

НЕФРОБЛАСТОМА В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ WAGR У МЛАДЕНЦА

ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения г. Москвы

Sharoev T.A., Mesheryakova T.I., Rokhoev M.A., Romanov P.A.

NEPHROBLASTOMA COMBINED WITH WAGR SYNDROME IN AN INFANT

St.Luka's Clinical Research Center for Children

Резюме

Нефробластома (НБ) — часто встречающаяся злокачественная опухоль детского возраста. НБ существует в виде спорадических, семейных и ассоциированных с синдромами форм. Часто регистрируется сочетание НБ с врожденными пороками развития. Приведено собственное наблюдение девочки 1 года 8 мес., у которой в процессе обследование был выявлен синдром WAGR в сочетании с НБ. Приведены результаты обследования ребенка и описаны этапы одномоментной операции на обеих почках.

Ключевые слова: опухоли у детей, нефробластома, генетика опухолей, WAGR-синдром, диагностика нефробластомы, хирургическое лечение

Abstract

Nephroblastoma (NB) is a malignant tumor that frequently occurs in children. NB exists in sporadic, familial and associated forms. NB is often combined with congenital abnormalities. The authors give their own observation of WAGR syndrome concurrent with NB at a girl who was 1 year and 8 months old. The observation results are presented and phases of one-stage operation for both kidneys are described.

Key words: tumors in children, nephroblastoma, tumor genetics, WAGR syndrome, diagnosis of nephroblastoma, surgical treatment

Нефробластома (опухоль Вилмса) — часто встречающаяся и одна из наиболее изученных злокачественная опухоль детского возраста. Результаты лечения нефробластомы поистине впечатляют. Так при 1-й и 2-й стадиях заболевания выздоравливают практически все дети (98 и 95% соответственно).

Чаще всего заболевание регистрируется в возрасте от 2 до 5 лет. НБ существует в виде спорадических, семейных и ассоциированных с синдромами форм. Большинство пациентов с опухолью имеют нормальный кариотип, однако в ряде случаев есть связь с делецией 11p13, где расположен ассоциированный с опухолью ген WT-1. WT-1 —

ген опухолевой супрессии, его продукт — регулятор фактора транскрипции, связывающегося с ДНК. Белок WT-1 экспрессируют почки и половые железы плода. Трансгенные мыши с отсутствием обеих копий локуса WT-1 имеют агенезию почек. При НБ обнаружены и другие аномалии: мутация гена WT-2, расположенного в коротком плече хромосомы 11 дистальнее локуса гена WT-1, потеря гетерозиготности длинного плеча хромосомы 16. Часто сочетание НБ с врожденными пороками развития.

В 1978 г. группа исследователей нашла интерстициальную делецию короткого плеча хромосомы 11 у детей с врожденной анаридией и НБ в сочета-

нии с пороками развития мочеполовой системы и умственной отсталостью [1]. Описанный синдром получил название WAGR от первых букв английских слов;

- Wilms tumor (нефробластома);
- Aniridia (аниридия);
- Genitourinary anomalies (пороки развития мочеполовой системы);
- mental Retardation (умственная отсталость).

Синдром WAGR (OMIM: 194072) является достаточно редким заболеванием и встречается лишь в спорадических случаях с частотой 1:500 000 новорожденных [2]. У пациентов обычно нет семейной истории заболевания. Одинаково поражаются как мальчики, так и девочки.

Сочетание врожденной аниридии и НБ в составе синдрома WAGR обусловлено делециями разной протяженности хромосомного сегмента 11p13, захватывающими одновременно локусы аниридийного гена PAX6 и гена-супрессора опухолевого роста WT-1 (причина развития нефробластомы).

У 70% больных с врожденной аниридией, имеющих хромосомную делецию 11p13, развивается НБ. Опухоль может появиться в первые 2–3 года жизни. При синдроме WAGR НБ в 36% случаев является двусторонней.

Наряду с аниридией могут встречаться гипоплазия зрительного нерва, катаракта, подвывих хрусталика, глаукома, нистагм, птоз, амблиопия и косоглазие. Другие глазные аномалии включают микрофтальмию, аномалии переднего отдела глаза и дисплазию сетчатки глаза.

Аномалии развития мочеполовой системы у мальчиков могут включать гипоспадию, крипторхизм и гипоплазию мошонки. В то же время у девочек аномалии развития внешних половых органов встречаются редко, однако среди аномалий внутренних половых органов можно обнаружить тяжевидные гонады, пороки развития влагалища и матки. Некоторые дети могут иметь наружные половые органы промежуточного типа. Удвоение мочеточников и подковообразная почка встречаются как у мальчиков, так и у девочек. Оба пола имеют повышенный риск развития гонадобластомы.

Одними из частых симптомов синдрома WAGR являются задержка роста и умственная отсталость различной степени тяжести.

Учитывая редкость синдрома WAGR у детей, каждый новый случай представляет научный и практический интерес.

Девочка К., 1 г. 8 мес., поступила в онкологическое отделение НППЦ в начале января 2017 г. Ребенок от 5-й беременности, протекавшей с токсикозом в 1-м триместре, 4-х родов. Родилась на 36-й неделе весом 2 650,0 г, длиной 48 см. Больна с 2016 г., когда при плановом УЗИ-исследовании брюшной полости были выявлены новообразования в правой и левой почках. При обследовании по месту жительства (г. Кемерово) после произведенной пункционной биопсии была диагностирована НБ правой почки. По месту жительства в условиях стационара проведено 2 курса предоперационной химиотерапии по программе лечения НБ, после чего в январе 2017 г. ребенок был госпитализирован для лечения в Научно-практический центр специализированной медицинской помощи им. В. Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы (НППЦ).

Состояние при поступлении оценивалось как средней тяжести, субъективно чувствовала себя удовлетворительно. Со стороны органов и систем дыхания, кровообращения, пищеварения без особенностей. Проведено комплексное обследование ребенка. При компьютерной ангиографии в нижнем полюсе и центральной части ротированной снаружи правой почки определяется многоузловое новообразование с неровными контурами, прорастающее в лоханку, слабоинтенсивно и избирательно накапливающее контрастный препарат, размерами 60×27×33 мм. Лоханка правой почки расширена. Правая почка смещена вниз. Нижний полюс почки находится на уровне гребня подвздошной кости. Почка ротирована на 180°. В нижнем полюсе левой почки, субкапсулярно, определяется гиподенсное образование с неровным контуром, размерами 7,5 мм в диаметре, не накапливающее контрастный препарат. Выделительная функция обеих почек сохранена.

Заключение: новообразование правой почки (нефробластома?) с прорастанием в лоханку. Киста левой почки (рис. 1 а, б, в).

Нефросцинтиграфия ^{99m}Tc -Технемаг от 12.01.2017 г.: 1) на момент исследования определяются выраженные скинтиграфические признаки снижения фильтрационно-выделительной функции правой почки; 2) определяется некоторое снижение фильтрационно-выделительной функции левой почки; 3) разделительная функция почек: (%) L/R = 82/18.

Ребенок консультирован офтальмологом. Выявлена аниридия, косоглазие сходящееся, постоянное, альтернирующее, нистагм.

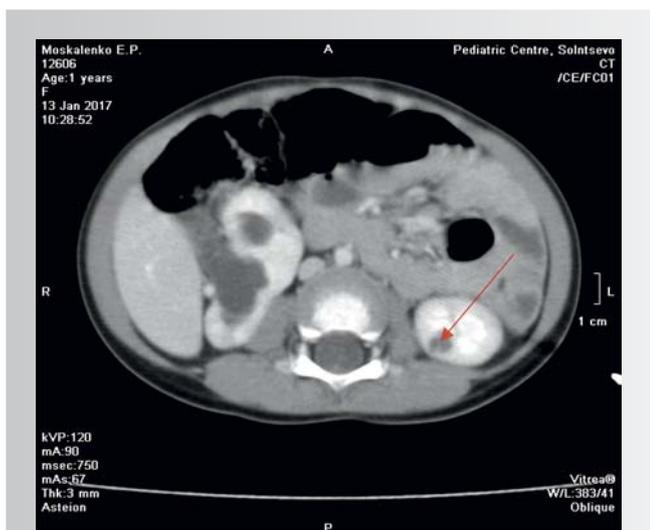


Рис. 1а. Компьютерная ангиография. Отчетливо определяется опухоль правой почки, занимающая средний и нижний отделы, прорастающая лоханку органа. Контур опухоли неровный, довольно четкий. В области паренхимы нижнего полюса имеется кистозная опухоль до 1 см в диаметре

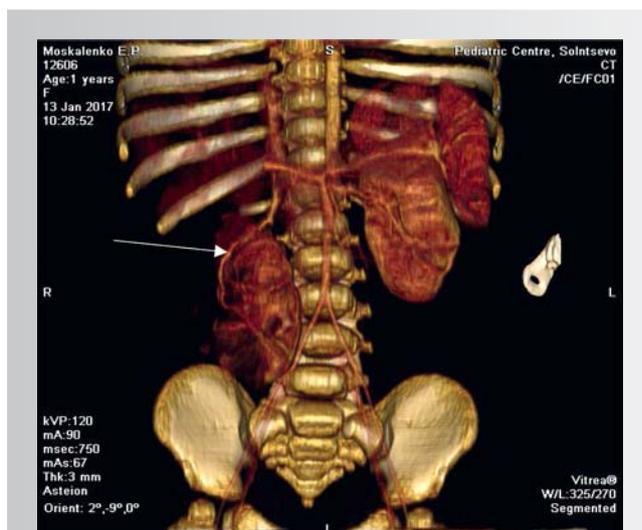


Рис. 1в. На компьютерной ангиограмме (3D-реконструкция) определяется нижний полюс правой почки на уровне гребня подвздошной кости. Почки ротирована на 180°. Правая почечная вена впадает в нижнюю полую вену, огибая верхний полюс почки по передней поверхности



Рис. 1б. Компьютерная ангиография. Реконструкция. Опухоль правой почки занимает все отделы почки от верхнего до нижнего полюсов. В нижнем полюсе левой почки кистозное новообразование

При ревизии органов брюшной полости патологии не выявлено. Левая почка смещена вниз, развернута на 180°. Отмечается неполное удвоение почки: выявляются две сосудистые ножки, один общий мочеточник. Опухоль имеет узловатое строение, занимает практически все отделы почки от верхнего до нижнего полюсов, средний и нижний отделы полностью замещены новообразованием, имеющим достаточно плотную капсулу. Мочеточник в области ворот почки резко расширен за счет опухоли, выходящей из лоханки и распространяющейся по мочеточнику, занимая его верхнюю треть (рис. 2).

После выделения и перевязки сосудов ворот почки и мочеточника в области его впадения в мочевой пузырь произведена нефроуретерэктомия (рис. 3).

При ревизии левой почки обнаружено кистозное новообразование в области нижнего полюса размерами до 0,8 см. Произведена резекция почки с кистозной опухолью в пределах видимых здоровых тканей. Операция выполнена с использованием модульной станции ERBE VIO 300D (компания ERBE elektromedizin, GmbH), Германия): применялась вододоструйная диссекция, электро- и аргоноплазменная хирургия. Осложнений во время и после хирургического вмешательства не было.

Гистологическое заключение: в правой почке — нефробластома; в левой почке — канальцевая киста.

Консультация генетика: особенности фенотипа и характерные пороки развития глаз и почек соответствуют **WAGR-синдрому**.

24.01.2017 г. произведено хирургическое вмешательство в объеме: лапаротомия, одномоментная 1) нефрэктомия справа и 2) резекция сегмента нижнего полюса левой почки (бригада врачей: проф. Шароев Т. А., асс. Рохоев М. А., Савлаев К. Ф.; анестезиолог Илларионов Ю. В.).



Рис. 2. Этап операции. Правая почка выделена из окружающих тканей. Мочеточник взят на держалку. Резкое расширение мочеточника связано с опухолью, распространяющейся из лоханки по мочеточнику на протяжении его верхней трети

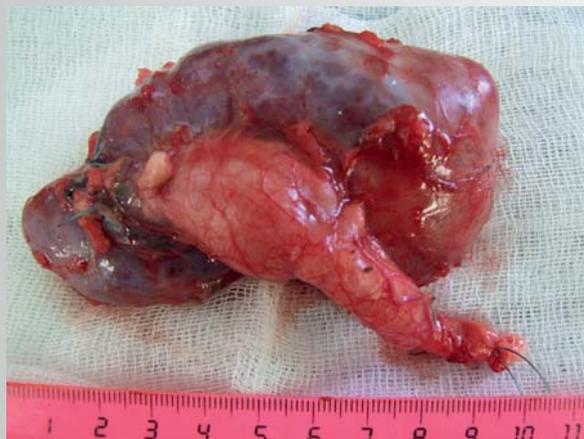


Рис. 3. Макропрепарат удаленной правой почки. Отчетливо визуализируется опухолевый тромб внутри мочеточника

Течение послеоперационного периода без особенностей. Девочка выписана из отделения в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжения химиотерапии согласно протоколу лечения НБ по месту жительства.

Таким образом:

- своевременное выявление НБ имеет решающее значение в успешном лечении пациентов;
- больные с врожденной аниридией нуждаются в динамическом наблюдении и определении генетической причины возникновения забо-

левания с целью ранней дифференциальной диагностики с синдромом WAGR и оценки риска развития НБ;

- лечение больных НБ должно проводиться в многопрофильных детских медицинских учреждениях, имеющих в своем составе специалистов детских онкологов, хирургов, генетиков, офтальмологов, неврологов, лучевых диагностов, способных произвести необходимое комплексное обследование ребенка и назначить адекватное лечение.

Литература

1. Riccardi V. M. et al. Chromosomal imbalance in the aniridia — Wilms' tumor association: 11p interstitial deletion. Pediatrics 61:604, 1978.
2. Марахонов А. В., Васильева Т. А., Хлебникова О. В. и др. Микроделеции локуса гена WT-1 резко повышают риск развития опухоли Вильмса у пациентов с врожденной аниридией // Успехи молекулярной онкологии. Материалы II всероссийской конференции, 2016 — 4, том 3, с. 122–123.

Авторы

ШАРОЕВ
Тимур Ахмедович

Д.м.н., профессор, руководитель научного отдела ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения г. Москвы, 119620, ул. Авиаторов, 38. E-mail: timuronco@mail.ru

<i>МЕЩЕРЯКОВА Татьяна Ивановна</i>	Кк.м.н., врач-генетик, заведующая генетической лабораторией, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения г. Москвы, 119620, ул. Авиаторов, 38. E-mail: ivanovna-76@mail.ru
<i>РОХОЕВ Магомед Ахмадулаевич</i>	Научный сотрудник группы онкологии, реабилитации и паллиативной помощи научного отдела ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения г. Москвы, 119620, ул. Авиаторов, 38
<i>РОМАНОВ Павел Анатольевич</i>	Врач-рентгенолог кабинета компьютерной томографии отделения лучевой диагностики ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения г. Москвы, 119620, ул. Авиаторов, 38