

Случай врожденного лимфобластного лейкоза у новорожденного ребенка

Н.Х. Габитова¹, С.И. Жданова¹, И.Н. Черезова¹, Е.М. Немировская², Г.Р. Клетенкова²,
М.С. Черных¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

A case of congenital lymphoblastic leukemia in a newborn baby

N.H. Gabitova¹, S.I. Zhdanova¹, I.N. Cherezova¹, E.M. Nemirovskaya², G.R. Kletenkova²,
M.S. Chernykh¹

¹Kazan State Medical University Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia;

²Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of Tatarstan, Kazan, Russia

Врожденный лейкоз — редко встречающееся заболевание в периоде новорожденности. Данная патология имеет общие клинические симптомы с рядом других распространенных заболеваний неонатального периода, таких как сепсис, цитомегалия, врожденный гепатит, эритробластоз и др. В связи с этим описание каждого конкретного клинического наблюдения может представлять интерес для практикующих врачей. В представленном клиническом наблюдении рассмотрены специфические симптомы врожденного лимфобластного лейкоза у новорожденного ребенка, их стремительное развитие и агрессивный характер течения, что в результате привело к летальному исходу.

Ключевые слова: новорожденный ребенок, врожденный лейкоз, лейкемиды.

Для цитирования: Габитова Н.Х., Жданова С.И., Черезова И.Н., Немировская Е.М., Клетенкова Г.Р., Черных М.С. Случай врожденного лимфобластного лейкоза у новорожденного ребенка. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 204–208. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-204-208

Congenital leukemia is a rare disease in the neonatal period. This pathology has common clinical symptoms with a number of other common diseases of the neonatal period, such as sepsis, cytomegaly, congenital hepatitis, erythroblastosis, etc. In this regard, the description of each specific clinical observation may be of interest to practitioners. In the presented clinical case, the specific symptoms of congenital lymphoblastic leukemia in a newborn child, their rapid development and aggressive nature of the course, which resulted in death, were considered.

Key words: newborn child, congenital leukemia, leukemids

For citation: Gabitova N.H., Zhdanova S.I., Cherezova I.N., Nemirovskaya E.M., Kletenkova G.R., Chernykh M.S. A case of congenital lymphoblastic leukemia in a newborn baby. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(5):204–208 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-204-208

Острый лимфобластный лейкоз — наиболее частое онкологическое заболевание детского возраста. Данная патология характеризуется неконтролируемым ростом незрелых клеток-предшественников в костном мозге с последующей лейкоемизацией органов и тканей. Врожденный лимфобластный лейкоз

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Габитова Наиля Хусаиновна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8375-0565
e-mail: Borismk1@rambler.ru

Жданова Светлана Игоревна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0353-6372

Черезова Ирина Николаевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного университета, ORCID: 0000-0001-8961-0996

Черных Марина Сергеевна — ординатор кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2423-8406

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Немировская Екатерина Михайловна — врач отделения реанимации новорожденных Перинатального центра Республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-3399-5115

Клетенкова Гелнур Ривалевна — врач-эксперт клинико-экспертного отдела Перинатального центра Республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-0508-7689

420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 138

чрезвычайно редко регистрируется у новорожденных (4,3–8,6 случая на 1 млн новорожденных), составляя менее 1% всех случаев лейкемии у детей [1, 2]. Пик заболеваемости острым лейкозом приходится на возраст 2–4 года. Такая высокая частота в данной возрастной группе — следствие физиологической пролиферации лимфоидной ткани в процессе становления иммунитета [3, 4]. К характерным особенностям врожденного лейкоза относятся быстрое течение, клинически агрессивный характер и отсутствие спонтанной ремиссии, заставляющие предположить развитие заболевания еще в фетальном периоде.

В развитии острого лимфобластного лейкоза придается значение химерному гену *TEL/AML*, формирование которого происходит внутриутробно в результате спонтанных ошибок в процессе репликации ДНК. Транслокация реаранжированного гена *MLL*, локализующегося на хромосоме 11q 23, выявляется у 68–81% больных детей первого года жизни и ассоциируется с плохим исходом [5–7]. То, что патогенез острых лейкозов связан с генетическими поломками, подтверждается обнаружением различных хромосомных аберраций (транслокаций, делеций, инверсий и т.д.) практически у всех больных острым лей-

козом. Повышенная хромосомная нестабильность определяет высокую вероятность развития острого лейкоза при синдроме Дауна, Эллиса–ван Кревелда, Вискотта–Олдриджа, анемии Фанкони и др. [8].

Проявления врожденного лейкоза имеет сходство с рядом других заболеваний неонатального периода – врожденным гепатитом, цитомегалией, сепсисом, эритробластозом. При этих заболеваниях наблюдаются увеличение печени и селезенки – характерных признаков врожденного лейкоза. Для цитомегалии и сепсиса характерны лейкомоидные реакции, тромбоцитопения и кожно-геморрагический синдром, которые затрудняют диагностику врожденного лейкоза. В большинстве случаев острый лимфобластный лейкоз у младенцев сопровождается высоким уровнем лейкоцитов, гепатоспленомегалией при рождении и специфической кожной инфильтрацией (лейкемия кожи) в виде твердых синих или красных узелков по типу черничного маффина [8, 9]. При диагностике заболевание учитывают его раннее проявление (в первые дни или первый месяц после рождения), наличие пролиферации незрелых лейкоцитов и инфильтрации ими негемопоэтических тканей, а также отсутствие других состояний, имеющих сходство клинической картины с врожденным лейкозом.

Представляем клинический случай данной редкой патологии.

Мальчик М. родился от второй беременности, вторых оперативных родов у женщины с медикаментозно контролируемой бронхиальной астмой. Первая беременность в 2015 г. закончилась родами здорового ребенка. Данная беременность протекала с обострением хронического тонзиллита, ротавирусной инфекцией в I триместре, по поводу чего женщина получала антибактериальную терапию. II триместр осложнился высоким надрывом плодного пузыря с подтеканием околоплодных вод, женщина лечилась в стационаре, в III триместре была диагностирована уреоплазменная инфекция. Показаниями к оперативному родоразрешению на 36-й неделе гестации стали угрожающее состояние плода по данным кардиотокографии, а также антенатально диагностированные кардиомиегалия, преждевременное закрытие овального окна, мекониальный перитонит у плода.

Ребенок родился массой 2780 г, длиной 49 см, с окружностью головы 33 см, груди – 31 см. Оценка по шкале Апгар при рождении составила 3/6/7 баллов на 1, 5 и 10-й минутах соответственно. При рождении состояние оценивалось как очень тяжелое. Кожные покровы были бледными и отечными, с обильной петехиальной сыпью по всему телу. На лице, верхней половине грудной клетки, наружной поверхности бедер имелись множественные опухолевидные синюшно-багровые образования плотноэластической консистенции различной величины с четкими, ровными контурами, возвышающиеся над поверхностью кожи (рис. 1). Отеки носили распростра-

ненный, плотный характер. Обращали внимание стигмы дисэмбриогенеза: нависающий лоб, низко расположенные ушные раковины, «седловидный» нос, гипертелоризм, маленький рот. Голова брахицефальной формы, большой родничок 1×1 см, нормотоничен. Мышечный тонус был диффузно снижен, рефлексы новорожденного вызывались с быстрым угасанием. Отмечались респираторные нарушения с оценкой по шкале Сильверман 5–6 баллов, требовавшие респираторной поддержки – искусственная вентиляция легких (ИВЛ) 50% кислородом; в легких аускультативно дыхание было ослаблено, определялись крепитирующие и мелкопузырчатые влажные хрипы в нижнебоковых отделах грудной клетки. Тоны сердца были приглушены, ритмичные частотой 154 уд/мин. Живот был увеличен в объеме, плотный при пальпации, печень прощупывалась на 6 см от правого края реберной дуги, край ее был закругленным, плотным, поверхность гладкая. Селезенка пальпировалась на 3 см от левой реберной дуги, поверхность ее также была гладкой.

Через 20 мин после рождения у ребенка развилось желудочное кровотечение, которое было купировано введением свежзамороженной плазмы. В течение первых 3,5 ч после рождения состояние мальчика прогрессивно ухудшалось за счет нарастания дыхательной недостаточности, геморрагического синдрома, ребенок был переведен на респираторную поддержку ИВЛ 100% кислородом. При лабораторном исследовании коагулограммы коагуляция отсутствовала, анализ периферической крови характеризовался снижением уровня гемоглобина (109 г/л), эритроцитов ($2,47 \cdot 10^{12}/л$), показателя гематокрита (33,1%), тромбоцитов ($42 \cdot 10^9/л$). После подсчета вручную количество лейкоцитов составило



Рис. 1. Характерные лейкоиды на коже у новорожденного ребенка с врожденным лимфобластным лейкозом.

Fig. 1. Characteristic leukemides on the skin of a newborn with congenital lymphoblastic leukemia

445·10⁹/л, в формуле крови определялись лимфоциты и недифференцированные клетки в большом количестве. Биохимическое исследование крови соответствовало нормогликемии (3,9 ммоль/л), гипопроотеинемии (34,6 г/л), отмечено повышение уровня билирубина за счет прямой фракции (билирубин общий – 35,3 ммоль/л, прямой – 12,8 ммоль/л), трансаминаз (аспартатаминотрансфераза 203 ед., аланинаминотрансфераза 82 ед.), уровень мочевины составлял 4,3 ммоль/л, креатинина – 41 мг/л. Группа крови матери В (III) резус-положительная, группа крови ребенка – А2В() резус-положительная.

Рентгенография органов грудной клетки характеризовалась диффузным снижением пневматизации легочных полей, показатели кислотно-основного состояния отражали декомпенсированный респираторно-метаболический ацидоз: рН 6,8; рСО₂ 80,1 мм рт. ст., ВЕ 22 ммоль/л. С учетом клинко-рентгенологической картины ребенку эндотрахеально был введен сурфактант. На основании полученных данных предварительно был выставлен диагноз: внутриутробная пневмония, дыхательная недостаточность 3, осложненная отечно-геморрагическим синдромом. Ранний неонатальный сепсис? Тяжелая асфиксия при рождении.

В процессе динамического наблюдения в течение первых 3 дней жизни состояние ребенка оставалось тяжелым с прогрессивным ухудшением. Нарастал отечно-геморрагический синдром, пролиферативный синдром в виде увеличения лимфатических узлов и гепатоспленомегалии. На коже сохранялись множественные геморрагические элементы и плотные образования синюшно-багрового цвета, отеки, в крови – высокий лейкоцитоз до 252·10⁹/л, палочкоядерные нейтрофилы 6%, сегментоядерные 4%, моноциты 16%, лимфоциты 75%, лимфоциты разной степени зрелости. Аппаратное дыхание проводилось симметрично, в легких оставались крепитирующие хрипы. Гемодинамика характеризовалась склонностью к артериальной гипертензии за счет прогрессирования почечной недостаточности с увеличением уровня мочевины до 22,0 ммоль/л, креатинина крови до 196,9 ммоль/л. Ребенок был в сознании, на осмотр реагировал гримасой, минимальной двигательной активностью, зрачки были симметричны, фотореакция сохранена.

Ввиду нарастания пролиферативного и геморрагического синдромов ребенок был проконсультирован гематологом, предположен врожденный лейкоз, период выраженных клинко-гематологических проявлений и рекомендовано проведение костномозговой пункции для подтверждения диагноза. Родители от данного исследования категорически отказались, и ребенку провели иммунофенотипирование лейкоцитов периферической крови методом проточной цитометрии. Результаты: лейкоциты абс.: 103 500/мкл. Лейкоформула: бласты 37%, миелоциты

3%, метамиелоциты 2%, палочкоядерные лейкоциты 4%, сегментоядерные лейкоциты 3%, моноциты 4%, лимфоциты 47%, 3/100 базофильных, полихроматофильных и оксифильных нормобластов. Лимфоциты характеризовались клеточным и ядерным полиморфизмом. Бласты крупных и средних размеров с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, с округлой и складчатой формой ядра, в некоторых просматривались нуклеолы, с базофильной и слабо-базофильной цитоплазмой, часть клеток с вакуолизацией. Диагностическое заключение: иммунофенотипирование лейкоцитов периферической крови выявило моноклональную пролиферацию В-лимфоцитов с фенотипом CD 45 low+ CD19+ CD22+ CD33+CD38+HLADR+CD5-CD10-CD23-CD34-. К особенностям иммунофенотипа пациента относится aberrантная экспрессия миелоидного антигена CD33+. Иммунофенотип, вероятнее всего, согласуется с острым пре-В-клеточным лимфолейкозом (вариант VIII).

При ультразвуковом исследовании брюшной полости обнаружено небольшое количество свободной жидкости, одна из петель кишечника была резко расширена, перистальтика не определялась. По передней брюшной стенке, подмышечной и подключичной области выявлены конгломераты увеличенных, сливных лимфатических узлов. Печень и селезенка увеличены, структура их однородна.

Результаты дополнительных исследований на TORCH-инфекции, вирус Эбштейна–Барр, парвовирус были отрицательными. Бактериологические посевы мокроты, смывов с интубационной трубки не выявляли роста микроорганизмов. Бактериологическое исследование крови микрофлоры не обнаруживало. Уровень в крови С-реактивного протеина менее 6 мг/мл, прокальцитонин 2,09 нг/мл, что свидетельствовало об отсутствии бактериальной инфекции. Эхокардиоскопия, проведенная на 2-е сутки жизни, определяла наличие открытого овального окна размером до 0,15 см, открытого артериального протока до 0,3 см, эктопические хорды левого желудочка. Определялась легочная гипертензия с давлением в легочной артерии до 37 мм рт. ст. с прогрессированием в динамике. По данным нейросонографии, рисунок борозд четкий; межполушарная борозда расширена до 2,6 мм; передние рога боковых желудочков симметричны; боковые желудочки не расширены; сосудистые сплетения неоднородны; перивентрикулярные уплотнения умеренно выражены с обеих сторон.

На основании результатов клинических исследований ребенку был выставлен основной клинический диагноз: врожденный лимфобластный лейкоз, иммунофенотип пре-В-клеточный вариант. От проведения специфической терапии родители отказались.

За период лечения состояние ребенка оставалось крайне тяжелым. На 8-е сутки жизни развилось мас-

сивное легочное кровотечение с последующим развитием желудочно-кишечного и носового. В виду выраженного геморрагического синдрома и тромбоцитопении ребенок неоднократно получал переливание свежемороженой плазмы, отмтых эритроцитов и тромбоцитарной массы, посиндромную инфузионную, антибактериальную и гемостатическую терапию, энтеральное питание адаптированной молочной смесью. Прогрессирование основного заболевания сопровождалось развитием полиорганной недостаточности, в возрасте 19 дней ребенок умер.

Патологоанатомический диагноз: врожденный острый лимфобластный лейкоз с поражением всех органов, и развитием почечной и печеночной недостаточности. Геморрагический синдром, обусловленный кровоизлияниями в легкие, тимус, тонкую кишку, внутрижелудочковым кровоизлиянием. Анемия тяжелой степени. Задержка внутриутробного развития (рис. 2).

Заключение

В отечественной и зарубежной литературе имеются немногочисленные описания врожденного лейкоза [10, 11], поэтому, представленный случай вызывает особый интерес. Типичными клиническими проявлениями врожденного лейкоза служат увеличение печени и селезенки, лейкоэмические инфильтраты на коже (лейкемиды). Особенность течения заболевания у данного пациента заключалась в наличии множества прогностически неблагоприятных признаков, выявленных клинически и подтвержденных патоморфологическим исследованием. Многие авторы [12–15] к таким признакам относят

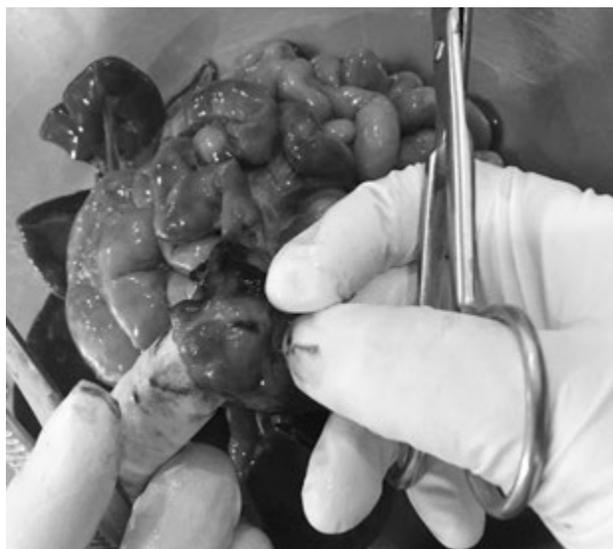


Рис. 2. Инфильтрация стенки кишечника новорожденного ребенка с врожденным лимфобластным лейкозом; увеличенные лимфатические узлы в кишечнике (данные аутопсии).

Fig. 2. Infiltration of the intestinal wall of a newborn baby; enlarged lymph nodes in the intestine (autopsy data).

большое количество очагов экстрамедуллярного поражения с выраженной диффузной и узловой лейкозной инфильтрацией многих органов (печень, поджелудочная железа, желудок, почки), лейкоэмическое поражение менингеальных оболочек и кожи, высокий лейкоцитоз при рождении, что наблюдалось у этого ребенка. Быстрое прогрессирование заболевания, рано проявившийся геморрагический синдром, отсутствие специфической терапии ввиду отказа родителей определило неблагоприятный исход.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Perkin S.L.* Haematopoietic system. In: Gilbert Barnes E. Potter's pathology of the fetus, infant and child. 2nd ed, Elsevier, Philadelphia, USA, 2007; 2444.
2. *Bajwa R.P., Skinner R., Windebank K.P., Reid M.M.* Demographic study of leukaemia presenting within the first 3 months of life in the Northern Health Region of England. *J Clin Pathol* 2004; 57: 186–188.
3. *Graça M. Does, Devesa S.S, Curtis R.E, Martha S. L., Morton M.L.* Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001–2007. Clinical trials and observations. *Blood* 2012; 119(1): 34–43. DOI: 10.1182/blood-2011-04-347872
4. *Кисляк Н.С., Махонина Л.А., Ивановская Т.Е.* Клиническое течение острого лейкоза у детей. М., 1972; 127. [*Kislyak N.S., Makhonova L.A., Ivanovskaya T.E.* The clinical course of acute leukemia in children. Moscow, 1972; 127. (in Russ).]
5. *Chowdhury T., Brady H.J.* Insights from clinical studies into the role of the MLL gene in infant and childhood leukemia. *Blood Cells Mol Dis* 2008; 40(2): 192–199. DOI: 10.1002/pbc.24131
6. *Pui C.H., Chessels J.M., Camitta B., Baruchel A., Biondi A., Boyett J.M. et al.* Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11 q 23 rearrangements. Review article. *Leukemia* 2003; 17(4):700–706.
7. *Doumbia M., Uwingabiye J., Bissanskoj A., Rachid R., Benkirane S., Masrar A.* Epidemiological, clinical, cytologic and immunophenotypic aspects of acute leukemia in children: the experience at the hematology laboratory of IBN SINA University Hospital Center. *Pan Afr. Med J* 2016; 23: 258. DOI: 10.11604/pamj.2016.23.258.8396
8. *Brethon B., Cave H., Fahd M., Baruchel A.* Infant acute leukemia. *Bull Cancer* 2016; 103(3); 299–311. DOI: 10.1016/j.bulcan.2015.11.009
9. *Коленькова Г.В.* Маркеры острого лейкоза в диагнозе заболевания у детей. *Гематология и трансфузиология* 2002; 2: 28–35. [*Kolenkova G.V.* Markers of acute leukemia in the diagnosis of the disease in children. *Hematologiya and Transfusiologiya* 2002; 2: 28–35. (in Russ.)]
10. *Hafiz M.G., Khaleque M.A.* Congenital Acute Lymphoblastic Leukemia: A Rare Presentation in a One Month Old Boy. *Pediatr Therapeut* 2014; 4: 204. DOI: 10.4172/2161-0665.1000204
11. *Богдельников И.В., Усова С.В., Дябина Т.А., Четветко С.Т., Вальцева Ю.В.* Случай острого лейкоза у ребенка раннего возраста. *Здоровье ребенка* 2013; 2(45): 121–127. [*Bogadelnikov I.V., Usova S.V., Dyabina T.A., Chetvetko S.T., Vyal'tseva Yu.V.* A case of acute leukemia in a young child. *Zdorovie rebenka* 2013; 2(45): 121–127. (in Russ.)]

12. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Румянцева Ю.В., Карачунский А.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков. Москва, 2015; 71. [Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Rumyantseva Yu.V., Karachunsky A.I. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. Moscow, 2015; 71. (in Russ.)]
13. Agis H., Weltermann A., Fonatsch C., Haas O., Mitterbauer G., Müllauer L., et al. A comparative study on demographic, histological and cytogenetic findings and prognosis in acute myeloid leukemia with and without leukemia cutis. *Ann Hematol* 2002; 81(2): 90–95.
14. Рукавицын А.О., Ламоткин И.А., Антипова А.С. Характеристика специфических поражений кожи при острых лейкозах. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа* 2015; 2: 135–141. [Rukavitsyn A.O., Lamotkin I.A., Antipova A.S. Characteristics of specific skin lesions in acute leukemia. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa* 2015; 2:135–141. (in Russ.)]
15. Jiang X., Wang W., Zhang M. Leukemia Cutis: An Unusual Presentation of Acute Lymphoblastic Leukemia in a Child. *Indian J Dermatol* 2015; 60(6): 636. DOI: 104103/0019-5154.169153

Поступила:

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Received on:

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.