

УДК 616-006.41:053:612.08

**В.М. Дудник, В.Г. Фурман, О.В. Куцак, В.Ю. Пасік**

## Особливості клінічного перебігу анапластичної крупноклітинної лімфоми в дітей. Клінічний випадок

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 8(136): 116-123. doi 10.15574/SP.2023.136.116

**For citation:** Dudnyk VM, Furman VH, Kutsak OV, Pasik VYu. (2023). Features of the clinical course of anaplastic lymphoma in children. Clinical case. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(136): 116-123. doi 10.15574/SP.2023.136.116.

Анапластична крупноклітинна лімфома (АККЛ) — рідкісний тип Т-клітинної неходжкінської лімфоми з характерним первинно локалізованим, переважно позакістковомозковим пухлинним ростом лімфоїдної тканини, клінічна картина якої включає ураження периферичних лімфатичних вузлів та екстранодальних органів, таких як кістки, шкіра, легені, печінка, м'які тканини та кістковий мозок.

**Мета** — ознайомити практикуючих лікарів з особливостями клінічних проявів, диференційної діагностики та перебігу АККЛ у дітей.

**Клінічний випадок.** Описано особливості клінічного перебігу АККЛ у дитини. Висвітлено основну діагностичну цінність анамнезу, клінічної картини, лабораторних, інструментальних, імуногістохімічних і мікроскопічних методів дослідження, зокрема, трепанбіопсії цієї пухлини. За даними мікроскопічного дослідження трепанбіоптату тканини, у половині комірок кісткового мозку виявляється нормальна його будова, присутній кровотворний кістковий мозок зі збереженням усіх ростків, із дещо збільшеною кількістю мегакаріоцитів. Половина комірок заповнені солідними пластами різко атипичних лімфоцитоподібних клітин із помірною кількістю еозинофільної цитоплазми, ядра пухлинних клітин великі, везикулярні, з утворенням 1–2 базофільних ядерців. У клітинах пухлини присутні фігури мітозу, у тому числі й атипові. Між цими клітинами виявляються поодинокі гемопоетичні клітини різних ростків. За результатами імуногістохімічного дослідження клітин пухлини виявлено, що вони позитивні на загальний лейкоцитарний антиген (CD4), негативні на загальні цитокератини, S-100, міогенін, MyoD1, що свідчить про їхнє гемопоетичне походження. Під час подальшого дослідження клітини пухлини виявилися позитивними на CD30, негативними — на CD3, CD20, CD43, CD68, CD11c, tdt, мієлопероксидазу, CD1a. При забарвленні на CD246 виявлено гранулярну цитоплазматичну реакцію в клітинах пухлини. Гістологічна картина та імунофенотип клітин пухлини відповідають АККЛ.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, неходжкінські лімфоми, крупноклітинна анапластична лімфома.

### Features of the clinical course of anaplastic lymphoma in children. Clinical case

**V.M. Dudnyk, V.H. Furman, O.V. Kutsak, V.Yu. Pasik**

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) is a rare type of T-cell non-Hodgkin lymphoma with a characteristic primary localized, mainly extra-bone marrow tumor growth of lymphoid tissue, the clinical picture of which includes lesions of peripheral lymph nodes and extranodal organs, such as bones, skin, lungs, liver, muscles which tissues and bone marrow.

**Purpose** — to acquaint practicing doctors with the features of clinical manifestations, differential diagnosis and course of ALCL in children.

Features of the clinical course of ALCL in a child are described. The main diagnostic value of the anamnesis, clinical picture, laboratory, instrumental, immunohistochemical and microscopic research methods, in particular trepan biopsy of this tumor, is highlighted. Microscopic examination of the tissue trepanbiopate show that in half of the cells of the bone marrow, its normal structure is revealed, hematopoietic bone marrow is present with the preservation of all sprouts, with a slightly increased number of megakaryocytes. Half of the cells are filled with solid layers of sharply atypical lymphocyte-like cells with a moderate amount of eosinophilic cytoplasm, the nuclei of tumor cells are large, vesicular, with the formation of 1–2 basophilic nuclei. In the tumor cells there are figures of mitosis, including atypical ones. Single hematopoietic cells of various germs are found between these cells. The conducted immunohistochemical study of tumor cells show that they are positive for common leukocyte antigen (CD4), negative for common cytokeratins, S-100, myogenin, MyoD1, which indicates their hematopoietic origin. Upon further examination, the tumor cells were positive for CD 30, negative for CD3, CD20, CD 43, CD 68, CD 11c, tdt, myeloperoxidase, CD 1a. Staining for CD246 reveals a granular cytoplasmic reaction in tumor cells. The histological pattern and immunophenotype of tumor cells correspond to ALCL. The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** children, non-Hodgkin's lymphomas, anaplastic large cell lymphoma.

### Вступ

Успіх, досягнутий у лікуванні злоякісних новоутворень (ЗН) у дітей, є однією із найбільш знаменних сторінок в історії дитячої онкології та онкогематології. Щороку в Україні реєструється близько 1000 нових випадків ЗН у дітей (11–13 випадків на 100 тис. дитячого населення), що є дещо нижчим, ніж в інших розвинутих країнах. Так,

у США, Канаді, Японії та країнах Західної Європи він становить 15–17%. Первинний рівень захворюваності на ЗН по Вінницькій області в середньому становить 30–40 дітей, що відповідає 14–16 випадкам на 100 тис. дитячого населення. У структурі ЗН у дітей віком 0–14 років перше місце посідають гемобластози. Частка неходжкінських лімфом (НХЛ) серед ЗН дитячого віку становить 7–10% і посідає третє місце в структурі ЗН у дітей. Частіше

на НХЛ хворіють хлопчики, співвідношення хлопчиків до дівчаток, за даними вітчизняної та зарубіжної літератури, становить 2,5:1–3:1. Пік захворюваності на НХЛ спостерігається у віці 5–9 років. Частота захворюваності на НХЛ серед дітей віком від 15 років зростає [3].

Неходжкінські лімфоми об'єднують гетерогенну групу ЗН імунної системи, які не класифіковані як лімфома Ходжкіна. На сьогодні НХЛ не мають встановленої етіології. Докази дії якихось факторів є суперечливими (вплив на організм дитини медикаментів, іонізуючого випромінювання, побутових токсичних речовин). Більш доведеним етіологічним фактором виникнення НХЛ є спадковий або набутий імунodefіцит у дитини (тяжка комбінована імунологічна недостатність, інфантильна зчеплена з Х-хромосою агаммаглобулінемія, синдром Віскотта–Олдрича, синдром Чедіака–Хігасі, синдром Неймегена, синдром Секкеля). Розглядається питання впливу антигенної стимуляції при хронічних інфекційних захворюваннях, яка може порушувати функціонування імунорегляторних механізмів. Вивчається роль вірусів у виникненні НХЛ, зокрема, вірусу Епштейна–Барра, вірусу імунodefіциту людини, вірусу гепатиту С, вірусу герпесу 8-го типу, Т-клітинного лімфотропного вірусу людини. Так, під час дослідження матеріалу у хворих на ендемічну африканську лімфому Беркітта виявляється інфікування дітей у 95–100% випадків вірусу Епштейна–Барра. Майже у всіх ВІЛ-інфікованих, які мають прояви НХЛ, також виявляють вірус Епштейна–Барра. На сьогодні роль цього вірусу в патогенезі НХЛ в імунodefіцитних осіб ще не достатньо вивчена. Дія вірусу Епштейна–Барра на розвиток НХЛ має значення в разі взаємодії цього вірусу з певними факторами (захворюваність на малярію, кліматичні фактори), що призводить до втрати Т-лімфоцитами супресивної функції. Відомо, що вірус Епштейна–Барра має тропізм до нормальних В-лімфоцитів і антиапоптичну дію. Це, своєю чергою, може спричинити розвиток генетичних змін у клоні В-клітин під впливом несприятливих факторів навколишнього середовища [11].

З розвитком дитячої онкології вчені різних країн пропонували різні класифікації. З появою сучасніших досліджень у сфері гістології, клітинної імунології, цитогенетики та молекулярної біології діагностику цієї групи захворювань поступово вдосконалювали. Це дало змогу створити сучасну Європейсько-

американську класифікацію лімфоїдних новоутворень (REAL classification), в основі якої лежить досвід застосування цих сучасних методів. Вона стала основою класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я пухлинних захворювань кровотворної і лімфоїдної тканин. Уперше опублікована у 2001 р., доповнена у 2008 р., ця класифікація включає понад 30 типів лімфоїдних новоутворень, серед яких — пухлини з Т-, В- та ЕК-клітин, які можуть бути з клітин-попередників та зрілих В- та Т-лімфоцитів. НХЛ у дитячому віці не характерна цитологічна різноманітність. У структурі НХЛ у дітей переважає лімфома Беркітта спорадичного типу (40–50%), лімфобластна лімфома (Т- і рідше В-типу) становить 20–30%, крупноклітинна лімфома — 10–15%. Остання група лімфом є найбільш гетерогенною в гістогенетичному аспекті, оскільки включає анапластичну крупноклітинну лімфому (АККЛ), Т- або 0-типу, В-клітинну лімфому. Група зрілих Т- і НК-клітинних лімфом — це група захворювань, які включають вузлові, екстранодальні, лейкозні варіанти. Периферичні та зрілі Т-клітинні лімфоми в дітей становлять 20–30% випадків НХЛ [13]. У цій групі лімфом найчастіше діагностують АККЛ. Основною відмінною ознакою такої форми НХЛ є виявлення білка ALK (кіназа клітин анапластичної лімфому) [8,10]. Існують окремі форми лімфом, які не експресують даного білка. У кістковому мозку можуть бути як окремі клітини, так і невеликі осередки інфільтрації, які складаються з окремих клітин. Цитологічне вивчення субстрату АККЛ показує наявність бластних клітин з ядрами, ексцентрично розміщеними, неправильної форми з чисельними ядерцями [7]. Цитоплазма базофільна або дещо еозинофільна. У цитоплазмі клітин АККЛ виявляють позитивну реакцію під час визначення активності кислоти фосфатази, неспецифічної альфа-нафтил-ацетатестерази та кислоти неспецифічної естерази. Пофарбовані кінцеві продукти реакції розташовані в перинуклеарній зоні. За результатами проведення PAS-реакції (Periodic Acid — Schiff (PAS) reaction) у цитологічних препаратах спостерігають слабке дифузне забарвлення цитоплазми пухлинного субстрату [1,6].

Усі морфологічні підтипи мають подібні імунотипові ознаки і включають CD30, CD3, CD45, CD25, рідше CD15. Імуноцитохімічне дослідження виявляє при всіх типах АККЛ експресію антигену CD30, з більшим проявом

у крупних баластних клітинах. Більше ніж у 90% хворих на АККЛ виявляється експресія білка ALK, що є специфічним для цього типу лімфом. Зрідка при проведенні імунофенотипування цей білок може виявлятися при дифузній В-крупноклітинній лімфомі та при рабдоміосаркомі з одночасним забарвленням ядер і цитоплазми. Частіше таке явище спостерігається при транслокації t(2;5) / NPM- ALK, що є наслідком з'єднання трансмембранної ділянки білка ALK з ядерним білком нуклеофосміном (NPM). За наявності ALK-позитивного варіанта АККЛ не виявляється BCL-2 (apoptosis regulator), але ВАХ-білок (BCL2 associated X, apoptosis regulator) є у великій кількості. Унікальною особливістю АККЛ є часта взаємодія клітин із моноклональними антитілами до антигену епітеліальної мембрани (ЕМА). Більшість клітин субстрату АККЛ експресують один або кілька Т-клітинних антигенів. Позитивна реакція спостерігається під час виявлення антигенів CD2 та CD4, CD45 та CD45RO, антигенів ТІА-1, гранзиму В та перфोरину, які пов'язані з цитотоксичністю. У 60% випадків виявляється CD43. Реакція МКАТ (моноклональні антитіла) до антигену CD8 негативна. У четверті хворих з АККЛ спостерігається експресія пан-клітинного антигену CD3. Реакція на антигени CD5 та CD7 негативна. При позитивній експресії Т-клітинних антигенів (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7) визначається Т-клітинний варіант АККЛ. Цитогенетичне та молекулярно-генетичне дослідження показує клональну перебудову гена Т-клітинного рецептора для антигену (TCR) [12]. При АККЛ виявляється транслокація t(2;5) (p23;q35) між геном ALK на хромосомі 2 та геном NPM на хромосомі 5. Але така транслокація не є специфічною для АККЛ лімфоми. У 30% дітей можливі зміни в хромосомах 1, 2, 3, 17, X, зрідка — транслокація t(1;2) (p25;q23) із залученням гена ТЗМЗ на хромосомі 1 та рідкісні цитогенетичні аномалії t(2;3) (p23;q35) та inv (2) (p23;q35). Слід підкреслити важливу роль верифікації цитологічних варіантів для підвищення ефективності терапії за сучасними протоколами [2,4].

Клінічна картина НХЛ характеризується локалізацією та поширеністю первинного пухлинного процесу і залежить від гістологічного та імунологічного варіантів. Пухлини, що виникають зі зрілих клітин, проявляються менш інтенсивною клінічною симптоматикою, ніж пухлини з недиференційованих клітин [5]. Най-

частішим клінічним проявом є інтоксикаційний синдром (підвищення температури тіла до фебрильних цифр, зниження апетиту, млявість, втрата маси тіла). Медіастинальний синдром виникає в разі ураження внутрішньогрудних лімфатичних вузлів і тимуса з можливими ускладненнями у вигляді синдрому верхньої порожнистої вени, тампонади перикарда, трахеокомпресії, плевриту. Для АККЛ характерний первинно локалізований, переважно позакістковомозковий пухлинний ріст лімфоїдної тканини. Клінічна картина первинної АККЛ включає ураження периферичних лімфатичних вузлів та екстранодальних органів, таких як кістки, шкіра, легені, печінка, м'які тканини та кістковий мозок. Ця форма лімфоми включає первинну шкірну форму, характерну для дітей молодшого віку, та системні форми. Шкірна форма виявляється у вигляді папульозних і вузлуватих утворень різного розміру, можливі некрози. Найчастіше елементи локалізуються на волосистій частині голови, рідше — на шкірі спини та передній черевній стінці. На ранніх стадіях прослідковуються гіпопигментовані зони, які випереджають інші симптоми на кілька місяців. Для АККЛ характерне ураження кісток таза, лопатки, трубчатих кісток із формуванням осередків розрідження кісткової структури та осалгій. При ураженні центральної нервової системи в клінічній картині домінують головний біль, порушення зору та слуху, парези та паралічі внаслідок ураження окремих черепно-мозкових нервів. Можливі менінгеальні прояви. У разі епідурального розташування лімфоми з'являються симптоми компресії спинного мозку. Описані ускладнення, які можуть супроводжувати клініку лімфоми, — імунна гемолітична анемія, імунна тромбоцитопенія, гостре пошкодження нирок, зумовлене синдромом лізису пухлини ще до початку терапії або специфічним ураженням самої ниркової тканини непластичним процесом [9].

Унікальність цього випадку полягає в тому, що АККЛ є рідкісною патологією, яка входить до гетерогенної групи ЗН імунної системи, не має встановленої етіології, потребує високоточних методів діагностики з проведенням молекулярно-генетичних і цитогенетичних досліджень, не завжди відповідає на визначене протокольне хіміотерапевтичне лікування.

**Мета** дослідження — ознайомити практикуючих лікарів з особливостями клінічних

проявів, диференційної діагностики та перебігу АККЛ у дитини.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

### Клінічний випадок

*Хворий В.*, віком 16 років, госпіталізований до онкогематологічного відділення за місцем проживання зі скаргами на біль у кістках (грудина, ребра, тазові кістки, трубчасті кістки нижніх кінцівок, колінні суглоби), періодичне підвищення температури тіла до фебрильних цифр, загальну слабкість, втрату маси тіла до 10 кг протягом останніх 4 місяців, поганий апетит, пітливість.

Відомо, що захворювання розпочалося з лихоманки, болю в кістках нижніх кінцівок і колінних суглобах. З часом приєднався біль у грудині, ребрах і тазових кістках, збільшилися лімфатичні вузли в ділянці шиї справа та пахові лімфатичні справа. На тлі застосування нестероїдних протизапальних препаратів температура не знижувалася. Сімейний лікар направив хворого на обстеження до педіатричного відділення, де підліткові встановили діагноз реактивного артриту. У зв'язку з тим, що дитину турбував біль у кістках і зберігалася періодично лихоманка, батьки звернулися до приватної клініки на прийом до ревматолога. Призначили преднізолон 1 мг на кг протягом 10 діб у таблетованій формі. Стан дитини тимчасово поліпшився, нормалізувалася температура тіла, зменшився біль у кістках. За 3 тижні після закінчення застосування преднізолону стан дитини знову погіршився, щодня підвищувалася температура тіла, наростала втрата маси тіла, з'явився постійний біль у кістках, збільшилися лімфатичні вузли в ділянці шиї та пахові лімфатичні вузли. В аналізі крові виявили помірний лейкоцитоз, різке прискорення швидкості осідання еритроцитів. Хлопчика госпіталізували до онкогематологічного відділення за місцем проживання для обстеження і верифікації діагнозу.

### Обстеження

*Мієлограма.* За нормальної кількості клітинних елементів у препаратах кісткового мозку з лівої клубової кістки виявлено розширення гранулоцитарного та мегакаріоцитарного паростків кровотворення, обидва — з ознаками диспоезу. Еритроїдний паросток збе-

режений. Відносна кількість бластних клітин — 1,6%. Бластні клітини представлені клітинами великого розміру з високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням. Ядра округлі й поліморфні з ніжно-сітчастою структурою хроматину, містять 1–2 ядерця. Цитоплазма інтенсивно-базофільна, щільна, має відростки.

*Рентгенографія кісток таза.* На рентгенографії кісток тазу виявлено численні ділянки склерозу різних розмірів та форми, деякі — з округлими розрідженнями в центрі по типу деструктивних ділянок у крилах здухвинних кісток, гілках сідничних кісток, переважно справа, кілька осередків у шийках стегнових кісток.

*Остеосцинтиграфія кісток скелета.* Множинні осередки вторинного ураження, зокрема таз (крило клубової кістки справа) — 160% накопичення радіофармпрепарату, череп у передній та задній проєкціях (потилична кістка) — 155% і 156%, відповідно, тім'яна — 148%.

*Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини.* Печінка не збільшена, однорідна ехогенність звичайна, паренхіма не ущільнена. Жовчний міхур скорочений, правильної форми, ехонегативний. Підшлункова залоза не збільшена, ехогенність звичайна. Селезінка — 106×60 мм, неоднорідна за рахунок осередків гіпоехогенності. Нирки — ехогенність звичайна, не збільшені. Сечовий міхур — без особливостей. Множинні мезентеріальні лімфатичні вузли — до 14 мм. У ділянці воріт селезінки — лімфатичні вузли розмірами 10–23 мм.

За даними *клінічного та лабораторно-інструментального дослідження* виявлено такі результати.

*Клінічний аналіз крові:* гемоглобін — 110 г/л, еритроцити —  $4,2 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити —  $7,69 \times 10^9$ /л, паличкоядерні — 3%, сегментоядерні — 40%, лімфоцити — 49%, моноцити — 2%, тромбоцити —  $545 \times 10^9$ /л, швидкість осідання еритроцитів — 6 мм/год.

*Біохімічне дослідження крові:* загальний білок — 72 г/л, білірубін загальний — 8,6 мкмоль/л, прямий — 0 мкмоль/л, непрямий — 8,6 мкмоль/л, аланінтрансаміназа — 28,6 U/l, аспартатамінотрансфераза — 39,80 U/l, сечовина — 2,4 ммоль/л, креатинін — 53,0 ммоль/л, калій — 4,2 ммоль/л, натрій — 137 ммоль/л, хлор — 104,0 ммоль/л.

*Клінічний аналіз сечі* — без особливостей.

Для визначення поширеності пухлини проведено *магнітно-резонансну томографію (МРТ) Body dwi* (з контрастом 5 мл гадовісту).



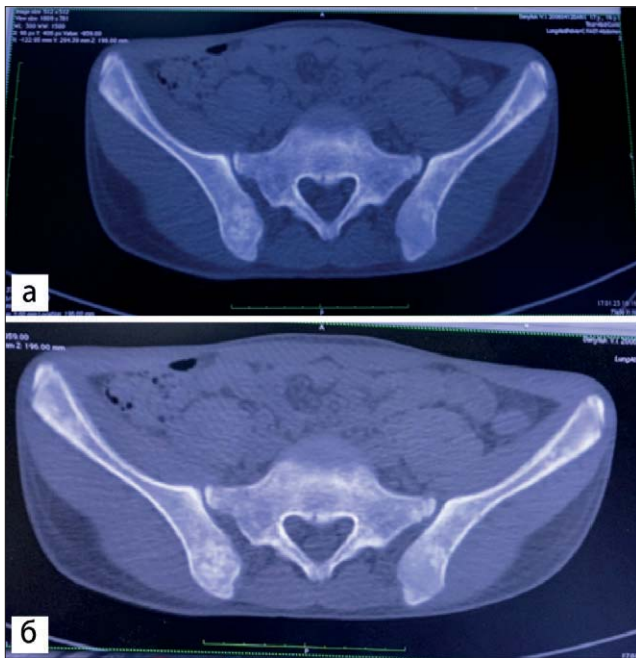
За результатами обстеження в легенях і середостінні не виявлено додаткових утворень у правій та лівій легенях, а також у коренях. Не встановлено реакції прилеглої плеври. У плевральній порожнині праворуч не візуалізовано рідини в положенні дитини лежачи. Головний мозок — без особливостей. Виявлено ділянки обмеження дифузії у тім'яних кістках з обох боків та не відмічено ділянок накопичення контрасту. У правій і лівій долях печінки, селезінці та в проєкції підшлункової залози не визначено патологічних осередків. Сигнал від селезінки дещо підвищений. Ліва та права нирки мають звичайні контури та розміри, сигнал від них не змінений. Змін від паранефрїю не виявлено. У проєкції малого таза на тлі фізіологічного вмісту не візуалізовано додаткових зображень. У проєкції тонкого кишечника на тлі вмісту в ньому складно виключити осередкове ураження. У тілах хребців, кістках таза, плечових і стегнових кістках (більше в проєкції голівок плечових і стегнових кісток), у ребрах, грудині та нерівномірно в тілах хребців виявлено патологічні осередки, подекуди зливного характеру (коефіцієнт дифузії до 0,93). На 3D-моделі візуалізовано найбільш інтенсивну (темну) ділянку в проксимальному відділі діафізу плечової кістки на відстані 55 мм від її верхівки ліворуч і на протязі 26 мм. Нерівномірне накопичення контрасту цими ділянками. Окрім того, виявлено гіпоінтенсивні ділянки в кістках, більше — у хребцях Th 11, 12 та L4, не відмічено інтенсивного накопичення контрасту цими осередками. Візуалізовано чітко шийні, підпахвинні лімфатичні вузли, що може бути і в нормі (розмір по короткій осі — до 8 мм), та лімфатичні вузли в проєкції воріт печінки та селезінки (до 11 мм по короткій осі) та паракавальні, парааортальні осередки, біля клубових артерій, гіперінтенсивні на високих факторах дифузії. У проєкції м'яких тканин та в м'язах виявлено локальні ділянки обмеження дифузії біля стегнових кісток. *Медичний висновок:* множинні патологічні ділянки (місцями осередковозливні) від тіл хребців, ребер, грудини, кісток таза, стегнових, плечових і тім'яних кісток, імовірно, обумовлені лімфопрліферативним процесом. Патологічна лімфаденопатія, більш виражена біля воріт селезінки.

Для виключення ураження центральної нервової системи при АККЛ досліджено ліквор: колір — безбарвний, кількість — 1 мл, прозорість повна, білок — 0,066‰, цитоз — 2,4 на 10<sup>6</sup>.

*Антитіла IgG до цитомегаловірусу* — 2,815 од/мл (референтний інтервал: негативний — до 2,0 од/мл, позитивний — понад 2,0 од/мл).

*Антитіла IgG до капсидного антигену вірусу Епштейна–Барра (EBV VCA IgG)* — понад 50 од/мл (референтний інтервал: негативний — до 2,0 од/мл, позитивний — понад 2,0 од/мл).

*Спіральна комп'ютерна томографія (КТ) органів грудної клітки, черевної порожнини та малого таза з внутрішньовенним контрастуванням «Томогексол 350».* На рівні переднього та заднього відділів крила правої клубової кістки візуалізовано ділянки неоднорідного склерозу без чітких контурів, із крайовою деструкцією на рівні заднього відділу клубової кістки, розмірами 4×8×8 мм (фронтальний, сагітальний і вертикальний розміри, відповідно) із періостальною реакцією по зовнішній та внутрішній поверхнях клубової кістки шириною до 3,8 мм, без ознак м'якотканинного компонента (рис. 1). На рівні заднього відділу крила лівої клубової кістки виявлено ділянку неоднорідного склерозу, без чітких контурів, із наявністю на цьому тлі одиничних мілких осередків розрідження кісткової структури за типом деструкції розмірами 2–3 мм у діаметрі, з незначною періостальною реакцією по внутрішній поверхні крила лівої клубової кістки, шириною до 3 мм. На рівні рукоятки та середньої третини тіла грудини візуалізовано осередки склерозу з нечіткими контурами, розмірами 2–7 мм у діаметрі, що чергуються з мілкими вогнищами розрідження кісткової структури по типу деструкції, розмірами 2–5,5 мм у діаметрі (рис. 2). На всьому протязі тіла хребця L4 виявлено неоднорідний склероз без чітких контурів із крайовою деструкцією по передньому краю тіла хребця, справа — розмірами 2×5×5 мм (фронтальний, сагітальний і вертикальний розміри, відповідно), по краніальній замикаючій пластинці тіла хребця L4 відмічено локальне втиснення міжхребцевого диска в бік тіла хребця (рис. 3). На рівні тіл хребців Th10 та L1 візуалізовано осередки склерозу розмірами 3–10 мм у діаметрі, ознаки прицільної деструкції та втиснення міжхребцевих дисків Th10-Th12, L1-L4 (рис. 4). Легені: на момент обстеження не виявлено осередково-інфільтративних змін. Трахея та головні бронхи вільно прохідні, не зміщені, їхня стінка не потовщена, у плевральних порожнинах не визначено вільної рідини. Серце в розмірах не збільшене, у порожнині перикарда не виявлено вільної рідини. Переконаливо збільшені медіастинальні



**Рис. 1.** Локалізована крайова деструкція на рівні заднього відділу клубової кістки 4×8×8 мм: фронтальний (а) і сагітальний розрізи (б)



**Рис. 2.** Неоднорідні осередки склерозу з нечіткими контурами 2×7 мм (деструктивні зміни рукоятки та середньої третини тіла грудини)

лімфатичні вузли не відмічено. Печінка на 5,5 см виступає з-під краю реберної дуги (краніо-каудальний розмір правої долі — 190 мм), структура однорідна, щільність паренхіми в нативну фазу — 47–50 HU. Внутрішньопечінкові та позапечінкові жовчні протоки не розширені. Портальна вена — шириною 10 мм. Жовчний міхур та підшлункова залоза — без особливих змін. Селезінка збільшена, на рівні воріт — 128×47 мм, структура однорідна, на її рівні не виявлено об'ємних утворень. Селезінкова вена — у діаметрі 9 мм. На рівні воріт селезінки відмічено множинні збільшені лімфовузли розмірами 7–18 мм по короткій осі (рис. 5). Нирки та сечовий міхур — без особливостей. Шлунок не наповнений, стінки чіткі, без ознак потовщення та патологічного накопичення контрасту. Кишечник — без змін. Виявлено множинні мезентеріальні лімфатичні вузли розміром до 9 мм у поперечнику. На рівні малого таза не відмічено переконливо збільшених лімфатичних вузлів. На рівні черевної порожнини та малого таза не візуалізовано вільної рідини. **Медицинський висновок:** КТ-ознаки неоднорідного склерозу правої та лівої клубових кісток, більше виражені справа, з одиничними осередками деструкції та періостальними змінами, без ознак м'якотканинного компонента, неоднорідного склерозу на всьому протязі тіла хребця L4, із крайовою деструкцією по передньому краю тіла хребця справа, мілкими ознаками деструк-

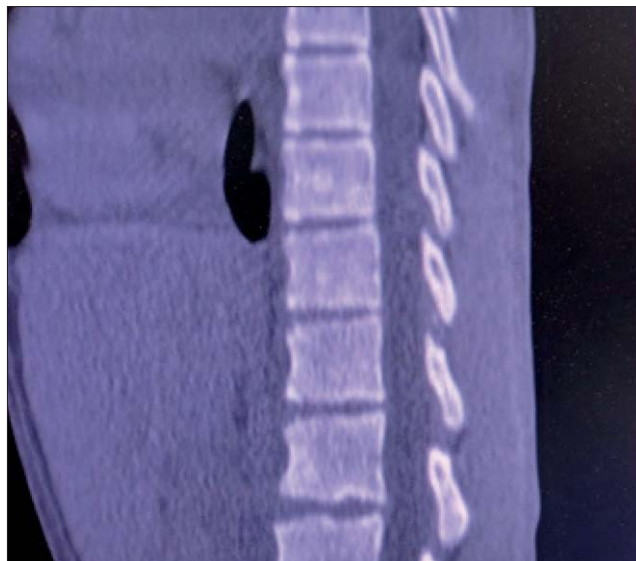
ції на рівні рукоятки та середньої третини тіла грудини, осередками склерозу на рівні рукоятки та середньої третини тіла грудини, у тілах хребців Th10 та L4. Ознаки гепатоспленомегалії, вираженої лімфаденопатії лімфовузлів воріт селезінки.

**Для виключення можливого осередкового ураження кісткового мозку проведено трепанбіопсію кісткового мозку з трьох точок.**

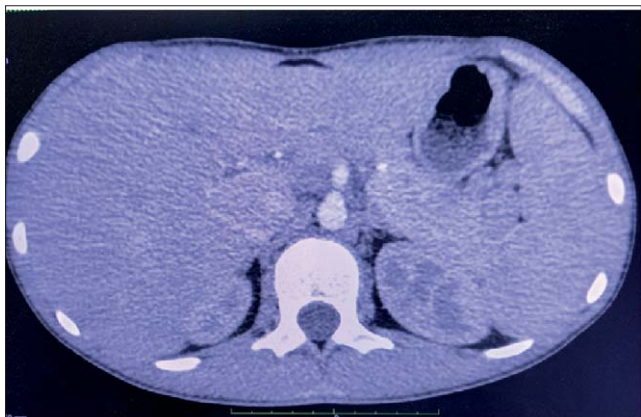
Мікроскопічний опис: у препаратах — стовпчики кісткового мозку; приблизно в половині комірок — нормальна будова кісткового мозку, кровотворний кістковий мозок зі збереженням усіх ростків, із дещо збільшеною кількістю мегакаріоцитів. Половина комірок заповнені солідними пластами різко атипових лімфоцитоподібних клітин із помірною кількістю еозинофільної цитоплазми, ядра пухлинних клітин великі, везикулярні, з утворенням 1–2 базофільних ядерців. У клітинах пухлини — фігури мітозу, у тому числі й атипові. Між цими клітинами — поодинокі гемопоетичні клітини різних ростків. Отже, виявлені зміни відповідають осередковому ураженню кісткового мозку злоякісною пухлиною. **Імуногістохімічне дослідження:** клітини виявилися позитивними на загальний лейкоцитарний антиген (CD45), негативними — на загальні цитокератини, S-100, міогенін, MyoD1, що свідчить про гемопоетичне походження клітин пухлини. При подальшому дослідженні клітини пухлини ви-



**Рис. 3.** Ознаки поширеної крайової деструкції по передньому краю тіла хребця L4 з неоднорідним склерозом 2×5×5 мм



**Рис. 4.** Ознаки прицільної деструкції та втиснення міжхребцевих дисків Th10-Th12, L1-L4 з ознаками склерозу



**Рис. 5.** Множинні збільшені лімфатичні вузли воріт селезінки

явилися позитивними на CD30, негативними — на CD3, CD20, CD43, CD68, CD11c, термінальну дезоксинуклеотидилтрансферазу (tdt), мієлопероксидазу, CD1a. При забарвленні на CD246 виявлено гранулярну цитоплазматичну реакцію в клітинах пухлини.

Цитокератини загальні (DAKO, клон AE1/AE3) — негативна реакція; S-100 (DAKO, поліклональні) — негативна реакція; міогенін (Cell Marque, клон EP162) — негативна реакція; MyoD1 (Cell Marque, клон EP212) — негативна реакція; CD45 (DAKO, клон 2B11&PD7/26) — позитивна реакція в клітинах пухлини; CD3 (DAKO, поліклональні) — негативна реакція в клітинах пухлини, позитивна реакція в поодиноких малих лімфоцитах; CD20 (DAKO, клон L26) — негативна реакція в клітинах пухлини, позитивна реакція в поодиноких малих лімфоцитах; CD30 (DAKO, клон Ber-H2) — позитивна реакція в клітинах пухлини; CD43 (DAKO, клон DF-T1) — негативна реак-

ція в клітинах пухлини, позитивна реакція в поодиноких клітинах типу малих лімфоцитів; CD68 (DAKO, клон KP1) — негативна реакція в клітинах пухлини, позитивна реакція в клітинах типу макрофагів; CD68 (DAKO, клон PG-M1) — негативна реакція в клітинах пухлини, позитивна реакція в клітинах типу макрофагів; CD11c (Cell Marque, клон 5D11) — негативна реакція в клітинах пухлини, позитивна реакція в клітинах типу макрофагів; tdt (DAKO, клон EP266) — негативна реакція; мієлопероксидаза (DAKO, поліклональні) — негативна реакція в клітинах пухлини, позитивна реакція в клітинах мієлоїдного ряду; CD1a (DAKO, клон O10) — негативна реакція; CD 246 (ALK-протеїн) (DAKO, клон ALK1) — позитивна цитоплазматична гранулярна реакція в клітинах пухлини.

Базуючись на клінічних даних, показниках лабораторного обстеження, даних трепанбіопсії кісткового мозку з проведенням імуногістохімічного дослідження, даних спіральної КТ органів грудної клітки, черевної порожнини і малого таза, даних МРТ встановлено діагноз «Анапластична крупноклітинна лімфома, ALK-позитивна, група високого ризику. Хронічна персистуюча мікст-герпетична інфекція (цитомегаловірус, вірус Епштейна–Барра)». З урахуванням встановленого діагнозу дитині призначено протокольне хіміотерапевтичне лікування відповідно до Протоколу АККЛ, 2013.

### Висновки

Отже, АККЛ є рідкісним типом Т-клітинної НХЛ із характерним первинно локалізованим,



переважно позакістковомозковим пухлинним ростом лімфоїдної тканини, клінічна картина якої включає ураження периферичних лімфатичних вузлів і екстранодальних органів, таких як кістки (множинне ураження трубчатих і плоских кісток таза, грудини, ребер, черепа), шкіра, легені, печінка, м'які тканини.

Клінічна картина АККЛ визначається локалізацією та поширеністю первинного пухлинного процесу, залежить від гістологіч-

ного та імунологічного варіантів. Пухлини, що виникають зі зрілих клітин, проявляються менш інтенсивною клінічною симптоматикою, ніж пухлини з недиференційованих клітин. Важливу роль для диференційної діагностики різних форм лімфом відіграє верифікація цитологічних варіантів та імуногістохімічне дослідження.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Aladily TN, Khader M, Bustami N, Bazzeh F. (2022, Dec). Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive in very young children: A long-term follow-up of two cases and a review of the literature. *Malays J Pathol.* 44(3): 517–521. PMID: 36591719.
- Chen Z, Chai F, Xi Y, Zhang H, Xu Y, Zhang Z et al. (2022, Jan). Aberrant expression and genetic alteration of c-MYC in anaplastic large cell lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 148(1): 267–278. Epub 2021 Jun 16. doi: 10.1007/s00432-021-03691-7. PMID: 34131801.
- Fedorenko ZP. (2022). Cancer in Ukraine, 2020–2021. *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine No. 23.* URL: ncr.uinf.ua.
- Kada A, Fukano R, Mori T, Kamei M, Tanaka F, Ueyama J et al. (2020, Feb). A Multicenter, Open-label, Clinical Trial to Assess the Effectiveness and Safety of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using Reduced-intensity Conditioning in Relapsed/refractory Anaplastic Large-cell Lymphoma in Children. *Acta Med Okayama.* 74(1): 89–94. doi: 10.18926/AMO/57959. PMID: 32099255.
- Mehreen A, Wali R, Riaz S. (2020, Jul). Clinical Features and Treatment Outcomes of Children with Anaplastic Large Cell Lymphoma. *J Coll Physicians Surg Pak.* 30(7): 749–753. doi: 10.29271/jcpsp.2020.07.749. PMID: 32811608.
- Mussolin L, Le Deley MC, Carraro E, Damm-Welk C, Attarbaschi A, Williams D et al. (2020, Sep 24). Prognostic Factors in Childhood Anaplastic Large Cell Lymphoma: Long Term Results of the International ALCL99 Trial. *Cancers (Basel).* 12(10): 2747. doi: 10.3390/cancers12102747. PMID: 32987765; PMCID: PMC7598675.
- Patel A, Pushpam D, Sharma MC, Thulkar S, Bakhshi S. (2020, Jun 15). Predictors of Outcome in Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Indian Pediatr.* 57(6): 523–526. PMID: 32562396.
- Pearson ADJ, Barry E, Mossé YP, Ligas F, Bird N, de Rojas T et al. (2021, Nov). Second Paediatric Strategy Forum for anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibition in paediatric malignancies: ACCELERATE in collaboration with the European Medicines Agency with the participation of the Food and Drug Administration. *Eur J Cancer.* 157: 198–213. Epub 2021 Sep 15. doi: 10.1016/j.ejca.2021.08.022. PMID: 34536944.
- Rigaud C, Knörr F, Brugières L, Woessmann W. (2023, Mar). Diagnosis and management of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents. *Best Pract Res Clin Haematol.* 36(1): 101444. Epub 2023 Feb 2. doi: 10.1016/j.beha.2023.101444. PMID: 36907641.
- Shen D, Song H, Zhang J, Liao C, Wang Y, Fang M, Tang Y. (2022, Jan 1). Treatment of Relapsed and Refractory ALK-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma With ALK-Specific Tyrosine Kinase Inhibitor in Children: A Case Series. *J Pediatr Hematol Oncol.* 44(1): e1–e4. doi: 10.1097/MPH.0000000000002137. PMID: 33661174.
- Wang W, He L, Wu R, Yao J, Ma H, Cheng X et al. (2023, Mar). Anaplastic lymphoma kinase positive histiocytosis presenting as hemocytopenia in an infant. *Pediatr Blood Cancer.* 70(3): e30010. Epub 2022 Oct 2. doi: 10.1002/pbc.30010. PMID: 36184781.
- Yu BH, Zhang Y, Xue T, Shui RH, Lu HF, Zhou XY et al. (2021, Jan 5). The clinicopathological relevance of uniform CD56 expression in anaplastic large cell lymphoma: a retrospective analysis of 18 cases. *Diagn Pathol.* 16(1): 1. doi: 10.1186/s13000-020-01059-y. PMID: 33402163; PMCID: PMC7786455.
- Zhang YT, Wang LZ, Chang J. (2022, Feb 15). Characteristics and Outcomes of Chinese Children With Advanced Stage Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Single-Center Experience. *Front Oncol.* 12: 832752. doi: 10.3389/fonc.2022.832752. PMID: 35242

### Відомості про авторів:

**Дудник Вероніка Михайлівна** — д.мед.н., професор, зав. каф. педіатрії № 2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-2164-8204>.

**Фурман Валентина Григорівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0001-6544-3273>.

**Куцак Олеся Володимирівна** — к.мед.н., асистент каф. педіатрії № 2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-2164-8204>.

**Пасік Валентина Юрївна** — PhD, асистент каф. педіатрії № 2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-4325-0715>.

Стаття надійшла до редакції 13.10.2023 р., прийнята до друку 12.12.2023 р.