

УДК 616-006.441:616.15

І.П. Цимбалюк—Волошин

## Екстранодулярна негоджкінська лімфома в практиці дитячого гематолога

Національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна  
Комунальний заклад Львівської обласної ради  
«Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):101-103;doi10.15574/PP.2015.61.101

Представлено рідкісний випадок онкогематологічної патології в дитячому віці — поєданого екстранодулярного ураження нирок і центральної нервової системи негоджкінською лімфомою з повним одужанням дитини після раннього рецидиву хвороби.

**Ключові слова:** екстранодулярна негоджкінська лімфома, діти.

### Вступ

Негоджкінські лімфоми (НГЛ) — це лімфопролиферативні захворювання, які виникають унаслідок клональної трансформації В- чи Т-клітин на певних етапах їх диференціації та характеризуються розмаїттям морфологічної структури, імуногістохімічних особливостей, відповіді на лікування, перебігу захворювання та різним прогнозом. Ця нозологія вирізняється строкатістю клінічних проявів, що залежить від локалізації та розповсюдженості пухлинного процесу. Зазвичай первинно уражуються лімфатичні вузли та органи з лімфоїдною тканиною: селезінка, мигдалики, кістковий мозок. Проте поза лімфатичними вузлами НГЛ можуть первинно уражати органи, в яких зазвичай немає лімфоїдної тканини. Ці випадки об'єднують у групу екстранодулярних лімфом, які, за даними різних авторів, становлять від 20 до 34% усіх НГЛ [1, 6, 7]. Найчастіше з позавузлових структур НГЛ локалізується в шлунку, тонкому кишечнику, шкірі, центральній нервовій системі (ЦНС), рідше — у кістках, легенях, молочній залозі, щитоподібній залозі, м'яких тканинах, геніталіях, орбіті, слинних залозах, додаткових пазухах носа, ще рідше — у плеврі, надниркових залозах, печінці, нирці, серці [1, 11]. За даними Піддубної та співавторів, у 15% хворих спостерігається ураження двох та більше позавузлових органів одночасно [3].

Екстранодулярна НГЛ може належати до різних гістологічних типів, мати різні молекулярні аномалії, проте більшість випадків має В-клітинне походження, тоді як частка Т-клітинних є незначною та становить 4–5% [3, 7, 9, 12].

Діагностика НГЛ обов'язково має включати гістологічне та імуногістохімічне дослідження пухлини, оскільки імуногістотип є визначальним для вибору програми хіміотерапії, максимально ефективною для цього підваріанту захворювання [1]. НГЛ дитячого віку характеризується високоагресивним перебігом зі швидкою генералізацією процесу, частим ураженням кісткового мозку та ЦНС [1]. Тому особливо ретельно слід проводити стадіювання лімфоми з метою виявлення усіх вогнищ ураження, а в подальшому — для моніторингу повноти ремісії, із обов'язковим залученням методів візуалізації, як комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія, позитронно-емісійна томографія [1, 8].

За літературними даними, чинник екстранодулярного ураження не погіршує прогноз при НГЛ [1, 6, 9]. Серед несприятливих прогностичних факторів при екстранодулярній НГЛ виділяють: підвищений рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ), велику пухлинну масу, наявність симптомів інтоксикації, дві та більше екстранодулярних зон ураження [6]; до прогностично сприятливих відносять ранні стадії захворювання, локалізацію екстранодулярного ураження

в шлунку чи кістці, відсутність симптомів інтоксикації та нормальний рівень ЛДГ [6].

Таким чином, рання адекватна діагностика та стадіювання НГЛ та своєчасно призначена програмна хіміотерапія (ХТ), зокрема протокольне лікування НГЛ німецької групи ВФМ, дають змогу досягти повного одужання 75 % дітей [1].

Хоча НГЛ є третьою за частотою пухлиною в дитячому віці після лейкемій та пухлин ЦНС [3], вона є доволі рідкісною, як і її первинна екстранодулярна локалізація. Враховуючи рідкість патології, представлено випадок поєданого ураження нирок та ЦНС у дівчинки-підлітка з екстранодулярною НГЛ.

### Клінічний випадок

Тринадцятирічна дівчинка госпіталізована до педіатричного стаціонару КЗЛОР ЗУСДМЦ зі скаргами на біль голови та поперекового відділу спини, періодичну фебрильну гарячку. З анамнезу відомо, що дитина хворіла впродовж останнього місяця, що передувало госпіталізації, коли з'явилися вищезазначені скарги. До лікаря не зверталась, жодного лікування не отримувала. При госпіталізації стан хворої оцінений як середньотяжкий. Дівчинка звичайної тілобудови, задовільної відживи (маса тіла — 57 кг, зріст — 173 см). Шкірні покриви чисті, периферійні лімфовузли не збільшені. Гемодинаміка та дихання задовільні. Пульс — 84 уд./хв., артеріальний тиск — 140/90 мм рт. ст. Печінка та селезінка не збільшені. Симптом Пастернацького слабопозитивний зліва. Діурез збережений, проявів дизурії та периферійних набряків не було. Менінгеальні знаки відсутні.

У гемограмі при госпіталізації: еритроцити (Ер) — 4,11 Т/л, гемоглобін (Гбн) — 125 г/л, лейкоцити (Л) — 6,8 Г/л, лейкоцитарна формула: еозинофіли (е) — 5%, паличкоядерні нейтрофіли (п) — 1%, сегментоядерні нейтрофіли (с) — 44%, лімфоцити (л) — 35%, моноцити (мон) — 15%, тромбоцити (Тр) — 485,0 Г/л, ШОЕ — 25 мм/год.; біохімічні показники: заг. білірубін — 7,7 мкмоль/л, АЛТ — 18,2 МО/л, АСТ — 23,0 МО/л, креатинін — 174,7 мкмоль/л, сечовина — 10,0 ммоль/л, загальний білок — 86,9 г/л, холестерин — 5,55 ммоль/л, сечова кислота — 318,0 мкмоль/л, фосфор — 1,9 мкмоль/л, К — 3,8 ммоль/л. ЦіК — 153 од (норма до 108 од.). У протейнограмі незначне підвищення фракцій  $\alpha_1$  і  $\alpha_2$  глобулінів. Загальний аналіз сечі в нормі, за винятком виявлених слідів білка та гіпостенурії (питома вага 1010). Аналіз сечі по Нечипоренку в нормі. В аналізі сечі по Зимницькому спостерігалась лише гіпоізостенурія з коливанням питомої ваги 1005–1009.

Сонографічно спостерігалися значно збільшені обидві нирки розмірами 148 мм на 72 мм за рахунок акустично

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

потовщеною з підвищеною ехогенністю неоднорідної паренхіми, в якій візуалізувались множинні субкапсулярні гіпоехогенні зони розмірами 10–15 мм, кортико-модулярна диференціація нирок різко порушена, порожниста система стиснута, капсула нирок ущільнена. Ці зміни можна розцінити як ознаки нефриту.

ЕКГ — у нормі. РеоЕГ: ознаки внутрішньочерепної гіпертензії.

Проведено диференційну діагностику між пієлонефритом (сеча при бактеріологічному дослідженні стерильна), вовчаковим ураженням нирок (фактор системного вовчака не виявлений). Не знайдено жодного вогнища інфекції. Проте в дитини періодично спостерігався фебрилітет, летючі артралгії в колінних та гомілково-стопних суглобах. Параклінічно в динаміці при практично нормальній урограмі та збереженому діурезі наростала азотемія (креатинін — 214,7 мкмоль/л), зниження клубочкової фільтрації — до 53,3 мл/хв та канальцевої реабсорбції — до 97,6%, утримувалася гіперфосфатемія, наростала диспротеїнемія (ШОЕ — 44 мм/год.,  $\alpha_2$  глобуліни — 17%), проте в нормувалися ЦКК (76 од.), комплемент С3 та С4 в нормі.

Антибактеріальна терапія амоксициліном і кларитроміцином була неефективною.

Через два тижні від початку госпіталізації з метою диференційної діагностики з гломерулонефритом виконано тонкоголкову біопсію нирки. Гістологічне та гістохімічне дослідження біоптату проведено в Університетській Клініці Патології в місті Левен (Бельгія). Висновок: негоджкінська лімфобластна лімфома з прекурсорів В-клітин з імунофенотипом CD45+, CD10+, CD19+, CD3, CD4-, CD5-, CD20-, CD99-, TdT- або гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) з прекурсорів В-клітин.

Після отримання результатів гістологічного дослідження біоптату нирки дитину переведено до відділення гематології, де проведено дообстеження з метою підтвердження діагнозу та виявлення усіх можливих регіонів ураження лімфомним процесом. Виконано кістковомозкову пункцію, мієлограма відповідала віковій нормі, що заперечило діагноз ГЛЛ.

КТ грудної клітки та голови — без особливостей.

У лікворі: білок — 0,132 г/л, реакція Панді — слабопозитивна, цироз — 5 клітин у мм<sup>3</sup>, морфологія клітин відповідала лімфобластам типу L1.

Таким чином, у дівчинки діагностовано екстранодулярну негоджкінську лімфобластну лімфому з прекурсорів В-клітин, IV стадія з ураженням нирок і ЦНС.

Одразу після завершення стадіювання лімфоми дитині розпочато ХТ згідно з протоколом I програми НГЛ ДГЛЛУ 2001 (модифікований протокол ВФМ для лікування негоджкінської лімфобластної лімфоми). Вже на десяту добу терапії преднізолоном та одного введення вінкристину та доксорубіцину в нормувалися показники сечовини та креатиніну, сонографічно зменшились у розмірах нирки до 116 мм на 60 мм, первинно описані субкапсулярні гіпоехогенні утвори в них зменшились у кількості та розмірах і втратили чіткість.

Сонографічна картина нирок (їх розміри та структура) повністю в нормувалися на 33-й день лікування згідно з протоколом I програми НГЛ ДГЛЛУ 2001. Ліквор

санувався від бластних клітин вже після першого інтратекального введення триплету цитостатиків (метотрексат, цитозар та преднізолон).

Хвора отримала ХТ згідно з протоколом I, М (доза метотрексату 1 г/м<sup>2</sup>) та II, а також опромінення ЦНС у терапевтичній дозі 18 Гр, після чого була розпочата підтримувальна ХТ 6-меркаптопурином і метотрексатом через рот.

Через 22 міс. після досягнення I повної ремісії на фоні підтримувальної ХТ у дитини діагностовано ранній ізольований кістковомозковий рецидив НГЛ, клінічними проявами якого були загальна слабкість, осалгії, помірний шкірний геморагічний синдром мікроциркуляторного типу (петехії та дрібні екхімози головно на нижніх кінцівках). Лімфопроліферативний синдром був відсутній. За допомогою методів візуалізації (УЗД та КТ) заперечено ураження пухлинним процесом органів грудної клітки та черева. УЗД нирок відповідало віковій нормі.

У гемограмі виявлено трипаросткову цитопенію: Ер — 3,10 Т/л, Гбн — 98 г/л, Л — 1,8 Г/л, лейкоцитарна формула: е — 3%, п — 1%, с — 12%, л — 76%, мон — 8%, Тр — 81,0 Г/л, ШОЕ — 32 мм/год.

Біохімічний аналіз крові та урограма — без особливостей.

У мієлограмі на час діагностики рецидиву виявлено 74% бластних клітин із морфологією L1, імунофенотип яких був ідентичний первинно досліджуваним бластам із біоптату нирок (CD45+, CD10+, CD19+, CD3-, CD4-, CD5-, CD20-, CD99-, TdT-). Ліквор у II гострому періоді був інтактний.

II повна ремісія досягнута лікуванням згідно з протоколом II програми НГЛ ДГЛЛУ 2001 (гілка лікування негоджкінської лімфобластної лімфоми). Оскільки родинного донора для трансплантації кісткового мозку в дівчинки не виявилось, то для консолідації ремісії було обрано підтримувальну ХТ для ГЛЛ з високої групи ризику згідно з модифікованою програмою Nowy York [5]. Дівчинці було проведено дванадцять 56-денних курсів ХТ, що включали преднізолон, вінкристин, циклофосфан, аспарагіназу, цитозар, адриаміцин, метотрексат, тіогуанін, триплет цитостатиків інтратекально.

Загальна тривалість терапії рецидиву НГЛ становила 35 місяців, друга ремісія у хворої триває 13,5 року.

На сьогоднішній день колишній пацієнтці виповнилось 28 років, вона народила здорову дівчинку через 9 років після завершення ХТ із приводу НГЛ.

**Висновки**

Екстранодулярна НГЛ є рідкісною патологією в дитячому віці, особливості клінічних проявів якої залежать від локалізації патологічного процесу.

Діагностика екстранодулярної НГЛ має включати гістологічне та імуногістохімічне дослідження пухлинного субстрату з обов'язковим залученням методів візуалізації для стадіювання захворювання та моніторингу повноти ремісії.

Запорукою ефективного лікування екстранодулярної НГЛ є рання діагностика, адекватне стадіювання та своєчасно розпочата програмна ХТ відповідно до імуногістохімічного типу лімфоми.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Детская онкология: рук-во для врачей / под ред. М.Б. Белогуровой. — Спец. лит. — Санкт-Петербург, 2002. — 351 с.
2. Неходжкінські лімфоми з екстранодальною локалізацією — диференціальна діагностика і лікування / О.І. Балашова, М.Ю. Басараб,

3. А.О. Джанджулія, І.В. Литвин // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». — 2011. — Вип. 3 (42).
3. Поддубная И.В. Клинико-морфологические особенности и факторы прогноза при первичных экстранодальных неходжкинских лим-

- фомах / И.В. Поддубная, Ю.Н. Балакирева // матер. VIII онкологического конгресса. — Москва, 2004.
4. Пунанов Ю.А. Сравнительная оценка неходжкинских лимфом и болезни Ходжкина у детей (клинические особенности, прогнозирование течения, лечебная тактика): автореф. ... дис. д.мед.н. / Ю.А. Пунанов. — Санкт-Петербург, 2004.
  5. Bialaczki u dzieci / pod red. prof. U.Radwanskiej. — Wroclaw, 1998. — 234 s.
  6. Extranodal non-Hodgkin's lymphomas--a retrospective review of clinico-pathologic features and outcomes in comparison with nodal non-Hodgkin's lymphomas / A. Lal, Y. Bhurgri, I. Vaziri [et al.] // Asian. Pac. J. Cancer. Prev. — 2008. — Jul.—Sep.; Vol. 9 (3). — P. 453—458.
  7. Multifocal Extranodal Non-Hodgkin Lymphoma: A Clinicopathologic Study of 37 Cases in Greece, a Hellenic Cooperative Oncology Group Study / Economopoulos, S. Papageorgiou, D. Rontogianni [et al.] // The Oncologist October. — 2005. — Vol. 10, № 9. — P. 734—738.
  8. Onkologia i hematologia dziecka / Red. nauk. A. Chybicka, K. Sawicz-Birkowska. — Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL. — 2008. — Т. 1—2.
  9. Primary Extranodal non Hodgkin lymphoma: f 5 year retrospective analysis / Somanath Padhi, Tara Roshni Paul, Sundaram Challa [et al.] // Asian. Pac. J. Cancer. Prev. — 2012. — Vol. 13. — P. 4889—4895.
  10. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in the Comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry / D. G. Krol, S. le Cessie, S. Snijder [et al.] // Ann. Oncol. — 2003. — Vol. 14 (1). — P. 131—139.
  11. Update on Epidemiology and Therapeutics for Non-Hodgkin's Lymphoma / J. M. Vose, Brian C.-H. Chiu, B. D. Cheson [et al.] // ASH Education Book. — 2002. — January 1, vol. 1. — P. 241—262.
  12. Zucca E. Extranodal lymphoma: a reappraisal / E. Zucca // Ann. Oncol. — 2008. — Vol. 19 (Suppl. 4), June. — P. 77—80.

### Экстранодулярная неходжкинская лимфома детского возраста

**И.П. Цимбалиук–Волошин**

Национальный медицинский университет имени Даниила Галицкого, г. Львов, Украина  
Коммунальное учреждение Львовского областного совета  
«Западноукраинский специализированный детский медицинский центр», г. Львов, Украина

**Резюме.** Представлен редкий случай онкогематологической патологии детского возраста — сочетанного экстранодулярного поражения почек и центральной нервной системы неходжкинской лимфомой с полным выздоровлением ребенка после раннего рецидива болезни.

**Ключевые слова:** экстранодулярная неходжкинская лимфома, дети.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):101-103;doi10.15574/PP.2015.61.101

### Extranodal non-Hodgkin's lymphoma of childhood

**I.P. Cymbaliuk–Voloshyn**

Danylo Halytskyi National Medical University, Lvov, Ukraine  
Communal Enterprise of Lviv regional council  
«Western Ukrainian Specialized Children's Medical Center», Lviv, Ukraine

**Summary.** We present a rare case of oncohematological disorder in childhood — non-Hodgkin's lymphoma with combined extranodular involvement of kidney and central nervous system (CNS), with complete patient recovery after early disease relapse.

**Key words:** extranodular non-Hodgkin's lymphoma, children.

### Сведения об авторах:

**Цимбалиук–Волошин Ирина Петровна** — отделение гематологии и интенсивной химиотерапии КУЛОС

«Западно-украинский специализированный детский медицинский центр». Адрес: г. Львов, ул. Днистерская, 27; тел. (032) 270 16 52.

Статья поступила в редакцию 1.03.2015 г.