

УДК: 616 - 006.487 - 053.31

DOI: 10.24061/2413-4260.VII.2.24.2017.12

НЕЙРОБЛАСТОМА У НОВОНАРОДЖЕНОЇ ДИТИНИ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

О.О. Костюк¹, Л.В. Ніконова²,
О.В. Барановська³, А.О. Трохименко³

НМАПО імені П.Л.Шупика¹,
НДСЛ ОХМАТДИТ²,
Київський перинатальний центр³
(м. Київ, Україна)

Резюме. У статті наведено випадок рідкісного захворювання новонародженої дитини - нейробластоми, практичні аспекти діагностики, особливості перебігу, лікування і результат у даного пацієнта.

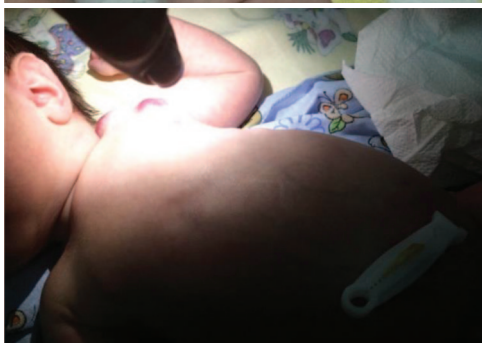
Ключові слова: новонароджений; нейробластома; новоутворення шкіри; кавернозний гемангіоматоз.

Дитина А. (дівчинка) народилася 15.03.2016 року від 4 вагітності, 3-х термінових пологів. Вага при народженні 3550 грамів, зріст 51 см. Оцінка за шкалою Апгар 8/8. Води світлі.

З анамнезу: мамі 40 років, 1 та 2 пологи нормальні (в 1996 та 2006 роках). Діти здорові. Медаборт у 1998 році. Перебіг даної вагітності: ГРВІ в 30 тижнів, в терміні гестації 28-29 тижнів, виявлено багатоводдя, в 37 тижнів на УЗД плоду виявлено пієлектазію обох нирок, набряк статевих органів, розширення петель кишківника.

Об'єктивно: стан дитини після народження відносно задовільний. Крик голосний, рухова активність збережена, рефлекси викликаються, але швидко згасають. Прикладена до грудей, смочке мляво. На шкірі множинні утворення по типу вузлів синюшно-багряного кольору. Зовнішні статеві органи дуже набряклі, багряного кольору. Температура тіла в межах норми.

Обстеження: рентгенографія органів грудної клітини та черевної порожнини – без патології, на УЗД - вроджений гідронефроз, спленомегалія; статеві органи – підшкірний набряк, множинні новоутворення шкіри, НСГ – без патології. Загальний аналіз крові, коагулограма, глюкоза, сечовина, креатинин - в межах норм. СРБ - 9,4 -15,3 г/л.



Консультація медгенетика: множинний вроджений кавернозний гемангіоматоз.

Лікування в ПЦ: антибактеріальна терапія (ампісульбін з амікацином). На третю добу життя дитина переведена в НДСЛ ОХМАТДИТ. Діагноз: МВВР: гемангіоматоз, двобічний гідронефроз, лімфостаз нижньої половини тулуба.

В НДСЛ ОХМАТДИТ: стан дитини з негативною динамікою за рахунок наростання олігурії та збільшення набрякового синдрому. 22.03 (на 7 добу життя) дитина була прооперована - видалення метастазу на грудній клітині зліва. 27.03 у зв'язку з нефективністю самостійного дихання та патологічними показниками кислотно-лужного стану, дитина переведена на штучне дихання. Незважаючи на лікування, яке проводилося, олігурія прогресувала аж до анурії і спотерагілося наростання набрякового синдрому, у зв'язку з чим дитині проведена пункція нирок з встановленням внутрішньомискових дренажів. В динаміці наростали явища поліорганної та дихальної недостатності. Не зважаючи на лікування та реанімаційні заходи, смерть дитини наступила 13.04.2016. Дитина прожила 29 днів.

Клінічний діагноз. Основний: нейробластома з основною локалізацією в черевній порожнині. Стадія VI S II клін. група.

Ускладнення: компартмент-синдром: зменшення об'єму черевної порожнини, рестриктивна грудна клітка. Синдром поліорганної недостатності: дихальні розлади важкого ступеню, серцево-судинна недостатність II ст.; синдром ендогенної інтоксикації, набряковий синдром; гостре ураження нирок: олігоанурія; часткова кишкова непрохідність, панцитопенія, печінкова недостатність.

Супутній: перинатальне ураження ЦНС, синдром пригнічення.

Обстеження. УЗД (органів черевної порожнини та тимусу); нейросонографія; Ехо КГ; Рентгенографія та КТ.

Загальний аналіз крові в динаміці: збільшення лейкоцитів при поступленні (48-32 тис), в динаміці до відносної лейкопенії, тромбоцитопенія, прогресуюча анемія.

Біохімічний аналіз крові: гіпопротеїнемія, гіперглікемія. СРБ - від 108 мг/л до до 123 мг/л. Бакпосів: кров стерильна.

Морфологія препарату (післяопераційна): злоякісна пухлина з елементами парагангліоми та не-

йробластоми. Не виключено присутність незрілої пухлини дизембріонального генезу. ІХГ аналіз: фенотип характерний для нейробластоми з ураженням лімфатичного вузла.

Проведене лікування: ШВЛ; антибактеріальна терапія (ампісульбін, амікацин, зівокс, коломіцин, меронем, цифран у вікових дозах), флюконазол; гемостатична та замісна терапія; хіміотерапія (циклофосфан, вінкрістин, доксорубіцин) за схемами.

Батьки від проведення патанатомічного розтину дитини відмовилися.

Літературна довідка.

Визначення.

Нейробластома – ембріональна злоякісна пухлина, яка походить з симпатогоніїв (незрілих клітин-попередників симпатичної нервової системи), сама часта екстракраніальна солідна пухлина у дітей. Так як вона є ембріональною пухлиною, нейробластома в основному зустрічається в ранньому дитячому віці. Приблизно 40% випадків захворювань припадає на перший рік життя, з віком кількість випадків зменшується. До 90% хворих молодші 6 років. Нейробластома може виникати в будь-якій анатомічній ділянці, де розташована симпатична нервова система: наднирники, шийний, грудний і черевний симпатичний відділи, параганглії. Біля половини випадків захворювання на момент постановки діагнозу мають ознаки метастазування. Найбільш часто метастази зустрічаються в регіонарних і віддалених лімфовузлах, кістковому мозку, кістках, печінці і шкірі, рідше – в ЦНС, вкрай рідко – в легенях.

За статистикою, нейробластома щорічно вражає дітей у співвідношенні 7:1000000 до п'ятнадцятирічного віку. Перша клінічна симптоматика хвороби не характеризується своєю специфічністю, а розглядається як різного виду педіатричні захворювання.

Причини

В даний час точні причини утворення нейробластоми не з'ясовані. Практично у 80% пацієнтів захворювання розвивається спонтанно і тільки 20% можна віднести до спадкової схильності, що передається аутосомно-домінантним типом. В останньому варіанті відзначається порівняно молодий вік хворих з первинними, множинними проявами пухлини. Припускають, що нейробластома розвивається в результаті недозрівання ембріональних нейробластів, які не в змозі перейти в нервові клітини або клітини наднирників. Але при цьому вони продовжують процеси поділу і розмноження. Таким чином, іноді нейробласти не встигають до кінця дозріти на момент народження і в підсумку перероджуються в злоякісні клітини нейробластоми. У деяких випадках нейробласти продовжують розмножуватися і утворювати пухлину, а потім метастазують в інші тканини та органи.

Ще однією причиною виникнення злоякісного захворювання є мутація в клітинній структурі ДНК, яка може бути успадкована від батьків і, таким чином, підвищувати ризик розвитку патології. Деякі дослідники припускають, що сімейні нейробластоми виникають в результаті успадкування мутагенів, які повинні пригнічувати ракові зростання. Але більшість нейробластом не є наслідком мутацій ДНК, а придбані в ранній

половині життя. Такі мутації, можливо, є у батьківських клітинах, які потрапляють у дитячий організм. Також майже у 30% пацієнтів у клітинах даного захворювання виявляється ампліфікація і експресія онкогена, а це говорить про несприятливий прогноз нейробластоми.

Крім цього, існують припущення про те, що відбувається спадкування одного виду мутації, а інша мутація розвивається в соматичній клітині. У другому варіанті: дві мутації спостерігаються тільки в соматичній клітині.

Симптоми

Первинна симптоматика нейробластоми не характеризується своєю специфікою прояву, а імітує різні інші захворювання. Це можна пояснити можливим ураженням відразу декількох тканин і органів, а також порушеннями метаболічного характеру, які викликані розвитком пухлинного процесу.

В першу чергу клінічні симптоми нейробластоми залежать від локалізації пухлинного новоутворення, наявних метастазів і кількості вазоактивних продуктів, які продукуються тканиною пухлини.

Нейробластома, яка зростає та інфільтрує, розташовуючись в області грудної клітки, очеревини, ший і тазу, може проростати, стискати сусідні структури і викликати характерний комплекс симптомів.

Якщо нейробластома розташовується в області ший і голови, то при пальпації вдається виявити пухлинні вузли і синдром Горнера. Проникаючи в грудну клітку, відзначаються ознаки порушеного дихання, здавлювання вен і дисфагії. З локалізацією в брюшинному просторі, пальпують наявні пухлинні вогнища. При ураженні органів тазу, виявляються порушення актів сечовипускання і дефекації.

Нейробластома, що проростає в межвертебральні отвори і стискає спинний мозок, викликає характерні симптоми, такі як млявий параліч обох кінцівок, утруднене сечовипускання при напруженому сечовому міхурі.

Нейробластома також проявляється основними клінічними симптомами у вигляді пухлини в області черевного простору, набряку, зниження ваги, анемії і болю в кістках у результаті метастазів, а також гарячкового стану.

В основному пацієнти з нейробластою в 35% випадків скаржаться на біль і стрибки температури тіла у 30%, а на втрату ваги - в 20% випадків.

При поширенні аномалії в задне середостіння у хворих відзначається кашель постійного характеру, розлади дихання, дисфагія, а в подальшому виявляються зміни грудної клітини. Під час поразок нейробластою кісткового мозку розвивається геморагічний синдром анемія, при проникненні в ретробульбарне простір, діагностують синдром «окулярів» і екзофтальм.

Для заочеревинної нейробластоми характерно вrostання пухлини в спинномозковий канал, яка нагадує горбисту і кам'яну консистенцію з неможливим її зміщенням. Коли патологічний новоутворення поширюється з порожнини грудного відділу в заочеревинний, то воно приймає вигляд гантелі. Якщо нейробластома дає метастази в шкіру, то з'являються синюшно-багряні вузли, які

відрізняються щільним вмістом.

Клінічна картина, зумовлена метастазами, відрізняється своїм різноманіттям. Наприклад, першою ознакою поширення нейробластоми у новонароджених є стрімке збільшення в розмірах печінки, яке може супроводжуватися шкірними утвореннями у вигляді блакитного відтінку і змінами в кістковому мозку. У старших пацієнтів дитячого віку з'являються больові напади в кістках і збільшуються лімфовузли. Також захворювання може протікати з характерними ознаками лейкемії. У таких хворих розвиваються шкірні та слизові крововиливи, анемія.

Порушення метаболічного характеру, які провокуються пухлинним ростом, призводять до розвитку симптомів корпоративного властивості. Це проявляється у вигляді нападів пітливості, водянистого стільця, гіпертензії і блідості шкіри.

Нейробластоми у дітей

Нейробластоми у дітей розвивається з незрілих клітин-мутантів симпатичної нервової системи, яка є частиною вегетативної нервової системи. А вона, в свою чергу, контролює функції соматичних органів, які недоступні самостійному контролю, наприклад, сечового міхура, кишечника, кровообігу і серця.

Нейробластоми у дітей може утворюватися в будь-яких органах, які мають нервові закінчення симпатичної нервової системи. Як правило, вони локалізуються в мозковій речовині надниркових залоз та вздовж хребта, де є нервові сплетення, тобто в симпатичному стовбурі. А якщо нейробластома з'явилася в цьому відділі, то вона може поширитися в будь-які органи черевного простору (близько 70%), грудей, тазу і шиї.

У дітей і підлітків нейробластом діагностують у 8% випадків від усієї злоякісної патології. Наприклад, у Німеччині щорічно реєструється майже 140 випадків цього захворювання серед дітей до чотирнадцяти років, тобто 1:100000.

Так як нейробластоми відносяться до пухлин ембріонального початку, частота захворюваності відзначається вище у дітей раннього віку. В основному (90%) - це пацієнти до шестирічного віку. Близько 40% - це новонароджені. Крім того, захворювання частіше діагностується серед хлопчиків.

Нейробластоми у дітей розвивається внаслідок мутацій в ембріональних клітинах, які починають відбуватися ще до появи дитини. У цьому разі міняються хромосоми і порушуються регулювання функції генів. Але наявні на сьогоднішній день дослідження, підтверджують непричетність нейробластоми до спадкового фактору. Хоча у 1% дітей сімейна спадковість все ж присутня при наявності в сім'ях випадків даного захворювання.

Також є дані про вплив зовнішнього середовища (прийом лікарських препаратів, зловживання алкоголем і курінням, різні шкідливі канцерогени) можуть стати причиною розвитку нейробластоми у дітей.

Патологічне новоутворення деякий час може себе ніяк не проявляти. У багатьох дітей, при наявній нейробластомі, перебіг хвороби проходить безсимптомно. Пухлина може бути виявлена у дитини при плановому або випадковому огляді педіатром, а також під час проведення рентгенографії або УЗД.

Вся симптоматика дитячої нейробластоми може складатися з різноманітних симптомів і залежати від її локалізації та метастазів. Перше місце серед них займає сама пухлина, яку вдається пропальпувати. У більшості дітей відзначається роздування живота і припухлість в області шиї.

Нейробластома при локалізації в черевному просторі і наднирниках, порушує роботу сечовідних шляхів дитини та сечового міхура. Такий симптом, як утруднене дихання, з'являється у дітей при розташуванні пухлини в відділах грудної клітки і здавлюванні нею легені. А ось часткова паралізація спостерігається при проростанні нейробластоми у спинний канал хребта.

Частими симптомами у дітей вважаються часті проноси і гіпертензія, які утворюються через гормонів, що викидаються пухлинними клітинами. При локалізації пухлини в шийному відділі з'являється синдром Горнера з характерним западанням очного яблука, одностороннім звуженням зіниці і опусканням повік. Серед очних симптомів виділяють екхимоз повік.

Нейробластома у новонароджених зростає досить швидко і поширюється через лімфу та кров. В основному вона проникає і вражає печінку, кістки, шкіру, кістковий мозок і лімфовузли, розташовані віддалено від ділянок первинного ураження (четверта стадія захворювання). Крім того, у немовлят нейробластома може спонтанно зникати, тобто вона запрограмована на клітинну смерть. Ця стадія у дітей називається четвертою групою S. У таких маленьких хворих нейробластом діагностують при значних метастазах і збільшеній печінки. Спочатку ці метастази стрімко зростають, потім здавлюють легкі та органи черевному просторі, а потім виростають до смертельно великих розмірів. Після чого вони без видимих причин самі поволі зникають, або після застосування низьких доз поліхіміотерапії. Така регресія нейробластоми спонтанного характеру може спостерігатися і у дітей на першій і третій стадіях патології.

При підозрі на злоякісне захворювання, педіатр після візуального огляду пацієнта і його сімейного анамнезу, призначає різні види лабораторних і інструментальних методів обстеження. Це необхідно для виключення або підтвердження діагнозу, з'ясування певної форми нейробластоми і її поширення в організмі. Тільки після цього лікар зможе вибрати тактику терапевтичного лікування і прогнозувати його результат.

Основними методами терапії пацієнтів з нейробластомою є хірургічна операція і поліхіміотерапія. Якщо після такого комбінованого підходу до видалення пухлини залишаються активні ракові клітини, то проводять променеве опромінювання ураженої ділянки. Додатковими методами терапії можуть бути такі, як радіоактивна терапія йодом, високодозова поліхіміотерапія, а потім пересадка стовбурових клітин (мегатерапія).

Іноді у деяких дітей за процесом перебігу нейробластоми просто спостерігають, чекаючи її спонтанного зникнення. В даному випадку регулярно проводять мікроскопічні та молекулярно-генетичні дослідження нейробластомної тканини.

Основна мета лікування дитини полягає не тільки у видаленні пухлини, але і в максимально-

му зниженні ризиків ускладнень і наслідків після проведеної терапії.

Таким чином, після досліджуваних зразків пухлинного матеріалу усіх дітей, поділяють на три різні групи лікування. До першої групи відносяться діти під наглядом, у другу - входять діти середнього ризику, а третю складають пацієнти з високим ризиком.

Черевна нейробластома

В ділянці заочеревинного простору локалізуються органи, системи і судини. До них відносяться нирки з наднирковими залозами, сечоводи, підшлункова залоза, частина дванадцятиперстної та здухвинної кишки, частина черевної аорти та порожнистої вени, грудний проток, стовбури, лімфатичні вузли і судини. Тому при ураженні злоякісною пухлиною цих органів, черевна нейробластома вважається високозлоякісною патологією, яка в основному характерна для маленьких дітей. Ця форма захворювання у 50% зустрічається серед дітей дворічного віку і пояснюється своїм походженням з клітин зародку.

У деяких випадках заочеревинну нейробластому діагностують на УЗД ще внутрішньоутробно. Переважно, пухлина починає розвиватися в наднирковій залозі. Однак первинна аномалія може локалізуватися в будь-якій частині, паралельно хребту, а потім метастазувати в довколишні або віддалені зони.

Черевна нейробластома здатна до швидкого прогресування, метастазування і поступового зникнення. Останнє явище спостерігається тільки

в самому ранньому віці. Іноді клітини заочеревинної нейробластоми прицільно дозрівають, і злоякісне новоутворення переростає в гангліоневрому.

Клінічна картина заочеревинної нейробластоми, в першу чергу, характеризується значно збільшеним животом, через що з'являються болі і певний дискомфорт у цій області. Під час пальпації у хворих виявляють пухлину щільної консистенції, яка практично не зміщується.

Після того як черевна нейробластома дає метастази в лімфатичні вузли, кістковий мозок і кістки, з'являються болі і кульгавість. А при ураженні кісткового мозку хворі стають блідими, слабкими, у них спостерігається часта кровоточивість і знижений імунітет. При проникненні пухлини в печінку, відбувається її збільшення; при ураженні шкіри - червоні і сині плями.

Прогноз

Прогнозування заочеревинної нейробластоми, як правило, залежить від локалізації пухлини, стадії, віку пацієнта, генетичної структури ракових клітин і місця первинного розвитку пухлини.

При першій і другій стадіях нейробластоми більшість пацієнтів мають сприятливий прогноз. Але, в основному, це злоякісне новоутворення діагностують занадто пізно, вже на третій або четвертій стадіях хвороби. А це негативно позначається і на лікуванні, і на прогнозі. Близько 60% мають шанси на одужання з третьою стадією, а от четверта - дає лише 20% на п'ятирічне виживання після лікування. Серед новонароджених дітей при четвертій S стадії виживання складає 75%.

Література

1. Hero B, Berthold F. Neuroblastom Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. AWMF online [Internet]. 2011 [cited 2017 May 26]. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-008l_S1_Neuroblastom_2011-abgelaufen.pdf
2. Finkeldei G, Hero B, Schuster U. Informationen für Eltern – Neuroblastom [Internet]. Baden-Baden: Kinderkrebs-Neuroblastom-Forschung e.V.; 2011 [cited 2017 May 26]. Available from: <http://www.neuroblastoma.de/fileadmin/PDF/Neuroblastom.pdf>
3. Kaatsch P, Spix C. Registry - Annual Report 2008 (Jahresbericht 2008 des Deutschen Kinderkrebsregisters). Technischer Bericht, Universität Mainz [Internet]. 2008 [cited 2017 May 26]. Available from: <http://www.kinderkrebsregister.de/extern/veroeffentlichungen/jahresberichte/jb2008/index.html>
4. Hero B, Simon T, Spitz R, Ernestus K, Gnekow AK, Scheel-Walter HG, et al. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97. J Clin Oncol. 2008 Mar 20;26(9):1504-10. doi: 10.1200/JCO.2007.12.3349.
5. Ladenstein R, Berthold F, Ambros I, Ambros P. Neuroblastome. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeier R, Ritter J, hrsg. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Springer; 2006.
6. Claviez A, Lakomek M, Ritter J, Suttrop M, Kremens B, Dickerhoff R, et al. Low occurrence of familial neuroblastomas and ganglioneuromas in five consecutive GPOH neuroblastoma treatment studies. Eur J Cancer. 2004 Dec;40(18):2760-5. doi: 10.1016/j.ejca.2004.08.007.
7. Humpl T. Neuroblastome. In: Gutjahr P, hrsg. Krebs bei Kindern und Jugendlichen. 5 Aufl. Deutscher Ärzte-Verlag Köln; 2004.
8. Berthold F, Hero B, Kremens B, Handgretinger R, Henze G, Schilling FH, et al. Long-term results and risk profiles of patients in five consecutive trials (1979-1997) with stage 4 neuroblastoma over 1 year of age. Cancer Lett. 2003 Jul 18;197(1-2):11-7.
9. Hero B, Berthold F. Neuroblastom. Monatschr Kinderheilkd [Internet]. 2002 [cited 2017 May 26];150:775-88. Available from: <https://www.deepdyve.com/lp/springer-journals/neuroblastom-wr6KitsTHD> doi: 10.1007/s00112-002-0493-0
10. Brodeur G, Pritchard J, Berthold F, Carlsen N, Castel V, Castelberry R, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. J Clin Oncol. 1993 Aug;11(8):1466-77.

**НЕЙРОБЛАСТОМА
У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА
(КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)**

*О.О. Костюк¹, Л.В. Никонова²,
О.В. Барановская³, А.О. Трохименко³*

**НМАПО имени П.Л.Шупика¹,
НДСБ ОХМАТДЕТ²,
Киевский перинатальный
центр³
(г. Киев, Украина)**

Резюме. В статье приведен случай редкого заболевания новорожденного ребенка - нейробластомы, практические аспекты диагностики, особенности течения, лечения и исход у данного пациента.

Ключевые слова: новорожденный; нейробластома; новообразования кожи; кавернозный гемангиоматоз.

Контактна інформація:

Костюк Олена Олександрівна - к.мед.н., доцент кафедри неонатології НМАПО імені П.Л.Шупика (м.Київ, Україна).

Контактна адреса: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра неонатології, вул. Дорогожицька, 9; м. Київ, 04112, Україна

Контактний телефон:

+38(044)2360961

E-mail: kostiuk.o@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2561-9347>

Контактная информация:

Костюк Елена Александровна - к.м.н., доцент кафедры неонатологии НМАПО имени П. Л. Шупика (Киев, Украина).

Контактный адрес: Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, кафедра неонатологии, ул. Дорогожицкая, 9; м. Киев, 04112, Украина

Контактный телефон:

+38 (044) 2360961

E-mail: kostiuk.o@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2561-9347>

**NEUROBLASTOMA
OF NEWBORN BABY
(CLINICAL CASE)**

*O. Kostiuk¹, L. Nikonova²,
O. Baranovska³, A. Trokhymenko³*

**P.L.Shupik National Medical Academy of
Postgraduate education¹,
National Children`s Hospital OKHMATDYT²,
Kyiv Perinatal Centre³
(Kyiv, Ukraine)**

Summary. The article presents a case of a rare neuroblastoma disease of the newborn, practical aspects of diagnostic, treatment and result in this patient.

Keywords: newborn; neuroblastoma; tumors of the skin; cavernous hemangiomas.

Contact Information:

Kostiuk Olena – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neonatology NMAPE named after PLShupik (Kiev, Ukraine).

Contact address: National Medical Academy of Postgraduate Education named after PL Shupika, Department of Neonatology, st. Dorogozhytska, 9; Kyiv, 04112, Ukraine.

Phone: +38 (044) 2360961

E-mail: kostiuk.o@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2561-9347>