

С.С. Салиева, Б.М. Жумадуллаев, К.Э. Хаиров, С.Ш. Саргелов, М.А. Енсепаев,
А.Б. Ибраимова

Научный центр педиатрии и детской хирургии, Алматы, Республика Казахстан

Клинический случай гепатобластомы у пациентки с синдромом Беквита–Видемана

Синдром Беквита–Видемана характеризуется макросомией, омфалоцеле и макрогlossией; проявляется быстрым и гипертрофическим соматическим ростом, врожденными аномалиями и предрасположенностью ребенка к эмбриональным злокачественным перерождениям. Встречается с частотой 1:15 000 новорожденных. По литературным данным, у 1 из 10 детей с синдромом Беквита–Видемана развивается раковая опухоль. Высокий риск развития опасной патологии предполагает регулярное онкологическое обследование с целью раннего выявления опухолей.

Ключевые слова: гепатобластома, синдром Беквита–Видемана, дети.

26

Синдром Беквита–Видемана (синоним: синдром экзомфалии–макрогlossии–гигантизма) был описан американским патологом Беквитом (J.V. Beckwith) и немецким педиатром Видеманом (H.R. Wiedemann) с небольшой разницей во времени — в 1963 и 1964 г., соответственно. Синдром проявляется быстрым гипертрофическим соматическим ростом, врожденными аномалиями и предрасположенностью к эмбриональным злокачественным перерождениям, таким как опухоль Вильмса, гепатобластома или рабдомиосаркома.

Частота встречаемости — 1 случай на 15 000 новорожденных. В большинстве случаев синдром Беквита–Видемана возникает спорадически и имеет аутосомно-рецессивный тип наследования с неполной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью; встречается крайне редко. Предполагается, что данное заболевание может возникать вследствие перестроек, вовлекающих

регион короткого плеча хромосомы 11p15, изодисомию всего короткого плеча 11q и однородительскую дисомию этой хромосомы. Выявление макросомии, омфалоцеле и макрогlossии в сочетании с нормальным кариотипом позволяет диагностировать синдром Беквита–Видемана.

Макрогlossия часто отмечается с рождения: увеличенный в размерах язык не помещается во рту, за счет чего рот ребенка постоянно открыт, что затрудняет не только процесс сосания, но даже дыхание новорожденного; лицо напоминает такое у больного гипотиреозом. У более старших детей отмечают дизартрические расстройства.

Гипогликемия у новорожденного манифестирует уже на 1–3-и сут. Развивающиеся за счет этого коматозные состояния могут повлечь за собой смерть ребенка на первом году жизни или тяжелое органическое поражение мозга, сопровождающееся умственной отсталостью. Развитие гипогликемических состояний связано с гиперплазией

S.S. Saliyeva, B.M. Zhumadullayev, K.E. Khairov, S.Sh. Sargelov, M.A. Ensepbayev,
A.B. Ibraymova

Scientific Centre of Pediatrics and Children's Surgery, Almaty, Republic of Kazakhstan

Clinical Case of Hepatoblastoma in a Patient with Beckwith–Wiedemann Syndrome

Beckwith–Wiedemann Syndrome is a growth regulation disorder, which characterized tby combination of the omphalocele, macroglossia and macrosomia and occurs in 1 in 15 000 of births. The clinical picture of this syndrome can vary widly. The most common features are a large tongue, an abdominal wall defect, increased growth, increased risk of developing several types of cancerous and noncancerous tumors. According the literature tumors develop in about 10 percent of children with this condition. Risk of developing the tumours is high to justify regular cancer screening for early detection of tumors.

Key words: hepatoblastoma, Beckwith–Wiedemann Syndrome, children.

островковых клеток поджелудочной железы, приводящей к гиперинсулинемии. Гиперпродукция инсулина, обладающего анаболическим действием, развивается уже внутриутробно; с нею связывают как макроглоссию, макросомию, висцеромегалию, так и предрасположенность к развитию опухолей паренхиматозных органов. Симптомы гипергликемии самопроизвольно убывают в течение первых месяцев жизни больного.

Склонность к увеличению массы тела отмечается уже при рождении, она обычно превышает 4000 г, а длина — 52 см. Внутриутробная висцеромегалия, по-видимому, служит причиной образования различных грыж, в том числе пупочной (омфалоцеле) [1–6].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Приводим клинический случай гепатобластомы у пациентки в возрасте 9 мес с синдромом Беквита–Видемана.

Девочка Т., 18.06.2012 года рождения. Ребенок от 2-й беременности, 2-х родов на 38-й нед беременности путем кесарева сечения. Возраст матери на момент родов — 38 лет. Течение беременности: токсикоз в 1-м триместре, анемия. Вес ребенка при рождении 3690 г, рост 53 см. Закричала сразу, к груди приложена сразу. После родов — потеря сознания, связанная с гипогликемией. В связи с макроглоссией исключена трисомия 21-й хромосомы: кариотип нормальный, женский — 46, XX.

В возрасте 8 мес впервые обнаружено образование в правой половине живота:

- при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (УЗИ ОБП) — опухолевидное образование в правой доле печени размером 6,0 × 6,4 см;
- на магнитно-резонансной томографии (МРТ) брюшной полости с контрастным усилением — печень увеличена в размерах, деформирована за счет объемного образования в правой доле (V сегмент с распространением на сегмент IVA) с выраженным выбуханием за контур печени. Форма образования неправильная, контуры достаточно четкие, неровные, создается впечатление о наличии капсулы. Структура образования солидная неоднородная; при внутривенном контрастировании отмечается интенсивное неоднородное накопление контрастного вещества образованием, более выраженное по контуру (в капсуле), с признаками ускоренного выведения. Размеры образования до 12 × 9,2 × 8,0 см (вертикальный с учетом распространения в IVA сегмент; поперечный; переднезадний, соответственно). Внутрипеченочные сосуды умеренно расширены. VI сегмент деформирован, компрессирован. Правая почка оттеснена кзади и немного кверху, уплощена, граница с образованием печени прослеживается. Увеличенных лимфо-

узлов не определяется. Объем опухоли 883 см³.
Заключение. Новообразование правой доли печени. Гепатобластома (рис. 1).

МРТ головного мозга и компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки — без патологии.

Ребенок консультирован эндокринологом, генетиком. На основании клинических данных установлен диагноз «Синдром Беквита–Видемана. Макроглоссия, макросомия».

Первая госпитализация в отделение детской онкологии в возрасте 9 мес (май, 2013). Вес при поступлении 11,5 кг, рост 72 см. Локально: живот увеличен в объеме; в правой половине живота пальпируется образование плотной консистенции, пролабирующее переднюю брюшную стенку, размерами более 10 см; α -фетопротеин (АФП) 629 370,0 ед/мл (норма до 10 ед/мл); β -хорионический гонадотропин в норме (1,20 мМЕ/л).

Учитывая клинические данные, данные проведенных лабораторно-инструментальных обследований, установлен клинический диагноз «Гепатобластома правой доли печени». В связи с местной распространенностью процесса начата предоперационная химиотерапия по протоколу LTR-НВ 99. С 21.05.2013 по 19.08.2013 г. проведено 4 курса предоперационной химиотерапии по схеме: доксорубин по 30 мг/м² в 1-й, 2-й дни, цисплатин по 20 мг/м² в 3–7-й дни.

После проведенных блоков химиотерапии перед оперативным лечением уровень АФП снизился до 187 ед/мл. При УЗИ ОБП в сентябре 2013 г: в проекции IV сегмента печени визуализируются 2 образования округлой формы диаметром 36 и 28 мм, плотно прилегающих друг к другу, неоднородной структуры, с кистозным компонентом. Расширение воротной вены (скоростные показатели в норме). **Заключение.** Новообразование правой доли печени. Состояние после предоперационной химиотерапии. Частичная регрессия.

МРТ ОБП с контрастным усилением в динамике: в передненижнем сегменте правой доли печени определяется гиперинтенсивная дополнительная тень с четким неровным контуром, перифокальным отеком, размерами 5,6 × 3,2 × 3,6 см; V — 64,51 см³. Другие органы брюшной полости расположены обыч-

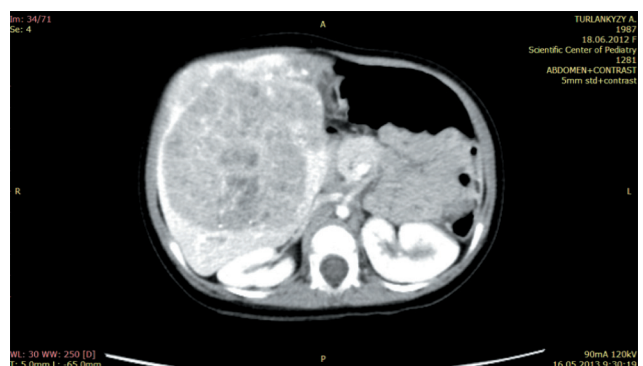


Рис. 1. Новообразование правой доли печени. Гепатобластома.

но, форма и размеры не изменены. Дополнительных теней не выявлено. **Заключение.** МРТ-картина новообразования (гепатобластома) правой доли печени. Состояние после предоперационной полихимиотерапии, положительная динамика (рис. 2).

УЗИ сосудов печени: в системе сосудов нижней полой вены, в проекции VI сегмента, скорость кровотока — 16,8 см/с. Артериальный кровоток снижен, систолический кровоток — 24,2 см/с, диастолический кровоток — 13,5 см/с, индекс резистентности — 0,44 (↓) (норма 0,60–0,70). В проекциях V сегмента печени определяется неоднородная структура размером 28 × 24 мм (структура гипоехогенная, отек?).

Учитывая частичную регрессию процесса (более 50%), 19.09.2013 г. очередным этапом проведена лапаротомия, атипичная резекция правой доли печени. В послеоперационном периоде в течение 4 сут девочка находилась в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии. В контрольном биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня трансаминаз выше 900 ед/л, гликемический профиль оставался стабильным — 3,7–5,0 ммоль/л. Проведена комбинированная антибактериальная, гемостатическая, анальгезирующая, инфузионно-парентеральная, гепатопротекторная, трансфузионная (альбумин, эритроцитарная масса) терапия.

Гистологическое заключение № 2098-2104/13 от 02.10.2013: гепатобластома с очагами некроза. Терапевтический патоморфоз 4-й степени.

Иммуногистохимическое исследование блок-препаратов в референс-лаборатории г. Киль (Германия) от 19.11.2013: опухолевые клетки резко экспрессируют белок глипикан 3 (glypikan 3), отмечается позитивность мембраны и иногда ядер на β-катенин (β-catenin). **Заключение.** Преимущественно фетальная форма гепатобластомы.

Контрольная КТ ОБП после операции от 26.09.2013: печень в размерах не увеличена. Контуры ровные, четкие. В послеоперационной зоне

имеются участки снижения плотности паренхимы, обусловленные ишемическими изменениями, с четкими контурами, не накапливающие контрастное вещество. Патологического накопления контрастного вещества не получено. По другим сегментам — структура печени гомогенная. Другие органы — без особенности. **Заключение.** КТ-картина состояния после хирургического лечения гепатобластомы правой доли печени. Данных за патологический процесс в ОБП не выявлено. АФП от 18.10.2013: 155,1 ед/мл.

В последующем проведен 1 курс послеоперационной химиотерапии по схеме: доксорубицин по 30 мг/м² в 1-й, 2-й дни; цисплатин по 20 мг/м² в 3–7-й дни.

Контрольное УЗИ печени: высота правой доли — 83,5 мм, высота левой доли — 35,4 мм. Контур ровный, углы не изменены, эхоструктура однородная, эхоплотность паренхимы средняя; в проекции V сегмента печени визуализируется зона повышенной эхогенности с ровными контурами диаметром 34,8 × 18,6 мм; в проекции VII сегмента визуализируется гиперэхогенная структура шириной 6,6 × 6,8 мм с эффектом реверберации. **Заключение.** Умеренная гепатоспленомегалия. Зона фиброза в проекции V сегмента, линейный фиброз VII сегмента (краевой). КТ органов грудной клетки с контрастным усилением (октябрь, 2013): данных за метастатическое поражение легких не выявлено.

При контрольном обследовании в ноябре 2013 г.: АФП — 31 ед/мл. УЗИ печени: высота правой доли — 84 мм, высота левой доли — 42 мм. Контур ровный, углы не изменены, эхоструктура однородная, эхоплотность паренхимы средняя; в проекции V сегмента печени визуализируется зона повышенной эхогенности с ровными контурами 31 × 24 мм. **Заключение.** Послеоперационная зона фиброза в проекции V сегмента печени.

Учитывая благоприятный гистологический вариант опухоли, достижение полной ремиссии по основному заболеванию, согласно протоколу с ноября

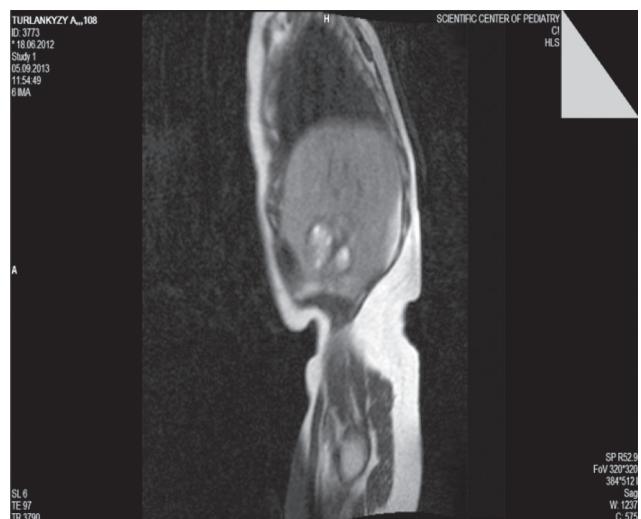
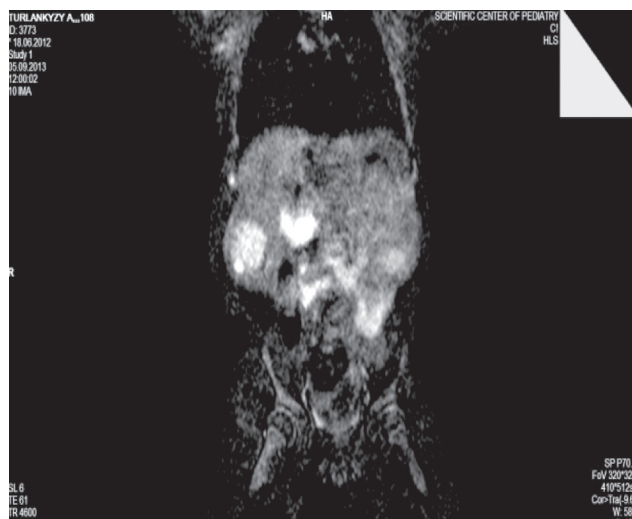


Рис. 2. Состояние после предоперационной химиотерапии гепатобластомы правой доли печени. Частичная регрессия.

2013 г. ребенок без признаков активности опухолевого процесса находится под динамическим наблюдением онколога по месту жительства.

Контрольное обследование проводилось в марте 2014 г. УЗИ и МРТ органов брюшной полости с контрастным усилением — без патологии. Уровень АФП в норме — 3 ед/мл.

ВЫВОДЫ

Учитывая, что при синдроме Беквита–Видемана имеется предрасположенность к эмб-

риональным злокачественным перерождениям, в том числе гепатобластоме, с целью раннего выявления и скрининга онкозаболеваний у детей с данным синдромом необходимы анализ крови на АФП и УЗ-обследование печени каждые 6–12 нед, так как от ранней диагностики зависят эффективность терапии и прогноз заболевания. Вышеуказанные обследования целесообразно проводить до 4-летнего возраста, так как риск развития гепатобластомы после 4 лет снижается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ланцковский Ф. Детская онкология и гематология. Изд-во: Лори. 2005. С. 622–629.
2. Herzog C.E., Andrassy R.J., Eftekhari F. Childhood cancers: hepatoblastoma. *Oncologist*. 2000; 5: 445–453.
3. Maibach R. et al. prognostic stratification for children with hepatoblastoma. The SIOPEI experience. *Eur J Cancer*. 2012; 48: 1543–1549.
4. DeBaun M.R., Tucker M.A. Risk of cancer during the first four years of life in children from The Beckwith–Wiedemann Syndrome Registry. *The Journal of pediatrics*. 1998; 132: 398–400.
5. Everman D.B., Shuman C., Dzolganovski B. Serum alpha-fetoprotein levels in Beckwith–Wiedemann syndrome. *Journal Pediatrics*. 2000; 137: 123–7.
6. Керимов П.А., Кошечкина Н.А., Лебедев В.И. и др. Первичные злокачественные опухоли печени у детей. Материалы IX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М. 2002. С. 204.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Жумадуллаев Бахрам Маликайдарович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкологии Научного центра педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

Адрес: 050040, Республика Казахстан, Алматы, проспект Аль-Фараби, д. 146, **тел.:** +7 (727) 269-73-12, **e-mail:** bahram1967@mail.ru

Салиева Сымбат Сарыбаевна, врач отделения онкологии Научного центра педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

Адрес: 050040, Республика Казахстан, Алматы, проспект Аль-Фараби, д. 146, **тел.:** +7 (707) 289-01-02, **e-mail:** symbatsalyeva@mail.ru

Хайров Константин Эдуардович, кандидат медицинских наук, заместитель директора по хирургии Научного центра педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

Адрес: 050040, Республика Казахстан, Алматы, проспект Аль-Фараби, д. 146, **тел.:** +7 (701) 718-23-17, **e-mail:** k.khairov_67@mail.ru

Саргелов Сундет Шакирович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевой диагностики Научного центра педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

Адрес: 050040, Республика Казахстан, Алматы, проспект Аль-Фараби, д. 146, **тел.:** +7 (701) 366-01-69, **e-mail:** sundetilla@mail.ru

Енсепаев Мурат Амангельдиевич, врач отделения лучевой диагностики Научного центра педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

Адрес: 050040, Республика Казахстан, Алматы, проспект Аль-Фараби, д. 146, **тел.:** +7 (701) 718-84-69, **e-mail:** murat.ae@mail.ru

Ибраимова Акерке Балгынбаевна, заведующая отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Научного центра педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

Адрес: 050040, Республика Казахстан, Алматы, проспект Аль-Фараби, д. 146, **тел.:** +7 (702) 260-27-76, **e-mail:** akerke.ok@mail.ru