

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ У РЕБЕНКА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

А.Г. ХрыковаФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва
ООО «Медин», ДНК-клиника, Ярославль

A CLINICAL CASE OF A LARGE B-CELL LYMPHOMA IN A CHILD AFTER COVID-19 INFECTION

A.G. KhrykovaCentral State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation
Medin LLC, DNA clinic, Yaroslavl, Russian Federation**E-mail:** anna-khrykova@mail.ru**Аннотация**

Врачи разных специальностей выявляют отдаленные осложнения у пациентов, перенесших COVID-19, которые фиксируются и в детской практике. В отдаленном периоде у значимого количества пациентов отмечаются рост лимфоидной ткани в миндалинах кольца Пирогова – Вальдейера, увеличение лимфатических узлов. Представлен клинический случай лимфомы небной миндалины у ребенка семи лет, перенесшего COVID-19. Благодаря онконстороженности врачей были проведены дополнительные исследования, своевременно поставлен диагноз и назначено адекватное лечение.

Ключевые слова: лимфоидная ткань, лимфома небной миндалины, лимфаденопатия, COVID-19, постковидный синдром.

Abstract

Physicians of various specialties are still recording long-term complications in patients who survived COVID-19 infection, including pediatric population. In the long-term period after the infection, lymphoid tissue growth in the tonsils of Pirogov – Waldeyer ring and enlarged lymph nodes are recorded in a significant number of patients. A clinical case of palatal lymphoma in a 7 y.o. boy who had COVID-19 is presented in the article. Due to the oncological alertness of physicians, additional examinations, correct diagnosis and adequate treatment were performed in time.

Keywords: lymphoid tissue, palatal tonsil lymphoma, lymphadenopathy, COVID-19, postcovid syndrome.

Ссылка для цитирования: Хрыкова А.Г. Описание клинического случая крупноклеточной В-клеточной лимфомы у ребенка после перенесенной инфекции COVID-19. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2024; 1: 40–43.

Введение

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) – это системные злокачественные опухоли иммунной системы из клеток внекостномозговой лимфоидной ткани различной гистогенетической принадлежности и степени дифференцировки, что определяет разнообразие и особенности вариантов развития этих опухолей. Развиваясь из лимфоидной ткани какого-либо органа, лимфомы вначале имеют неотчетливую клиническую картину, характерную для воспалительных процессов, и часто диагностируются на поздних стадиях, уже при генерализации процесса.

Фолликулярная лимфома (ФЛ) относится к НХЛ, опухолевые клетки происходят из В-клеток зародышевых центров вторичных лимфоидных фолликулов с формированием фолликулоподобных структур, представлена центроцитами и центробластами (крупными трансформированными лимфоидными клетками), имеет преимущественно фолликулярный тип роста, в ряде случаев с трансформацией в более агрессивную форму В-клеточных лимфом – диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ) [1, 2]. В большинстве случаев ФЛ относится к первому-второму цитологическому типу, третий тип встречается только в 20% случаев и подразделяется на тип 3А (с присутствием центроцитов) и тип 3В

(фолликулоподобные/нодулярные структуры, сформированные, среднего размера, с крупными лимфоидными клетками с округло-овальными и многодольчатыми ядрами с морфологией центробластов). При гистологическом исследовании может определяться гетерогенность опухоли: наличие участков первого-второго и ФЛ третьего цитологического типа в различных соотношениях, а также могут выявляться признаки трансформации в фокусы ДВКЛ. ДВКЛ, в отличие от ФЛ, состоят преимущественно из центробластов [1].

ФЛ развивается в основном у взрослых, составляя 20–25% всех лимфом, и стоит на втором месте по распространенности после ДВКЛ, у детей встречается редко – не более 1–2% [3]. ФЛ у детей и подростков отличается от взрослого типа некоторыми клиническими, морфологическими, иммунологическими и цитогенетическими характеристиками и была выделена (классификация ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной ткани, 2008) в отдельный нозологический вариант – педиатрическую ФЛ (ПФЛ) [4]. ПФЛ в три раза чаще встречается у мальчиков в возрасте старше 10 лет, в большинстве случаев характеризуется третьим цитологическим типом с бластоидной морфологией. Характерными признаками, по имеющимся на сегодня данным, являются: экспрессия *CD10* и *BCL6*, *BCL2*, *MUM1*, отсутствие экспрессии *H-Gal*, *CD21*,

CD23, ALK, CD30. Заболевание чаще всего ограничено первой и второй стадиями. Характерно поражение лимфатических узлов в области головы и шеи, кольца Пирогова – Вальдейера, желудочно-кишечного тракта, яичек. Течение заболевания относительно доброкачественное. ПФЛ встречается не только у детей, но и у молодых взрослых (от 18 до 30 лет) [3]. Следует также отметить, что ФЛ в когорте больных детского и подросткового возраста могут быть представлены не только «педиатрическими вариантами» [3].

Этиология ФЛ неизвестна, но с учетом выявленных характерных хромосомных aberrаций для развития заболевания необходимы дополнительные генетические и молекулярные события, а также вероятно иммунологическое воздействие на трансформированные лимфоидные клетки со стороны клеточного микроокружения [1].

Благодаря накопленным за последние десятилетия данным иммуногистохимических (ИГХ) и цитогенетических исследований классификация лимфом претерпела существенные изменения, в том числе стали рассматриваться подтипы крупноклеточной В-клеточной лимфомы и родственные ей агрессивные В-клеточные лимфомы (классификация ВОЗ, 2017), включая вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) положительные (ВЭБ⁺) крупноклеточные В-клеточные лимфомы и крупноклеточную В-клеточную лимфому с перестройкой *IRF4* [5, 6].

У детей ФЛ и другие медленно растущие лимфомы, в отличие от агрессивных НХЛ (лимфомы Беркитта, ДВКЛ, лимфобластной лимфомы), встречаются крайне редко и недостаточно хорошо изучены, особенно в вопросе тактики лечения, поэтому представляют особый интерес.

Клинический случай

Мальчик семи лет обратился в октябре 2022 г. на прием к оториноларингологу в ООО «Медин» г. Ярославля. Жалобы на затрудненное глотание при приеме пищи, затрудненную артикуляцию, непостоянную заложенность правого уха. Жалоб на боль и увеличение поднижнечелюстных и шейных лимфатических узлов не было. В-симптомов¹ не отмечалось.

В анамнезе нет указаний на хронический тонзиллит и/или частые ангины, (аденотонзиллотомия в возрасте четырех лет проведена под эндоскопическим контролем). В феврале 2022 г. перенес COVID-19, заболевание официально подтверждено лабораторными методами исследования: ПЦР-тестом и анализом крови на специфические иммуноглобулины М и G.

При осмотре отмечено отсутствие затрудненного носового дыхания. Слизистые полости носа розовые, влажные, отделяемое скудное. Выявлена гипертрофия небной миндалины справа, которая практически смыкалась с левой небной миндалиной, левая миндалина несколько выходила за небную дужку (рис. 1). При эндоскопии носоглотки гипертрофии глоточной миндалины не выявлено. При отоскопии отмечалось небольшое втяжение барабанной перепонки справа, слева перепонка серая с четкими опознавательными пунктами. Периферические лимфатические узлы доступны пальпации: подчелюстные – мягкоэластической консистенции, не спаяны между собой и с окружающими тканями, безболезненные, до 1 см; шейные – мягкие, до 1 см, безболезненные.



Рис. 1. Вид лимфомы небной миндалины справа при фарингоскопии

В лабораторных анализах выявлены эозинофилия 9.2% и появление нормобластных клеток 0.10%, лактатдегидрогеназа в пределах нормальных значений.

По некоторым данным, перенесенный COVID-19, даже в легкой и бессимптомной форме, у 50% детей может способствовать реактивации лимфотропных герпесвирусов, прежде всего ВЭБ. Репликация ВЭБ в лимфоидной ткани носоглотки и глотки сопровождается гипертрофией небных и глоточной миндалин с увеличением их реактивной активности [7]. Несмотря на отсутствие характерного увеличения верхнечелюстных и подчелюстных лимфатических узлов, с учетом одностороннего характера поражения миндалин (большинство лимфом небных миндалин имеют одностороннее поражение), а также недавно перенесенного инфекционного заболевания для исключения лимфомы была проведена биопсия ткани правой небной миндалины с последующими гистологическим и ИГХ-исследованиями. По их результатам (ноябрь 2022 г.) в препарате определялась ткань миндалины с массивным опухолевым пролифератом нечеткого нодулярного строения, построенным из атипичных фолликулярных структур разного размера, располагающихся преимущественно тесно, с узкими межфолликулярными пространствами и состоящими из среднего размера лимфоидных клеток с ядрами угловатой формы и немногочисленных крупных клеток с округлыми ядрами и одним-двумя ядрышками в них. По ИГХ-исследованию лимфоидные клетки фолликулярных структур экспрессировали *CD20*, *BCL2*, ядро – *BCL6*, неравномерно слабо – *CD10* и не экспрессировали *CD3*, *CD23*, *CD30* и циклин D1. Сеть фолликулярных дендритических клеток с экспрессией *CD23* в фолликулярных структурах резко фрагментирована, в виде мелких дезорганизованных фокусов. Проллиферативная активность по Ki-67 лимфоцитов в фолликулах выше (около 40%), чем в межфолликулярных пространствах. Заключение: код по Международной классификации болезней (МКБ)²: С82.1 Гистологическое строение опухоли миндалины и иммунофенотип опухолевых клеток

¹ В-симптомы – неспецифические симптомы опухолевой интоксикации, включающие лихорадку выше 38 °С не менее трех дней подряд без признаков воспаления, ночные профузные поты, похудение на 10% массы тела за последние 6 мес.

² Кодирование по Международной статистической классификации болезней. С82 – фолликулярная (нодулярная) неходжкинская лимфома; С82.0 – мелкоклеточная лимфома с расщепленными ядрами, фолликулярная; С82.1 – смешанная, мелкоклеточная лимфома с расщепленными ядрами и крупноклеточная, фолликулярная; С82.2 – крупноклеточная лимфома, фолликулярная; С82.7 – другие типы фолликулярной неходжкинской лимфомы; С82.9 – фолликулярная неходжкинская лимфома неуточненная.

соответствуют ФЛ второй стадии (из трех) с фолликулярным характером роста.

Для подтверждения и уточнения диагноза с целью определения тактики лечения потребовалось проведение дополнительного цитогенетического исследования [1], для которого больной был направлен в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Дополнительное обследование и лечение

Повторное ИГХ-исследование и цитогенетическое/FISH-исследование. Клетки инфильтрата представлены CD20-позитивными В-клетками с коэкспрессией CD10, BCL6, BCL2, MUM1, уровень экспрессии Ki67 – до 60%. Отсутствует экспрессия H-Gal, CD21, CD23, ALK, CD30, единичные гистиоциты позитивны CD68. В пределах исследованного материала признаки IRF4/MUM1 крупноклеточной В-клеточной лимфомы. Методом FISH обнаружена транслокация гена BCL6, а также транслокация гена IRF4. Перестройки генов MYC и BCL2 не обнаружены, что говорит о генетической поломке BCL6, IRF4, приводящей к возникновению В-клеточной лимфомы.

ПЭТ/КТ (КТ с контрастом) всего тела. Незначительное повышенное накопление РФЛП (Радиофармацевтический лекарственный препарат) в лимфоидной ткани кольца Пирогова – Вальдейера ($SUV_{max} = 8.65$ в правой небной миндалине, $SUV_{max} = 8.9$ в левой небной миндалине, $SUV_{max} = 7.65$ в правой трубной миндалине, $SUV_{max} = 6.3$ в левой трубной миндалине). Явных дополнительных образований в ротоглотке не визуализировалось. Лимфоузлы шеи группы IV с двух сторон – без патологической метаболической активности. В остальных органах и тканях патологической метаболической активности не выявлено. Заключение: на момент исследования определяется несколько повышенная метаболическая активность в лимфоидной ткани кольца Пирогова – Вальдейера, более вероятно воспалительного характера, рекомендована клинико-лабораторная корреляция.

С учетом того что данная патология у детей встречается крайне редко, имеет преимущественно благоприятное течение и сравнительно недавно выделена в отдельную нозологию, пока нет достаточно убедительной базы по применению фармакотерапии в этой группе больных; кроме того, многие препараты не имеют зарегистрированных показаний к применению у детей. В связи с этим терапия должна назначаться по жизненным показаниям консилиумом врачей [1].

Была проведена подкомиссия, определившая дальнейшую тактику лечения: в связи с нерадикальным удалением опухоли показана терапия по протоколу для В-НХЛм-2021. Группа риска 2:4 блока полихимиотерапии (ПХТ): А4, b4, А4, b4, ритуксимаб 2 введения, доза МТХ 1 г/м² за четыре часа. Перед началом терапии провести рестадирирование – ПЭТ/КТ с контрастом от нижней челюсти до паховой складки и МРТ головы, носоглотки.

На контрольной ПЭТ/КТ не выявлено отрицательной динамики. На МРТ головы не отмечено патологических изменений, при визуализации носоглотки – продолженного роста новообразования на срезах томограмм не выявлено.

Лечение. С февраля 2023 г. начата ПХТ по протоколу В-НХЛ-2021, S 1.2 м². Циторедукция – дексаметазон 5 мг/м² до 12 мг в сутки. Циклофосфан 200 мг/м² – разовая доза (РД) = 240 мг, курсовая доза (КД) = 480 мг, внутривенно (в/в) капельно (кап.) за час согласно протоколу: ацеллбия – 375 мг/м² = 450 мг в/в кап.; дексаметазон 10 мг/м² – РД 12 мг (КД 60 мг); винкристин

1.5 мг/м² – РД = КД 1.8 мг; ифосфамид 800 мг/м² – РД = 960 мг в/в кап. за час (КД = 4800); метотрексат 1 г/м² за четыре часа – РД = КД 1200 мг в/в; этопозид 100 мг/м² – РД = 120 мг в/в кап. за два часа (КД = 240 мг) – 11.02–12.02.23; цитозар 150 мг/м² два раза в день – РД = 180 мг в/в кап. за час (КД = 720 мг). Интратекально: метотрексат 12 мг, цитозар 30 мг, дексаметазон 2 мг. Сопроводительная терапия: омепразол, уромитексан, лейковорин. В ходе терапии, по данным ОАК, отмечались лейко- и тромбоцитопения: минимальное количество лейкоцитов – 1.2×10^9 л, тромбоцитов – 27×10^9 л. Анализ ликвора показал цитоз: 1 кл/мкл (в препарате лимфоциты 0–1).

Динамическое наблюдение после проведенного лечения

На ПЭТ/КТ (март 2023 г.) не выявлено наличия неопластического процесса. МРТ головы (май 2023 г.): состояние после ПХТ В-клеточной лимфомы, признаков прогрессирования основного заболевания нет.

При прохождении обследования во время последней госпитализации после четвертого блока терапии (май 2023 г.) состояние больного расценивалось как стабильное, самочувствие не нарушено. При осмотре оториноларингологом: слизистая ротоглотки нормальной окраски. Носовое дыхание свободное. Миндалины первой степени, симметричные, налетов нет. По другим органам и системам также значимой патологии не выявлено.

Клинический диагноз. Основной диагноз: «Крупноклеточная В-клеточная лимфома IRF4/MUM1 правой миндалины, локальная стадия. С82.2.³ Тонзиллотомия справа от 28.10.2022 г. Первая стадия. Вторая группа риска. Терапия ПХТ по протоколу В-НХЛ-2021 с 02.02.23 г.». Сопутствующий диагноз: «Ожирение первой степени экзогенно-конституциональное».

В настоящее время ребенок находится в ремиссии, наблюдается гематологом и оториноларингологом.

Крупноклеточная В-клеточная лимфома с перестройкой IRF4 – редкий тип лимфомы, наблюдается преимущественно у детей и молодых людей и обычно проявляется, как в рассмотренном клиническом случае, в области кольца Пирогова – Вальдейера или в области головы и шеи. Может иметь фолликулярную или диффузную крупноклеточную архитектуру. В отличие от ФЛП в этих случаях сильно экспрессируется MUM1. Цитогенетические/FISH-данные о транслокации IRF4/MUM1 подтверждают диагноз. При этом наблюдается экспрессия CD20, CD79 и PAX5 и экспрессия BCL6. Эти случаи связаны как с молодым возрастом, так и с хорошим клиническим исходом [5]. Л.В. Пластинина и соавт. (2021) описывают случай крупноклеточной В-клеточной лимфомы с перестройкой IRF4 у мужчины 24 лет, особенностью которого был преимущественно диффузный характер роста крупных опухолевых клеток в биоптате лимфатического узла в верхней трети шеи. Проведенные четыре курса R-CHOP-21 позволили достичь ремиссии, сохраняющейся на протяжении 26 месяцев [8].

В последнее время появляется достаточное количество исследований по поводу клинических проявлений постковидного синдрома, который возникает в течение шести месяцев и более после перенесенного заболевания, является самостоятельным диагнозом и включен в МКБ-10 [9]. Он сопровождается нарушением регуляции иммунного ответа, проявляющимся увеличением В1-клеток памяти, с одновременным снижением общего количества В-лимфоцитов, Т-регуляторных клеток и натуральных киллеров (NK) [10]. Учитывая то, что небные миндалины являются вторичным

³ С 82.2. Крупноклеточная лимфома, фолликулярная.

лимфоидным органом, имеющим в своем составе большое количество иммунных клеток в виде разного типа субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, дендритных клеток, НК и многих других [11], этот иммунологический дисбаланс может привести к развитию грибковых инфекций, активации герпес-вирусов [12] и многих других патологических состояний, в том числе в детском возрасте [13].

При наличии анамнестических данных о перенесенном COVID-19 особое внимание следует уделить онконастороженности, особенно при одностороннем увеличении небной миндалины, сопровождающейся лимфаденопатией. Так, ВЭБ⁺ крупноклеточные В-лимфомы, ранее считавшиеся заболеванием, возникающим в только в старшей возрастной группе, сегодня не являются редкостью и у молодых пациентов, характеризуются более доброкачественным течением, описаны поражения шейных лимфоузлов [14, 15].

Заключение

Пристальное внимание к маленьким пациентам, перенесшим COVID-19 и его модификации, онконастороженности при нестандартной клинической картине позволяет вовремя провести дополнительные исследования и назначить адекватную терапию у ребенка с лимфомой небной миндалины.

Литература

1. Бабичева Л.Г. и др. Фолликулярная лимфома. Клинические рекомендации // Современная онкология. – 2020. – Т. 22. – № 2. – С. 34–51. [Babicheva L.G et al. Follicular lymphoma // Journal of Modern Oncology. – 2020. – V. 22. – No 2. – P. 34–51. In Russian]. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200131.
2. Sukswai N. et al. Diffuse large B-cell lymphoma variants: an update // Pathology. – 2020. – V. 52. – No 1. – P. 53–67.
3. Валиев Т.Т. и др. Фолликулярная лимфома у детей и подростков: клинико-диагностические и терапевтические особенности // Онкогематология. – 2023. – Т. 18. – № 3. – С. 18–25. [Valiev T.T. et al. Follicular lymphoma in children and adolescents: clinical, diagnostic and therapeutic features // Oncohematology. – 2023. – V. 18. – No 3. – P. 18–25. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-18-25.
4. Campo E. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. – Lyon, France: International agency for research on cancer, 2008. – V. 2. – P. 439.
5. Grimm K.E. et al. Aggressive B-cell lymphomas in the 2017 revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues // Annals of Diagnostic Pathology. – 2019. – V. 38. – P. 6–10.
6. Панькова А.В. и др. Поражение небной миндалины как единственное проявление лимфомы Беркитта (случай из практики) // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2020. – № 2. – С. 93–99. [Pankova A.V. et al. Lesion of the palatine tonsil as the only manifestation of Burkitt lymphoma (case from practice) // Pediatric Bulletin of the Southern Urals. – 2020. – No 2. – P. 93–99. In Russian].
7. Андрианов А.В. и др. Особенности патологии лимфоидного кольца глотки у детей в период пандемии COVID-19 // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – № 23. – С. 330–334. [Andrianov A.V. et al. Features of the pathology of the lymphoid ring of the pharynx in children during the COVID-19 pandemic // Medical Council. – 2022. – V. 16. – No 23. – P. 330–334. In Russian]. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-330-334.
8. Пластинина Л.В. и др. Крупноклеточная В-клеточная лимфома с перестройкой *IRF4* // Гематология и трансфузиология. – 2021. – Т. 66. – № 3. – С. 445–457. [Plastinina L.V. et al. Large B-cell lymphoma with *IRF4* rearrangement // Hematology and Transfusiology. – 2021. – V. 66. – No 3. – P. 445–457. In Russian]. DOI:10.35754/0234-5730-2021-66-3-445-457.
9. Глазанова Т.В. и др. Нарушения в системе иммунитета после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14. – № 4. – С. 26–37. [Glazanova T.V. et al. Immune system disturbances after a new coronavirus infection COVID-19 // Journal Infectology. – 2022. – V. 14. – No. 4. – P. 26–37. In Russian]. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-4-26-37.
10. Добрынина М.А. и др. Нарушение В-клеточного звена иммунной системы и связанных с ним нарушений иммунитета у постковидных пациентов // Российский иммунологический журнал. – 2023. – Т. 26. – № 3. – С. 241–250. [Dobrynina M.A. et al. Disturbances in the B-cell component of immune system and associated immune alterations in post-COVID patients // Russian Journal of Immunology. – 2023. – V. 26. – No 3. – P. 241–250. In Russian]. DOI: 10.46235/1028-7221-9636-DIT.
11. Савлевич Е.Л. и др. Современные представления о роли небных миндалин в системе иммунитета и анализ применения иммуноотропных препаратов при хроническом тонзиллите // Российская оториноларингология. – 2018. – № 6 (97). – С. 48–55. [Savlevich E.L. et al. Modern ideas about the role of the palatine tonsils in the immune system and analysis of the use of immunotropic drugs in chronic tonsillitis // Russian Otorhinolaryngology. – 2018. – No 6 (97). – P. 48–55. In Russian].
12. Dos Santos J.A. et al. Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: new signs or secondary manifestations? // International Journal of Infectious Diseases. – 2020. – V. 97. – P. 326–328.
13. Халиуллина С.В. и др. Постковидный синдром у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66. – № 5. – С. 188–193. [Khaliullina S.V. et al. Post-COVID syndrome in children // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2021. – V. 66. – No 5. – P. 188–193. In Russian].
14. Ковригина А.М. Вэб-положительные лимфопролиферативные заболевания: новая концепция, дифференциальная диагностика (обзор литературы и собственные наблюдения) // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2018. – Т. 11. – № 4. – С. 326–337. [Kovrigina A.M. EBV-positive lymphoproliferative diseases: a new concept, differential diagnosis (literature review and own observations) // Clinical Oncohematology. Basic research and clinical practice. – 2018. – V. 11. – No 4. – P. 326–337. In Russian].
15. Nicolae A. et al. EBV-positive large B-cell lymphomas in young patients: a nodal lymphoma with evidence for a tolerogenic immune environment // Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 2015. – V. 126. – No 7. – P. 863–872.