

Трудный диагноз в педиатрии на примере клинического случая нейробластомы

Е.А. Курмаева, Г.А. Кулакова, Н.А. Соловьева, С.Я. Волгина, Р.В. Иванов

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Diagnostic problems in pediatrics on the example of a clinical case of neuroblastoma

E.A. Kurmaeva, G.A. Kulakova, N.A. Solovieva, S.Ya. Volgina, R.V. Ivanov

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Нейробластома — злокачественная экстракраниальная солидная опухоль детского возраста. Пик заболеваемости приходится на первый год жизни. В 50% случаев на момент установления диагноза имеются признаки метастазирования. Клиническая картина при нейробластоме разнообразна, симптомы не имеют специфичности и зависят от локализации опухоли. Диагноз подтверждается при гистологическом исследовании биоптата первичной опухоли и метастаза. Специфическим методом топической диагностики нейробластомы служит скинтиграфия с метайодбензилгуанидином, меченным ^{123}I , позволяющая выявить первичную опухоль, наличие регионарных и отдаленных метастазов. Комбинации высокодозной химиотерапии и трансплантации аутологичных стволовых клеток и дифференцирующих агентов, а также иммунотерапии моноклональными антителами против GD2 позволяют увеличить продолжительность жизни пациентов.

Ключевые слова: дети, нейробластома, метастазы, диагностика, мутация гена.

Для цитирования: Курмаева Е.А., Кулакова Г.А., Соловьева Н.А., Волгина С.Я., Иванов Р.В. Трудный диагноз в педиатрии на примере клинического случая нейробластомы. Росвестн перинатол и педиатр 2023; 68:(5): 131–134. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-131-134

Neuroblastoma (NB) is a malignant extracranial solid tumor of childhood. The peak incidence occurs in the first year of life. In 50% of cases, the disease already has signs of metastasis at the time of diagnosis. The clinical picture in neuroblastoma is varied; the symptoms are not specific and depend on the localization. The diagnosis is confirmed by histological examination of the biopsy of the primary tumor and metastasis. A specific method for the topical diagnosis of neuroblastoma is ^{123}I -labeled metaiodobenzylguanidine scintigraphy, which makes it possible to detect the primary tumor, the presence of regional and distant metastases. Combinations of high-dose chemotherapy and transplantation of autologous stem cells and differentiating agents, as well as immunotherapy with anti-GD2 monoclonal antibodies, can increase the life expectancy of patients.

Key words: children, neuroblastoma, metastases, diagnostics, gene mutation.

For citation: Kurmaeva E.A., Kulakova G.A., Solovieva N.A., Volgina S.Ya., Ivanov R.V. Difficult diagnosis in pediatrics on the example of a clinical case of neuroblastoma. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(5): 131–134 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-131-134

Нейробластома — злокачественная опухоль, развивающаяся из клеток-предшественников симпатической нервной системы. Нейробластома самая частая злокачественная экстракраниальная солидная опухоль у детей первого года жизни. Ее доля составляет 28,6–35% от всех солидных опухолей. На долю нейробластомы приходится 7–8% всех злокачественных новообразований у детей в возрасте 0–14 лет [1–3]. Заболеваемость нейробластомой составляет

0,95–1,4 на 100 тыс. детского населения, пик ее приходится на возраст 18 мес, в 90% случаев опухоль диагностируется в возрасте до 10 лет [1, 3, 4]. В 50% случаев на момент установления диагноза имеются признаки метастазирования. Наиболее часто метастазы встречаются в регионарных и отдаленных лимфатических узлах, костном мозге, костях, печени и коже, реже в ЦНС, крайне редко в легких [5, 6].

Большинство случаев нейробластомы рассматриваются как спорадические, однако доказана возможность развития опухоли у лиц, имеющих наследственную предрасположенность, включая семейные формы заболевания и формирование нейробластомы на фоне определенных синдромов [6]. Широкое внедрение молекулярно-генетических исследований позволило лучше охарактеризовать генетические события, способствующие развитию нейробластомы, выявить дополнительные синдромы с повышенной частотой развития опухоли, а также лучше описать семейные случаи заболевания [4]. В частности, с мутациями в гене *ALK*, кодирующем мембранный белок *CD246* (фермент тирозинкиназа), который обеспечивает межклеточные связи и играет важную роль в функционировании нервной системы, а также в гене *PHOX2B*, локализованном на хромосоме 4 и кодирующем белок

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Курмаева Елена Анатольевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0873-8037
e-mail: kurmaelena@rambler.ru

Кулакова Галина Александровна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1741-2629

Соловьева Наиля Анасовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9687-4583

Волгина Светлана Яковлевна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4147-2309

Иванов Роман Владимирович — студент VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0009-0006-5311-2577

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

RHOX2B (Paired-like homeobox 2B), который участвует в созревании нервных клеток [4, 6]. Биологическая и клиническая гетерогенность нейробластомы обусловлена генетическими нарушениями, которые могут быть объединены в две большие группы: нарушения числа хромосом и сегментарные нарушения. Последние характерны для опухолей с агрессивным клиническим течением [5].

Нейробластома — злокачественная опухоль с высокой степенью метастазирования, с плохим прогнозом и устойчивостью к обычной химиотерапии. Пятилетняя выживаемость детей с низким и средним риском достигает 75–98%, но у детей с высоким риском составляет менее 50% [1–3]. Рецидив или прогрессирование метастазирования служат основной причиной высокой летальности [4]. Мальчики болеют чаще девочек (соотношение 1,2:1). Нейрогенные опухоли поражают надпочечники в 35%, симпатические ганглии забрюшинного пространства — в 30–35%, ганглии заднего средостения — в 20%, шеи — в 1–5%, малого таза — в 2–3% случаев, еще реже опухоль может развиваться в вилочковой железе, легких, почках и других органах [5]. Возможно поражение опухоли и метастазами нескольких зон организма.

Клиническая картина при нейробластоме разнообразна. В начале заболевания симптомы не имеют специфичности, инфильтрирующая растущая опухоль сдавливает окружающие ткани, что вызывает соответствующие симптомы. При локализации в грудной клетке она может приводить к нарушению дыхания, дисфагии. В случае локализации в брюшной полости могут пальпироваться опухолевые массы, клинически проявляется нарушением акта дефекации и мочеиспускания. Нейробластома, прорастающая через вертебральные отверстия с компрессией спинного мозга, вызывает неврологические нарушения, вялый паралич и/или нарушение мочеиспускания. Для данной опухоли также характерны метаболические расстройства в виде повышения уровня катехоламинов и вазоактивных интестинальных пептидов. В результате у детей могут возникать приступы потливости, бледность кожных покровов, диарея и гипертензия. Эти симптомы не зависят от локализации бластомы [6]. У детей раннего возраста одним из первых признаков наличия метастазов служит увеличение печени, иногда сопровождающееся появлением на коже узлов голубоватого цвета (вторичный признак венозного застоя). У детей старшего возраста метастазирование вызывает боли в костях и увеличение лимфатических узлов. В случаях поражения костного мозга клетками нейробластомы заболевание может иметь признаки, характерные для лейкемии: развиваются анемия и кровоизлияния на слизистых оболочках [6].

Общие симптомы, которые могут свидетельствовать о нейробластоме, — утомляемость, слабость, бледность, лихорадка без видимой причины, потливость, подкожные узелковые метастазы на животе

или на шее, увеличенные лимфатические узлы, вздутый большой живот, запоры или поносы, боли в животе, потеря аппетита, тошнота, рвота, снижение массы тела, боли в костях. У отдельных пациентов заболевание протекает бессимптомно, что во многом зависит от стадии заболевания. Так, на I стадии бессимптомное течение отмечается в 48% случаев, на II стадии — в 29%, на III стадии — в 16% и на IV стадии — в 10% случаев [5, 6].

Лабораторные методы диагностики вносят вклад в верификацию диагноза. В клиническом анализе крови при поражении костного мозга могут наблюдаться анемия, лейкоцитопения, тромбоцитопения. В сыворотке крови можно определить специфические для нейробластомы маркеры: нейронспецифическую енолазу, а также повышение уровней метаболитов катехоламинов, лактатдегидрогеназы и ферритина. Простым специализированным тестом при выявлении нейробластомы является определение уровня ванилилминдальной и гомованилиновой кислот в моче [6, 7].

При выборе специфической терапии проводится верификация диагноза с помощью гистологического исследования биоптата первичной опухоли или метастазов. Для установления степени злокачественности нейробластомы выполняется ряд генетических исследований: поиск мутаций в гене *MYCN*, делеций хромосом 1p или 11q. Указанные генетические изменения свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе заболевания [6].

Ультразвуковой метод исследования позволяет выявить опухоль и ее расположение по отношению к внутренним органам, оценить степень распространения злокачественного процесса и метастатического поражения. Компьютерная томография дает информацию об анатомическом отношении опухоли к окружающим тканям и органам, позволяет оценить структуру опухоли. Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства дает возможность уточнить локализацию опухоли, точные размеры и соотношение его с окружающими тканями, выявить метастатические очаги в брюшной полости, состояние костных структур и мягких тканей позвоночного столба и позвоночного канала. Наиболее информативным специфическим методом топической диагностики нейробластомы признана скинтиграфия с метайодбензилгуанидином, меченным ^{123}I , который по своей химической структуре сходен с катехоламинами. Это вещество концентрируется в опухолях, которые вырабатывают катехоламины. Метод позволяет выявить первичную опухоль, наличие регионарных и отдаленных метастазов [6].

Существует международная система определения стадий риска нейробластомы (INRGSS), которая на основании оценки факторов риска, наблюдаемых при визуализирующих тестах (IDRF — Image

Defined Risk Factors), позволяет определить, что опухоль будет сложнее удалить при визуализации [6, 7]. INRGSS делит нейробластомы на 4 стадии:

L1 — опухоль не распространилась от того места, где возникла, и ограничена одной частью тела (шеей, грудью или животом);

L2 — опухоль не распространилась (метастазировала) далеко от места, где возникла (прорастание из левой стороны живота в левую часть груди), но у нее есть по крайней мере один IDRF;

M — опухоль метастазировала в отдаленную часть тела;

MC — метастатическое заболевание у детей младше 18 мес, при котором рак распространяется только на кожу, печень и/или костный мозг.

В настоящее время международнопризнанная стратификация риска нейробластомы, включающая возраст, гистологию, степень, мутации гена *MYCN*, аберрацию хромосомы 11q и ploидность ДНК, используется для определения стратегии лечения [6, 7]. Пятилетняя выживаемость пациентов с метастатической нейробластомой увеличилась с 20% до более 50% благодаря комбинации высокодозной химиотерапии и трансплантации аутологических стволовых клеток и дифференцирующих агентов, а также иммунотерапии моноклональными антителами против GD2 [6–8].

Клинический случай. Мальчик А.К., 10 лет, поступил в городскую поликлинику Казани.

Анамнез жизни. Ребенок родился от третьей беременности (1-я беременность — медицинский аборт, 2-я беременность — роды, здоровая девочка), протекавшей на фоне токсикоза в I триместре, стресса и анемии на 28-й неделе, от вторых физиологических родов на сроке 38–39 нед. Оценка по шкале Апгар 9/9 баллов. Масса тела при рождении 3410 г, длина 52 см, окружность головы 35 см, окружность груди 34 см. В роддоме проведена вакцинация БЦЖ и против гепатита В, от последующей вакцинации родители отказались. Перенесенные заболевания: острая респираторная инфекция.

В возрасте 2 лет ребенок консультирован логопедом в связи с задержкой речевого развития: в речи использовал слова-заменители и звукоподражатели, речь в стадии формирования. Наследственный анамнез отягощен по онкологическим заболеваниям: у бабушки по материнской линии был рак кишечника.

Анамнез заболевания. В 2,5 года появилась боль в животе, двукратная рвота, поднялась температура тела до 37,8 °С. Обратились в приемный покой детской больницы, осмотрен хирургом. Состояние удовлетворительное. Живот не вздут, мягкий, участвует в акте дыхания, безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Стул, мочеиспускание без особенностей. В общем анализе крови лейкоциты $8,4 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобин 119 г/л. Диагностирована функциональная диспепсия, на момент осмотра

данных, подтверждающих острую хирургическую патологию, не выявлено.

В 3 года 2 мес появились резкие боли в животе, поднялась температура до 38,3 °С. Обратились в приемный покой детской больницы. Состояние при поступлении тяжелое. Кожа и слизистые оболочки полости рта чистые. Сердечно-легочная деятельность удовлетворительная. Живот умеренно вздут, болезненность в эпигастральной области, доступен глубокой пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Стул 2–3 раза в сутки, несколько разжижен, диурез не нарушен. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости под диафрагмой справа визуализировалось гиперэхогенное опухолевидное образование несколько неоднородной солидной структуры, с четкими ровными контурами, размером 60×48×47 мм. Предварительный диагноз: опухоль забрюшинного пространства (?). При обследовании выявлены анемия (уровень гемоглобина снижен до 78 г/л при норме от 110 г/л), гиперкальциемия (общий кальций 4,42 ммоль/л при норме до 2,7 ммоль/л); в миелограмме костного мозга определяются единичные скопления атипичных клеток. При магнитно-резонансной томографии головного мозга изменений не выявлено. При магнитно-резонансной томографии органов грудной клетки и брюшной полости в средостении и подмышечных областях определялись единичные лимфатические узлы размером от 5 до 8 мм; в забрюшинном пространстве определялся конгломерат солидного образования и измененные лимфатические узлы с нечеткими бугристыми контурами, неоднородной структуры за счет кальцинации размерами 57×48×47 мм; отмечалась неоднородность костной структуры обеих подвздошных костей за счет чередования участков разрежения и уплотнения с перистальтической реакцией. Предварительный диагноз: нейробластома забрюшинного пространства (?). Уровень нейронспецифической енолазы в крови составил 28,8 нг/мл при норме не более 17 нг/мл. Выполнена сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином: на момент исследования отмечалось патологическое накопление метайодбензилгуанидина в гетерогенном образовании забрюшинного пространства. Выполнены лапаротомия, циторедукция опухоли забрюшинного пространства. Проведен курс полихимиотерапии по протоколу NB-2004.

В возрасте 3,5 года в связи с ухудшением состояния, появлением жалоб на боль в костях, вовлечением в процесс лимфатических узлов шеи, надключичной области слева решено провести релапаротомию и циторедукцию опухоли забрюшинного пространства справа. Ребенок для дальнейшего лечения направлен в Центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, где наблюдается и получает лечение до настоящего времени с диагнозом: низкодифференцированная нейробла-

стома забрюшинного пространства с метастатическим поражением костного мозга, костей скелета, мягких тканей головы, лимфатических узлов шеи, надключичной области слева, IV стадия. N-МYC-негативная. Группа высокого риска. Частичный ответ. Метастатическая прогрессия с поражением костей скелета, костного мозга. Проведено 18 курсов химиотерапии, лучевая терапия, иммунотерапия моноклональными антителами.

В настоящее время состояние пациента тяжелое за счет основного заболевания. Кожа и слизистые оболочки полости рта чистые. Сердечно-легочная деятельность удовлетворительная. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Стул и диурез не нарушены. Уровень нейронспецифической енолазы в крови 34,24 нг/мл. При магнитно-резонансной томографии головного мозга, органов грудной и брюшной полостей в экстракраниальных мягких тканях головы, в проекции костей черепа мягкотканые патологические образования не визуализируются; единичный мелкий очаг в левом легком; диффузные изменения поджелудочной железы. В забрюшинном пространстве определяются конгломерат солидного образования и измененные лимфатические узлы с нечеткими бугристыми контурами, неоднородной структуры за счет кальцинации размерами 39×26×39 мм. Сохраняются диффузные изменения позвонков, неоднородность костной структуры обеих подвздошных костей за счет чередования участков разрежения и уплотнения с периостальной реакцией.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Berthold F., Hero B. Neuroblastoma: Current drug therapy recommendations as part of the total treatment approach. *Drugs*. Adis International Ltd 2000; 6(59): 1261–1277. DOI: 10.2165/00003495–200059060–00006
- Нейробластома. Клинические рекомендации МЗ РФ, Национальное общество детских гематологов и онкологов. 2020; 112. [Neuroblastoma. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation, National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists. 2020; 112. (in Russ.)] <http://nodgo.org/sites/default/files/KP%20Нейробластома%20дети%202020.pdf> / Ссылка активна на 03.08.2023
- Brodeur G.M. Neuroblastoma: Biological insights into a clinical enigma. *Nature Rev Cancer* 2003; 3(3): 203–216. DOI:10.1038/nrc1014
- Narod S.A., Lenoir G.M., Stiller C. An estimate of the heritable fraction of childhood cancer. *Br J Cancer* 1991; 6(63): 993–999. DOI: 10.1038/bjc.1991.216
- Ambros P.F., Ambros I.M., Brodeur G.M., Haber M., Khan J., Nakagawara A. et al. International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: Report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Biology Committee. *Br J Cancer* 2009; 100(9): 1471–1482. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605014
- Liu S., Yin W., Lin Y., Huang S., Xue S., Sun G., Wang C. Metastasis pattern and prognosis in children with neuroblastoma. *World J Surg Onc* 2023; 21: 130. DOI:10.1186/s12957–023–03011-y
- Радыгина А.А., Терентьева Н.А., Журавлев О.О. Клинические особенности нейробластомы различной локализации. *Молодой ученый* 2022; 47(442): 475–478. [Radygina A.A., Terent'eva N.A., Zhuravlev O.O. Clinical features of neuroblastoma of various localization. *Molodoi uchenyi* 2022; 47(442): 475–478. (in Russ.)]
- Пыков М.И., Кошечкина Н.А., Тарачков А.В. Онкологические заболевания у детей/врожденные нейробластомы надпочечника. *Педиатрия. Consilium Medicum* 2019; 1: 14–20. [Pykov M.I., Koshechkina N.A., Tarachkov A.V. Congenital neuroblastoma of the adrenal gland. *Pediatrics. Consilium Medicum* 2019; 1: 14–20. (in Russ.)] DOI: 10.26442/26586630.2019.1.190200

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.27

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.