

Случай развития нейробластомы у ребенка с синдромом Шерешевского–Тернера

Д.В.Шевцов¹, Д.Ю.Качанов¹, Т.В.Шаманская¹, Г.М.Муфтахова¹, Ю.В.Ольшанская¹, А.Н.Казакова¹,
Г.В.Терещенко¹, В.Ю.Роцин¹, Н.С.Семенова², Г.А.Новичкова¹, С.Р.Варфоломеева¹

¹Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

²Детская городская клиническая больница №13 им. Н.Ф.Филатова Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Российская Федерация

Нейробластома (НБ) является самой частой экстракраниальной солидной опухолью у детей в возрасте 0–14 лет. Показана ассоциация НБ с рядом генетических синдромов, предрасполагающих к развитию опухоли. В статье представлено клиническое наблюдение развития НБ у ребенка с синдромом Шерешевского–Тернера.

Ключевые слова: дети первого года жизни, нейробластома, синдром Шерешевского–Тернера, кариотипирование

Development of neuroblastoma in a child with Shereshevsky–Turner's syndrome

D.V.Shevtsov¹, D.Yu.Kachanov¹, T.V.Shamanskaya¹, G.M.Muftakhova¹, Yu.V.Olshanskaya¹, A.N.Kazakova¹,
G.V.Tereshchenko¹, V.Yu.Roshchin¹, N.S.Semenova², G.A.Novichkova¹, S.R.Varfolomeeva¹

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation;

²Pediatric Municipal Clinical Hospital No. 13 named after N.F.Filatov, Moscow, Russian Federation

Neuroblastoma (NB) is the most incident extracranial solid tumor of children aged 0–14 years. The tumor is associated with many genetic syndromes predisposing to its development. The authors present a clinical observation of NB development in a child with Shereshevsky–Turner's syndrome.

Key words: children under 1 year of age, neuroblastoma, Shereshevsky–Turner's syndrome, karyotyping

Нейробластома (НБ) является самым частым видом экстракраниальных солидных опухолей в детском возрасте [1]. В США ежегодно регистрируют около 650 случаев НБ [1]. Этиология данного заболевания по сей день остается до конца неизученной. Большинство случаев НБ и нейрогенных опухолей в целом рассматривают как спорадические. Тем не менее за многие десятилетия клинических наблюдений удалось установить как существование генетической предрасположенности к развитию НБ, характеризующейся семейными формами заболевания [2] и повышенной частотой встречаемости у детей с определенными генетическими синдромами (например, синдром Беквита–Видемана) [3], так и ассоциацию НБ с пороками развития [4]. Однако следует отметить, что вклад генетических факторов в развитие нейрогенных опухолей, по-види-

мому, меньше, чем при других видах эмбриональных солидных опухолей, таких как нефробластома и ретинобластома. В ранних популяционных эпидемиологических исследованиях было показано, что генетическая предрасположенность к НБ прослеживается лишь в 0,2% случаев, тогда как к нефробластоме – в 7,2% случаев [5].

На сегодняшний день известно несколько генетических синдромов, ассоциированных с НБ, таких как синдром Беквита–Видемана, синдром Сотоса, нейрофиброматоз 1-го типа, нейрокриптопатия (болезнь Гиршпрунга) [6]. Пациенты с генетической предрасположенностью к развитию НБ вне всяких сомнений требуют особого внимания и углубленного изучения с целью раннего выявления нейрогенных опухолей и оценки особенностей течения НБ.

В последние годы накопились данные, свидетельствующие о связи конституциональных анеуплоидий по половым хромосомам с развитием НБ [7, 8]. В частности, продемонстрирована повышенная частота развития НБ у пациентов с синдромом Шерешевского–Тернера [7, 8].

Целью настоящей публикации является описание клинического наблюдения НБ у ребенка с синдромом Шерешевского–Тернера.

Для корреспонденции:

Шевцов Денис Валерьевич, врач педиатр отделения клинической онкологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Телефон: (495) 664-7740

E-mail: denis.shevtsov86@gmail.com

Статья поступила 02.04.2015 г., принята к печати 21.12.2015 г.

Клиническое наблюдение

Девочка от 2-й беременности, вторых родов, родилась на сроке гестации 34–35 нед. Масса тела при рождении 2500 г, рост 47 см.

В возрасте 7 мес родители ребенка заметили увеличение живота в объеме на фоне снижения массы тела и отказа от еды.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости по месту жительства были выявлены множественные гипоехогенные очаги в печени неясной этиологии. Ребенок был направлен в федеральное медицинское учреждение.

При поступлении в Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (Москва) через 1 мес от момента появления первых клинических признаков заболевания в возрасте 8 мес состояние ребенка расценивали как тяжелое за счет выраженной гепатомегалии, развития компартмент-синдрома и, как следствие, дыхательной недостаточности, требовавшей непрерывной дотации увлажненного кислорода. При осмотре нижний край печени пальпировался на уровне входа в малый таз. Окружность живота составляла 51 см.

Из фенотипических особенностей обращали на себя внимание наличие готического неба, короткопалость, короткая шея.

Ребенку было проведено комплексное обследование: компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза (рис. 1), магнитно-резонансная томография органов брюшной полости, сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином (МЙБГ). По данным проведенного обследования выявлено объемное образование левого надпочечника с множественными метастазами в печени. Как первичная опухоль, так и метастатические очаги в печени активно накапливали радиофармпрепарат при сцинтиграфии с МЙБГ, что свидетельствовало о нейрогенной природе опухолевого образования.

Ребенку была выполнена чрескожная пистолетная биопсия печени. По данным гистологического исследования верифицирована низкодифференцированная НБ (рис. 2, 3). Также проведено исследование клеток опухоли методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization – FISH), по результатам которого в 50% исследованных ядер обнаружена делеция 1p, при этом амплификации гена *MYCN*, делеции 11q23 не обнаружено. Соотношение числа сигналов от гена *MYCN* к центромере 2-й хромосомы составило 1,5–2 в 48% ядер, что соответствовало понятию “gain” (число дополнительных копий гена *MYCN* превышает число копий референтного участка в 1,5–4 раза).

При морфологическом исследовании костного мозга (пункция из 4 точек) были выявлены опухолевые клетки, количество которых составило менее 10% от числа ядросодержащих клеток.

Концентрация нейрон-специфической енолазы (НСЕ) в сыворотке крови составила 300 нг/мл (норма до 13 нг/мл).

Таким образом, на основании данных анамнеза, результатов физикального обследования, лабораторных и инструментальных методов исследования ребенку был поставлен диагноз: нейробластома левого надпочечника, 4S стадия (метастатическое поражение печени и костного мозга). С учетом возраста (менее 1-го года), стадии заболевания,

отсутствия амплификации гена *MYCN* ребенок был отнесен в группу наблюдения в рамках стратификации на группы риска протокола NB-2004 [9]. Однако в связи с нарастающей гепатомегалией, вызванной бурным ростом метастазов опухоли в печени, обусловившей в свою очередь значительное повышение внутрибрюшного давления и компрессию диафрагмы с развитием угрожающих жизни симптомов в виде вторичной дыхательной недостаточности, было принято решение о начале полихимиотерапии (ПХТ) по протоколу NB-2004 – курс N4 (винкристин, циклофосфамид, доксорубин). После проведения 1-го курса ПХТ состояние ребенка улучшилось, окружность живота уменьшилась до 45 см (инициально 51 см), купировались симптомы дыхательной недостаточности. После двух курсов ПХТ по вышеуказанной схеме проведено контрольное обследование, по данным которого отмечена положительная динамика в виде уменьшения объема первичной опухоли, уменьшения размеров печени, а также уменьшения количества и размеров метастатических очагов в паренхиме

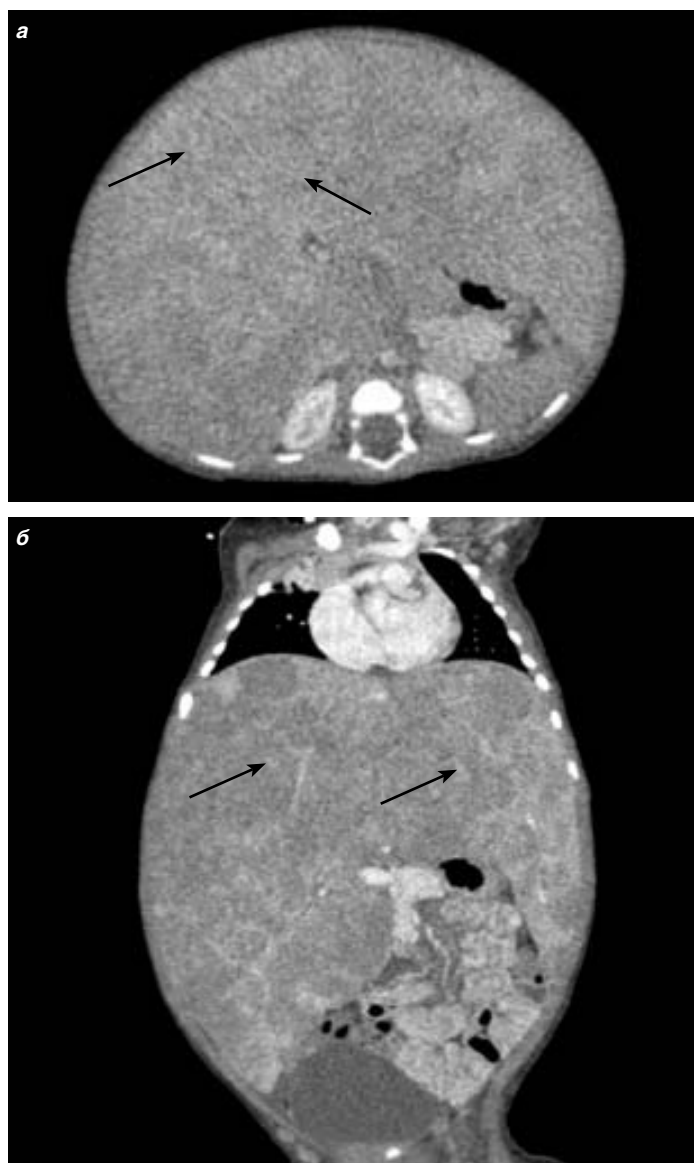


Рис. 1. КТ органов брюшной полости до лечения: а – аксиальная проекция; б – фронтальная проекция. Стрелками указаны метастазы в печени.

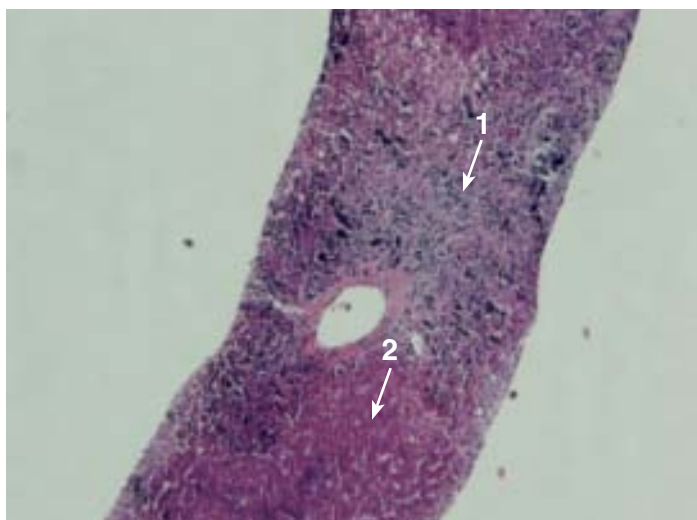


Рис. 2. Гистологическая картина метастазов НБ в печени (окраска гематоксилином и эозином, ув. 100). 1 – опухолевые клетки; 2 – нормальная ткань печени.

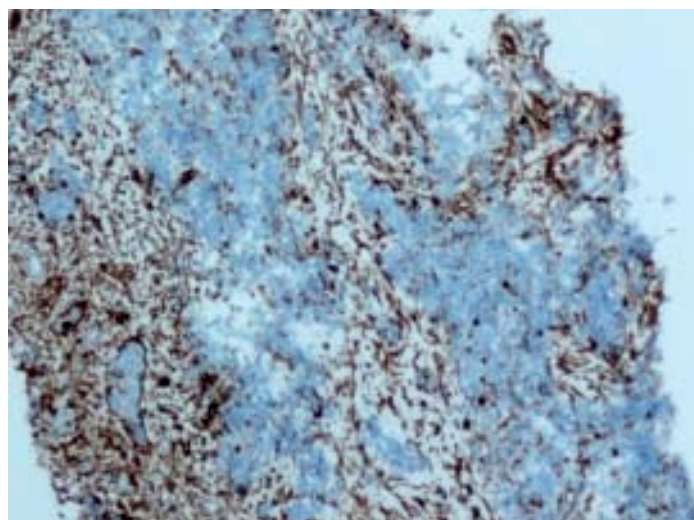


Рис. 3. Гистологическая картина НБ (окраска на виментин, ув. 400). Опухолевые клетки голубого цвета.

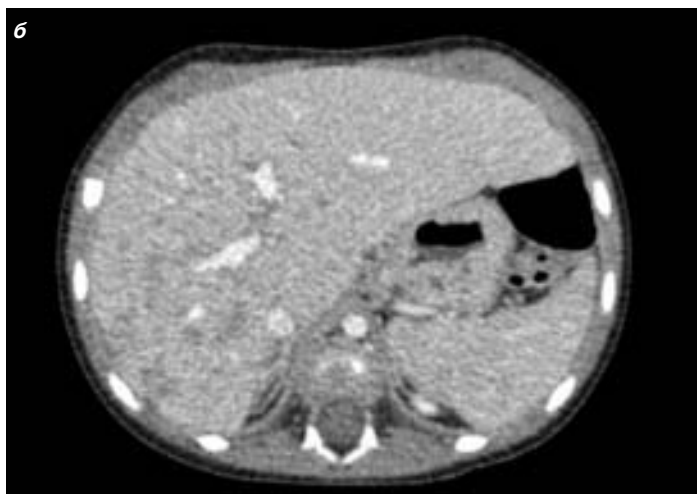


Рис. 4. КТ органов брюшной полости после лечения: а – фронтальная проекция; б – аксиальная проекция.

печени (рис. 4). С учетом улучшения клинического состояния пациента, купирования угрожающих жизни симптомов опухолевого процесса ПХТ согласно рекомендациям протокола NB-2004 была завершена. Ребенок оставлен под динамическим наблюдением.

При контрольном обследовании в возрасте 18 мес (через 10 мес от окончания ПХТ) констатирован частичный ответ по основному заболеванию.

Общее время наблюдения составило 361 день.

Для диагностики возможных конституциональных изменений кариотипа у ребенка первого года жизни с верифицированной эмбриональной опухолью проведено стандартное цитогенетическое исследование фитогемагглютинин (ФГА)-стимулированных лимфоцитов периферической крови, в результате которого выявлен кариотип 45, X. Ребенок консультирован генетиком. Установлен диагноз: синдром Шерешевского–Тернера.

В настоящее время доказанным является факт влияния некоторых генетических аномалий на частоту развития злокачественных новообразований в популяции. Например, известна взаимосвязь развития нефробластомы у пациентов с доказанной делецией локуса 11p13 с формированием так называемого WARG-синдрома (опухоль Вильмса, аниридия, аномалии мочеполовой системы, умственная отсталость). Риск развития нефробластомы у детей с указанным синдромом увеличивается на 60% [10]. Нефробластома послужила той моделью, на примере которой было показано, с одной стороны, значение генетической предрасположенности в развитии ряда опухолей у детей, с другой стороны, описание отдельных синдромов, ассоциированных с повышенным риском развития опухоли, явилось основанием для внедрения скрининговых программ, направленных на раннее выявление нефробластомы [11]. Наблюдения за сочетанием генетических синдромов с развитием опухолевых заболеваний, а также проведение скрининговых программ с включением в них исследований, направленных на поиск различных генетических аномалий, позволили выявить определенные локусы хромосом, наиболее часто вовлекаемые в патогенез образования опухолей.

Таблица. Конституциональные хромосомные аномалии у пациентов с НБ (цит. по [7] с изменениями)

Хромосомная аномалия	Количество случаев	Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза, мес	Количество случаев с 4-й стадией заболевания
Синдром Шерешевского–Тернера	12	55	2 из 12
Синдром Дауна	4	27	1 из 3
Другие анеуплоидии	6	0	0 из 5

Начиная с 70-х годов XX века стали изучать частоту нейrogenных опухолей у пациентов с генетическими аномалиями. Были определены регионы, вызывающие особый интерес, – 1p, 2p, 11q, 14q, 17q. Однако из-за низкой частоты сочетания НБ с генетическими поломками существенных и клинически значимых выводов на тот момент не было сделано [7].

Последующие исследования показали, что почти в 40% случаев конституциональные аномалии у детей с НБ представлены анеуплоидиями [7]. В ходе ретроспективных исследований была продемонстрирована возможность развития НБ у лиц женского пола с анеуплоидией по X-хромосоме (синдром Шерешевского–Тернера) [8] (см. таблицу).

Синдром Шерешевского–Тернера (полная или частичная моносомия по X-хромосоме) – симптомокомплекс, сочетающий в себе низкорослость с дисгенезией яичников [12]. Синдром был описан в 1922 г. Робертом Рёсселе и назван «сексогенной карликовостью». Подробнее синдром низкорослости, полового инфантилизма, крыловидных складок на шее и вальгусной деформации локтевых суставов описал у 7 женщин Генри Тернер (H. Turner) в 1938 г. [13].

Синдром Шерешевского–Тернера встречается с частотой 1 случай на 2000 живорожденных девочек [12]. Моносомия по X-хромосоме встречается также и в мозаичной форме. Клинически синдром характеризуется низкорослостью (более 90% случаев), дисгенезией гонад (более 90% случаев), общей диспластичностью (непропорциональное телосложение, более 90% случаев), бочкообразной грудной клеткой (более 80% случаев), укорочением шеи (более 60% случаев) с крыловидными складками (около 50% случаев), вальгусной или другой деформацией локтевых суставов (более 70% случаев), аномалиями коленных суставов, короткой IV пястной и/или плюневой костью (более 50% случаев), узкими, выпуклыми, с глубоким ногтевым ложем ногтями (более 70% случаев), множественными пигментными невусами (более 50% случаев), деформированными ушными раковинами (более 80% случаев), высоким и узким небом (более 80% случаев), нижней микрогнатией (более 70% случаев), эпикантом (более 40% случаев), врожденными пороками сердца (более 30% случаев), нейросенсорной тугоухостью (более 50% случаев) [10].

В настоящее время опубликовано 2 исследования, которые подтверждают возможность развития НБ у пациентов с синдромом Шерешевского–Тернера [7, 8].

J.Blatt и соавт. [8], основываясь на отдельных сообщениях о возможности развития НБ у лиц с доказанным синдромом Шерешевского–Тернера, в 1997 г. проанализировали медицинскую документацию 394 пациенток с синдромом Шерешевского–Тернера. У 10 (2,5%) пациенток был установлен

диагноз НБ и/или ганглионевромы. Основываясь на популяционных данных о заболеваемости НБ, авторы показали, что риск развития НБ у пациенток с синдромом Шерешевского–Тернера в 55,8 раза выше, чем в популяции в целом (доверительный интервал 14,2–151,8).

В работе D.Satgé и соавт. [7], посвященной разбору как 4 собственных клинических наблюдений, так и обзору литературы, описан 51 пациент с НБ и той или иной конституциональной аномалией, из них у 12 (23,5%) больных был установлен синдром Шерешевского–Тернера.

В работе D.Satgé и соавт. [7] средний возраст пациентов с синдромом Шерешевского–Тернера на момент диагностики НБ составил 55 мес. В другом исследовании также было показано, что НБ, как правило, выявляется у детей с синдромом Шерешевского–Тернера старше 1-го года [8]. Гистологически чаще определялись зрелые типы опухоли (например, ганглионейробластома) и доброкачественный вариант нейrogenных опухолей (ганглионейрома). Процесс, как правило, носил локализованный характер (1-я или 2-я стадия заболевания). Частота встречаемости метастатических форм НБ (4-я стадия) была невысока (2, или 16%, из 12 случаев; см. таблицу).

В доступной литературе мы не встретили описания развития у пациентов с синдромом Шерешевского–Тернера, такой, в своем роде уникальной, метастатической формы НБ, как стадия 4S.

Интерес представляет анализ частоты встречаемости НБ у пациентов с другими вариантами анеуплоидий. В исследовании D.Satgé и соавт. [7] было показано, что у пациентов с трисомией по 21-й хромосоме (синдром Дауна), самой частой генетической патологией у человека, НБ встречается крайне редко (были описаны 3 случая НБ и 1 случай ганглионейробластомы).

По аналогии с ролью генетического материала, содержащегося на 21-й хромосоме, авторы исследований указывают на возможное «протективное» действие генетического материала, содержащегося на X-хромосоме, в отношении развития НБ [7, 14]. В пользу этого свидетельствует единственное описание развития НБ у пациента с синдромом Кляйнфельтера [15], который встречается в популяции значительно чаще (частота встречаемости составляет 1 случай на 969 живорожденных), чем синдром Шерешевского–Тернера, и, следовательно, ассоциация данного синдрома с НБ должна была бы быть описана гораздо чаще. Кроме того, показано, что потеря X-хромосомы является частым событием в клетках НБ – в 34% случаев [16].

На сегодняшний день очевидно, что исследования генетических поломок, как и поиск возможных корреляций их с опухолями нейrogenной природы являются приоритетным направлением научной деятельности врача-онколога. В данной статье показан пример редкого генетического синдрома, возможно, предопределившего развитие НБ, а также благоприятный исход заболевания. В качестве скринингового метода диагностики возможных генетических перестроек у детей первого года жизни с эмбриональными опухолями необходимы проведение кариотипирования ФГА-стимулированных лимфоцитов крови, а также консультация генетика и при необходимости дополнительное исследование генотипа. Однако только крупные международные мультицентровые

исследования могут дать ответы на вопросы о влиянии генома и его поломок на развитие и прогноз злокачественных новообразований у детей.

Литература/References

1. Goodman M, Gurney J, Smith M, Olshan A. Sympathetic nervous system tumors. In: Ries LAG, Smith M, Gurney J, Linet M, Tamra T, Young J, et al., eds. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD; 1999:65-72.
2. Shojaei-Brosseau T, Chompret A, Abel A, de Vathaire F, Raquin MA, Brugières L, et al. Genetic epidemiology of neuroblastoma: a study of 426 cases at the Institute Gustave-Roussy in France. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42(1):99-105.
3. DeBaun MR, Tucker MA. Risk of cancer during the first four years of life in children from The Beckwith-Wiedemann Syndrome Registry. *J Pediatr*. 1998;132(3, Pt 1):398-400.
4. Narod SA, Hawkins MM, Robertson CM, Stiller CA. Congenital anomalies and childhood cancer in Great Britain. *Am J Hum Genet*. 1997;60(3):474-85.
5. Narod SA, Stiller C, Lenoir GM. An estimate of the heritable fraction of childhood cancer. *Br J Cancer*. 1991;63(6):993-9.
6. Lanzkowsky P. Manual of pediatric haematology and oncology. 4th ed. Elsevier; 2005.
7. Satgé D, Moore SW, Stiller CA, Niggli FK, Pritchard-Jones K, Bown N, et al. Abnormal constitutional karyotypes in patients with neuroblastoma: a report of four new cases and review of 47 others in the literature. *Cancer Genet Cytogenet*. 2003;147(2):89-98.
8. Blatt J, Olshan AF, Lee PA, Ross JL. Neuroblastoma and related tumors in Turner's syndrome. *J Pediatr*. 1997;131(5):666-70.
9. Simon T, Spitz R, Faldum A, Hero B, Berthold F. New definition of low-risk neuroblastoma using stage, age, and 1p and MYCN status. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26(12):791-6.
10. Jones K. Smith's recognizable patterns of human malformation. 6th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2006.
11. Choyke PL, Siegel MJ, Craft AW, Green DM, DeBaun MR. Screening for Wilms tumor in children with Beckwith-Wiedemann syndrome or idiopathic hemihypertrophy. *Med Pediatr Oncol*. 1999;32(3):196-200.
12. Tyler C, Edman JC. Down syndrome, Turner syndrome, and Klinefelter syndrome: primary care throughout the life span. *Prim Care*. 2004;31(3):627-48.
13. Turner H. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology*. 1938;23:566-74.
14. Satgé D, Sasco AJ, Plantaz D, Bénard J, Vekemans MJ. Abnormal number of X chromosomes and neuroblastic tumors. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001; 23(5):331-2.
15. Mateos ME, López-Laso E, Pérez-Navero JL. Klinefelter syndrome and neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(4):696.
16. Plantaz D, Mohapatra G, Matthay KK, Pellarin M, Seeger RC, Feuerstein BG. Gain of chromosome 17 is the most frequent abnormality detected in neuroblastoma by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol*. 1997;150(1):81-9.

Информация о соавторах:

Качанов Денис Юрьевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением клинической онкологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 664-7740
E-mail: kachanov78@gmail.com

Шаманская Татьяна Викторовна, кандидат медицинских наук, ученый секретарь Института онкологии, радиологии и ядерной медицины Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 664-7740
E-mail: totti111@list.ru

Муфтахова Гузель Маратовна, врач отделения клинической онкологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 7231
E-mail: muftakhova@mail.ru

Ольшанская Юлия Вячеславовна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией цитогенетики и молекулярной генетики Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 5402
E-mail: yuliaolshanskaya@gmail.com

Казаква Анна Николаевна, врач лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 5454

Терещенко Галина Викторовна, кандидат медицинских наук, заведующая рентгенологическим отделением Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 1220
E-mail: Galina.Tereshenko@fcho-moscow.ru

Рощин Виталий Юрьевич, врач отделения патологической анатомии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 4905
E-mail: pathmorf@mail.ru

Семенова Наталья Сергеевна, врач-генетик специализированного медико-генетического центра Детской городской клинической больницы №13 им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения Москвы
Адрес: 123001, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15
Телефон: (499) 254-2692

Новичкова Галина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научно-клинической работе, медицинский директор Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 6108
E-mail: Galina.Novichkova@fcho-moscow.ru

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 664-7740
E-mail: varfolomeeva-07@mail.ru