

ОТ РЕДАКЦИИ



Амина Магомедовна Сулейманова в 2014 г. закончила очную форму обучения педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (РНИМУ им. Н.И. Пирогова). Со студенческой скамьи принимала активное участие в научной и общественной жизни университета. С 2010 г. посещала студенческий научный кружок по общественному здоровью и здравоохранению, неоднократно выступая с докладами. С 2010 г. член студенческого научного кружка кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета. С 2012 г. посещала студенческий кружок на базе РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Регулярно выступала с докладами на заседаниях студенческого научного кружка, принимала активное участие в клинических разборах пациентов и обсуждениях докладов других членов кружка, посещала все его заседания, проводимые совместно с другими кафедрами.

Участвовала в «Международной Всероссийской студенческой конференции им. Н.И. Пирогова», в V Международной научно-практической конференции молодых ученых «SCIENCE4HEALTH 2013». В 2013 г. принимала участие в проведении XX Российского национального конгресса «Человек и лекарство» как член организационного комитета.

В 2013 г. представляла РНИМУ им. Н.И. Пирогова в Международной летней школе для студентов медицинских вузов в г. Тернополь (Украина). Регулярно посещала конференции для врачей-онкологов.

Особый интерес проявляет к изучению таких онкологических заболеваний, как нейробластома, опухоль Вильмса, опухоли центральной нервной системы.

Трудности дифференциальной диагностики образований печени у детей раннего возраста на примере метастатической формы нейробластомы (4S стадии): описание клинического случая

А.М. Сулейманова

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Амина Магомедовна Сулейманова ruby-90@mail.ru

Нейробластома (НБ) является наиболее частой экстракраниальной солидной опухолью детского возраста, составляя 7–10 % всех злокачественных новообразований. При НБ описана уникальная метастатическая форма заболевания (4S стадия), особенностью которой является высокая частота спонтанных регрессий опухоли и благоприятный прогноз. В данной работе описан клинический случай НБ у пациента первого года жизни с 4S стадией, представлен литературный обзор актуальных данных по заболеванию, подчеркивается значение междисциплинарного взаимодействия врачей различных специальностей на этапе проведения дифференциальной диагностики поражений печени у детей с новообразованием забрюшинного пространства.

Ключевые слова: педиатрия, онкология, дети, нейробластома, диагностика, фиброз печени, гепатомегалия

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-4-98-103

Difficulties of differential diagnosis of liver tumors in young children by the example of metastatic neuroblastoma (4S stage): case report*A.M. Suleymanova**Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia;
1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia*

Neuroblastoma (NB) is the most common extracranial solid tumor of childhood, accounting for 7–10 % of all malignancies. When NB described the unique metastatic form of the disease (4S stage), which feature a high incidence of spontaneous tumor regression and favorable prognosis. This paper describes a clinical case of a patient NB first year of life with stage 4S, presented a literature review of current data on the disease, it stresses the importance of interdisciplinary cooperation of doctors of various specialties at the stage of the differential diagnosis of liver disease in children with retroperitoneal neoplasms.

Key words: *pediatrics, oncology, children, neuroblastoma, diagnostics, liver fibrosis, hepatomegaly*

Введение

Нейробластома (НБ) – самая частая экстракраниальная солидная опухоль детского возраста. В структуре онкологической заболеваемости на долю НБ приходится 7–10 % общего числа злокачественных новообразований у детей [1]. При НБ описана уникальная метастатическая форма заболевания (4S стадия), характеризующаяся наличием локализованной первичной опухоли (стадии 1, 2А и 2В) и диссеминацией с поражением печени, кожи и костного мозга (не более 10 % всех ядросодержащих клеток) у детей первого года жизни. Особенностью данной формы заболевания являются высокая частота спонтанных регрессий опухоли и благоприятный прогноз [2].

В настоящей статье освещены представления о диагностике пациентов с НБ, в частности с 4S стадией. **Целью данной публикации** является описание случая поздней постановки диагноза у больного с уникальной метастатической формой НБ.

Описание клинического случая

Ребенок (мальчик) от первой беременности, протекавшей на фоне анемии II степени, трихомонадного кольпита во II триместре, токсикоза 2-й половины беременности. Роды срочные на 40-й неделе. Вес при рождении 3500 г, рост 52 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. На 5-е сутки переведен в отделение патологии новорожденных с диагнозом «пневмония, рассеянные ателектазы, конъюгационная гипербилирубинемия, гиперплазия тимуса III степени». В периоде новорожденности проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП), по данным которого патологии со стороны органов обнаружено не было.

В возрасте 3 месяцев во время пальпаторного осмотра перед плановой вакцинацией случайно было выявлено увеличение размеров печени (+6 см) и селезенки (+2 см). В биохимическом анализе крови обращало на себя внимание повышение печеночных трансаминаз до 2 норм (аланинаминотрансфераза/аспартатаминотрансфераза). УЗИ ОБП показало наличие множественных изо- и гипоехогенных образований в печени различного размера.

При плановом выполнении УЗИ ОБП в возрасте 5 месяцев в воротах печени были обнаружены единичные гипоехогенные образования овальной формы с сохраненной структурой (гиперплазированные лимфатические узлы (ЛУ)?). Ребенок с подозрением на болезнь Гоше был направлен в ЦНИИ гастроэнтерологии, где проведена толстоигольная биопсия печени. Макроскопически картина была представлена выступающими над поверхностью печени узлами, размерами до 12 мм. При гистологическом исследовании морфологическая картина соответствовала врожденному фиброзу печени. В биохимическом анализе крови сохранялись повышенные значения трансаминаз (до 2 норм), увеличение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Назначена гепатопротекторная терапия (галстена, урсосан). Ребенок находился под наблюдением по месту жительства.

В возрасте 14 месяцев для проведения контрольного обследования пациент госпитализирован в отделение гастроэнтерологии с диагнозом «врожденный фиброз печени неуточненной этиологии, железодефицитная анемия средней степени тяжести». По данным УЗИ ОБП сохранялось увеличение размеров печени, преимущественно за счет левой доли. Эластичность ее паренхимы снижена (4,2–29,9 кПа), что соответствовало F3 стадии фиброза. От проведения компьютерной томографии (КТ) родители отказались.

В возрасте полутора лет ребенок госпитализирован для проведения планового обследования, где по данным УЗИ ОБП в брюшинном пространстве были выявлены паравазально располагающиеся кальцинаты. КТ ОБП подтвердила наличие множественных кальцинатов паравазально, парааортально и дополнительно показала наличие кальцинатов в воротах печени. С подозрением на злокачественный процесс пациент был консультирован детским онкологом, однако данных за наличие злокачественного новообразования не было, уровень нейрон-специфической енолазы (НСЕ) составлял 10 нг/мл. Ребенок был оставлен под динамическим наблюдением, дальнейшее обследование не проводилось.

Пациент регулярно проходил контрольное обследование. Изменения гематологических показателей на про-

тяжести первых 3 лет жизни ребенка (анемия, периодическая тромбоцитопения и нейтропения), дизэритропоэз в миелограмме были расценены как подозрение на анемию Даймонда—Блекфана. Изменения в печени и результаты бактериологического и вирусологического обследования привели к трактовке данных нарушений как проявления вирусного гепатита, ассоциированного с цитомегаловирусной инфекцией.

Регулярные плановые УЗИ ОБП показали восстановление эластичности печени (медиана составила 3,3 кПа, что соответствовало F0 стадии фиброза). КТ ОБП в возрасте 3 лет 4 месяцев показала сокращение размеров и числа кальцинатов в ЛУ ворот печени.

С 3 лет 7 месяцев у ребенка отмечено ухудшение состояния в виде появления болей в области тазобедренных и коленных суставов, присоединения фебрильной лихорадки. Ребенок был госпитализирован в детскую инфекционную больницу с направительным диагнозом «острое респираторное заболевание, герпетическая инфекция EBV-этиологии, артрит тазобедренных и коленных суставов, анемия легкой степени». Проводилась терапия нестероидными противовоспалительными средствами с некоторой положительной динамикой в виде уменьшения суставного болевого синдрома.

Через 3 мес произошло резкое ухудшение состояния с усилением суставного, абдоминального болевого синдрома, увеличения живота в размерах. Проявление общетоксикационного синдрома было представлено снижением веса, субфебрильной лихорадкой. Ребенок госпитализирован в отделение гематологии регионального центра, где проведено комплексное обследование, в ходе которого было выявлено повышение уровня онкомаркера опухолей нейрогенной природы (НСЕ) до 219 нг/мл (норма 0–16,3 нг/мл), повышение в биохимическом анализе крови уровня ЛДГ до 1154 Ед/л (при норме 90–330 Ед/л). В анализе мочи на катехоламины уровень дофамина превышал верхнюю границу нормы в 7 раз (700 мкг/л). УЗИ ОБП показало наличие гепатоспленомегалии с повышением эхогенности паренхимы печени. В центральном ее фрагменте визуализировались 2 гипозоногенных образования, размерами 38 × 38 и 44 × 27 мм. В эпигастрии визуализировалось образование больших размеров (100 × 78 мм), неоднородное по своей структуре, с наличием кальцинатов. По периферии — множественные увеличенные ЛУ с кальцинатами. КТ ОБП подтвердило наличие образования забрюшинного пространства, размерами 117 × 85 × 150 мм (776 см³), с неоднородной, содержащей кальцинаты структурой, сдавливающей центральные и магистральные сосуды. В левой доле печени (S3) определялась зона пониженной плотности паренхимы, размерами 28 × 42 × 42 мм, плотностью 56 Ед. В пунктатах костного мозга были обнаружены атипичные опухолевые клетки (до 53,6 %).

На основании результатов проведенного обследования пациенту был выставлен диагноз «нейрогенная опу-

холь забрюшинного пространства? IV стадия, метастатическое поражение костного мозга, печени». По жизненным показаниям ребенку была начата химиотерапия (ХТ) по схеме: винкристин 1,5 мг/м² в 1-й день; циклофосфан 600 мг/м²/сут в 1–2-е сутки; доксорубицин 30 мг/м²/сут в 1–2-е сутки; эпотозид 100 мг/м² в 3–4-й дни; цисплатин 80 мг/м² в 4-й день.

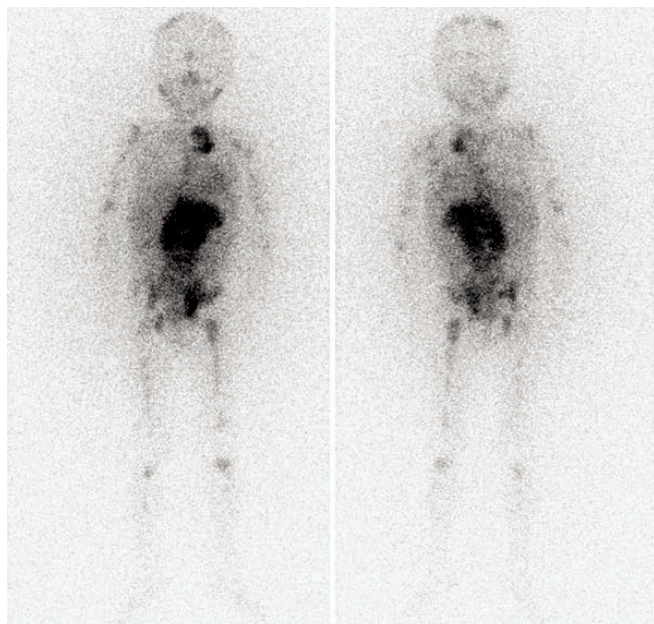
После завершения соответствующего блока ХТ ребенок был госпитализирован в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения.

На момент поступления состояние ребенка тяжелое по роду основного заболевания, а также за счет интоксикационного синдрома, проявляющегося вялостью, слабостью, субфебрилитетом, костным болевым синдромом. Ребенок контактен. Кожные покровы бледные, сухие. Подкожно-жировой слой истощен. Тургор тканей снижен. Пальпируются шейные и надключичные группы ЛУ, не увеличенные. Сердечно-легочная деятельность стабильна, тахикардия до 120 уд/мин. Живот безболезненный при пальпации, в надпупочной области, локализованное между срединной и среднеключичной линиями, пальпируется округлое образование, в диаметре около 4,5 см, плотное, спаянное с подлежащими тканями. Печень выступает из подреберья на 3,5 см по среднеключичной линии, край заострен, безболезненный. Физиологические отправления в норме.

На момент госпитализации в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева уровень НСЕ составлял 260 нг/мл (норма 0–16,3 нг/мл), ферритина — 894,5 мкг/л (норма 6–60 мкг/л), ЛДГ — 950 Ед/л (норма 90–330 Ед/л). Повторно проведена КТ ОБП — конгломерат опухолевой ткани и патологически измененных ЛУ в забрюшинном пространстве, размерами 104 × 92 × 120 мм. Топика внутренних органов не нарушена. Гепатомегалия. Многочисленные гиподенсивные очаги с достаточно четкими и неровными контурами. Участки разрежения в костях скелета. По результатам КТ органов грудной клетки у пациента имелись увеличенные ЛУ верхнего средостения, активно накапливающие контрастный препарат.

Магнитно-резонансная томография головного мозга данных за патологию со стороны центральной нервной системы не показала. Пациенту выполнена скintiграфия с метайодбензилгуанидином (МЙБГ), на которой выявлено накопление радиофармпрепарата массивом первичной опухоли и метастазами (рис. 1). Скintiграфия с ^{99m}Tc показала множественные очаги аномального накопления радиофармпрепарата в проекции костей скелета, что соответствует их метастатическому поражению (рис. 2).

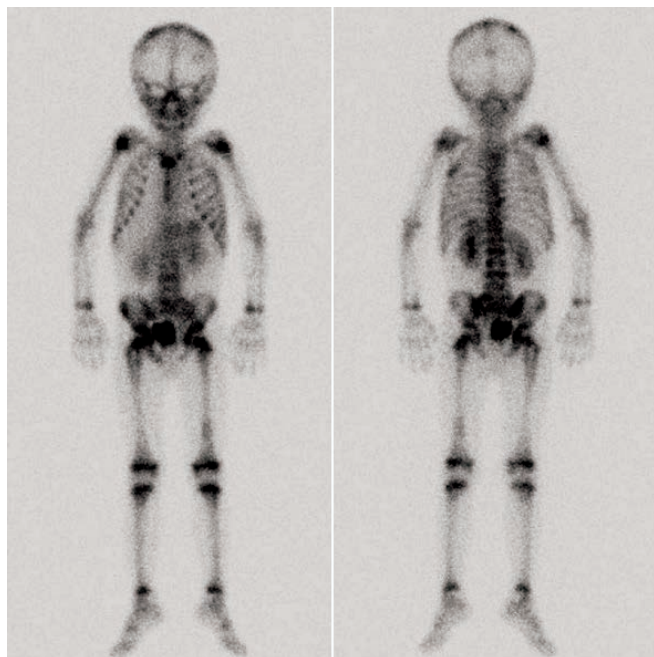
С целью гистологической верификации диагноза проведена трепанобиопсия костного мозга — в межбалочных пространствах замещение костного мозга опухолевой тканью, построенной из гнезд и скоплений мелких округлых клеток, с узким ободком цитоплазмы, округлыми



Вид спереди

Вид сзади

Рис. 1. Данные сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ (стадирование), планарные изображения. Определяются множественные очаги аномального накопления радиофармпрепарата различных размеров и интенсивности: очаг накопления больших размеров в проекции живота (больше слева) вероятнее всего соответствует первичному очагу; метастатическое поражение ЛУ (проекция верхнего средостения слева и малого таза слева); накопление в проекции костей скелета соответствует метастатическому костномозговому поражению



Вид спереди

Вид сзади

Рис. 2. Сцинтиграфия костей скелета с ^{99}Tc -Технефор (стадирование), планарные изображения. Определяются множественные очаги гиперфиксации радиофармпрепарата в проекции теменных костей, рукоятки грудины; заднего конца 12-го ребра слева; Т9–L5 позвонков; крестцово-подвздошного сочленения; верхней и нижней трети левого бедра. Дополнительно определяется асимметрия накопления в области нижнего края лопатки (слева больше, чем справа)

и овальными гиперхромными ядрами, с неравномерным распределением хроматина в виде зерен. С учетом клинических данных морфологическая картина соответствует метастазу НБ в костный мозг. С помощью цитогенетического исследования ткани опухоли методом флуоресцентной гибридизации *in situ* выявлен gain MYCN. Делеций 1p и 11q23 не обнаружено. При исследовании амплификации гена MYCN методом полимеразной цепной реакции в реальном времени выявлено 5–10 дополнительных копий.

Учитывая длительный анамнез у пациента с поражением печени неясного генеза, с подозрением на эмбриональную опухоль, был проведен пересмотр гистологических препаратов после пункционной биопсии печени с места жительства. Описанные изменения в большей степени соответствуют метастазу НБ в ткань печени (рис. 3).

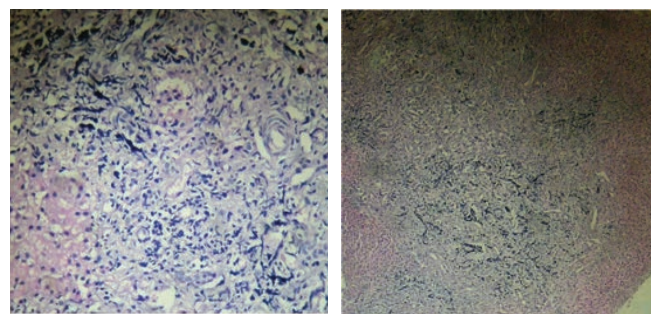


Рис. 3. Фрагменты печени с нарушенной архитектурой строения за счет разрастания волокнистой соединительной ткани. Гепатоциты с признаками белковой и мелковакуольной липидной дистрофии. В участках соединительной ткани отмечается пролиферация желчных протоков с кубической эпителиальной выстилкой, а также скопления из мелких округлых и деформированных, вытянутых, поджатых и тесно расположенных клеток с гиперхромными ядрами, скудной цитоплазмой (увеличение)

Таким образом, суммируя все вышеперечисленное, пациенту установлен диагноз «НБ забрюшинного пространства, 4S стадия (метастатическое поражение печени). Gain MYCN. Комбинированный рецидив с поражением забрюшинного пространства, костного мозга, костей (теменных, грудины, 12-го ребра слева, крестцово-подвздошного сочленения, позвоночного столба на уровне Т9–L5, лопатки слева), ЛУ (забрюшинных, верхнего средостения)».

Учитывая локальный и системный характер рецидива заболевания, ребенку была начата терапия по протоколу NB-2004 для группы высокого риска, включающая в себя 6 альтернирующих курсов полиХТ: N5 (винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ – 1-й день, цисплатин 40 мг/м^2 – 1–4-й дни, этопозид 100 мг/м^2 – 1–4-й дни; N6 (винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ – 1-й, 8-й дни, дакарбазин 200 мг/м^2 – 1–5-й дни, ифосфамид 1500 мг/м^2 – 1–5-й дни, доксорубицин 30 мг/м^2 – 1–6-й дни). После 5 курсов ХТ пациенту выполнено оперативное вмешательство в объеме лапаротомии, удаления образования забрюшинного пространства. После 6 блоков полиХТ проведена консолидация с помощью радиотерапии ^{131}I -МЙБГ, высокодозной ХТ с после-

дующей аутотрансплантацией периферических стволовых клеток. На настоящий момент ребенок получает поддерживающую терапию 13-цис-Ретиноевой кислотой. По результатам проведенного обследования у пациента констатирована стабилизация процесса.

Обзор литературы и обсуждение

Термин «нейробластома» впервые введен Джеймсом Райтом в 1910 г. В проведенных им исследованиях было доказано, что данный вид опухоли происходит из примитивных клеток симпатической нервной системы [3–5]. В настоящее время под НБ понимают эмбриональную злокачественную опухоль, развивающуюся из симпатогониев (клеток-предшественников симпатической нервной системы). Заболеваемость НБ различается в зависимости от возраста ребенка, занимая 1-е место у детей первого года жизни и составляя до 26 % всех злокачественных новообразований в данной возрастной группе [6, 7].

В настоящее время для установления 4S стадии используют критерии Международной системы стадирования НБ (INSS): возраст пациента < 1 года (при отсутствии *MYCN*-амплификации), наличие первичной опухоли, не пересекающей срединную линию тела и соответствующей 1-й и 2-й стадии по INSS, с метастазами в печень, кожу и костный мозг (менее 10 % клеток) и отсутствие поражения костей и костного мозга по данным скинтиграфии с МЙБГ [1, 6].

При этом следует отметить, что типичными источниками опухолевого роста при НБ являются симпатический нервный ствол на всем его протяжении и мозговое вещество надпочечников. Приблизительно 70 % опухолей при 4S стадии возникают в надпочечниках (в 14 % случаев наблюдается билатеральное поражение надпочечников), 12 % локализуется в заднем средостении. Клиническая картина определяется локализацией и объемом метастатического поражения [8].

НБ отличают ряд специфических, уникальных черт ее биологического поведения, не свойственных другим злокачественным опухолям, такие как: способность к спонтанной регрессии (регрессирующий тип), способность к дифференцировке (дозреванию) в до-

брокачественные опухоли нейрональной природы (созревающий тип), способность к стремительному агрессивному развитию и бурному метастазированию (прогрессирующий тип) [9–11].

У детей первого года жизни преобладает 1-й тип заболевания, характеризующийся, как правило, благоприятным прогнозом [2, 6].

Однако, как видно из представленного выше случая, течение заболевания может идти по 3-му типу (прогрессирование) и иметь неблагоприятный прогноз.

В основе сложностей диагностики данного клинического случая лежит стертая картина изменений со стороны очагов в печени и, видимо, небольшие размеры первичного очага, что не позволило его выявить при плановом УЗИ ОБП в 3-месячном возрасте. Вероятным местоположением первичного очага являлся правый надпочечник, о чем можно судить по описанию КТ ОБП, проведенной в возрасте полутора лет, где определялись множественные кальцинаты забрюшинного пространства и единичный кальцинат правого надпочечника.

Опираясь на описание УЗИ ОБП, проведенного в возрасте 5 месяцев, показывающего нормализацию структуры печени, велика вероятность спонтанной регрессии опухоли к этому возрасту, что позволило снять диагноз врожденного гепатоза.

Учитывая бурную картину опухолевого роста в возрасте 3 лет 7 месяцев с подтвержденным морфологическим диагнозом НБ и выявленным геном *MYCN*, вероятен рецидив заболевания с более неблагоприятным «ландшафтом» опухоли.

Данный клинический случай демонстрирует сложность дифференциальной диагностики НБ у пациента первого года жизни, где на первый план выходило метастатическое поражение печени, расцененное клинически и гистологически верифицированное как фиброз. Только повышенная настороженность и кооперация специалистов различных служб может позволить заподозрить течение онкологического заболевания в случае отсутствия явной клинической картины онкологического процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Berthold F., Simon T. Clinical presentation. In: Cheung N.-K.V., Cohn S.L., eds. Neuroblastoma. Heidelberg: Springer, 2005. Pp. 63–86.
2. Качанов Д.Ю., Тамазян Г.В., Крючко Н.В., Добрынина Ю.В. Злокачественные новообразования у детей первого года жизни. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2010;9(1):14–21. [Kachanov D.Yu., Tamazyan G.V., Kryuchko N.V., Dobrynina Yu.V. Malignant neoplasms of the first year of life. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2010;9(1):14–21. (In Russ.).]
3. Rothenberg A.B., Berdon W.E., D'Angio G.J. et al. Neuroblastoma-remembering the three physicians who described it a century ago: James Homer Wright, William Pepper, and Robert Hutchison. *Pediatr Radiol* 2009;39(2):155–60.
4. Wright J.H. NEUROCYTOMA OR NEUROBLASTOMA, A KIND OF TUMOR NOT GENERALLY RECOGNIZED. *J Exp Med* 1910;12(4):556–61.
5. Evans A.E., D'Angio G.J., Randolph J. A proposed staging for children with neuroblastoma. Children's cancer study group A. *Cancer* 1971;27(2):374–8.
6. Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Муфтахова Г.М., Варфоломеева С.Р. Нейробластома 4S стадии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2014;13(2):9–18. [Kachanov D.Yu., Shamanskaya T.V., Muftakhova G.M., Varfolomeeva S.R. Neuroblastoma 4S stage. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2014;13(2):9–18. (In Russ.).]
7. David R., Lamki N., Fan S. et al. The many faces of neuroblastoma. *Radiographics* 1989; 9(5):859–82.
8. Hero B., Simon T., Spitz R. et al. Localized infant neuroblasomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol* 2008;26(9):1504–10.
9. Chu C.M., Rasalkar D.D., Hu Y.J. et al. Clinical presentations and imaging findings of neuroblastoma beyond abdominal mass and a review of imaging algorithm. *Br J Radiol* 2011;84(997):81–91.
10. Shimada H., Ambros I.M., Dehner L.P. et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer* 1999;86:364–72.
11. Gurney J.G., Ross J.A., Wall D.A. et al. Infant cancer in the U.S.: histology-specific incidence and trends < 1973 to 1992. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19(5):428–32.