

Синдром Казабаха—Мерритта без кожных проявлений у младенца

О.С. Ефремова^{1,2}, Л.В. Брегель^{1,2}, А.Е. Матюнова¹, Н.Ю. Руденко², А.О. Баракин^{1,2}, Т.С. Коринец²¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск, Россия;²ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница», Иркутск, Россия

Kazabach—Merritt syndrome without skin manifestations in an infant

O.S. Efremova^{1,2}, L.V. Bregel^{1,2}, A.E. Matyunova¹, N.Yu. Rudenko², A.O. Barakin^{1,2}, T.S. Korinets²¹Irkutsk State Medical Academy of Continuous Professional Education branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russia;²Regional Children's Hospital, Irkutsk, Russia

Описано наблюдение редкого заболевания — синдрома Казабаха—Мерритта у младенца с интраторакальной локализацией опухоли без сосудистых проявлений на коже. Заболевание выявлено по признакам гемоперикарда при скрининговой эхокардиографии в сочетании с тромбоцитопенией и рецидивирующими кровотечениями в плевру и подтверждено данными мультиспиральной компьютерной томографии и биопсии. Лечение бета-адреноблокаторами в сочетании с химиотерапией привело к редукции опухоли и исчезновению клинических симптомов.

Ключевые слова: младенцы, синдром Казабаха—Мерритта, сосудистая опухоль, гемоперикард, тромбоцитопения.

Для цитирования: Ефремова О.С., Брегель Л.В., Матюнова А.Е., Руденко Н.Ю., Баракин А.О., Коринец Т.С. Синдром Казабаха—Мерритта без кожных проявлений у младенца. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(1): 120–124. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-120-124

The authors observed Kazabach—Merritt syndrome in an infant with an intrathoracic localization of the tumor without vascular manifestations on the skin. The disease was detected by signs of hemopericardium during screening echocardiography in combination with thrombocytopenia and relapses of intrathoracic bleeding. The diagnosis was confirmed by MSCT and biopsy data. Treatment with beta-blockers and chemotherapy resulted in tumor reduction and the disappearance of clinical symptoms.

Key words: infants, Kazabach—Merritt syndrome, vascular tumor, hemopericardium, thrombocytopenia.

For citation: Efremova O.S., Bregel L.V., Matyunova A.E., Rudenko N.Yu., Barakin A.O., Korinets T.S. Kazabach—Merritt syndrome without skin manifestations in baby. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(1): 120–124 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-120-124

Синдром Казабаха—Мерритта — редкое заболевание, представляющее собой большую быстро растущую сосудистую опухоль кожи и внутренних органов у новорожденных и младенцев с клиниче-

ским симптомокомплексом, включающим тяжелую тромбоцитопению менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$, гипофибриногемию, повышенный уровень D-димера, микроангиопатическую анемию из-за внутрисосудистого гемолиза, гипербилирубинемия, повышение уровня лактатдегидрогеназы [1]. Морфологически специфичными для данного синдрома опухолями являются лимфогемангиома, капошиформная гемангиоэндотелиома (70%), реже «пучковая» ангиома, единичны случаи ангиосаркомы [2]. Ранее считалось, что синдром Казабаха—Мерритта может развиваться при любой быстро распространяющейся инфантильной гемангиоме, однако в ходе исследований было доказано, что он ассоциируется только с «агрессивными» (быстро растущими) опухолями сосудов [3]. У 50% пациентов сосудистое образование присутствует с рождения. Диагноз ставится в большинстве случаев до 1 года. По гендерному признаку заболевания не имеет различий [4].

Прогноз у детей с синдромом Казабаха—Мерритта часто неблагоприятный ввиду быстро нарастающих осложнений, таких как геморрагический синдром, инвазивный рост опухоли и сдавление ею жизненно важных структур при забрюшинной или интраторакальной локализации [5]. Приблизительно у 10% пациентов с капошиформной гемангиоэндотелиомой отсутствует поражение кожи,

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Ефремова Олеся Станиславовна — врач—детский кардиолог Иркутской государственной областной детской клинической больницы, асс. кафедры педиатрии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования
ORCID ID: 0000-0001-7066-9138
e-mail: shaguno@mail.ru

Брегель Людмила Владимировна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования, зав. кардиологическим центром Иркутской государственной областной детской клинической больницы
ORCID ID: 0000-0002-7668-1282

Матюнова Алла Егоровна — к.м.н., асс. кафедры педиатрии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования,
ORCID ID: 0000-0001-7884-5968.
e-mail: matyunovaae@yandex.ru

Баракин Александр Олегович — врач ультразвуковой диагностики Иркутской государственной областной детской клинической больницы, асс. кафедры педиатрии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования, ORCID ID: 0000-0003-1767-811X 664049 Иркутск, мкрн. Юбилейный, д. 100

Руденко Наталья Юрьевна — зам. гл. врача Иркутской государственной областной детской клинической больницы

Коринец Татьяна Станиславовна — зав. отделением лучевой терапии Иркутской государственной областной детской клинической больницы 664002 Иркутск, бул. Гагарина, д. 4

что значительно затрудняет диагностику заболевания и усугубляет прогноз [4]. Прогноз при данном синдроме может быть очень неблагоприятным: в отсутствие терапии летальность от неконтролируемого кровотечения составляла до 30–40% [6–8]. Лечебные подходы до недавнего времени включали применение глюкокортикостероидов и бета-адреноблокаторов, данная терапия имела кратковременное влияние на рост опухоли и гематологические показатели [9–12].

Клиническое наблюдение. Представляем описание очень редкого наблюдения ребенка с синдромом Казабаха–Мерритта с интраторакальной локализацией опухоли, без сосудистых образований на коже. Ребенок Р. в возрасте 1,5 мес поступил в отделение кардиологии детской областной больницы с направительным диагнозом «экссудативный перикардит». При поступлении мама жалоб не предъявляла, жидкость в перикарде выявлена при эхокардиографическом скрининге по месту жительства.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от третьей беременности (первая беременность — ребенок здоров, вторая — медицинский аборт), срочных самостоятельных родов. В 24 нед у матери диагностирована ВИЧ-инфекция, профилактика проведена. Ребенок после рождения получил полный курс профилактической антиретровирусной терапии. При рождении масса тела 3480 г, рост 53 см. За первый месяц прибавил 1100 г, вскармливался молочной смесью. В роддоме проведены БЦЖ и две прививки от гепатита В. При поступлении отмечена резко выраженная общая мраморность кожных покровов, проба Гведела 3 с, конечности теплые. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет, частота дыханий 48 в минуту. Границы сердца физикально были расширены на 0,5 см влево и вправо, тоны ритмичные, приглушены, частота сердечных сокращений 154 в минуту, артериальное давление 88/50 мм рт. ст. Живот безболезненный, мягкий, печень +3 см, селезенка не пальпировалась.

В анализе крови было снижено число эритроцитов ($2,86 \times 10^{12}/л$), тромбоцитов ($94 \times 10^3/л$) и уровня гемоглобина (94 г/л). В коагулограмме зафиксировано умеренное снижение фибриногена до 1,3 г/л (норма 2–4 г/л), значительное повышение уровня D-димера (13 000 нг/мл при норме до 500 нг/мл). Уровень лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы и билирубина были в пределах референсных значений. На прямой рентгенограмме грудной клетки визуализировалось расширение тени сердца и верхнего средостения, кардиоторакальный индекс составил 0,76 (рис. 1).

На электрокардиограмме зафиксированы признаки гипертрофии правого желудочка, умеренная тахикардия. При эхокардиографии структурных аномалий сердца не выявлено, в перикарде жидкость с расхождением листков перикарда по контуру левого желудочка до 1,1 см в систолу и до 0,4 см в диастолу, по контуру правого желудочка до 0,9 см в систолу и до 0,4 см в диастолу, на верхушке — до 1,2 см (рис. 2).

Диагностирован перикардит, начато лечение фуросемидом 1 мг/кг/сут и верошпироном 1,2 мг/кг/сут. На 2-е сутки от поступления развились признаки тампонады: одышка, анурия, акроцианоз. Проведен перикардиоцентез и эвакуировано 50 мл желто-розового экссудата с высоким содержанием фибрина. Периодически отмечались подъемы температуры тела до 38 °С. С помощью методов полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа исключены цитомегаловирусная, герпетическая и Эпштейн–Барр-вирусная инфекции. После перикардиоцентеза в течение 5 дней продолжали прогрессировать тромбоцитопения и анемия, в связи с чем потребовалось исключение ВИЧ-инфекции. Проведен анализ на РНК вируса иммунодефицита человека 4-кратно, результат отрицательный. Анализы крови на гемокультуру 3-кратно дали негативный результат, прокальцитонинный тест был нормальным ($<0,05$ нг/мл, норма 0–0,5 нг/мл). Выполнена трепанобиопсия, но данных, подтверждающих лейкоз, гемобластозы, не выявлено. В связи с первоначальным подозрением на бактериальную этиологию перикардита ребенок получил курс цефтриаксона 70 мг/кг/сут. Другое лечение включало иммуноглобулин человеческого нормальный 1 г/кг/курс,

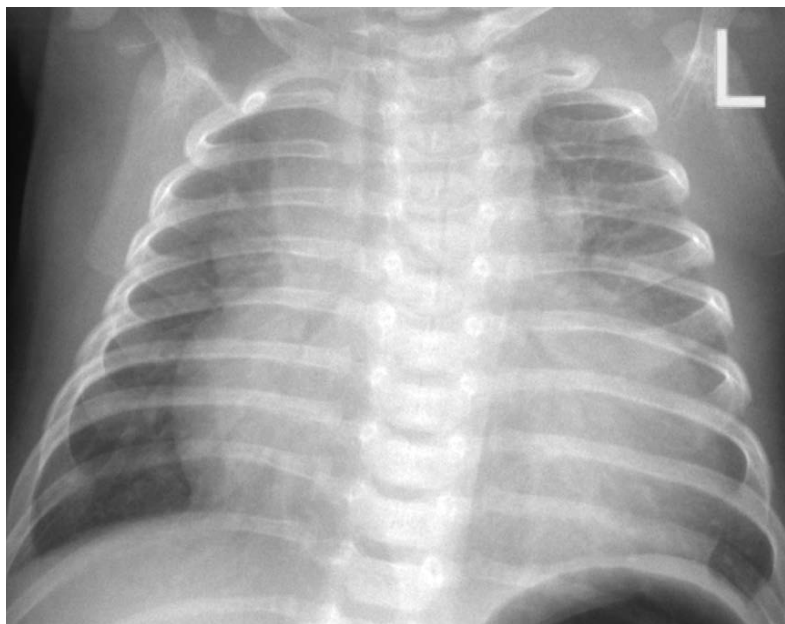


Рис. 1. Рентгенография грудной клетки в прямой проекции: расширение тени сердца и верхнего средостения, кардиоторакальный индекс 0,76.

Fig. 1. Chest X-ray in frontal projection (expansion of the shadow of the heart and upper mediastinum, CTE 0.76).

проводились трансфузии эритроцитарной массы, плазмы. Из-за резкого повышения уровня D-димера назначен фраксипарин 100 ед/кг/сут. На 5-е сутки после перикардиоцентеза возник гемоторакс слева.

Проведен торакоцентез, при исследовании выпота обнаружено большое количество эритроцитов, атипичных клеток нет. После эвакуации плеврального экссудата возобновилось накопление жидкости в перикарде. При мультиспиральной компьютерной томографии грудной клетки обнаружено крупное новообразование переднего средостения с признаками инфильтративного роста в заднее средостение, под- и заключичные области грудной клетки (рис. 3). Документированы также гидроперикард, малый гидроторакс слева, минимальные явления левостороннего пневмоторакса (состояние после пункции перикарда). Помимо перечисленного, были выражены интерстициальные изменения левого легкого (в верхней доле картина напоминала лимфогенный канцероматоз).

Для верификации характера объемного образования выполнена биопсия органов грудной клетки (тканей средостения, левого легкого, перикарда) и одновременно проведена резекция участка перикарда. После биопсии состояние ребенка было крайне тяжелым, он находился на искусственной вентиляции легких в течение 3 дней, проводилась инфузия допамина 5 мкг/кг/мин в течение 4 дней. Сохранялся минимальный геморрагический экссудат в плевральных полостях с обеих сторон.

На 16-е сутки пребывания в клинике были получены данные гистологического заключения: фрагменты тимуса с небольшими участками слоистой ткани с искусственными изменениями, структуры лимфангиомы либо гемолимфангиомы. Перикард:

фрагмент стенки и прилежащей клетчатки с искусственными изменениями, кровоизлияниями, скудной смешанной воспалительной инфильтрацией. Легкое: субплевральный фрагмент легочной паренхимы. По междольковым септам и субплевральному пространству — многочисленные эктазированные лимфатические сосуды, окруженные рыхлой соединительной тканью. На основании анализа полученных клинико-морфологических данных был поставлен диагноз: синдром Казабаха—Мерритта с наличием множественных мелких капиллярных гемангиом в тканях переднего средостения, осложнения: гемоперикард с тампонадой, напряженный тотальный левосторонний гидрогемоторакс, хилоторакс с рецидивами (дренирование). Были назначены преднизолон внутривенно 5 мг/кг/сут, анаприлин внутрь 1 мг/кг/сут, повторно трансфузия эритроцитарной массы ввиду анемии. Поскольку сохранялся высокий уровень D-димера до 10 тыс нг/мл, продолжалось подкожное введение фраксипарина в прежней дозе. Ввиду стойкой лихорадки 37,6–38 °С цефтриаксон заменен сульперазоном внутривенно 40 мг/кг/сут.

Постепенно геморрагическое отделяемое сменилось хилезным, пациент был переведен на полное парентеральное питание. Хилоторакс купировался, число тромбоцитов поднялось до $217 \cdot 10^6/\text{л}$, уровень лейкоцитов составил $3,57 \cdot 10^6/\text{л}$, эритроцитов $3,3 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобина 114 г/л. В коагулограмме уровень D-димера снизился до 8200 нг/мл. При эхокардиографии объем выпота в перикарде уменьшился до физиологического.

Доза преднизолона была увеличена до 10 мг/кг/сут, доза анаприлина до 2 мг/кг/сут. Однако ввиду недостаточного ответа на эту терапию по предлагаемым



Рис. 2. Жидкость в перикарде.
Fig. 2. Fluid in the pericardium.

ранее схемам была проведена телемедицинская консультация с Национальным медицинским исследовательским центром детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Д. Рогачева МЗ РФ [9]. Рекомендован перевод ребенка в специализированное отделение центра для уточнения диагноза и специализированного лечения.

В НМИЦ им Д. Рогачева был подтвержден диагноз синдрома Казабаха–Мерритта (гемангиома переднего средостения, С49.3 по МКБ-10). Повторно проведена мультиспиральная компьютерная томография переднего средостения с контрастированием: в проекции тимуса с распространением в левую подключичную область визуализировано массивное новообразование с активным венозным контрастированием, размерами 46×31×49 мм, объемом примерно 36 см³. Ребенку проведено лечение первой и второй линиями терапии: бета-адреноблокаторами и химиопрепаратами: циклофосфан 50 мг/м² и винбластин 1 мг/м² [11]. После 3 курсов химиотерапии второй линии размеры образования сократились с 36 см³ до 24 см³, увеличена доза анаприлина до 2,3 мг/кг/сут, преднизолон отменен. Всего проведено 8 курсов химиотерапии. На фоне этого лечения размеры сосудистого образования уменьшились до 5 см³. После выписки рекомендовано продолжить прием анаприлина в дозе 2,5 мг/кг/сут, ко-тримоксазола по 240 мг 3 раза в неделю в течение 3 мес. На амбулаторном этапе ребенок наблюдается по месту жительства с выполнением всех рекомендаций. Через 3 мес проведена контрольная компьютерная томография органов грудной; клетки, данных, подтверждающих объемное образование средостения, не получено.

Обсуждение

Представленное уникальное наблюдение демонстрирует возможности диагностики синдрома Казабаха–Мерритта по симптомокомплексу рецидивирующих эпизодов тяжелой тромбоцитопении, коагулопатии и кровотечений в грудную полость в отсутствие кожных элементов гемангиомы. Ранний эхокардиографический скрининг на 1-м месяце жизни также сыграл важнейшую роль в распознавании гемоперикарда как первого и очень опасного проявления ангиомы. Именно с обнаружения бессимптомно протекавшего гемоперикарда в нашем наблюдении началась диагностика синдрома Казабаха–Мерритта. В научной литературе случаи этого синдрома описываются обычно в виде сочетания висцеральных гемангиом с сосудистыми мальформациями кожи и/или подкожной клетчатки, чаще в области лица, шеи, головы, и это позволяет легче предположить быстрорастущую сосудистую опухоль [12–15].

Нам не удалось обнаружить наблюдений синдрома Казабаха–Мерритта без кожных проявлений

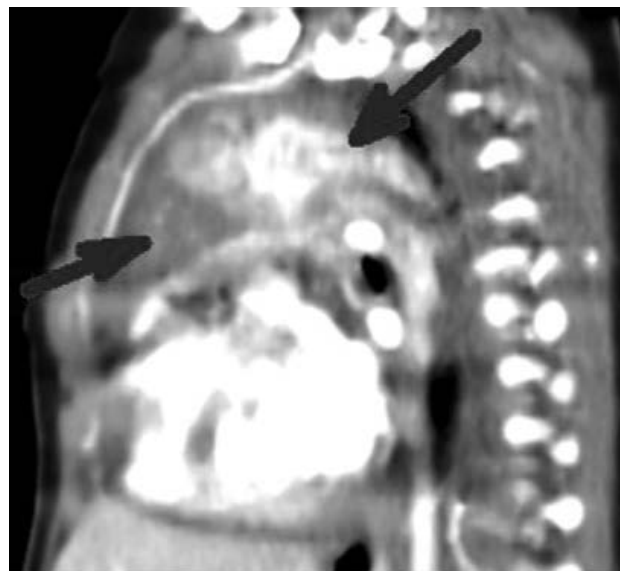


Рис. 3. Крупное новообразование переднего средостения с признаками роста в заднее средостение, верхней трети передней грудной стенки и левую подключичную область.

Fig. 3. Large neoplasm of the anterior mediastinum with signs of growth in the posterior mediastinum, the upper third of the anterior chest wall and the left axillary region.

в доступной научной литературе. Описан лишь единственный случай крупной висцеральной гемангиомы печени с кожной гемангиомой, которую удалось выявить только при ультразвуковом исследовании, а на коже отмечались экхимозы [16].

Тромбоцитопения и коагулопатия у нашего пациента послужили причиной угрожающих жизни кровотечений в перикард в отсутствие кожных экхимозов и гемангиом. Гемоперикард повлек за собой симптоматику сердечной недостаточности и госпитализацию в кардиологическое отделение. В литературе существует единственное описание гемоперикарда с тампонадой сердца при наличии гигантской гемангиомы плеча и верхней части грудной клетки, причем диагноз был поставлен ретроспективно, только после аутопсии. Лечение включало антибактериальную терапию, инфузионную и гемостатическую терапию, глюкокортикостероиды, введение свежзамороженной плазмы, эритроцитарной массы, ингибиторов протеаз [16].

Выводы

Описанный нами случай представляет огромный интерес для педиатров, неонатологов, детских хирургов. Это наблюдение позволяет сделать выводы об особенностях первичной верификации диагноза и маршрутизации пациентов.

Во-первых, необходим расширенный дифференциальный поиск сосудистой опухоли средостения, печени, селезенки и тимуса при наличии у новорожденного тромбоцитопении, даже в отсутствие кожных проявлений: гемангиом, экхимозов, пурпуры.

Во-вторых, в дифференциально-диагностический поиск должны быть включены доступные на любом уровне оказания медицинской помощи методы: анализ крови с подсчетом ретикулоцитов, тромбоцитов; коагулограмма с определением протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени, определение уровня фибриногена и продуктов распада фибрина — D-димера (что может указывать на присоединение синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания), эхокардиография и ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

В-третьих, установленный диагноз синдрома Казабаха—Мерритта требует направления пациента, а при невозможности направления (ввиду отдаленности региона или нетранспортабельности в связи с тяжелым состоянием ребенка) срочной консультации в специализированном отделении. Терапия должна проводиться в специализированном лечебном учреждении. Правильная тактика при первичной верификации диагноза, а также выбор современного протокола ведения пациента служат основой для благоприятного исхода заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Mahajan P., Margolin J., Iacobas I. Kasabach—Merritt Phenomenon: Classic Presentation and Management Options. Clin Med Insights Blood Disord 2017; 10: 1. DOI: 10.1177/1179545X17699849
2. Croteau S.E., Liang M.G., Kozakewich H.P., Alomari A.I., Fishman S.J., Mulliken J.B., Trenor C.C. Kaposiform hemangioendothelioma: atypical features and risks of Kasabach—Merritt phenomenon in 107 referrals. J Pediatr 2013; 162(1): 142–149. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.06.044
3. Sarkar M., Mulliken J.B., Kozakewich H.P., Robertson R.L., Burrows P.E. Thrombocytopenic coagulopathy (Kasabach—Merritt phenomenon) is associated with Kaposiform hemangioendothelioma and not with common infantile hemangioma. Plast Reconstr Surg 1997; 100(6): 1377–1386
4. Федорова Д.В., Хачатрян Л.А. Применение пропранолола в лечении синдрома Казабаха—Мерритта у детей (обзор литературы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2016; 15(4): 28–33. [Fedорова D.V., Khachatryan L.A. The use of propranolol in the treatment of Kazabach — Merritt syndrome in children (literature review). Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii 2016; 15(4): 28–33. (in Russ.)]
5. El-Dessouky M., Azmy A.F., Raine P.A., Young D.G. Kasabach—Merritt Syndrome. J Pediatr Surg 1988; 23: 109
6. Hall G.W. Kasabach—merritt syndrome: pathogenesis and management. Br J Haematol 2001; 112: 851–862. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02453.x
7. Ji Y., Chen S., Li L., Yang K., Xia C., Li L. et al. Kaposiform hemangioendothelioma without cutaneous involvement. J Cancer Res Clin Oncol 2018; 144(12): 2475–2484. DOI: 10.1007/s00432-018-2759-5
8. Шафранов В.В., Буторина А.В., Поляев Ю.А. Методические рекомендации: Лечение синдрома Казабаха—Мерритта у детей (N 10). Под ред. В.П. Немсадзе Москва: 2000; 9. [Shafranov V.V., Butorina A.V., Polyayev Yu.A. Guidelines: Treatment of Kazabach—Merritt syndrome in children. Edited by V.P. Nemsadze Moscow: 2000; 9. (in Russ.)]
9. Буторина А.В., Шафранов В.В. Роль гормонотерапии в лечении синдрома Казабаха—Мерритта у детей. Лечащий врач 1999; 8: 28–30. [Butorina A.V., Shafranov V.V. The role of hormone therapy in the treatment of Kazabach—Merritt syndrome in children. Lechashii vrach 1999; 8: 28–30. (in Russ.)]
10. Хачатрян Л.А., Масчан А.А., Орехова Е.В., Новичкова Г.А. Терапия детей с синдромом Казабаха—Мерритта. Педиатрия 2018; 4: 125–134. [Khachatryan L.A., Maschan A.A., Orekhova E.V., Novichkova G.A. Therapy for children with Kazabach—Merritt syndrome. Pediatriya 2018; 4: 125–134 (in Russ.)]
11. Maguiness S., Guenther L. Kasabach—Merritt syndrome. J Cutaneous Med Surg 2002; 6: 335–339. DOI: 10.1177/120347540200600405
12. Yadav D., Maheshwari A., Aneja S., Seth A. Neonatal Kasabach—Merritt phenomenon. Indian J Med Paediatr Oncol 2011; 32(4): 238–241. DOI: 10.4103/0971-5851.95150
13. Osman N.M. Kasabach—Merritt syndrome: A case report. Sudan J Paediatr 2013; 13(1): 49–52
14. Wang P., Zhou W., Tao L. Clinical analysis of Kasabach—Merritt syndrome in 17 neonates. BMC Pediatrics 2014; 14: 146–152. DOI: 10.1186/1471-2431-14-146
15. Абдуллин Р.Ф., Кондратенко Е.Г., Лепихов П.А., Турпакова Г.Н. Клинико-морфологическая характеристика гемангиоматоза печени при синдроме Казабаха—Мерритта у новорожденного с врожденным пороком сердца. Современная педиатрия 2014; 5(61): 140–144. [Abdullin R.F., Kondratenko E.G., Lepikhov P.A., Turpakova G.N. Clinical and morphological characteristics of liver hemangiomas in Kazabach—Merritt syndrome in a newborn with congenital heart disease. Sovremennaya pediatriya 2014; 5(61): 140–144. (in Russ.)]
16. Челноков С.Б., Пудина Н.А., Копылова Т.И. Синдром Казабаха—Мерритта у новорожденного. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2000; 6: 46–47. [Chelnokov S.B., Pudina N.A., Kopylova T.I. Kazabach—Merritt syndrome in a newborn. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2000; 6: 46–47. (in Russ.)]

Поступила: 06.04.21

Received on: 2021.04.06

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.