



ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» МЗ РФ
ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» МЗ РФ
Кафедра педиатрии №3



Кожные проявления острого лимфобластного лейкоза у детей

Исполнитель: ординатор первого года обучения Буряк Н.В.

Руководители: д. мед.н., проф. Дубовая А.В.

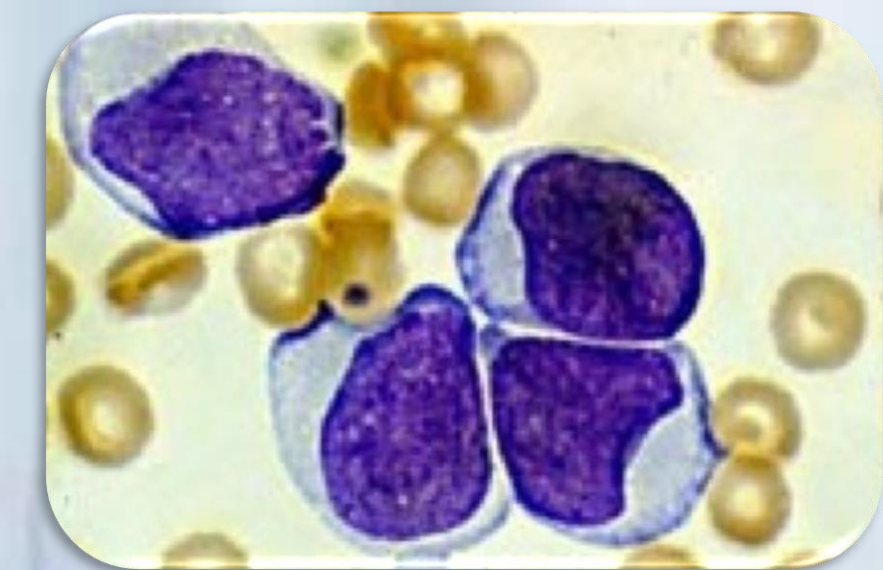
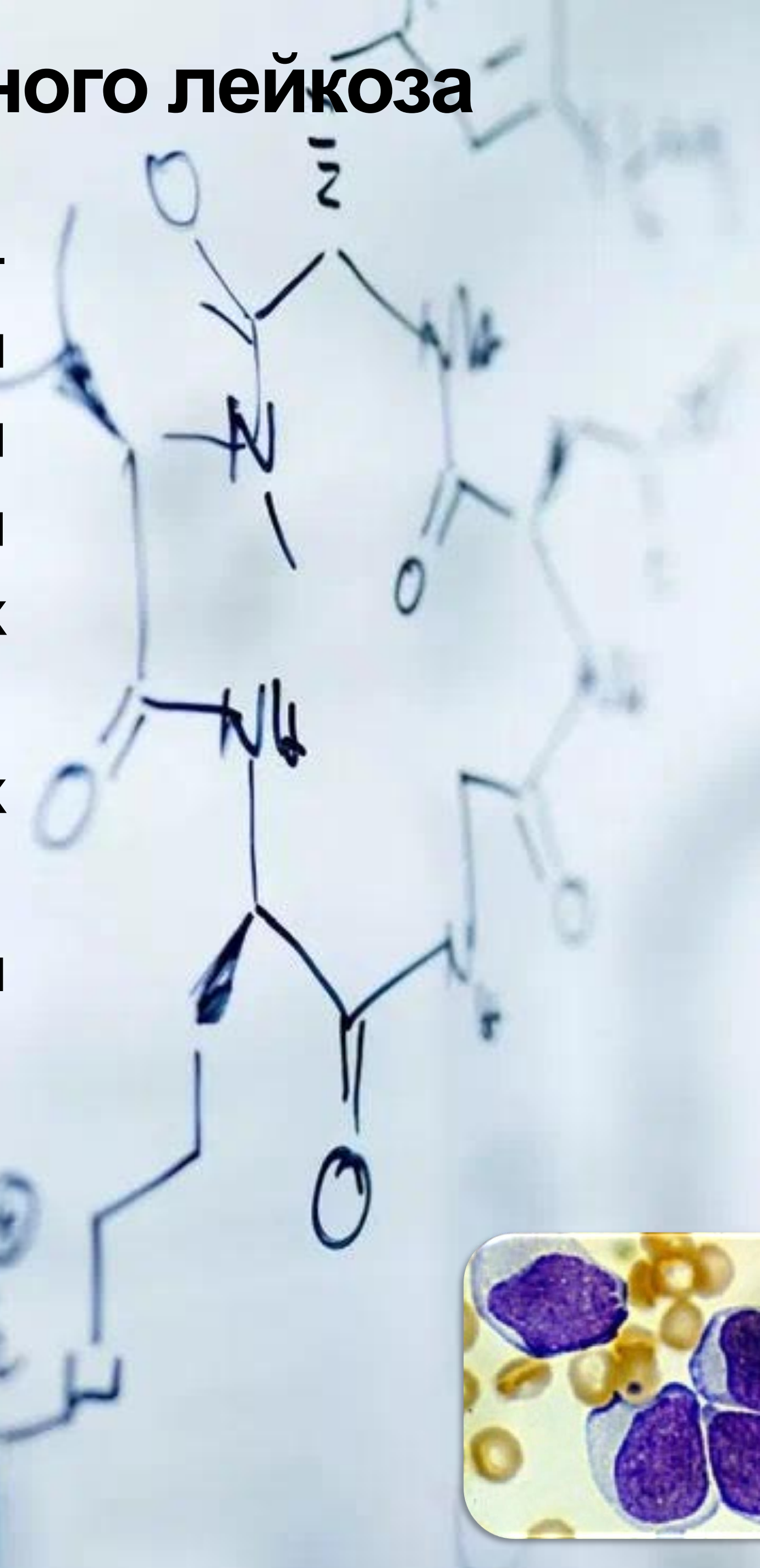
доц. Бордюгова Е.В.,

асс. Марченко Е.Н.

Донецк, 18 декабря 2024 г.

Определение острого лимфобластного лейкоза

- *Острый лимфобластный лейкоз* (ОЛЛ) - гемобластоз, который характеризуется первичным поражением костного мозга морфологически незрелыми (бластными) клетками с вытеснением нормального гемопоэза и инфильтрацией различных органов и тканей.
- Занимает 3-е место среди злокачественных новообразований детского возраста.
- Особенность патологии – преимущественная манифестация в раннем детском возрасте.
- Пик заболеваемости - возраст 2-5 лет.
- Частота - 5-7 случаев на 100 000 детей в год - «младенческий пик».



Этиология острого лейкоза

Ионизирующее излучение

Вирусы ЭБВ, ВИЧ, ЦМВ

Химические вещества

Иммунные нарушения

Генетические факторы и наследственность:

- синдром Дауна (трисомия 21),
- синдром Блума,
- синдром Ниймегена,
- синдром Швахмана-Даймонда,
- Нейрофиброматоз 1 типа.

Роль и перинатальных факторов:

- макросомия при рождении,
- отсутствие грудного вскармливания,
- пренатальное воздействие ионизирующего излучения

Однако в
большинстве
случаев этиология
остаётся неясной

Патогенез острого лимфобластного лейкоза



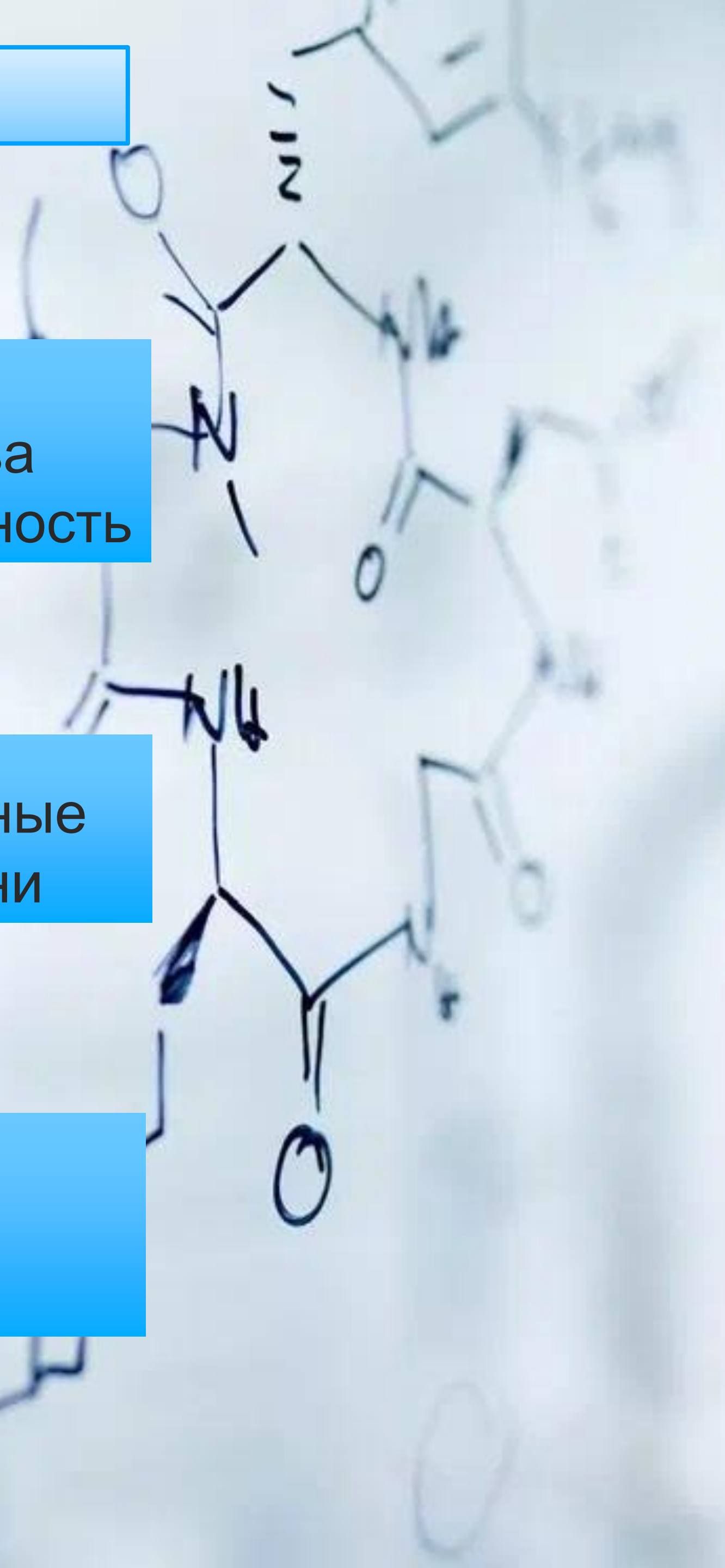
Мутировавшая клетка, относящаяся к ранним предшественникам кроветворения, утрачивает свойства дифференцировки, но сохраняет пролиферативную активность



Бластные клетки накапливаются, вытесняя неповрежденные элементы костного мозга, инфильтрируют органы и ткани



В крови дефицит эритроцитов, зрелых лейкоцитов и тромбоцитов,
«лейкемическое зияние»



Клинические проявления ОЛЛ (синдромы):

Синдром недостаточности костного мозга

- анемия: бледность, утомляемость, слабость;
- тромбоцитопения: гематомы и петехии;
- нейтропения: повышение температуры тела и сопутствующие инфекции

Геморрагический:

Кровотечения:

- носовые
- десневые (75%)
- желудочно-кишечные
- почечные
- легочные
- мено-метроррагии (25%)
- кровоизлияния в мозг
- в кожу (55%)

Пролиферативный:

- лейкемиды на коже
- увеличение периферических лимфатических узлов
- гепато-спленомегалия
- инфильтрация яичек
- синдром Микулича

Синдром массы опухоли:

- опухолевый гиперлейкоцитоз,

Костно-суставной

Острый лейкоз



Кожные проявления лейкоза

Основные кожные проявления лейкемии:

- специфические изменения,
- инфекционные поражения кожи,
- вторичные изменения при химиотерапии.

Неспецифические поражения:

- эритродермии типа пруритого, экземы,
- герпетического дерматита,
- пузырькового и
- опоясывающего лишая

Частота поражений кожи при остром лейкозе - 1 - 20% случаев.



Лейкемиды – специфические поражения кожи

- Встречаются при всех вариантах лейкоза.
- Располагаются на различных участках кожи.
- Образуются в виде папулезных, узловатых и опухолевидных образований.
- Могут быть одиночными и множественными.
- Цвет - синюшно-багровый с бурым оттенком, плотные, б/безболезненные.



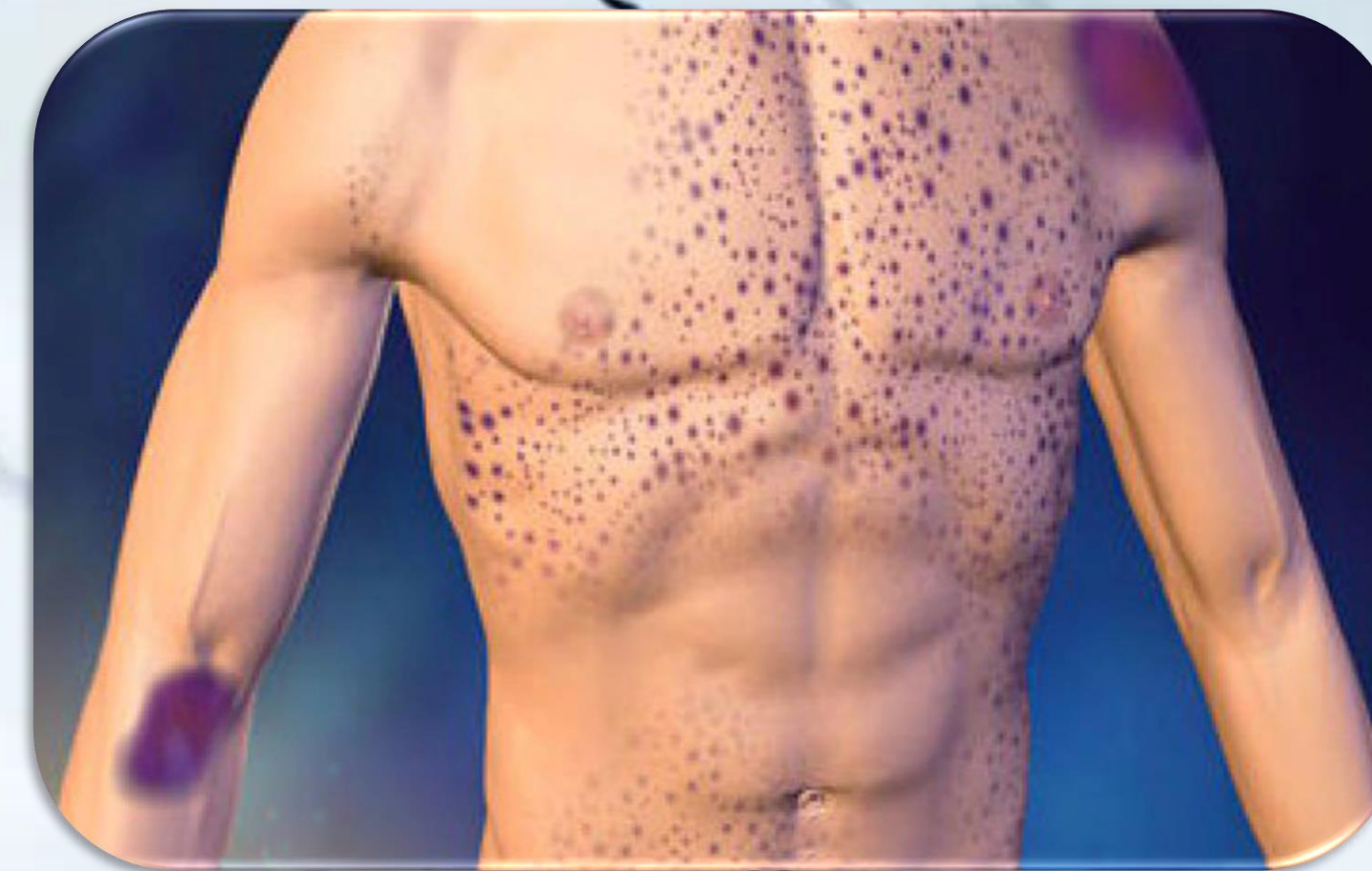
Лейкемическая
инфильтрация роговицы



Геморрагической синдром:

Кожные проявления:

- петехии
- экхимозы



- Количество петехий и экхимозов варьирует от единичных до множественных
- Появляются в местах механического воздействия, возможно спонтанное появление;
- Полиморфные
- Полихромные
- Асимметрично располагаются
- Безболезненные

Диагностика острого лимфобластного лейкоза

Гематологическое исследование периферической крови:

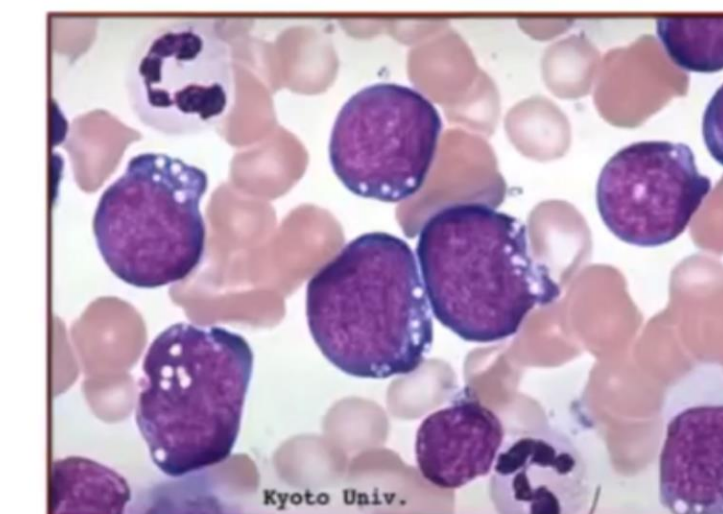
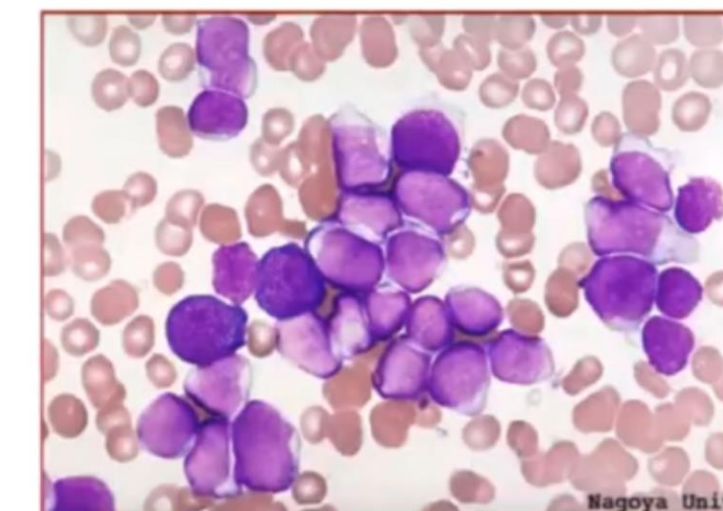
- нормохромная анемия,
- тромбоцитопения,
- количественные изменения лейкоцитарного ростка (лейкопения или лейкоцитоз).

Патогномоничный признак - «лейкемический провал» в лейкоцитарной формуле - преобладание незрелых бластных элементов при дефиците зрелых форм.

Миелограмма демонстрирует инфильтрацию костного мозга бластными клетками (>25%).

Исследование ликвора позволяет своевременно выявить нейрорлейкемию на доклинической стадии, с помощью обнаружения в цереброспинальной жидкости цитоза и бластных клеток независимо от наличия неврологической симптоматики.

Цитологические варианты ОЛЛ по FAB



- L1 вариант – вверху слева
- L2 вариант – вверху справа
- L3 вариант – внизу справа

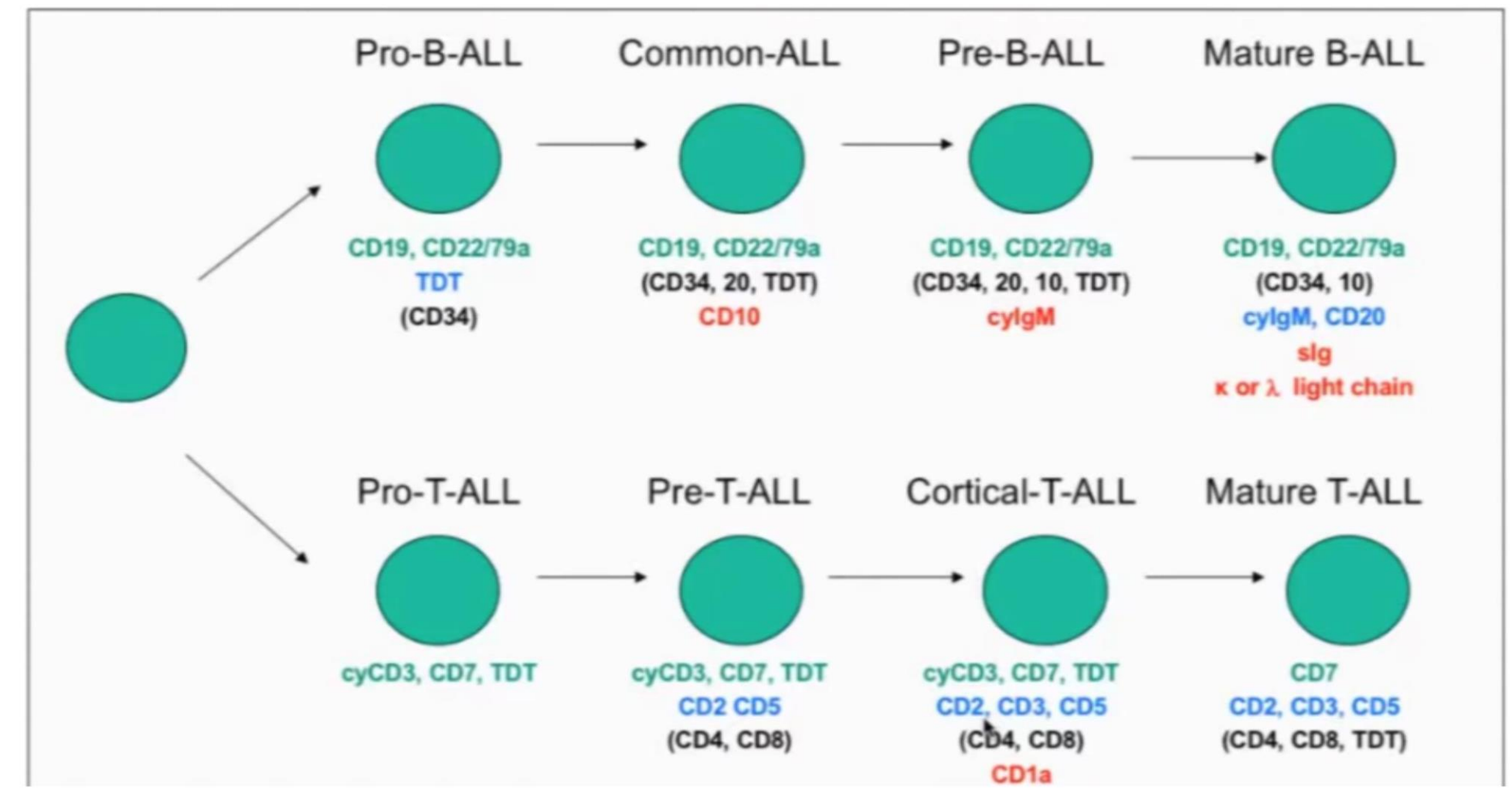
Диагностика острого лимфобластного лейкоза

Цитохимическая диагностика: отрицательная реакция на миелопероксидазу и положительная реакция на гликоген в гранулярной форме служит ключевым дифференциально-диагностическим критерием между лимфоидным и миелоидным вариантами острого лейкоза.

Имунофенотипирование методом проточной цитофлуориметрии представляет собой эталонный диагностический подход, позволяющий определить линейную принадлежность бластов, установить стадию дифференцировки опухолевых клеток, идентифицировать специфические маркеры (CD19+, и/или CD79A+, и/или CD22+ для В-ОЛЛ, CD3+ для Т-ОЛЛ) [7-9].

Иммунологическая Классификация (EGIL; Bene, et al. 1995)

Необходима полноценная панель антител



Клинический случай

Ребенок 11 лет за месяц до поступления предъявлял жалобы на бледность кожи, «синяки» на голеньях и бедрах, редкий кашель.

В октябре 2024 г. по месту жительства в ОАК: панцитопения, лимфоцитоз до 90%. Направлен на консультацию к гематологу ИНВХ.

В ОАК от 17.10.2024 г:

эр-ты: 3,47 Т/л,

Hb: 105 г/л;

тромбоциты: 90 Г/л.;

лейкоциты: 2,42 Г/л;

с: 4%;

л: 96% некоторые лимфоциты с плазматизацией;

СОЭ 15 мм/ч.

Госпитализирован в ООГД ИНВХ с подозрением на миелопролиферативное заболевание.

1-й день в стационаре **Миелограмма лаборатория ИНВХ им. В.К. Гусака** : бласты 68%; сегментоядерные (н): 1%; лимфоциты: 22,5%; нормобласты (б): 1%; (п): 5%; (о): 1,5%; индекс Л-Э: 3,3:1; мегакариоцитов нет в пробах;

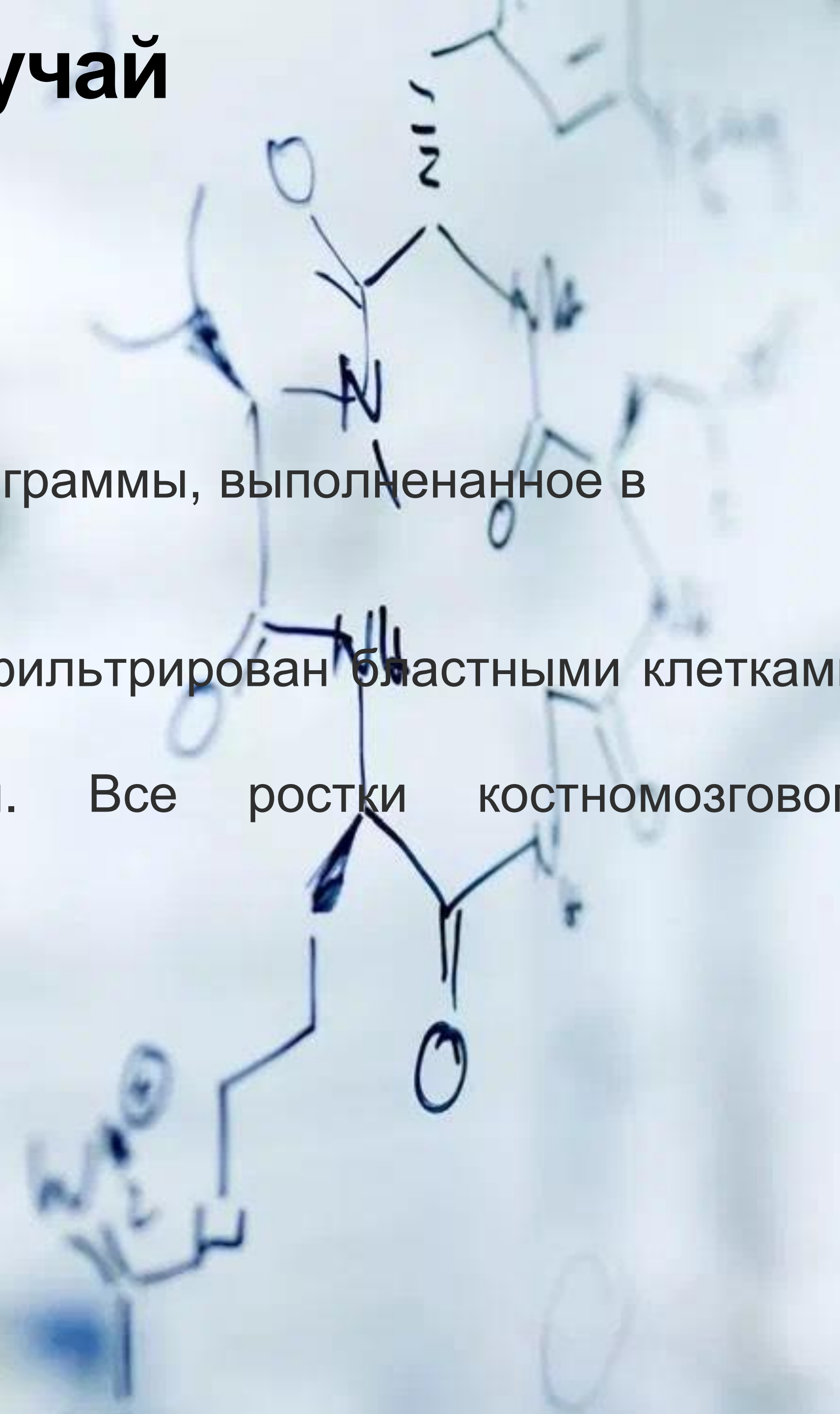
- 1) Препараты костного мозга клеточные;
- 2) Бластные клетки с выраженным полиморфизмом;
- 3) Эритроидный росток представлен единичными клетками;
- 4) местами значительное количество разрушенных клеток.

Клинический случай

Цитологическое и цитохимическое исследование миелограммы, выполненное в ФГБУ НМИЦ «ДГОИ им. Д. Рогачева» МЗ РФ.

Заключение:

Пунктат со сниженной клеточностью, тотально инфильтрирован бластными клетками, имеющими морфологические черты лимфоидной линии дифференцировки. Все ростки костномозгового кроветворения редуцированы.



Клинический случай

Результаты цитохимических исследований:

Реакция на миелопероксидазу - отрицательная в бластных клетках.

Реакция на липиды (с суданом черным Б) - отрицательная в бластных клетках.

Реакция на гликоген (PAS - реакция) - положительная в части бластных клеток в виде гранул.

Реакция на неспецифическую альфа-нафтилацетат эстеразу - отрицательная в большинстве бластных клетках.

Заключение: Острый лимфобластный лейкоз, L1-вариант.

1-й день в стационаре. Иммунофенотипирование опухолевых клеток костного мозга выполненная в ФГБУ НМИЦ

«ДГОИ им. Д. Рогачева» МЗ РФ методом проточной цитометрии:

- % бластных клеток – 86,00,
- иммунофенотип опухолевой популяции: CD10 + CD19 + CD22 + CD24 + CD33 + CD38 + CD45 + CD58 + cytCD79a+
- **Заключение:** Иммунофенотип бластной популяции соответствует острому лимфобластному лейкозу, B-II вариант с коэкспрессией CD33;

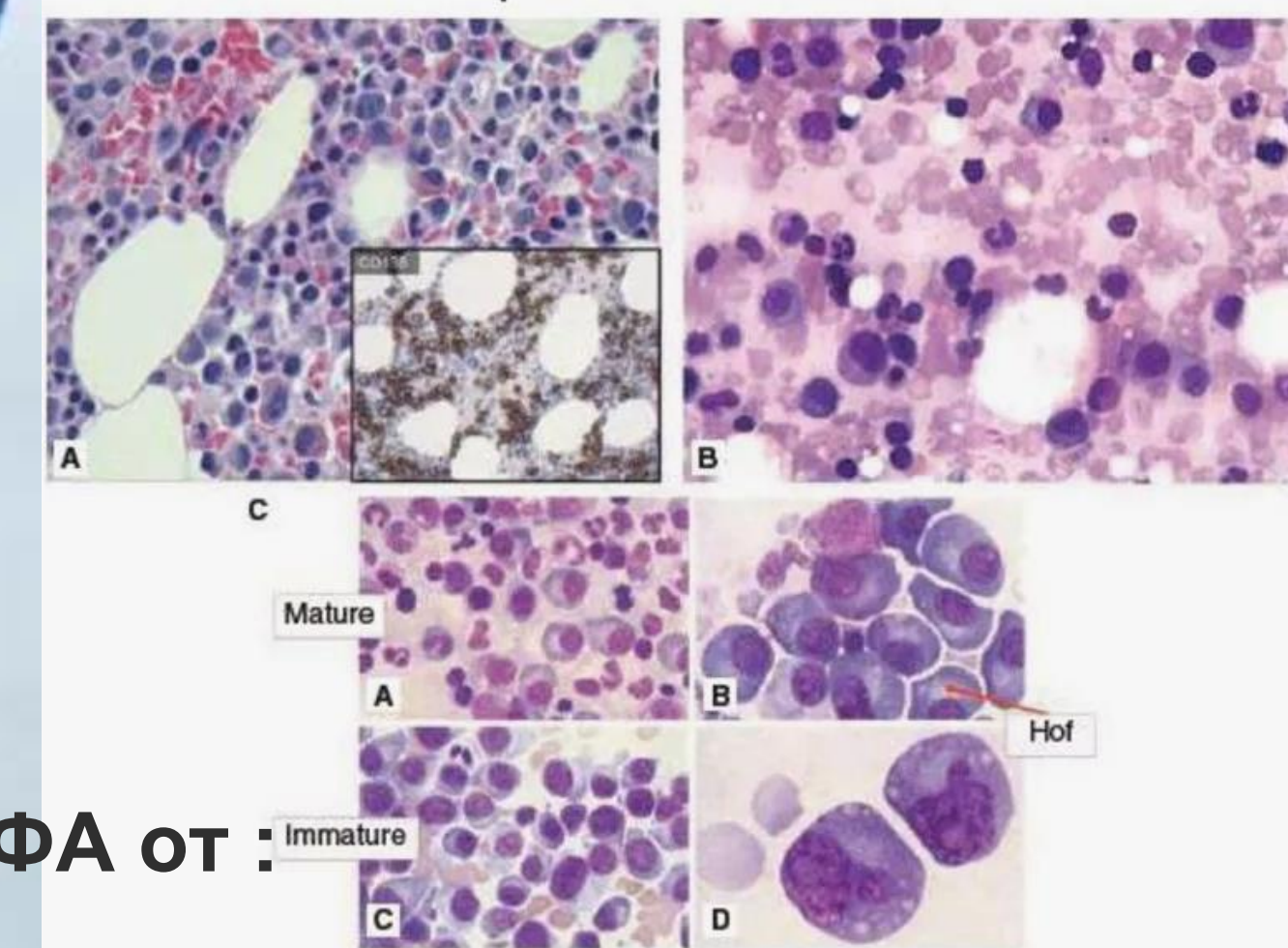
2-й день в стационаре. Цитогенетическое исследование:

При исследовании методом FISH стратифицирующих транслокаций:

t(12;21), t(9;22), t(4;11) не обнаружено.

При дополнительном исследовании методом FISH перестроек генов KMT2A, E2A не обнаружено.

6-й день в стационаре. Анализ на наличие серологических маркеров ВИЧ методом ИФА от : антитела к ВИЧ/антиген p24 не обнаружены



Клинический случай

4-й день в стационаре. **Анализ спинномозговой жидкости:**

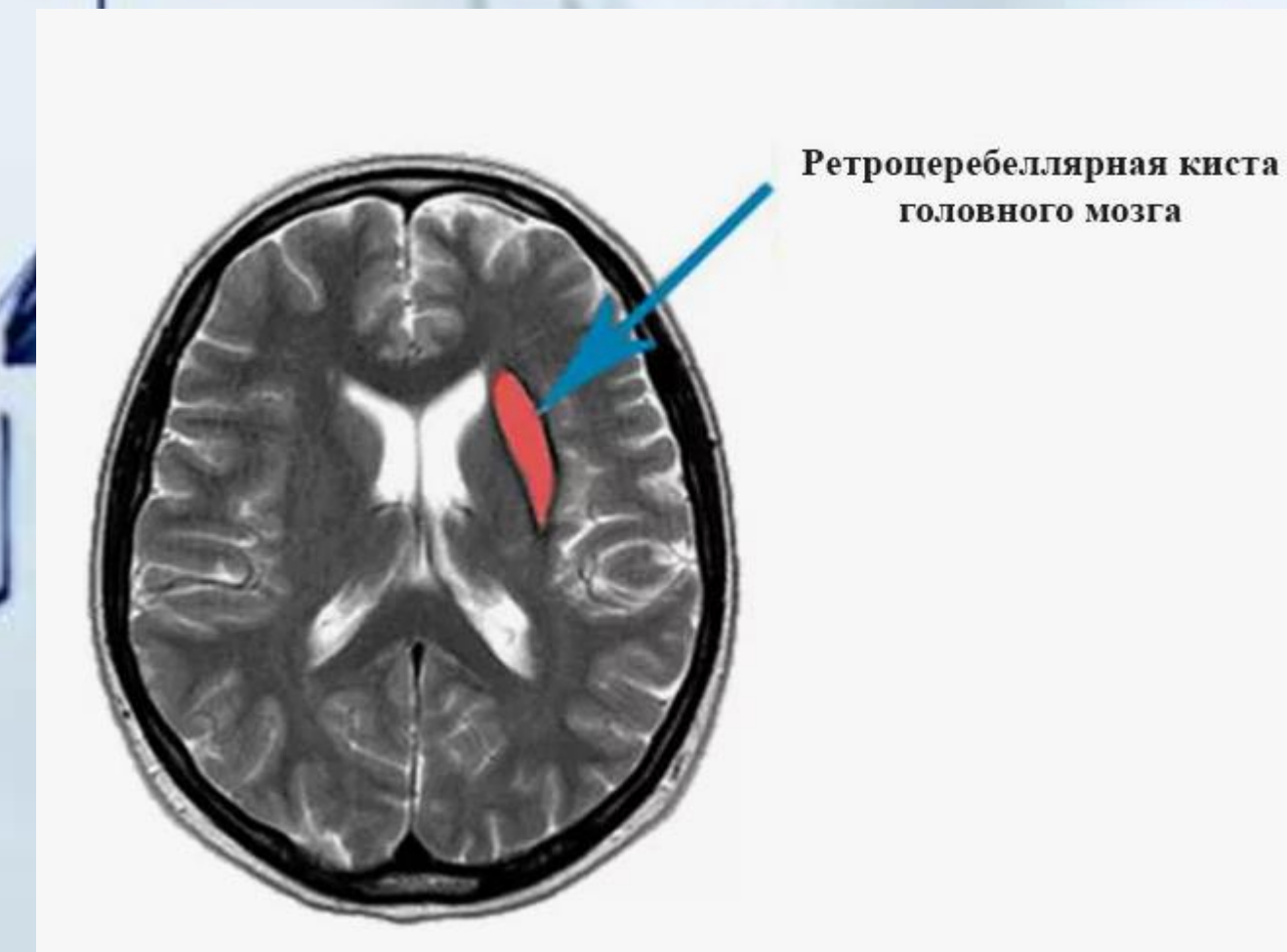
- прозрачная,
- Белок 1 – 0,49;
- Белок 2 – 0,44;
- цитоз 1 в 1 мкл;
- эритроциты единичные в препарате,
- реакция Панди +/-.

4-й день в стационаре. **МРТ головного мозга:**

- данных за очаговую и объемную патологию вещества головного мозга не выявлено.
- Расширение подбололочечных пространств.
- Арахноидальная киста левой височной области.
- Ретроцеребеллярная киста.

3-й день в стационаре. Консультация невролога:

объективных данных за поражение ЦНС и периферической нервной системы на момент осмотра нет.



Клинический случай

- Состояние: тяжелое по основному заболеванию. Самочувствие: существенно не страдает.
- Сознание: ясное, адекватно реагирует на осмотр.
- Неврологический статус: менингеальных знаков нет. Положение: физиологическое.
- Эндокринная система: избыточного питания. Телосложение: правильное, нормостеническое.
- Кожные покровы: **кожные покровы бледные с восковидным оттенком, единичные экхимозы на голенях и бедрах.** В области поясницы пальпируется **безболезненное уплотнение багрово-синюшного цвета 1,5 * 2 см.**
- Слизистые оболочки: чистые, бледные, язык обложен белым налетом.
- Лимфатическая система: периферические лимфоузлы по типу микрополиадении.
- Сердечно-сосудистая система: тоны сердца ритмичные, систолический шум над предсердной областью анемического характера.
- Органы дыхания: в легких жесткое дыхание.
- Пищеварительная система: живот мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Печень: у края реберной дуги. Селезенка: не увеличена.
- Мочевыводящая система: мочеиспускания не нарушены, моча обычного цвета. Стул 1р/день оформленный, без патологических примесей.

Пациенту установлен клинический диагноз:

Основной: С91.0 Острый лимфобластный лейкоз, L-1, В-II вариант с коэкспрессией CD33, ЦНС0, 1-период развёрнутых клинических проявлений, статус М2, МОБ на 15 день 21%, терапевтическая группа пациентов высокого риска, состояние после ПХТ первой фазы программы ALL IC BFM 2009

Сопутствующий:

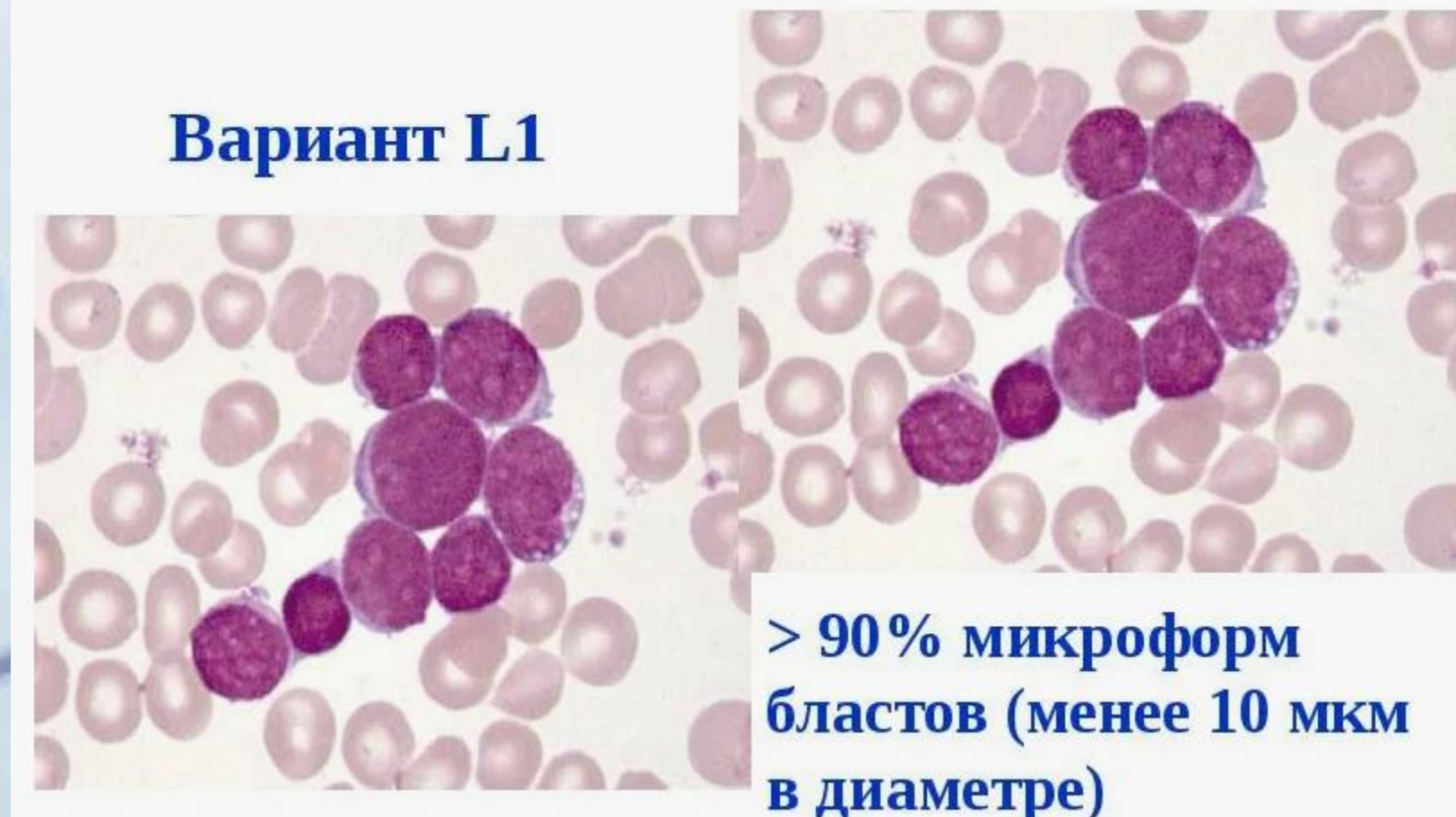
Е80.4 Синдром Жильбера.

G93.0 Арахноидальная киста левой височной области.

Q04.6 Ретроцеребеллярная киста.

Острый лимфобластный лейкоз

Вариант L1



**> 90% микроформ
бластов (менее 10 мкм
в диаметре)**

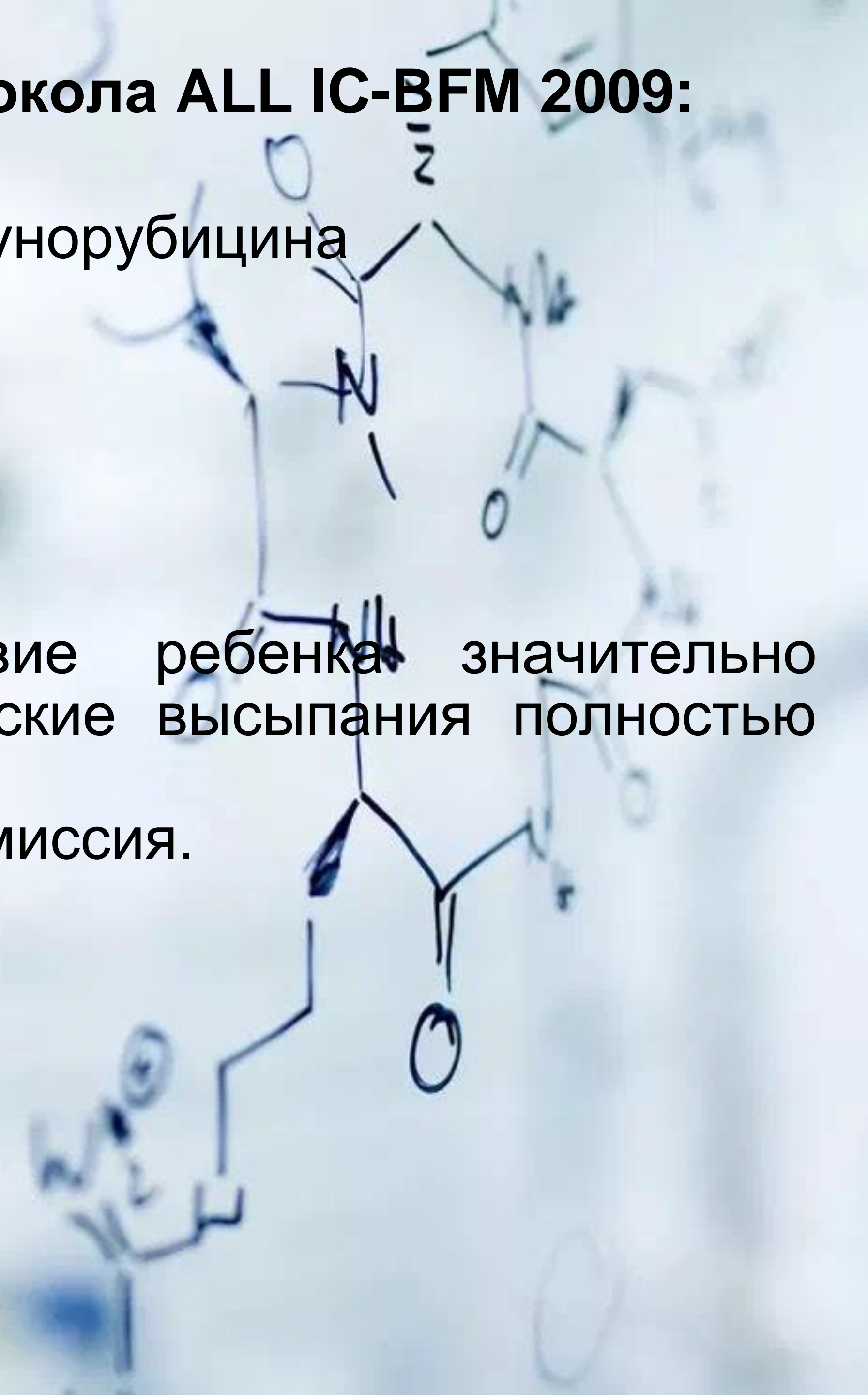
Пациенту проведена 1-ая фаза лечения I протокола ALL IC-BFM 2009:

- Преднизолон (60 мг/м^2) 105 мг/сутки,
- 4 введения Винкристина ($1,5 \text{ мг/м}^2$) 2,0 мг и Даунорубицина (30 мг/м^2) 51 мг,
- 2 введения Онкаспара;
- 3 введения Метотрексата э/л.

Динамика состояния:

на фоне проводимой терапии самочувствие ребенка значительно улучшилось, перестал лихорадить, патологические высыпания полностью регрессировали.

Достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия.



Выводы:

1. Кожные проявления лейкозов позволяют выявить лейкоз на ранних стадиях заболевания и повысить шансы на его успешное излечение.
2. Кожные поражения при лейкозах клинически разнообразны и проявляются в виде геморрагических высыпаний и всевозможных дерматозов.
3. Ранняя диагностика острых лейкозов во многом зависит от того, насколько полно и тщательно будут описаны кожные проявления и будут учтены ранние гематологические показатели.
4. Своевременно поставленный диагноз и проведённая терапия приводят к полной гематологической ремиссии.

Спасибо за внимание!

