

# Лимфома как редкое осложнение тяжелой комбинированной иммунной недостаточности

Д.А. Венёв, Е.В. Дерипапа, А.А. Роппельт, А.Л. Лаберко, Д.С. Абрамов,  
Т.В. Варламова, А.А. Мухина, Д.Н. Балашов, А.Ю. Щербина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

## Контактная информация:

Венёв Дмитрий Александрович,  
клинический ординатор по специальности «гематология», НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.  
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: venyov@bk.ru

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) – редкие, генетически детерминированные нарушения иммунной системы. Чаще всего ПИДС проявляются инфекционными и аутоиммунными заболеваниями, но по мере увеличения продолжительности жизни больных с ПИД на фоне успешной терапии более значимым стал повышенный риск развития злокачественных новообразований (ЗН), прежде всего лимфом. Так, частота развития ЗН у пациентов с ПИДС составляет от 4 до 60%. В патогенезе развития лимфом при ПИДС важна роль онковирусов, однако имеют место и неинфекционные причины. Лимфомы при тяжелой комбинированной иммунной недостаточности (ТКИН) встречаются крайне редко и, как правило, представлены посттрансплантационными лимфопролиферативными заболеваниями. Развитие истинных лимфом при ТКИН – крайне редкое событие. Мы приводим описание двух клинических случаев лимфом у детей с ТКИН с успешной проведенной непротокольной терапией лимфомы и последующей трансплантацией гемопоэтических клеток. Родители дали согласие на использование информации о ребенке в статье.

**Ключевые слова:** дети, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, лимфома, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Венёв Д.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (1): 104–111.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-104-111

© 2019 by NMRC PHOI

## Lymphoma as a rare complication of severe combined immunodeficiency

D.A. Venyov, E.V. Deripapa, A.A. Roppelt, A.L. Laberko, D.S. Abramov,  
T.V. Varalamova, A.A. Mukhina, D.N. Balashov, A.Yu. Shcherbina

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

## Correspondence:

Dmitriy A. Venyov, MD, resident of haematology, Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation.  
Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1  
E-mail: venyov@bk.ru

Primary immunodeficiencies (PID) are rare genetically determined disorders of immune system. PID are most often manifested by infectious and autoimmune complications. However, as the life expectancy of patients with PID has increased as a result of improved therapy, the increased risk of developing malignancies, primarily lymphomas, became more prominent. The incidence of malignancies in patients with PID ranges from 4 to 60%. The role of oncoviruses is important in the pathogenesis of lymphomas in PID, but there are also non-infectious causes. Lymphomas in severe combined immunodeficiency (SCID) are extremely rare, and are usually represented by post-transplant lymphoproliferative diseases (PTLD). The development of true lymphomas in SCID is an extremely rare event. We describe two clinical cases of lymphomas in children with X-linked SCID, with successful non-protocol therapy of lymphoma and subsequent transplantation of hematopoietic stem cells. Parents gave their consent to use information about the child in the article.

**Key words:** children, severe combined immunodeficiency, lymphoma, hematopoietic stem cell transplantation

Venyov D.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (1): 104–111.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-104-111

Первичные иммунодефицитные состояния – редкие генетически детерминированные нарушения иммунной системы [1]. Важная задача иммунной системы наряду с защитой от инфекций – противоопухолевая активность. Клинические наблюдения показывают, что у пациентов с ПИДС, а также пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, повышен риск развития ЗН. Так, по статистике различных наблюдений, частота развития ЗН у пациентов с ПИДС составляет от 4 до 50% [2]. В целом

частота развития онкологических заболеваний (ОЗ) у пациентов с ПИДС выше в 100–200 раз по сравнению с популяцией здоровых людей [3]. Такой разброс в показателях объясняется многообразием форм первичных иммунодефицитов, их тяжестью и патогенезом. На сегодняшний день выделяют несколько механизмов, приводящих к развитию ЗН у пациентов с иммунодефицитом [2, 4]. Среди них рассматривают как инфекционные (например, повышенная чувствительность к онковирусам), так и неинфекционные –

дизрегуляторные – причины. Эти механизмы задействованы в онкогенезе при различных видах ПИДС, при этом тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) характеризуется относительно низкой частотой ОЗ; возможно, это связано с тем, что эти пациенты трансплантируются или погибают от инфекций на первом году жизни.

**Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность** – первичный иммунодефицит с разнообразными подлежащими генетическими дефектами, характеризующийся практически полным отсутствием зрелых Т-лимфоцитов при наличии или отсутствии В-лимфоцитов и NK-клеток. Для ТКИН характерны крайне тяжелые инфекции вирусной, бактериальной и оппортунистической природы, с дебютом в первые месяцы жизни и в случае отсутствия патогенетической терапии – смертельным исходом в первые два года жизни. Это относительно редкое заболевание: частота встречаемости – 1:50000 человек, чаще болеют мальчики [5]. На основании различий в иммунологическом фенотипе ТКИН можно разделить на 4 группы: T-B+NK+; T-B-NK+; T-B+NK- и T-B-NK-. Кроме того, выделяют ТКИН с аутосомно-рецессивным и X-сцепленным типом наследования [6], однако картина заболевания практически не зависит от генетической формы. Исключение составляют проявления синдрома Оменн, в основе которых чаще лежат мутации генов *RAG1* и *RAG2* [5].

Для ТКИН характерен ранний дебют клинических проявлений с классической триадой симптомов: диарея, кожные инфекции, инфекции дыхательных путей [5]. Течение инфекций имеет длительный, затяжной характер, они протекают тяжело, с развитием осложнений. Возбудителями инфекций могут быть бактерии, вирусы, грибы, условно-патогенные микроорганизмы (в первую очередь *Pneumocystis carinii*) [6]. В случае вакцинации ребенка БЦЖ в роддоме или позже характерно развитие регионарной и/или генерализованной *M. Bovis*-инфекции. Следует учитывать, что у многих младенцев с ТКИН не сразу развиваются все вышеперечисленные симптомы; в течение нескольких месяцев они могут расти и развиваться нормально, особенно если вакцинация БЦЖ не была проведена при рождении [5].

К лабораторным характеристикам ТКИН относится в первую очередь лимфопения [7] с отсутствием соответствующих иммунофенотипу субпопуляций лимфоцитов при проведении иммунофенотипирования мононуклеаров крови. Однако нормальное число лимфоцитов не исключает диагноз ТКИН и может быть результатом трансплацентарной передачи лимфоцитов от матери, экспансии НК и В-лимфоцитов, а также проявлением олигоклональной пролиферации Т-лимфоцитов при синдроме Оменн. У большинства пациентов с ТКИН отмечают также выраженное

снижение иммуноглобулинов сыворотки крови. Проведение молекулярно-генетических исследований позволяет окончательно уточнить генетическую форму ТКИН [5].

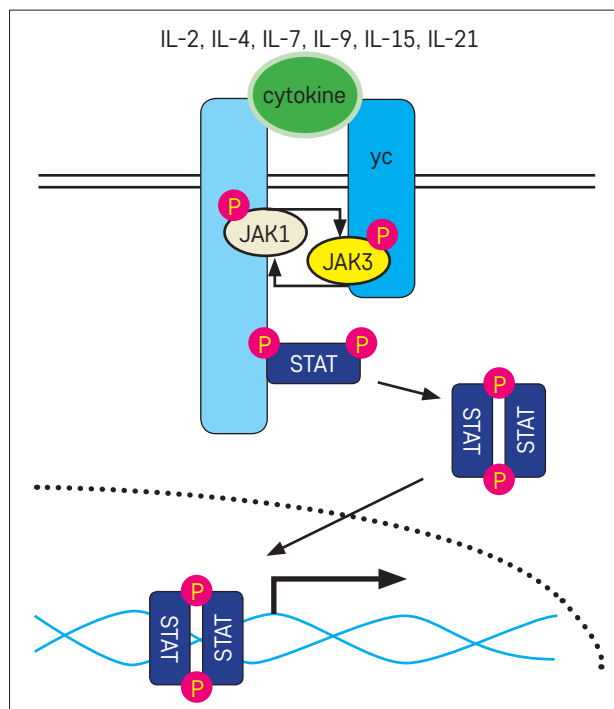
Единственный широкодоступный метод куративного лечения ТКИН – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [6]. Однако выживаемость пациентов с ТКИН после ТГСК значительно ниже, чем при других формах ПИДС, и в первую очередь зависит от объема инфекционных и других осложнений, развившихся на момент диагноза, а также степени их контроля [5].

**X-сцепленная ТКИН** – самая частая форма заболевания, на ее долю приходится около 45% всех случаев [7, 8]. X-ТКИН представляет собой комбинированный клеточный и гуморальный иммунодефицит, вызванный мутацией в гене *IL2RG*, расположенном на X-хромосоме и, соответственно, проявляющийся у лиц мужского пола. Заболевание характеризуется почти полным отсутствием Т-лимфоцитов и естественных киллеров (NK) при наличии нормального/повышенного числа В-лимфоцитов, антителопродуцирующая функция которых значительно страдает (T-, B+, NK-фенотип) [7, 8].

Патогенез заболевания обусловлен отсутствием общей гамма-цепи нескольких цитокиновых рецепторов (ИЛ-2, 4, 7, 9, 15, 21) [7, 8]. Общая гамма-цепь служит посредником в передаче активационного сигнала от внеклеточной части рецепторов через тирозиновую цитоплазматическую киназу JAK3 и

### Рисунок 1

Механизм передачи активирующего сигнала с помощью внутриклеточных посредников после активации рецептора интерлейкинов



ряд других факторов в ядро клетки. Так как ИЛ-2 и ИЛ-7 – основные цитокины «роста» Т-лимфоцитов, нарушение проведения сигнала от этих рецепторов ведет к развитию иммунологического дефекта, в частности, нарушению активации клеток в период раннего тимопоэза и их отсутствию в периферической крови (рисунок 1) [7].

**Злокачественные новообразования у пациентов с первичными иммунодефицитами.** Главное осложнение и причина смерти у детей с первичными иммунодефицитами – инфекция, несмотря на значительные успехи в изучении и лечении ПИДС и появление эффективных противоинфекционных препаратов [5, 6]. Но если ранее инфекционные осложнения были главной и единственной проблемой у таких пациентов, то на сегодняшний день на фоне увеличения продолжительности жизни на второй план вышли аутоиммунные заболевания и злокачественные новообразования [3].

Существуют регистры, учитывающие всех пациентов с ПИДС, развивших в качестве осложнения онкологическое заболевание, в том числе российский регистр ПИДС. Лимфомы занимают лидирующее положение в спектре ОЗ при ПИДС. Так, анализ данных внутреннего регистра ПИДС НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева показал, что на декабрь 2018 года зарегистрированы 83 случая ОЗ у пациентов с ПИДС (рисунок 2). Лимфомы составляют примерно 70% всех ОЗ у этих больных; наиболее часто встречались диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) – 18 случаев; лимфома Беркитта (ЛБ) – 10; лимфома Ходжкина (ЛХ) – 9; реже – лимфобластные лимфомы (ЛБЛ) – 4 и Т-клеточные лимфомы (ТКЛ) – 6 случаев.

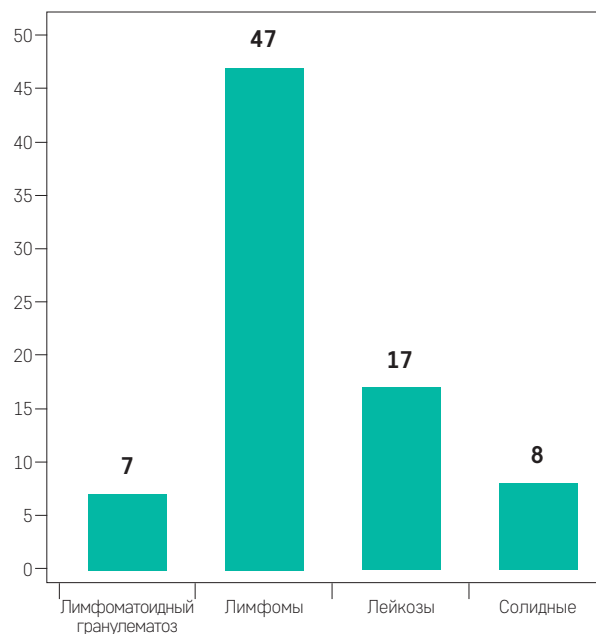
Сравнительный анализ данных американского регистра ПИДС (*Immunodeficiency Cancer Registry* – ICR) [4] и внутреннего регистра НМИЦ ДГОИ проведен Е.В. Дерипапой и соавт. в 2016 году (рисунок 3) [3]. Если рассматривать различные варианты ПИДС,

то чаще всего лимфомы развиваются у больных с синдромами хромосомных перестроек, общей вариабельной иммунной недостаточности, синдромом Вискотта–Олдрича, X-сцепленным лимфопролиферативным синдромом 1-го типа. Однако следует отметить, что в американском регистре практически отсутствуют больные с синдромом Ниймеген, встречающиеся в основном в странах Центральной и Восточной Европы, Финляндии, арабском регионе в связи с наличием в этих этнических группах высокой частоты носительства характерных мутаций [2].

Стоит обратить внимание, что при ТКИН малигнизация до проведения ТГСК – редкое событие: в регистре НМИЦ зарегистрировано только два случая, описанных в данной работе. По данным ICR, у больных с ТКИН лимфомы также редки и представлены в основном посттрансплантационными лимфопролиферативными заболеваниями (ПТЛЗ).

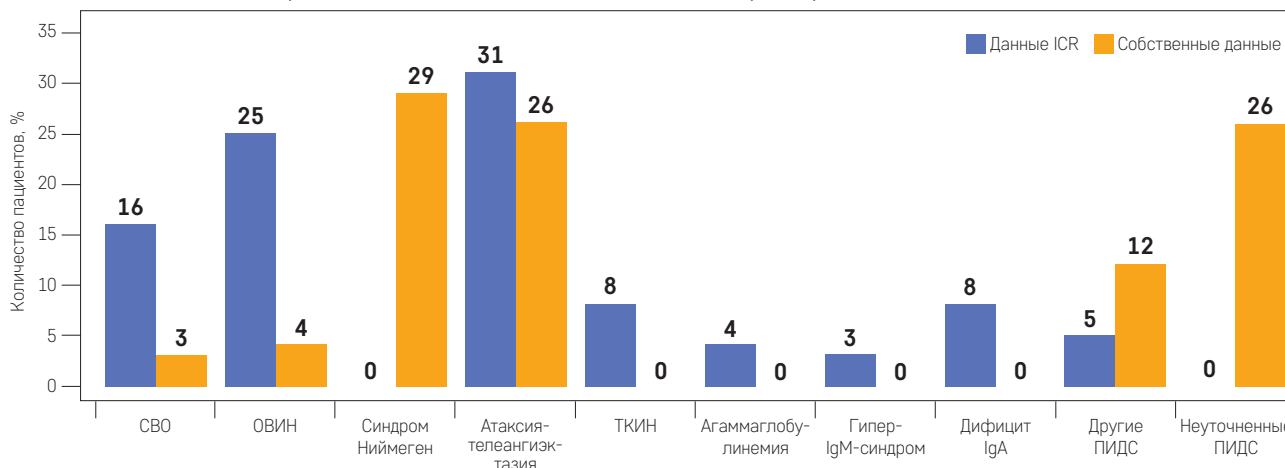
**Рисунок 3**

Типы злокачественных новообразований у пациентов с ПИД, по данным регистра НМИЦ ДГОИ (n = 79)



**Рисунок 2**

Количество пациентов с лимфомами в зависимости от вида ПИДС, по данным регистра НМИЦ ДГОИ и ICR



**Механизмы, приводящие к развитию злокачественных новообразований у пациентов с ПИД.** Основные механизмы онкогенеза при ПИДС соответствуют таковым у пациентов без подлежащего иммунологического дефекта. Однако в большинстве случаев факторы риска ОЗ у отдельных пациентов с ПИДС многократно превышают таковые в общей популяции. Основные механизмы, приводящие к развитию онкологических заболеваний у пациентов с ПИДС, приведены в *таблице 1*.

Таблица 1

**Основные механизмы, приводящие к развитию онкологических заболеваний у пациентов с ПИДС**

Механизм
Инфицирование онковирусами
Нарушение Т-клеточного контроля опухолевых клонов
Повышенная пролиферация клеток на фоне хронической антигенной стимуляции
Нарушение репарации разрывов ДНК
Нарушение механизмов апоптоза, необходимого для элиминации опухолевых клеток

Несмотря на имеющиеся доказательства в пользу многофакторности образования ЗН, в частности лимфом, их патогенез хотелось бы рассмотреть с позиции различий вирус-ассоциированных и вирус-неассоциированных лимфом. Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) наиболее известен и изучен в качестве фактора развития лимфом [9, 10]. Этот широко распространенный среди населения планеты вирус одновременно является лидером по числу ассоциированных с ним различных доброкачественных и злокачественных новообразований лимфоидного и эпителиального происхождения [9].

Онкогенный потенциал ВЭБ связан с его способностью инфицировать и трансформировать лимфоциты человека. В тех случаях, когда взаимодействие между размножением ВЭБ, его латентным состоянием и иммунным контролем со стороны организма нарушается, создаются условия для длительной пролиферации инфицированных ВЭБ лимфоцитов и их злокачественной трансформации [10]. По мнению ряда исследователей, молекулярные механизмы связанного с ВЭБ канцерогенеза обусловлены способностью вирусного генома стимулировать экспрессию серии продуктов, имитирующих ряд факторов роста, транскрипции и оказывающих антиапоптотическое действие. Так, экспрессия вирусных белков LMP1 и LMP2A позволяет блокировать апоптоз инфицированных лимфоцитов путем имитации сигналов от рецепторов CD40 и BCR соответствен-

но [9]. LMP1, в частности, может предотвращать апоптоз в В-клетках путем активации комплекса сигнальных путей, обеспечивающих их выживание: ядерного фактора каппа В (NF-κB), активированной Янус-киназы, преобразователя и активатора сигналов транскрипции (JAK/STAT), фосфатидилинозитол-3-киназного (PI3K)/Akt пути. С другой стороны, LMP2A имитирует активированный сигнал BCR и способен обеспечить выживание В-клеток при отсутствии функционально активного BCR. Как итог клетка наделяется способностью к неограниченной пролиферации [9, 10].

В норме экспрессия белков, обладающих трансформирующими свойствами в латентно инфицированных клетках, находится под контролем цитотоксических и других Т-лимфоцитов, активированных ВЭБ. Иммунный контроль, осуществляемый этими клетками, настолько мощный, что экспрессия развернутого онкогенного потенциала вируса возможна только при недостаточности ответа иммунной системы хозяина [10]. В условиях ТКИН у пациента в принципе отсутствуют Т-лимфоциты, что создает дополнительные условия для активации патологических процессов [10]. Активированные антигеном, пораженные ВЭБ В-лимфоциты участвуют в процессах пролиферации в фолликулярных центрах, соматических гипермутаций вариабельных участков В-клеточного рецептора, в результате чего образуются и накапливаются клоны с различными мутациями, однако, учитывая отсутствие Т-клеточного звена иммунитета, они не претерпевают индуцированный апоптоз. Кроме того, за счет активации определенных внутриклеточных путей такие клетки обладают бесконтрольным делением. Эти события неизбежно приводят к процессам злокачественной лимфопротиперации, в том числе развитию лимфом [9, 10].

### Эпштейн–Барр-негативные лимфомы

Первые описанные в литературе случаи лимфом у больных с ТКИН, не инфицированных вирусом Эпштейна–Барр, относятся к концу 1980-х годов. На сегодняшний день большинство имеющихся публикаций представлено отдельными клиническими случаями, имеются лишь единичные статьи, в которых приведены результаты терапии небольших выборок пациентов [11].

Американские ученые *E.J. Powell и соавт.* [12] изучали механизм онкогенеза на модели свиней с ТКИН (мутацией гена *DCLRE1C*). У животных строго контролировали инфекционный статус; свиньи находились в стерильных условиях, питались стерильной пищей во избежание инфицирования онковирусами. У двух из трех свиней в этом исследовании развилась лимфома; третья свинья погибла от острого лимфобластного лейкоза [12]. Это исследование доказало

возможность неинфекционного пути развития лимфом у больных с ТКИН.

Наибольшая выборка описана в статье *M. Migliavacca* и соавт. [13]: 9 пациентов с ТКИН (дефект *ADA1*), развившие лимфомы, в том числе 4 – с ЭБВ-негативным статусом; большая их часть (6 из 9) – диффузные В-крупноклеточные лимфомы. Пациентам проводили различные схемы терапии, включая полихимиотерапию (ПХТ) в рамках протоколов лечения лимфом с использованием стандартных или сниженных доз препаратов, индивидуальных схем вне протоколов (с применением дексаметазона, циклофосфана, доксорубина, 6-меркаптопурина), с применением иммунотерапии (ритуксимаб) с последующим проведением ТГСК. Тем не менее, несмотря на различные опции, проводимая терапия не была успешной. Только один пациент с лимфомой Беркитта, получивший стандартную терапию по протоколу BFM-NHL-2004, жив и находится в ремиссии на момент публикации статьи [13].

Продолжается исследование участия гена *STK4* (супрессор протоонкогенов, индуктор апоптоза) в развитии лимфом у больных с ПИДС. Описано уже более 7 случаев больных с ТКИН с мутациями в гене *STK4*, развивших лимфому будучи в различном инфекционном статусе относительно ВЭБ [14].

Наиболее близка к описанному ниже клиническому случаю публикация *M.A. Slatter* и соавт. [15], которые описали два случая больных с Х-ТКИН, осложнившихся лимфомой: один ребенок погиб; второму была проведена ТГСК без предварительной терапии, на момент публикации он находится в ремиссии [15].

Таким образом, анализ литературных данных показывает, что на сегодняшний день в связи с редкостью лимфом при ТКИН нет единого подхода к терапии этих осложнений, и в целом прогноз таких пациентов крайне неблагоприятный.

Мы представляем два случая развития лимфом при ТКИН у пациентов, наблюдавшихся в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

### Клинический пример № 1

**Мальчик А.**, рожден от неотягощенной беременности и родов. Старшая сестра, рожденная от первой беременности, здорова. Из наследственного анамнеза известно, что у бабушки пациента по материнской линии умерли двое детей – мальчики в возрасте до 1-го года (причины смерти неизвестны).

Дебют заболевания отмечен в возрасте 1,5 мес.: у ребенка появился кашель, одышка, цианоз кожных покровов, фебрильная лихорадка; по данным рентгенографии, определялась правосторонняя полисегментарная пневмония. В стационаре по месту жительства проведена противомикробная терапия – в течение трех недель без эффекта. Ребенок

был госпитализирован в инфекционную больницу г. Москвы. По данным рентгенограммы: левосторонняя верхнедолевая пневмония. По данным МСКТ органов грудной клетки: образование верхней доли левого легкого с появлением экстраторакальных теней, деструкция 1-го ребра. Лабораторные исследования крови: отмечены снижение лимфоцитов и KREC, отсутствие TREC, гипогаммаглобулинемия (таблица 2).

Таблица 2  
**Результаты иммунологического исследования крови у пациентов**

Показатель	Пациент А.	Пациент И.	Норма
IgA, г/л	Менее 0,246	Менее 0,246	0,1–0,2
IgG, г/л	3,2	10,1	3,3–9,1
IgM, г/л	0,18	0,349	0,4–1,2
TREC	0	0	1300–22000
KREC	41 коп./ 10 <sup>5</sup> лейкоцитов	280 коп./ 10 <sup>5</sup> лейкоцитов	2000–22000
Т-лимфоциты, абс.	0,014	0	2,07–6,54
В-лимфоциты, абс.	0,002	0,02	0,5–1,5
NK-клетки	0,0124	0,0202	0,319–1,142
Отношение CD4:CD8	0,045	0,042	1,3–3,5

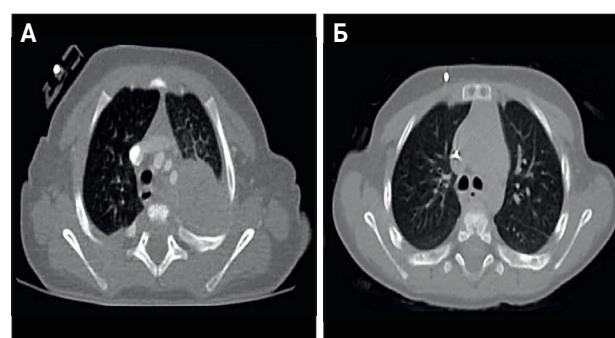
Лабораторные изменения соответствовали критериям ТКИН – (Т-В+NK low), в связи с чем ребенок в возрасте 2,5 мес. был госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. По данным молекулярно-генетического исследования, обнаружена мутация в гене *IL2RG* с.544Т > С (p.Cys182Arg) в гомозиготном состоянии.

Вирусологическое исследование: ПЦР крови – CMV, HHV6 отрицательно; EBV – 51 коп./мл. Комплексное исследование бронхоальвеолярного лаважа: ПЦР EBV – 94 коп./мл.

Выполнена повторная МСКТ органов грудной клетки: определялось мягкотканное образование, распространяющееся в мягкие ткани спины, и левый гемиторакс размером 34 × 37 × 38 мм (рисунки 4 А).

### Рисунок 4

МСКТ органов грудной клетки пациента: А – при поступлении; Б – после 3 недель терапии





Учитывая отсутствие ответа на противомикробную терапию, быстрые темпы роста образования, было принято решение о проведении инцизионной биопсии. По результатам гистологического исследования, в пределах исследованного материала выявлены морфологические признаки полиморфного лимфопролиферативного заболевания с картиной, напоминающей лимфому Ходжкина, с положительной экспрессией ЭБВ. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ): опухолевые клетки экспрессировали следующие маркеры – CD15, CD20, CD3, CD30, CD79a, EBV, Pax-5.

Ребенку выполнили два введения ритуксимаба в дозе 375 мг/м<sup>2</sup>, а также курс (15 дней) дексаметазона – 6 мг/м<sup>2</sup>. На фоне терапии отмечено значительное уменьшение размеров образования, по данным контрольного МСКТ (рисунок 4 Б), а также разрешение ЭБВ-виремии. Учитывая хороший ответ на проводимую терапию со стороны образования и очагов в легких, высокие риски жизнеугрожающих осложнений основного заболевания, было принято решение о проведении аллогенной ТГСК (как единственного куративного метода лечения основного заболевания) от гаплоидентичного донора (отца) и в раннем посттрансплантационном периоде – клеточной терапии донорскими CD45RA-деплементированными лимфоцитами начиная с +5-е сут. после ТГСК. В кондиционировании использовали: флударабин – 150 мг/м<sup>2</sup>; тресульфат – 36 г/м<sup>2</sup>; тиотепа – 10 мг/кг; мабтера – 100 мг/м<sup>2</sup>; тимоглобулин – 5 мг/кг. Приживление нейтрофильного ростка зафиксировано на +10-е сут. На контрольном МСКТ ОГК на 40-е сут. отмечено уменьшение размера объемного образования в средостении и участков деструкции 1-го ребра.

В дальнейшем, с интервалом в 30 дней, проводили мониторинг МСКТ: было отмечено постепенное уменьшение размера образования; к +180-му дню после ТГСК мягкотканное образование не визуализировалось.

На момент написания статьи пациент А. находится в ремиссии лимфомы; его трансплантат функционирует, химеризм полный донорский.

## Клинический пример № 2

**Мальчик И.**, от неотягощенной беременности и родов. Наследственность отягощена: четверо братьев и сестер дедушки по материнской линии умерли в детском возрасте от неизвестных причин.

С 3-месячного возраста отмечены частые инфекционные эпизоды различной локализации – аденоидит, отит, фарингит, афтозный стоматит, энтерит. В возрасте 7 мес. появились признаки ОРВИ; симптоматическая терапия – без эффекта. Состояние ребенка ухудшалось, что потребовало госпитализа-

ции в инфекционную больницу по месту жительства. В дальнейшем появилась дыхательная недостаточность; ребенка перевели в пульмонологическое отделение. По данным МСКТ органов грудной клетки, обнаружена двусторонняя полисегментарная пневмония. Учитывая длительные множественные инфекционные эпизоды с рождения, заподозрено иммунодефицитное состояние.

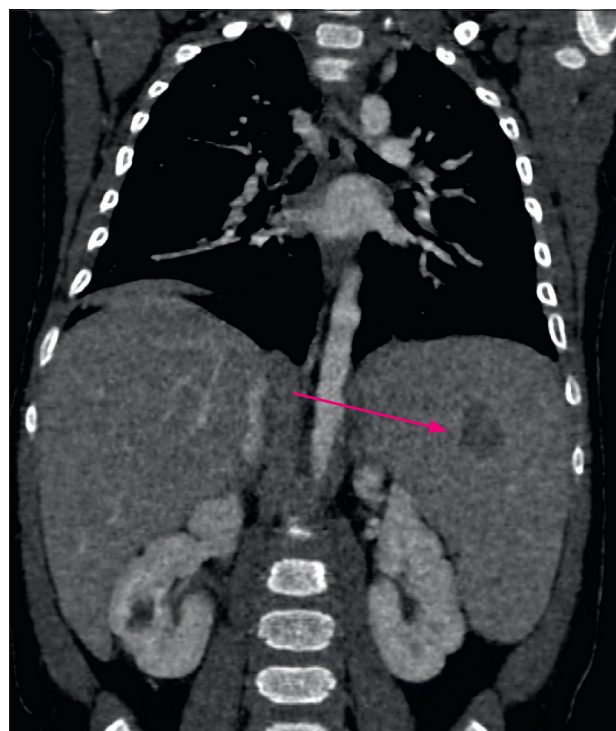
С подозрением на ТКИН ребенок был госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России: проведено расширенное иммунологическое обследование, по результатам которого обнаружено резкое снижение лимфоцитов, снижение иммуноглобулинов, отсутствие TREC, снижение KREC (таблица 2). При обследовании ДНК ЭБВ в крови методом ПЦР не обнаружен.

По результатам обследования, установлен диагноз: ТКИН, иммунофенотип T- B+ NK low. При молекулярно-генетическом исследовании обнаружена мутация в гене *IL2RG* с.854+5G > A в гемизиготном состоянии – подтвержден X-сцепленный вариант ТКИН.

С целью поиска очагов инфекции ребенку провели МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости: в селезенке обнаружено очаговое гиподенсивное образование размером 24 × 18 × 30 мм с нечеткими, неровными контурами (рисунок 5). По данным УЗИ органов брюшной полости, обнаружены множественные гипозхогенные очаговые включения в печени и селезенке, которые были расценены как инфекцион-

## Рисунок 5

МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости при поступлении (стрелкой указан очаг в селезенке)



ные очаги. Проведена массивная противoinфекционная терапия – без эффекта: при контрольном УЗИ-исследовании в динамике сохранялись медленный рост размера очагов в печени и селезенки, нарастание органомегалии. При проведении ПЭТ/КТ: определялись очаги накопления радиофармпрепарата (РФП), которые могли соответствовать инфекционному процессу, но не исключали неопластический процесс. Для гистологического исследования образования селезенки проведена спленэктомия. По данным гистологического исследования, диагноз подтвержден: ВЭБ-негативная лимфома неклассифицируемая с промежуточными признаками классической лимфомы Ходжкина и крупноклеточной В-клеточной лимфомы в условиях тяжелого комбинированного иммунодефицита. Атипичные клетки с крупными ядрами имели иммунофенотип зрелых В-лимфоцитов и экспрессировали CD20, CD79a, Pax5, в также коэкспрессировали CD30, CD15; экспрессия EBV, CD19, ALK, CD163 отсутствовала.

Учитывая высокий риск инфекционных осложнений у пациента с ТКИН при проведении полихимиотерапии, принято решение провести терапию по схеме: ритуксимаб – 375 мг/м<sup>2</sup>, 1 раз в нед. (4 введения); брентуксимаб ведотин – 1,8 мг/кг, 1 раз в 3 нед. (3 введения); преднизолон – 60 мг/м<sup>2</sup>, курс – 15 дней (2 курса).

При контрольном обследовании по окончании терапии, по результатам УЗИ, отмечена положительная динамика в виде сокращения размеров очагов в печени и самой печени. По результатам ПЭТ/КТ, также отмечена положительная динамика в виде нивелирования очагов повышенного накопления РФП.

Дальнейший этап терапии – проведение ребенку аллогенной ТГСК от гаплоидентичного донора (отца); схема кондиционирования – как у пациента А. Решение о проведении ТГСК до достижения ремиссии приняли в расчете на противоопухолевое действие нормальных иммунных клеток трансплантата, а также (в меньшей степени) компонентов кондиционирования. На момент написания статьи пациент жив, ранний посттрансплантационный период протекает стандартно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе представлены два клинических случая – мальчики с X-сцепленной ТКИН, развившие лимфому: один ребенок имел ЭБВ-позитивный статус (в крови и ткани опухоли), а у второго не было признаков ЭБВ-инфекции. Из-за редкой встречаемости таких лимфом вопрос о выборе терапии остается открытым. Учитывая высокий риск развития жизнеугрожающих инфекционных осложнений на фоне ТКИН, применение стандартных протоколов ПХТ при лече-

нии лимфом ставится под сомнение. Более привлекательной кажется таргетная терапия (ритуксимаб, Адцетрис).

ТГСК как единственный метод излечения ТКИН может быть использована в качестве терапии лимфомы (кондиционирование, реакция «трансплантат против опухоли»), при этом встает вопрос о сроках ее проведения. Необходимо ли достижение ремиссии, или ТГСК можно использовать как независимую терапевтическую опцию? Безусловно, для ответа на эти вопросы необходимы исследования большего количества пациентов. Уникальные клинические и биологические характеристики лимфом при ТКИН также требуют более глубокого изучения и, возможно, выделения в отдельную подгруппу среди лимфоопролиферативных заболеваний.

## МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

**Н.В. Мякова, доктор мед. наук, профессор, заместитель главного врача по медицинской части; заведующая отделением онкогематологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России**

Известно, что первичные иммунодефициты predisполагают пациентов к инфекциям, аутоиммунным заболеваниям, аллергии, а примерно в 20% случаев – к злокачественным новообразованиям, среди которых чаще всего встречаются лимфомы.

Риск развития опухолей может быть связан с онкогенными вирусами. Наиболее распространены среди них – вирус Эпштейна–Барр и герпес-вирус саркомы Капоши, называемый также вирусом герпеса человека 8-го типа. Оба этих вируса могут инфицировать В-лимфоциты и создать латентную инфекцию с продукцией нескольких вирусных транскриптов и белков, которые способствуют клеточной пролиферации как части жизненного цикла вируса. Обычно иммунная система ограничивает эту пролиферацию, потому что распознает вирусные белки. Если этот процесс не срабатывает из-за аномальных иммунных реакций, вероятность того, что вирусная стимуляция клеточной пролиферации останется неконтролируемой и приведет к злокачественному образованию, значительно возрастает.

Причины возникновения лимфом при отсутствии ЭБВ связаны прежде всего с потерей иммунного надзора за опухолевыми антигенами. Существует ряд ПИДС, при которых чаще встречаются лимфоопролиферативные осложнения, – это синдромы хромосомной нестабильности, WAS, XLP. Для пациентов с ТКИН это достаточно редкая ситуация, поэтому любое описание таких случаев несет ценную информацию.

Лечение лимфом у пациентов с ПИДС всегда представляет сложную проблему, так как стандартная химиотерапия может оказаться чрезвычайно токсичной и чреватой тяжелыми инфекционными осложнениями, а снижение интенсивности лечения ведет к недостаточному контролю над опухолью.

У пациентов, описанных в данной статье, особое внимание привлекает и маленький возраст, и гистологический вариант лимфомы – в обоих случаях это смешанный иммунофенотип, сочетающий черты лимфомы Ходжкина и неходжкинской лимфомы со зрелоклеточным фенотипом. Лечение такой лимфомы даже в обычной ситуации представляет сложности, а у пациентов с ПИДС тем более. В такой ситуации, учитывая многочисленные данные об эффективности и безопасности таргетной терапии CD20 и CD30-позитивных опухолей, выбор препаратов, направленных на антигены опухоли, представляется крайне привлекательным. Решение вопроса о проведении ТГСК у пациента без ремиссии лимфомы

оказалось верным, хотя это было скорее исключение из правила, требующее индивидуального подхода.

В целом проблема возникновения лимфом у пациентов с ПИДС требует масштабных исследований для понимания их этиологии и патогенеза, прогностического значения варианта лимфомы и возможностей терапии.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### ORCID

**Venyov D.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0183-1530>

**Deripapa E.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9083-4783>

**Roppelt A.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5132-1267>

**Laberko A.L.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2354-2588>

**Abramov D.S.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

**Mukhina A.A.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3305-1694>

**Balashov D.N.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

**Shcherbina A.Yu.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

## Литература

- Кузьменко Н.Б., Щербина А.Ю. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2017;4(3): 51–7.
- Дерипапа Е.В., Родина Ю.А., Лаберко А.Л., Балашов Д.Н., Мякова Н.В., Зимин С.Б. и др. Синдром Ниймеген у детей: клиничко-лабораторная характеристика и оценка эффективности различных видов терапии. Педиатрия 2018 (4): 116–24.
- Дерипапа Е.В., Швеиц О.А., Абрамов Д.С., Мякова Н.В., Щербина А.Ю. Анализ частоты развития лимфом у детей с первичными иммунодефицитными состояниями. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2016; 15 (1): 61–5.
- Ralph S. Shapiro. Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: implications for hematologists/oncologists. Am J Hematol 2011; 86: 48–55.
- Румянцев А.Г., Масчан А.А., Щербина А.Ю. Федеральные и клинические рекомендации по диагностике и лечению детей с ТКИН. Общественная организация «Национальное общество детских гематологов, онкологов». ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. 1015.
- Cirillo E., Giardino G., Gallo V., D'Assante R., Grasso F., Romano R., et al. Severe combined immunodeficiency – an update. Ann N Y Acad Sci 2015; 1356: 90.
- Allenspach E., Rawlings D.J., Scharenberg A.M. X-Linked Severe Combined Immunodeficiency. GeneReviews 2013 Jan 24.
- Ярилин А.А. Иммунология. Учебник. – М., ГЭОТАР-Медиа. 2010.
- Gurtsevitch V.E. Epstein-Barr Virus and Classical Hodgkin's Lymphoma. Clinical oncohematology 2016; 9 (2): 101–14.
- Shannon-Lowe C., Rickinson A.B., Bell A.I. 2017 Epstein-Barr virus-associated lymphomas. Phil Trans R Soc B 2017; 372: 20160271.
- Charles R. Garcia MD Nathaniel A. Brown MD Rhona Schreck, PhD E. Richard Stiehm MD S. David Hudnall MD. B-cell lymphoma in severe combined immunodeficiency not associated with the Epstein-Barr virus. Cancer 1987; 60: 2941–7.
- Powell E.J., Graham J., Ellinwood N.M., Hostetter J., Yaeger M., Ho C.-S., et al. T-cell lymphoma and leukemia in severe combined immunodeficiency pigs following bone marrow transplantation: a case report. Front Immunol 2017; 8: 813.
- Migliavacca M., Assanelli A., Ponzoni M., Pajno R., Barzaghi F., Giglio F., et al. First occurrence of plasmablastic lymphoma in adenosine deaminase deficient severe combined immunodeficiency disease patient and review of the literature. Front Immunol 2018; 9: 113.
- Schipp C., Schlütermann D., Hönscheid A., Nabhani S., Höll J., Oommen P.T., et al. EBV negative lymphoma and autoimmune lymphoproliferative syndrome like phenotype extend the clinical spectrum of primary immunodeficiency caused by STK4 deficiency. Front Immunol 2018; 9: 2400.
- Slatter M.A., Angus B., Windebank K., Taylor A., Meaney C., Lester T., et al. Polymorphous lymphoproliferative disorder with Hodgkin-like features in common gamma-chain-deficient severe combined immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2011 Feb; 127 (2): 533–5.