Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации   
  
Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т.Е.

Проверил: к.м.н. Кадричева Т.Г.

Реферат

На тему: «Паранеопластические синдромы при нейробластоме»

Выполнила: врач-ординатор

1 года обучения

специальности педиатрия

Алексеева Ю.В.

г. Красноярск, 2022 год

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

ВИП – вазоактивный интестинальный пептид

ЗНО – злокачественные новообразования

МЙБГ – метайодбензилгуанидин

НБ – нейробластома

ОМС – опсоклонус-миоклонус синдром

ПНС – паранеопластический синдром

ПХТ – полихимиотерапия

СД – секреторная диарея

Оглавление

Список сокращений……………………………………………………………….3

Введение…………………………………………………………………………...4

Определение понятия паранеопластический синдром……………..…………..5

Синдром опсоклонус-миоклонус при нейробластоме………………………….6

Диагностический алгоритм при синдроме опсоклонус-миоклонус………….10

Секреторная диарея как паранеопластический синдром……………………...11

Артериальная гипертензия как паранеопластический синдром ……………..12

Заключение…………………………………………………………………….....14

Список литературы………………………………………………………………15

Введение

Нейробластома (НБ) – эмбриональная опухоль симпатической нервной системы, состоящая из недифференцированных нейроэктодермальных клетокпервоначально происходящих из нервного гребешка, и являющаяся наиболее частой экстракраниальной солидной опухолью детского возраста,  
составляя 8–10 % всех злокачественных новообразований (ЗНО) в возрасте 0–14 лет [3]. Это наиболее частая солидная опухоль у детей раннего возраста, пик заболеваемости приходится на 18 мес. и 90% случаев диагностируется в возрасте до 10 лет [2].

Актуальность темы нельзя преуменьшить, т.к. клинические проявления при НБ гетерогенные и зависят от локализации первичной опухоли и метастазов. Однако, ряд симптомов может быть не связан непосредственно с анатомической локализацией опухоли и обусловлен продукцией опухолью активных веществ, что объединяется термином «паранеопластические синдромы» (ПНС) [3]. ПНС, в свою очередь, могут как ускорить, так и затормозить процесс диагностики, в связи с чем, углубленное изучение данной темы является необходимым для врачей всех специальностей.

НБ является самым частым видом ЗНО у детей первого года жизни, составляя до 28,6–35 % всех случаев заболевания в этой возрастной группе, и, одновременно с этим, опухолью, которая по сравнению с другими видами ЗНО наиболее часто сопровождается развитием паранеопластических синдромов.  
НБ рассматривается как высоко иммуногенная опухоль, при которой описано развитие иммуноопосредованных паранеопластических синдромов [2].

Определение понятия паранеопластический синдром

Под паранеопластическим синдромом следует понимать клинические проявления отдаленного эффекта опухолевого процесса, что в свою очередь является результатом химических, биологических, иммунологических и гормональных повреждений опухолью [1].

Паранеопластический синдром входит в группу определенных синдромов, детерминированных особенностью воздействия опухолевых клеток на различные органы и системы организма, включая иммунитет и метаболические про-цессы. Развивающиеся патологические процессы проявляются разнообразны-ми симптомами, не связанными с самой злокачественной опухолью, в месте ее локализации и очагах метастазирования [1].

Паранеопластические синдромы при НБ включают следующие состояния: секреторная диарея (первичная и вторичная), синдром опсоклонус-миоклонус (ОМС), запоры, артериальная гипертензия и другие [2].

Синдром опсоклонус-миоклонус при нейробластоме

Опсоклонус-миоклонус синдром (ОМС) в педиатрической практике относится к группе паранеопластических неврологических синдромов, ассоциированных с нейробластомой, и представляет собой аутоиммунное заболевание центральной нервной системы (ЦНС) с преимущественным поражением мозжечка и его связей. Дебют заболевания чаще всего приходится на возраст от 6 месяцев до 4 лет, однако схожие клинические симптомы также наблюдаются и в других возрастных группах. Данное заболевание известно под разными названиями - синдром «танцующих глаз» из-за «танцующего» и «прыгающего» характера движения глазных яблок, «острая мозжечковая энцефалопатия», «офтальмо-мозжечково-миоклонический синдром», а также синдром Кинсбурна в честь первого описания данного синдрома доктором М. Кинсбурном в 1962 году. По данным проспективного исследования в педиатрических неврологических центрах в Англии распространенность данного синдрома составляет 0,18 случаев на один миллион человек [5].

Нейробластома, ассоциированная с ОМС, имеет целый ряд характеристик, включая особенности локализации, размеры опухолевого образования, выраженность метаболической активности, определяющих трудности выявления опухоли [4].

Одним из наиболее частых паранеопластических синдромов при НБ является ОМС – опсоклонус  – миоклонус синдром. Частота ОМС при НБ достигает 2–4 %. ОМС, известный под синонимами «синдром танцующих глаз» и «энцефалопатия Кинсбурна», характеризуется тремя основными проявлениями: опсоклонус (совместные быстрые, нерегулярные и неравномерные по амплитуде движения глазных яблок, обычно в горизонтальной плоскости, наиболее выраженные в начале фиксации взгляда), миоклонус (подергивания неэпилептического характера, которые захватывают туловище, конечности и лицо) и атаксия. Эти симптомы часто ассоциированы с поведенческими нарушениями (например, раздражительностью, плаксивостью, вплоть до проявлений аутоагрессии и агрессии по отношению к родителям), нарушением сна и когнитивными расстройствами [2].

Наиболее часто ОМС встречается при локализованных стадиях НБ (табл. 1) [6].



Таблица 1. ОМС и НБ

В случаях ОМС, ассоциированного с НБ, в основе патогенеза заболевания лежит способность нейробластом синтезировать нейрональные белки, которые, являясь антигенами, оказываются сходными по своей структуре с клетками мозжечка. Также учеными было выдвинуто предположение о наличии генетической предрасположенности к развитию ОМС [5].

У пациентов с ОМС выделить опсоклонус-атаксию среди часто встречающихся других форм острой церебральной атаксии крайне затруднительно из-за отсутствия четких лабораторных критериев и схожести клинических данных, а также сложности нейровизуализации, которые бы позволили точно дифференцировать эти два состояния. Таким образом, точная постановка диагноза зачастую происходит через месяцы и даже годы после начала клинических проявлений [5]. Задержка в постановке диагноза на 2 и более месяца от начала клинических проявлений приводит впоследствии к развитию более тяжелых неврологических, нейрофизиологических и поведенческих осложнений, чем при его своевременной постановке. Если у пациентов с атаксией (при отсутствии опсоклонуса или наличии НБ) выставлен диагноз острой мозжечковой атаксии, то следует думать о возможности наличия ОМС в следующих случаях: при отсутствии своевременого улучшения состояния в ответ на лечение, а также при наличии волнообразного течения атаксии с последующей активацией иммунной системы за счет инфекции или иммунизации [5].

Интересным представляется тот факт, что НБ в сочетании с ОМС у детей ха­рактеризуется лучшим прогнозом, чем НБ без ОМС. В настоящее время ле­чение ОМС включает кортикостероиды и/или кортикотропины, внутривен­ный иммуноглобулин, а также иммуносупрессивные препараты (циклофос­фамид, ритуксимаб, метотрексат, азатиоприн). Незамедлительное начало  лечения и агрессивная терапия способны предотвратить некоторые тяже­лые неврологические и поведенческие осложнения ОМС [5].

Кортикотропины обладают несколько иным механизмом действия в отличие от кортикостероидов, а также оказывают дополнительное воздействие на нерв­ную систему. Однако, ни кортикотропин, ни кортикостероиды по отдельнос­ти не способны предотвратить рецидивы и долгосрочные неврологические последствия, что подчеркивает необходимость проведения комплексной те­рапии. В то же время одновременное введение высоких доз кортикотропинов и кортикостероидов вызывает множественные побочные эффекты в виде ги­пертензии, прибавки в весе, остеопении и нарушения сна. Поэтому в настоя­щее время используются различные схемы лечения, включающие высокие дозы орального преднизолона или пульс-терапию внутривенным дексаметазоном в сочетании с внутривенным иммуноглобулином. При отсутствии агрессивной терапии (высокими дозами) у большинства пациен­тов отмечаются рецидивы заболевания. При этом, провоцирующим фактором возникновения рецидивов могут быть респираторные инфекции. Это подтверждает тот факт, что проводимая терапия должна быть длитель­ной [5].

Суммируя вышесказанное, большинство пациентов с ОМС имеют серьезные неврологические проблемы в будущем, несмотря на проводимые современ­ные схемы терапии. Все они нуждаются в реабилитационных мероприятиях и специализированном обучении в дальнейшем.

Диагностический алгоритм при синдроме опсоклонус-миоклонус, направленный на выявление нейрогенной опухоли

Шаг 1:  
УЗИ шеи, органов брюшной полости, малого таза (при невозможности выполнения компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии на первом этапе):  
• рентгенография органов грудной клетки (прямая и правая боковая проекция)  
• определение в сыворотке крови уровня онкомаркеров (нейронспецифической енолазы, ферритина), лактатдегидрогеназы  
• определение метаболитов катехоламинов мочи (гомованилиновой и ванилилминдальной кислоты)

Шаг 2:  
• КТ/МРТ (МРТ позвоночного столба при паравертебральном расположении опухоли) с внутривенным контрастированием шеи, органов грудной, брюшной полости и малого таза

Шаг 3:  
Пересмотр результатов визуализационных исследований в центрах, специализирующихся на лечении пациентов с ОМС, и/или онкологических  
центрах

Шаг 4:  
При выявлении образования, подозрительного на НБ — проведение сцинтиграфии с метайодбензилгуанидином (МЙБГ)  
При отсутствии изменений по данным КТ/МРТ — контрольное обследование на протяжении 2 лет (каждые 6 мес.).

Секреторная диарея как паранеопластический синдром при НБ

Секреторная диарея (СД) при НБ является частым паранеопластическим син­дромом. В зависимости от сроков развития СД по отношению к диагнозу НБ выделяют первичную и вторичную гиперсекрецию вазоактивного интести­нального пептида (ВИП). Под первичной СД понимают диарею, предшествующую постановке диагноза НБ, под вторичной – развитие СД у ребенка с установленным диагнозом НБ на этапе проведения ПХТ [3].

СД при НБ связана с выделением большого количества нейропептидного гормона из семейства секретина – ВИП, обладающего выраженным расслаб­ляющим действием на гладкие мышцы кровеносных сосудов, сфинктеры. Кроме того, ВИП увеличивает количество выделяемых панкреатических ферментов, тормозит секрецию соляной кислоты обкладочными клетками желудка, усиливает кишечную секрецию и секрецию бикарбонатов поджелу­дочной железой, вызывает СД, характеризующуюся водянистым, многократ­ным, большого объема (800–1000 мл и более) стулом, обезвоживанием, гипо­калиемией и ахлоргидрией [3].

Диагностировать НБ в дебюте заболевания с диареей в качестве основного симптома достаточно трудно, что обусловлено как большим числом причин, приводящих к диарейному синдрому в детском возрасте, так и относитель­ной редкостью данного феномена у пациентов с нейрогенными опухолями  
(частота встречаемости составляет около 1 %) [3].

Симптоматическая терапия и применение соматостатина не оказывают вы­раженного терапевтического эффекта. Основным методом лечения СД при НБ является хирургическое вмешательство в объ­еме ра­дикаль­но­го уда­ления опу­холи [3].

Артериальная гипертензия как паранеопластический синдром при НБ

Метаболические изменения, развивающиеся в результате роста опухоли, ве­дут к появлению ряда общих симптомов. Так, в результате повышения уровня катехоламинов у детей могут возникать приступы потливости и блед­ности кожных покровов, сопровождающиеся артериальной гипертензией. Эти симптомы могут проявляться независимо от локализации нейробластомы, и их интенсивность снижается при успешном лечении больного [7].

Большинство нейробластом производят катехоламины и могут быть диагностированы при повышенном содержании в моче продуктов распада катехоламинов, таких как ванилилминдальная, гомованилиновая кислоты. Нейробластомы обычно не вызывают тяжелую гипертензию, потому что эти опухоли обычно не выделяют адреналин.

В 1959 г. впервые было показано, что у детей с ганглионевромой повышается уровень содержания ванилилминдальной кислоты. В настоящее время известно, что клетки нейробластомы секретируют в большом количестве катехоламины в дополнение к метаболитам. Помимо повышения абсолют-  
ных величин содержания в моче катехоламинов, наблюдается преимущественное увеличение экскреции «незрелых» фракций – дофамина и ДОФА. Соответственно, значительно возрастает экскреция метаболитов катехоламиновой, ванилилминдальной и гомованилиновой кислот.  
Хорошее понимание синтеза и метаболизма катехоламинов имеет большое значение для клинических целей как при установлении диагноза, так и в ходе лечения больного и дальнейшего наблюдения за ним. В последние 20 лет определение уровня в моче ванилилминдальной и гомованилиновой кислот стало рутинным методом для указанных целей. Однако некоторые вопросы, касающиеся значимости этого теста, еще продолжают обсуждаться.  
Спорным остается вопрос о прогностическом значении уровней ванилилминдальной и гомованилиновой кислот у детей с нейробластомой. В ранних сообщениях указывалось, что высокий их уровень обязательно  
ассоциируется с плохим прогнозом, в то время как в более поздних работах не было найдено значимой связи с ним [7].

Уровни ванилилминдальной кислоты и гомованилиновой кислоты в моче обычно оценивают при диагностике нейробластомы, и они повышены у 90–95% пациентов. Однако исходные уровни норметанефрина не всегда оцениваются в стандартных протоколах, несмотря на то, что он выделяется нейробластомой и связан с артериальной гипертензией [8].

Выявление повышенного уровня норметанефринов может служить ориентиром для лечения артериальной гипертензии, а скрининг мочи может быть оправдан, если артериальная гипертензия выявляется при постановке диагноза. В случаях с повышенным содержанием норметанефринов в моче предпочтительной антигипертензивной тактикой может быть альфа/бета-блокада [8].

Заключение

Клиническая картина нейробластомы весьма разнообразна, в связи с чем диагностировать опухоль на ранних стадиях крайне сложно. Чаще всего на первый план выходят неспецифические проявления, которые характерны для различных часто встречающихся заболеваний. Однако, важно помнить о частоте возникновения паранеопластических синдромов при данной опухоли, чтобы суметь заподозрить нейробластому еще на амбулаторном этапе. Это в свою очередь приведет к своевременной диагностике опухоли, с последующим адекватным лечением, что позволить повысить процент благоприятных исходов с выздоровлением.  
Важным в диагностическом поиске является тот факт, что ПНС может формироваться вместе с развитием опухоли и, что более значимо, задолго до ее клинического дебюта. После проведения необходимого объема лечения злокачественной опухоли паранеопластический синдром может купироваться и вновь появиться при возможных рецидивах опухоли.

Список литературы

1. Паранеопластический синдром — прогностическая значимость.   
   [В. Ю. Павлова](https://www.lvrach.ru/author/11578660), [С. В. Соколов](https://www.lvrach.ru/author/11578661), [А. В. Гайдай](https://www.lvrach.ru/author/11578662). 2020-04-13
2. Клинические рекомендации «Нейробластома», 2020г
3. Сагоян Г.Б., Шингарова М.Ш., Шаманская Т.В., Ахаладзе Д.Г., Меркулов Н.Н., Моисеенко Р.А., Ускова Н.Г., Рощин В.Ю., Терновая Е.С., Новиков А.Н., Фисюн И.В., Качанов Д.Ю., Варфоломеева С.Р. Секреторная диарея как паранеопластический синдром при нейробластоме. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018;5(4):105–112.
4. Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Ильина Е.С., Терещенко Г.В., Ликарь Ю.Н., Андреев Е.С., Малевич О.Б., Хомякова С.П., Щербаков А.П., Рощин В.Ю., Коновалов Д.М., Ольшанская Ю.В., Казакова А.Н., Островская М.А., Варфоломеева С.Р. Особенности нейрогенных опухолей у пациентов с синдромом опсоклонус-миоклонус. Онкопедиатрия. 2016; 3(3): 228–239.
5. Поляков О.А. Диссертация на тему "Нарушение функции движения и медицинская реабилитация у детей с синдромом опсоклонус-миоклонус". 2017
6. Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Малевич О.Б., Варфоломеева С.Р. Синдром опсоклонус-миоклонус и нейробластома (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2016;(1):62-69
7. Пыков М.И., Кошечкина Н.А., Тарачков А.В. Врожденные нейробластомы надпочечника. Педиатрия. Consilium Medicum. 2019;  
   1: 14–20.
8. [Matthew Harding](https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorRaw=Harding%2C+Matthew), [Rebecca J. Deyell](https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorRaw=Deyell%2C+Rebecca+J), [Tom Blydt-Hansen](https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorRaw=Blydt-Hansen%2C+Tom). Catecholamines in neuroblastoma: Driver of hypertension, or solely a marker of disease? 2021