji ruke ili noge, kao i gubitak prethodno stečenih vještina poput sposobnosti igranja računalnih igara ili izvođenja finih pokreta. Procjena motoričkog sustava mora uključivati opažanje sljedećih aspekata razvoja: sposobnost sjedenja i puzanja u dojenčadi, hodanje i trčanje, koordinaciju pokreta (primjerice hodanje na petama i prstima), rukovanje malim predmetima, rukopis u djeteta školske dobi. Ataksija i poremećaji koordinacije pokreta česti su nalazi u djece s lezijama u stražnjoj lubanjskoj jami (npr. u djece s dijagnozom meduloblastoma). Početna cerebelarna disfunkcija može biti podmiklog karaktera te se očitovati nespretnošću i/ili pogoršanjem rukopisa. Poremećaj hoda također je čest početni klinički znak u bolesnika s tumorima kralježničke moždine.

U svakog djeteta koje pokazuje perzistentne poremećaje vida (trajanje dulje od dva tjedna) potrebno je razmotriti mogućnost postojanja tumora mozga. Procjena vida mora obuhvatiti sljedeće elemente: reakciju zjenica, vidnu oštrinu, vidno polje (u djece školske dobi), bulbomotoriku, izgled optičkog diska (fundoskopija). Dijete s novonastalim neparalitičkim (konkomitantnim) škiljenjem treba uputiti na ranu oftalmološku procjenu radi isključenja mogućih uzroka, uključujući i one povezane sa središnjim živčanim sustavom. Edem papile vidnog živca posljedica je povišenog IKT-a (Slika 2). Nastaje kada se povišeni IKT prenese na ovojnici vidnog živca. Papiledem je klinički nalaz prisutan u otprilike 10 do 15 % djece s tumorima SŽS-a, a češće se javlja u bolesnika s lezijama stražnje lubanjske jame (11).

Nadalje, epileptički napadaji jedan su od najčešćih simptoma pedijatrijskih tumora mozga, bilo kao inicijalni simptom ili kao simptom koji se pojavljuje tijekom liječenja (11, 14). U meta-analizi koja je obuhvatila početne znakove i simptome pedijatrijskih tumora mozga napadaji su bili peta najčešća klinička manifestacija odmah iza glavobolje, mučnine i povraćanja, poremećaja hoda ili koordinacije te papiledema (14). Ako se u razmatranje uzmu samo supratentorijalni tumori, napadaji su bili druga najčešća klinička prezentacija, odmah iza simptoma povišenog IKT-a, a javljali su se u 38



**Slika 2.** Edem papile vidnog živca.

% slučajeva (14). Vjerojatnost da se tumor manifestira napadajima ovisi o nekoliko čimbenika uključujući histološki tip tumora i njegovu lokalizaciju. Tumori niskog stupnja malignosti pokazuju veću epileptogenost (15). U pedijatrijskoj seriji od 298 djece s tumorima mozga napadaji su se javljali u 81 % glioneuronalnih tumora, 71 % glioma visokog stupnja malignosti te 80 % oligodendroglioma, dok su bili rijetki u meduloblastomu (8 %) i germinativnim tumorima (11 %) (14). U istoj pedijatrijskoj seriji napadaji su bili češći ako tumor zahvaća moždanu koru (53 %) u usporedbi s onima u središnjoj liniji (18 %) i infratentorijalno lokaliziranim tumorima (9 %) (14). Iako su infratentorijalni tumori rjeđe povezani s napadajima u odnosu na supratentorijalne, napadaji se u tim slučajevima mogu javiti zbog ekspanzivnog učinka tumora, hidrocefalusa ili metastaza, a njihova relativna učestalost doprinosi pojavnosti epileptičkih napadaja u djece s dijagnozom tumora mozga (14). Semilogija napadaja često je generalizirana, a kada su napadaji fokalni oni mogu, ali i ne moraju, odražavati lokalizaciju tumora (16).

Kranijalne neuropatije poput diplopije, nistagmusa, nemogućnosti abdukcije oka pri pokušaju lateralnog pogleda, pareza ličnog živca, slinjenja te poteškoća s gutanjem upućuju na patologiju u području moždanog debla. Manja djeca često nisu u mogućnosti verbalno izraziti prisutnost diplopije; umjesto toga mogu škiljiti, prekrivati jedno oko rukom ili naginjati glavu na jednu stranu. Parinaudov sindrom označava skup neurooftalmoloških znakova koji su povezani s pinealnim tumorima ili tumorima u području mezencefalona. Tumori u području hijazme često se manifestiraju složenim

gubitkom vidnog polja te smanjenjem vidne oštirine. Lezije koje su smještene posteriornije, u optičkom traktu, obično uzrokuju određeni stupanj hemianopsije.

Tortikolis se često podcjenjuje kao početni simptom tumora SŽS-a. Može se pojaviti kod tumora stražnje lubanjske jame te kod tumora u području vratnog dijela kraljezničke moždine (17). U retrospektivnoj seriji od 54 uzastopna slučaja djece s dijagnozom tumora u području vratnog dijela kraljezničke moždine (21 ispitanik) i tumora stražnje lubanjske jame (33 ispitanika), u njih 22 % tortikolis je bio prvi klinički znak (17). Prosječno vrijeme od pojave tortikolisa do postavljanja dijagnoze iznosilo je 9,6 tjedana. U drugoj studiji tortikolis je zabilježen u 7 % dojenčadi i male djece (mlađe od 4 godine) s dijagnozom tumora mozga, dok je bio rjeđi među starijom djecom i adolescentima (11).

Endokrinološki poremećaji kao što su preuranjeni (ili zakašnjeni) pubertet, dijabetes insipidus (poliurija, polidipsija) ili panhipopituitarizam mogu biti prisutni već u trenutku postavljanja dijagnoze u djece s hijzmatzsko-hipotalamičnim lezijama kao što je kraniofaringeom ili tumori zametnih stanica koji se češće javljaju u adolescenata (18). Preuranjeni pubertetu u muške djece s većom učestalošću može upućivati na intrakranijalno zbivanje nego što je to u djece ženskog spola. Diencefalični sindrom rijetka je posljedica hipotalamičkih tumora, a obilježen je nenapredovanjem na tjelesnoj masi uz izraženu kaheksiju, ali očuvan linearni rast, pojačan apetit i hiperaktivnost (19–21).

## TUMORI MOZGA U SKLOPU NEUROFIBROMATOZE TIP I I TUBEROZNE SKLEROZE

Među najčešće neurokutane sindrome ubrajaju se neurofibromatoza tipa 1 (NF1) i tuberozna skleroza (TSC, engl. *tuberous sclerosis complex*). Oba poremećaja su dijelom genetski uvjetovana s autosomno dominantnim načinom nasljeđivanja te nose značajan rizik za razvoj različitih tumora SŽS-a. S druge strane, u gotovo polovine djece poremećaji mogu nastati sporadično. Djeca s postavljenom dijagnozom NF1 i TSC imaju povećan rizik za razvoj malignih i benignih tumora (22, 23). U NF1 mutacije u genu NF1 na kromosomu 17q11.2 uzrokuju gubitak funkcije neurofibromina, protei-

na koji fiziološki inhibira RAS-MAPK signalni put, što dovodi do povećane stanične proliferacije i tumorogeneze (24). Najčešći tumori u sklopu NF1 su gliomi optičkog puta i hijazme, koji se javljaju u otprilike 15–20 % djece s NF1 (25). Iako su ti tumori obično niskog gradusa (WHO I) mogu uzrokovati progresivni gubitak vida, endokrinu disfunkciju te zahtijevaju redovito praćenje i selektivno liječenje (26). U tuberoznoj sklerozi, uzrokovanoj mutacijama gena TSC1 (kromosom 9q34) ili TSC2 (kromosom 16p13.3), dolazi do disfunkcije proteina hamartina i tuberina, što rezultira aktivacijom m-TOR signalnog puta i razvojem hamartomatoznih lezija u više organskih sustava (27). Najčešći intrakranijski tumori u TSC-u su subependimalni astrocitomi divovskih stanica (SEGA, engl. *subependymal giant cell astrocytoma*), koji se javljaju u 10–15 % bolesnika (28). SEGA najčešće nastaje u području foramina Monro gdje može uzrokovati opstruktivni hidrocefalus, glavobolju, povraćanje, konvulzije i neurokognitivne smetnje. Pravodobno neuroradiološko praćenje i multidisciplinarni pristup ključni su za rano otkrivanje i liječenje tumora u sklopu ovih sindroma, čime se smanjuje rizik od trajnih neuroloških posljedica i poboljšava kvaliteta života bolesnika.

U svakog djeteta u kojega postoji sumnja na tumor SŽS-a, tijekom inicijalne dijagnostike, kliničkog pregleda i uzimanja anamneze, nužno je detaljno razmotriti obiteljsko stablo te opterećenost malignim oboljenjima ili genetskim sindromima. Djeca s pozitivnom obiteljskom anamnezom na tumore mozga, druge solidne tumore ili leukemije imaju povećan rizik za razvoj malignih neoplazmi.

## DIJAGNOSTIKA

Dijagnoza tumora SŽS-a temelji se na identifikaciji lezije s pomoću slikovne dijagnostike, koja najčešće obuhvaća CT ili MR. Međutim, sama radiološka obrada nije dostatna za preciznu klasifikaciju tumora. Za postavljanje konačne dijagnoze specifičnog tipa tumora u većini slučajeva nužna je patohistološka analiza uzorka tumorskog tkiva dobivenog neurokirurškim zahvatom ili biopsijom, koja uključuje morfološku procjenu te imunohistokemijsko bojenje radi identifikacije karakterističnih staničnih i molekularnih obilježja (29). Iznimku predstavljaju slučajevi s karakterističnom radiološkom slikom, poput glioma vidnog puta ili

**Tablica 1.** Indikacije za neuroradiološku slikovnu obradu.

Indikacije	
Simptomi	Komentar
Glavobolja	Perzistentna glavobolja koja uključuje barem jedno od: budi dijete iz sna, javlja se nakon buđenja, javlja se u djeteta mlađeg od 4 godine, povezana je s dezorijentiranošću i konfuzijom; neuroradiološku obradu potrebno učiniti unutar 4 tjedna
Mučnina i povraćanje	Javlja se nakon buđenja (ujutro ili nakon popodnevnog sna); neuroradiološku obradu potrebno učiniti unutar 4 tjedna
Poremećaji vida	Novonastali nistagmus, smanjenje vidnog polja, proptoza, novonastali paralitički strabizam, nalaz papiledema na fundoskopiji ili nalaz atrofije optičkog živca; neuroradiološku obradu potrebno učiniti unutar 4 tjedna
Poremećaji motorike	Regresija motoričkih vještina, žarišna motorička slabost, abnormalnosti hoda i koordinacije, Bellova kljenut bez poboljšanja tijekom četiri tjedna, poteškoće s gutanjem bez prepoznatljivog lokalnog uzroka; neuroradiološku obradu potrebno učiniti unutar 4 tjedna
Konvulzije	Pojava konvulzija (afebrilnih) u djeteta mlađeg od dvije godine, fokalno promijenjen EEG, parcijalna epilepsija, sekundarna generalizacija, epilepsija sa slabim terapijskim odgovorom na prvu liniju antiepileptičke terapije

bifokalnog germinoma, kod kojih se dijagnoza može postaviti na temelju tipičnih neuroradioloških nalaza i kliničkog konteksta. Suvremeni dijagnostički pristupi dodatno obuhvaćaju molekularnu i genetsku karakterizaciju, uključujući analizu genetskih mutacija, fuzijskih gena i kopijskog broja gena te sve češće metilacijsko profiliranje DNA. Metilacijsko profiliranje omogućuje preciznu klasifikaciju tumora na temelju epigenetskog potpisa što je posebno korisno u slučajevima histološki neodređenih ili rijetkih tumora te predstavlja zlatni standard u suvremenoj neuropatološkoj dijagnostici (30–32). Tumori mozga u dječjoj dobi imaju heterogenu kliničku prezentaciju koja ovisi o lokalizaciji i biološkim značajkama tumora te o dobi djeteta. To često rezultira produljenim razdobljem između pojave prvih simptoma i postavljanja dijagnoze što je povezano s povećanom stopom morbiditeta, kognitivnim oštećenjima te psihosocijalnim poteškoćama za pacijenta, obitelj i zdravstvene djelatnike (10). Poznavanje normalnih razvojnih stadija ključno je za dijagnosticiranje tumora mozga u dojenčadi i male djece budući da se ovi pacijenti često prezentiraju suptilnim, ne-

specifičnim simptomima. Odluka o provođenju neuroradiološke slikovne obrade temelji se na kliničkoj sumnji da su uočeni znakovi i simptomi posljedica patološkog procesa u SŽS-u, poput tumora mozga, demijelinizacijskih bolesti, vaskularnih malformacija ili drugih neuroloških zbivanja. Indikacije za neuroradiološku obradu prikazane su u Tablici 1. MR mozga omogućuje vrlo visoku razlučivost i superiornu kvalitetu prikaza u odnosu na CT. Ipak, CT se često koristi kao početna slikovna obrada jer je šire dostupna, zahtijeva kraće vrijeme izvođenja pretrage te obično ne zahtijeva primjenu opće anestezije (33). CT je metoda izbora u hitnim situacijama, osobito kod klinički nestabilne djece sa sumnjom na povišen IKT. Međutim, važno je naglasiti da normalan nalaz CT-a u potpunosti ne isključuje postojanje lezije mozga te je, u slučaju sumnje, potrebno upotpuniti dijagnostiku MR-om. Nadalje, MR cijele kralješnice je definitivno metoda izbora u djece sa sumnjom na primarni tumor kralježničke moždine. Potonja pretraga koristi se i u procjeni proširenosti tumora SŽS-a koji imaju sklonost leptomeningealnom širenju (npr. meduloblastom). U usporedbi s CT-om, MR omogućuje detaljniji prikaz parenhimskih struktura te pokazuje veću osjetljivost u detekciji lezija stražnje lubanjske jame, subarahnoidnih prostora i leptomeninga. MR s intravenskim kontrastom (gadolinij) može dodatno pružiti informacije koje upućuju na specifičan tip tumora.

## ZAKLJUČAK

Procjena svakog djeteta koje se prezentira simptomima i znakovima koji bi mogli upućivati na tumor SŽS-a mora biti sveobuhvatna i sustavno provedena. Klinički pregled treba obuhvatiti detaljan neurološki status. Neophodno je pažljivo praćenje rasta djeteta, uključujući mjerenje opsega glave u djece mlađe od četiri godine jer makrocefalija može biti jedan od ranih znakova intrakranijalne patologije. Također, procjena pubertetskog statusa ima dijagnostičku vrijednost, osobito u slučajevima sumnje na tumore središnje linije. Pojava specifičnih kombinacija simptoma i znakova, osobito kada su praćene objektivnim neurološkim deficitom poput poremećaja hoda, vida ili koordinacije, trebala bi jasno pobuditi sumnju na moguću prisutnost tumora SŽS-a. Pravovremena neuroradiološka dijagnostička obrada, kada za to postoji jasna klinička indikacija, ima presudnu

ulogu u ranom otkrivanju tumora SŽS-a i procjeni njihove lokalizacije, proširenosti i odnosa prema okolnim strukturama. Primjena suvremenih slikovnih metoda omogućuje preciznu morfološku i funkcionalnu analizu te predstavlja temelj za optimalno planiranje daljnjeg dijagnostičkog i terapijskog pristupa.

## Skraćenice:

- CT – kompjuterizirana tomografija (engl. *computed tomography*)  
 IKT – intrakranijalni tlak  
 MR – magnetska rezonancija  
 NF1 – neurofibromatoza tip I  
 SEGA – subependimalni astroцитom divovskih stanica (engl. *subependymal giant cell astrocytoma*)  
 SŽS – središnji živčani sustav  
 TSC – tuberozna skleroza (engl. *tuberous sclerosis complex*)

## LITERATURA

- Cancer Research UK. Cancer Statistics for the UK [Internet]. Cancer Research UK. CRUK; 2022.
- Davison K, Ramsey M. The epidemiology of acute meningitis in children in England and Wales. *Arch Dis Child* 2003;88:662–4.
- EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000;355:873–6.
- Office for National Statistics. Deaths - Office for National Statistics [Internet]. *ONS.gov.uk*. 2017.
- Louis DN, Cancer L, Al E. WHO classification of tumours of the central nervous system. Lyon: International Agency For Research On Cancer; 2016.
- d'Amati A, Bargiacchi L, Rossi S, Carai A, Bertero L, Barresi V, et al. Pediatric CNS tumors and 2021 WHO classification: what do oncologists need from pathologists? *Frontiers in molecular neuroscience*. 2024;17.
- Cancer: clinical features and management. Section 6.6 in: Warrell D, Cox T, Firth J, Benz E, eds. *Oxford textbook of medicine*, 4th edn. Oxford: Oxford University Press, 2004.
- Wilne S, Collier J, Kennedy C, Jenkins A, Grout J, Mackie S, et al. Progression from first symptom to diagnosis in childhood brain tumours. *Eur J Pediatr* 2012;171:87–93.
- Dobrovoljac M, Hengartner H, Boltshauser E, Grotzer MA. Delay in the diagnosis of paediatric brain tumours. *Eur J Pediatr* 2002;161:663–7.
- Wilne SH, Dineen RA, Dommett RM, Chu TPC, Walker DA. Identifying brain tumours in children and young adults. *BMJ* 2013;347:f5844.
- Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2007;8:685–95.
- Wilne SH, Ferris RC, Nathwani A, Kennedy CR. The presenting features of brain tumours: a review of 200 cases. *Arch Dis Child* 2006;91:502.
- Ghandour F, Squassina A, Karaky R, Diab-Assaf M, Fadda P, Pisanu C. Presenting Psychiatric and Neurological Symptoms and Signs of Brain Tumors before Diagnosis: A Systematic Review. *Brain Sciences*. 2021;11:301.
- Ullrich NJ, Pomeroy SL, Kapur K, Manley PE, Goumnerova LC, Lodenkemper T. Incidence, risk factors, and longitudinal outcome of seizures in long-term survivors of pediatric brain tumors. *Epilepsia*. 2015;56:1599–604.
- van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *The Lancet Neurology*. 2007;6:421–30.
- Michelucci R, Pasini E, Meletti S, Fallica E, Rizzi R, Florindo I, et al. Epilepsy in primary cerebral tumors: the characteristics of epilepsy at the onset (results from the PERNO study--Project of Emilia Romagna Region on Neuro-Oncology). *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 7:86–91.
- Alicja Fařara-Leř, Kwiatkowski S, Maryńczak L, Kawecki Z, Adamek D, Izabela Herman-Sucharska, et al. Torticollis as a first sign of posterior fossa and cervical spinal cord tumors in children. *Child s Nervous System*. 2013;17;30:425–30.
- Taylor M, Couto-Silva AC, Adan L, Trivin C, Sainte-Rose C, Zerah M, et al. Hypothalamic-Pituitary Lesions in Pediatric Patients: Endocrine Symptoms Often Precede Neuro-Ophthalmic Presenting Symptoms. *The Journal of Pediatrics*. 2012;161:855–863.e3.
- Gropman AL, Packer RJ, Nicholson HS, et al. Treatment of diencephalic syndrome with chemotherapy: growth, tumor response, and long term control. *Cancer* 1998;83:166.
- Pillai MG, A.G. Unnikrishnan, Nair V, Jayakumar RV, Kumar H. Diencephalic Cachexia: A Rare Cause for Failure to Thrive. *The Journal of Pediatrics*. 2005;147:713.
- Fleischman A, Brue C, Poussaint TY, et al. Diencephalic syndrome: a cause of failure to thrive and a model of partial growth hormone resistance. *Pediatrics* 2005;115:e74
- Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3.
- Northrup H, Mary Kay Koenig, Pearson DA, Kit Sing Au. Tuberous Sclerosis Complex [Internet]. *Nih.gov. University of Washington, Seattle*; 2018.
- Ratner N, Miller SJ. A RASopathy gene commonly mutated in cancer: the neurofibromatosis type 1 tumour suppressor. *Nature Reviews Cancer*. 2015;15:290–301.
- Listernick R, Louis DN, Packer RJ, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1:

- Consensus statement from the nf1 optic pathway glioma task force. *Annals of Neurology*. 1997;41:143–9.
26. Campen CJ, Gutmann DH. Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1. *Journal of child neurology*. 2018; 33:73–81.
  27. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *The Lancet Neurology*. 2015;14:733–45.
  28. Krueger DA, Care MM, Holland K, Agricola K, Tudor C, Mangeskar P, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med* 2010;363:1801–11.
  29. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology*. 2021;23.
  30. Sturm D, Pfister SM, Jones DTW. Pediatric gliomas: current concepts on diagnosis, biology, and clinical management. *J Clin Oncol*. 2017;35:23707.
  31. Capper D, Jones DTW, Sill M, Hovestadt V, Schrimpf D, Sturm D, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature* 2018;555: 469–74.
  32. Sturm D, Orr BA, Toprak UH, Hovestadt V, Jones DTW, Capper D, et al. New brain tumor entities emerge from molecular classification of CNS-PNETs. *Cell* 2016;164: 1060–72.
  33. Matthews PM, Wylezinska M, Cadoux-Hudson T. Novel approaches to imaging brain tumours. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001;15:609.

### Autor za dopisivanje:

**Domagoj Buljan**, dr. med., univ. spec. med., specijalist pedijatrije  
Mobitel: 099/504-9500  
E-mail: [domagoj.buljan23@gmail.com](mailto:domagoj.buljan23@gmail.com)

## SUMMARY

# Early recognition of central nervous system tumors

*Central nervous system tumors in children represent the second most common group of malignant neoplasms after acute leukemias and are the leading cause of morbidity and mortality in the pediatric oncology population. It is a heterogeneous group of tumors that differ in histological, molecular, and clinical features. The clinical presentation is often nonspecific and depends on the child's age and the localization of the tumor. The most common symptoms include headache, nausea and vomiting, gait and coordination disorders, epileptic seizures, visual disturbances, and cognitive and behavioral dysfunction. In infancy, macrocephaly may be the first and only sign of intracranial pathology. Children with neurocutaneous syndromes, especially neurofibromatosis type 1 and tuberous sclerosis, have a significantly increased risk of developing central nervous system tumors, including optic pathway gliomas and subependymal giant cell astrocytomas. Recognition of these syndromes allows for timely monitoring and early diagnosis of potential complications. Timely recognition of early symptoms and signs is crucial for referring the child for neuroradiological diagnostic work-up. Magnetic resonance imaging is the method of choice in the evaluation of intracranial lesions due to its high resolution and ability to distinguish parenchymal structures. Early diagnosis allows for optimal planning of a multimodal therapeutic approach, including surgical, oncological, and radiotherapy treatment, which significantly improves outcomes and reduces the risk of permanent neurological damage.*

**Keywords:** HEADACHE; MAGNETIC RESONANCE IMAGING; NEURO CUTANEOUS SYNDROMES; VOMITING; CENTRAL NERVOUS SYSTEM NEOPLASMS