Сачилович Д.С., Пугачева Ж.Н., Ярец Ю.И., Ромашевская И.П., Лукьяненко Е.П., Демиденко А.Н.
Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии
человека, Гомель, Беларусь

Sachilovich D., Pugacheva J., Yarets Y., Romashevskaya I., Lukyanenko E., Dzemidzenko A.
Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology,
Gomel, Belarus

Острые лейкозы у детей первого года жизни: клинические случаи

Acute Leukemia in Children of the First Year of Life: Clinical Cases

Резюме

В работе представлены клинические случаи собственных наблюдений за пациентами первого года жизни с острыми лейкозами. Проанализированы гематологические и иммунофенотипические, молекулярно-генетические характеристики пациентов с острыми лимфобластными лейкозами в данной возрастной группе.

Ключевые слова: острые лейкозы, дети первого года жизни, проточная цитофлуориметрия, протокол MLL-Baby 2006.

Abstract

The paper presents clinical cases of our own observations of patients in the first year of life with acute leukemia. Hematological and immunophenotypic, molecular-genetic characteristics of patients with acute lymphoblastic and acute myeloid leukemias in this age group were analyzed.

Keywords: acute leukemia, children of the first year of life, flow cytometry, MLL-Baby 2006 protocol.

■ ВВЕДЕНИЕ

Острые лейкозы (ОЛ) занимают первое место (около 30%) по частоте встречаемости среди всех злокачественных опухолей у детей в возрасте от 0 до 14 лет, при заболеваемости 2–5 случаев на 100 тыс. детей [1]. У детей до года ОЛ имеют особенности патофизиологии и прогноза, отличные от таковых у детей более позднего возраста, однако встречаются гораздо реже. Поэтому лейкозы первого года жизни рассматриваются отдельно. ОЛ у детей раннего возраста встречаются относительно редко и составляют около 3–5% в структуре общей заболеваемости детей и подростков [2]. В этой группе пациентов выделяются перинатальные (клинические симптомы проявляются с рождения) и неонатальные (лейкоз развивается в течение первого месяца жизни) лейкозы. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) у детей первого месяца жизни встречается значительно чаще, чем острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) [3].

Этиология ОЛ у детей до 1 года остается неясной. При этом не вызывает сомнения, что их возникновение, как правило, происходит *in utero*. Для детей первого года жизни характерно более агрессивное течение ОЛ, с высокой частотой встречаемости инициального гиперлейкоцитоза, гепатоспленомегалией, вовлечением ЦНС, инфильтрацией кожи и других экстрамедуллярных очагов [4].

ОМЛ первого года жизни имеет ряд особенностей, среди которых отмечается относительно высокий инициальный лейкоцитоз (более $100 \times 10^9/\text{л}$), гепатоспленомегалия, инициальный нейрорлейкоз, частые случаи хлоромы. Среди всех морфологических вариантов по франко-американо-британской (FAB) классификации у детей первого года жизни выявляются острый миеломонобластный (ОМЛ М4), острый монобластный (ОМЛ М5) и острый мегакариобластный лейкозы (ОМЛ М7). Примерно в половине случаев ОМЛ у детей первого года жизни выявляются перестройки 11q23/MLL [5]. ОМЛ у детей раннего возраста имеет ряд клинических и биологических особенностей, включающих: большую экстрамедуллярную массу опухоли, гиперлейкоцитоз, нередко инициальное поражение ЦНС, преобладание очень раннего В-линейного фенотипа (CD10-), коэкспрессию миелоидных маркеров (CD15, CD65, CD33, CD13 и др.), наличие характерной хромосомной перестройки 11q23/MLL. Течение заболевания крайне агрессивно, с высокой частотой развития очень ранних рецидивов. Чем младше ребенок, тем хуже прогноз [2].

■ КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Проанализированы результаты диагностики и лечения у 4 детей первого года жизни с ОЛ, которые находились в гематологическом отделении для детей ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» в период 2015–2020 гг. Лабораторные исследования выполнялись в клинко-диагностической лаборатории ГУ «РНПЦ РМиЭЧ». Согласно организации оказания медицинской помощи такой категории пациентов дети первого года жизни с ОЛ направляются из ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (ГУ «РНПЦ ДОГи») для верификации диагноза и определения дальнейшей тактики лечения.

Пациентка № 1. Дата рождения: 05.01.2015, девочка. Ребенок от 2-й беременности, протекающей с угрозой выкидыша. Роды 2-е срочные путем кесарева сечения. Острый лейкоз диагностирован 13.05.2015 в возрасте 4 месяцев. При поступлении состояние тяжелое стабильное. В области лобной кости справа синюшного цвета инфильтрат, печень и селезенка не пальпируются.

Результаты лабораторных исследований (ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»): общий анализ крови (от 13.05.2015) – лейкоциты $90,6 \times 10^9/\text{л}$; эритроциты $3,5 \times 10^{12}/\text{л}$; тромбоциты $781 \times 10^9/\text{л}$; гемоглобин 94 г/л; blasts – 69%.

Миелограмма (от 13.05.2015): blasts – 73%. Пунктат чрезвычайно клеточный. Бластные клетки преимущественно средних размеров, с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, структура ядерного хроматина нежно-сетчатая, нуклеолы непостоянны. Цитоплазма умеренно базофильна, у отдельных blasts с вакуолизацией.

Цитохимические исследования: МПО – 0,5%; липиды – 0,5%.

Учитывая возраст пациента (4 месяца), рекомендован перевод для дообследования и лечения в РНПЦ ДОГИ (г. Минск) 15.05.2015.

Результаты лабораторных исследований (ГУ «РНПЦ ДОГИ»): общий анализ крови (от 15.05.2015) – лейкоциты $77,7 \times 10^9/\text{л}$; эритроциты $3,5 \times 10^{12}/\text{л}$; тромбоциты $554 \times 10^9/\text{л}$; гемоглобин 102 г/л; бластоз – 78%.

Миелограмма (от 18.05.2015): бласты – 90%. Пунктат чрезвычайно клеточный. Бластные клетки морфологически L1 по ФАБ. Цитохимические исследования: МПО – отрицательно; липиды – отрицательно.

Результат иммунофенотипического анализа от 15.05.2015: ПРО-В ОЛЛ.

На основании результатов лабораторных исследований был выставлен диагноз: острый лимфобластный лейкоз, L1 по FAB-классификации, про-В иммунофенотип (В-I ОЛЛ), период разгара. ЦНС-статус III. Получала лечение по протоколу MLL-Baby 2006 с 15.05.2015. 26.06.2015 достигнута ремиссия 1. Для дальнейшего лечения пациентка переводится в ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» до 21.07.2015. Лечение окончено в ноябре 2017 г.

Ремиссия более 5 лет.

Пациент № 2. Дата рождения: 20.06.2014, мальчик. Ребенок от 2-й беременности, роды 2-е срочные. Острый лейкоз диагностирован 29.05.2015 в возрасте 11 месяцев. При поступлении состояние тяжелое по основному заболеванию. В околушной области с двух сторон пальпируются увеличенные л/у, слюнные железы. Печень +3 см, селезенка +2 см.

Результаты лабораторных исследований (ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»): общий анализ крови (от 29.05.2015) – лейкоциты $57,4 \times 10^9/\text{л}$; эритроциты $2,8 \times 10^{12}/\text{л}$; тромбоциты $46 \times 10^9/\text{л}$; гемоглобин 79 г/л; бластоз – 43%.

Миелограмма (от 01.06.2015): пунктат чрезвычайно клеточный. Бластные клетки крупных и средних размеров, с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, структура ядерного хроматина от нежно-сетчатой до петлистой, нуклеолы непостоянны. Цитоплазма умеренно базофильна, у отдельных бластов с вакуолизацией.

Цитохимические исследования: МПО – отрицательно. Липиды – отрицательно.

Результат иммунофенотипического анализа (от 29.05.2015): в исследованной пробе периферической крови определяются бластные клетки с антигенным профилем, более характерным для пре-пре-В-клетки (В-II ОЛЛ).

Учитывая возраст пациента (11 месяцев), рекомендован перевод в ГУ «РНПЦ ДОГИ» (г. Минск).

Результаты лабораторных исследований (ГУ «РНПЦ ДОГИ»): общий анализ крови (от 03.06.2015) – лейкоциты: $28,4 \times 10^9/\text{л}$; эритроциты $3,5 \times 10^{12}/\text{л}$; тромбоциты $171 \times 10^9/\text{л}$; гемоглобин 98 г/л; бластоз – 78%.

Миелограмма (от 04.06.2015): бластная гиперплазия костного мозга. Бластные клетки составляют 98,5%. МКЦ не обнаружены, морфологически соответствуют ОЛЛ L1 по ФАБ. Цитохимические исследования: МПО – отрицательно, липиды – отрицательно.

Результат иммунофенотипического анализа (от 04.06.2015): common В-ОЛЛ (В-II ОЛЛ).

Диагноз: острый лимфобластный лейкоз, L1 по FAB-классификации, common В-иммунофенотип, период разгара. ЦНС-статус I. Получал

лечение по протоколу MLL-Baby 2006 с 04.06.2015. С 10.06.2015 для продолжения терапии переводится в ГУ «РНПЦ РМиЭЧ». 10.07.2015 достигнута ремиссия 1. Лечение окончено в октябре 2017 г.

Ремиссия более 5 лет.

Пациент № 3. Дата рождения 18.11.2015, мальчик. Ребенок от 2-х срочных родов.

Острый лейкоз диагностирован 01.04.2016 в возрасте 4,5 месяца. При поступлении состояние тяжелое, обусловленное основным заболеванием, гиперлейкоцитозом. Печень +13 см, селезенка +10,5 см.

Результаты лабораторных исследований (ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»): общий анализ крови (от 01.04.2016) – лейкоциты $497 \times 10^9/\text{л}$; эритроциты $3,09 \times 10^{12}/\text{л}$; тромбоциты $28,5 \times 10^9/\text{л}$; гемоглобин 78,8 г/л; бластоз – 93%.

Результат иммунофенотипического анализа (от 01.04.2016): определяются трансформированные клетки с антигенным профилем, более характерным для пре-В-клетки (В-III ОЛЛ). Фенотип дан в регионе бластных клеток.

Результаты лабораторных исследований (ГУ «РНПЦ ДОГИ»): общий анализ крови (от 01.04.2016) – лейкоциты $318 \times 10^9/\text{л}$; эритроциты $2,81 \times 10^{12}/\text{л}$; тромбоциты $28 \times 10^9/\text{л}$; гемоглобин 84 г/л; бластоз – 95%.

Миелограмма (от 01.04.2016): бластная гиперплазия костного мозга (99%). Бласты морфологически относятся к L2 по ФАБ. Цитохимические исследования: МПО – отрицательно. Липиды – отрицательно. Гликоген – отрицательно.

Результат иммунофенотипического анализа (от 01.04.2016): бласты представлены пре-В-клетками, без коэкспрессий (В-III ОЛЛ).

Анализ спинномозговой жидкости (от 02.04.2016): белок 0,28 г/л, цитоз – $120 \times 10^6/\text{л}$. Микроскопия: бласты 100%, эритроциты – 3–6–9/1.

Диагноз от 01.04.2016: В-лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников (пре-В). MLL-AF9 положительный. Нейролейкоз. ЦНС-статус 2.

Получал лечение по протоколу MLL-Baby 2006 с 02.04.2016. Ремиссия 1 достигнута 12.05.2016. 12.10.2016 диагностирован очень ранний комбинированный костномозговой и нейрорецидив. Ремиссия 2 достигнута 01.11.2016. 15.03.2017 диагностирован очень ранний изолированный костномозговой рецидив 2, химиорезистентность. Пациент направлен 16.03.2017 в группу паллиативной помощи. Умер 08.04.2017.

Пациентка № 4. Дата рождения 11.08.2020, девочка. Ребенок от 6-й беременности (роды в 38 недель), 4-х родов. У матери в анамнезе две несостоявшиеся беременности: замершая беременность и м/о по медицинским показателям (хромосомная аномалия).

Острый лейкоз диагностирован 26.08.2020 на первом месяце жизни, в отделении новорожденных УЗ «Гомельская областная детская клиническая больница». Состояние тяжелое компенсированное, обусловленное основным заболеванием, гиперлейкоцитозом, врожденным пороком развития (атрезия ануса).

Результаты лабораторных исследований (ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»): результат иммунофенотипического анализа (от 27.08.2020) – в исследованной пробе периферической крови определяется около 80% бластных клеток с экспрессией маркеров, характерных для про-В-клетки с коэкспрессией CD15, NG2, что может соответствовать В-I ОЛЛ.

Результаты лабораторных исследований (ГУ «РНПЦ ДОГи»): общий анализ крови (от 28.08.2020) – лейкоциты $148 \times 10^9/\text{л}$; эритроциты $3,28 \times 10^{12}/\text{л}$; тромбоциты $25 \times 10^9/\text{л}$; гемоглобин 111 г/л; бластоз – 96%.

Миелограмма (от 31.08.2020): бластная гиперплазия костного мозга. Бласты представлены клетками средних размеров с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, базофильной цитоплазмой и нежной структурой ядерного хроматина.

Цитохимические исследования: МПО – отрицательно. Липиды – отрицательно. Гликоген – 15%, мелкогранулярный.

Результат иммунофенотипического анализа (от 27.08.2020): бласты представлены про-B-клетками с коэкспрессией CD15, NG2, что может соответствовать B-I ОЛЛ, с коэкспрессией CD15, NG2.

Диагноз от 31.08.2020: В-лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников (B-I ОЛЛ). MLL-AF4 положительный.

Пациентка получала лечение по протоколу MLL-Baby 2006 с 31.08.2020. После проведения индукции выставлена морфологическая ремиссия – бласты 1,5%. МОБ иммунофенотипически – менее 0,01%, молекулярным методом МОБ – положительна. 05.11.2020 пациентка была обсуждена на комиссии по трансплантации. 29.12.2020 диагностирован очень ранний рецидив (в общем анализе крови бластов 52%, в миелограмме – 97%). С учетом раннего костномозгового рецидива на фоне проведения полихимиотерапии, наличия сопутствующей патологии (ВГПР – атрезия прямой кишки, стома), химиорезистентности, проведение дальнейшего лечения признано нецелесообразным. Показан перевод ребенка в первую группу паллиативной медицинской помощи 28.01.2021. Учитывая отрицательную динамику состояния ребенка, развитие жизнеугрожающих осложнений для дальнейшего лечения переведена в ОАРИТ. 29.01.2021 констатирована смерть.

В представленном сообщении описаны 4 случая лейкоза раннего возраста. У всех пациентов на основании иммунофенотипа бластных клеток был выставлен диагноз В-ОЛЛ. Среди которых: два случая B-I ОЛЛ (CD10–), у одного из них выявлена коэкспрессия CD15 и NG2; один случай B-II ОЛЛ (CD10+); один случай B-III (CB10–). Все пациенты в разгаре заболевания находились в тяжелом состоянии. Наблюдалось тотальное замещение костного мозга бластными клетками в каждом описанном случае. У троих пациентов выявлена реаранжировка в области MLL. После курса индукционной терапии (36-й день) все пациенты вышли в ремиссию. У пациентов № 3 и № 4 случился ранний комбинированный рецидив. Ранние рецидивы на фоне химиотерапии, нарастание симптомов, развитие жизнеугрожающих осложнений привели к гибели обоих пациентов. У этих пациентов наблюдались изначально высокий лейкоцитоз за счет бластов (более $100 \times 10^9/\text{л}$) и выраженные гепато- и спленомегалия. Пациенты № 1 и № 2 с изначально меньшим объемом опухоли (лейкоциты менее $100 \times 10^9/\text{л}$, незначительное увеличение печени и селезенки) после проведенного лечения находятся в ремиссии более 5 лет.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические случаи ОЛ соответствуют описанным в литературе особенностям течения ОЛЛ первого года жизни: большая экстрамедуллярная масса опухоли, гиперлейкоцитоз, нередко инициальное поражение ЦНС, преобладание очень раннего В-линейного фенотипа (CD10–), коэкспрессия миелоидных маркеров (CD15, CD65, CD33, CD13 и др.), наличие характерной хромосомной перестройки 11q23/MLL. Течение заболевания крайне агрессивно, с высокой частотой развития очень ранних рецидивов и химиорезистентностью.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bulatov V., Cherezova I., Makarova T., Shammasov R. (2005) *Gematologija detskogo vozrasta* [Pediatric hematology]. Rostov na Donu: Feniks, pp. 113–170. (in Russian).
2. Fechina L. (2006) Novye podhody v lechenii ostryh lejkemij u detej rannego vozrasta kak al'ternativy intensivnoj programmnoj himioterapii v sochetanii s transplantacij gemopojeticheskikh stvolovyh kletok [New approaches in the treatment of acute leukemias in young children as an alternative to intensive programmed chemotherapy in combination with hematopoietic stem cell transplantation]. *Vestn. Ural'sk. med. nauki*, vol. 2, pp. 38–42.
3. Nechaev V., Chernenkov Yu., Mishina O., Fedorova Yu., Averyanov A. (2019) Vrozhdenyj megakarioblastnyj lejkoz: klinicheskij slucha [Congenital megakaryoblastic leukemia: A clinical case]. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*, vol. 15, no 1, pp. 34–40.
4. Paina O., Semenova E., Markova I., Zubarovskaya L., Afanasyev B. (2019) Sovremennye predstavlenija o terapii ostrogo lejkoza u detej do 1 goda [Modern views on the treatment of acute leukemia in children under 1 year]. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*, vol. 6, no 2, pp. 11–19.
5. Popov A., Tsaur G., Verzhbitskaya T., Strenova O., Shorikov E., Saveliev L., Fechina L. (2013) Immunofenotipicheskaja karakteristika ostrogo mieloidnogo lejkoza u detej pervogo goda zhizni [Immunophenotypic investigation of infant acute myeloid leukemia]. *Oncohematology*, vol. 8, no 1, pp. 33–39. doi: 10.17650/1818-8346-2013-8-1-33-39

Подана/Submitted: 12.10.2021

Принята/Accepted: 05.11.2021

Контакты/Contacts: artyut@mail.ru