Клиническое наблюдение пароксизмальной ночной гемоглобинурии в сочетании с костномозговой недостаточностью у ребенка: уроки диагностики и современные возможности терапии

Т.В. Феоктистова, И.В. Зоря, С.П. Гусева, Г.М. Сычева, Н.В. Чаплыгина
ОБУЗ «Областная детская клиническая больница»; Россия, 305035, Курск, ул. Кольцова, 11а

Контактные данные: Татьяна Васильевна Феоктистова gematologodkb@yandex.ru

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) встречается у детей и подростков, но очень часто заболевание не диагностируется вовремя и пациенты долгое время не получают адекватного лечения. Так, в представленном клиническом наблюдении диагноз ПНГ был впервые поставлен через 4 года от момента первой госпитализации и через 6 лет от дебюта заболевания у ребенка. Так как ПНГ-клон выявляется преимущественно у пациентов детского возраста с апластической анемией (АА) или миелодиспластическим синдромом, необходим скрининг таких больных для выявления ПНГ. Для пациентов детского возраста с АА, даже при отсутствии у них клинических проявлений гемолиза, рекомендован скрининг на ПНГ как минимум 1 раз в год во время последующего наблюдения. До появления экулизумаба основными методами лечения ПНГ в сочетании с костномозговой недостаточностью были гемотрансфузии и симптоматическая терапия, а также аллогенная трансплантация костного мозга (ТКМ). Хотя последний метод позволяет добиться излечения от ПНГ, тем не менее ТКМ сопровождается высоким риском развития осложнений и смерти. В представленном наблюдении мама девочки отказалась от ТКМ. Лечение АА привело к частичному восстановлению гемопоэза, но тяжесть состояния ребенка определялась тяжелым течением хронического внутрисосудистого гемолиза и гемолитическими кризами, обусловленными ПНГ. Лечение экулизумабом позволило эффективно контролировать гемолиз, значительно снизить трансфузионную зависимость и улучшить качество жизни ребенка.

Ключевые слова: апластическая анемия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, дети, трансплантация костного мозга, экулизумаб

DOI: 10.21682/2311-1267-2016-3-4-81-84

Clinical case of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in conjunction with bone marrow failure in a child: diagnostics lessons and modern treatment options

T.V. Feoktistova, I.V. Zorya, S.P. Guseva, G.M. Sycheva, N.V. Chaplygina
Regional Childrens Clinical Hospital; 11a Koltsova St., Kursk, 305035, Russia

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) can be found at children and adolescents, but often diseases not diagnosed in time and patients cannot receive adequate treatment for a long period. Thus, in presented clinical case the diagnosis of PNH was firstly established after 4 years from the moment of first admission to the hospital and after 6 years from the debut of disease. Since the PNH-clone can be found mainly at patients of child age with aplastic anemia (AA) or with myelodysplastic syndrome, screening is required for such patients to identify the PNH. For children with AA, even in case of absence of hemolysis clinical presentation, screening is recommended at least 1 time per year during the subsequent observation.

Before appearance of eculizumab the main methods of PNH treatment in complex with bone marrow failure were blood transfusions and symptomatic therapy, as well as allogenic bone marrow transplantation (BMT). Though the above-mentioned method allows achieving healing of PNH, BMT can be associated with high risk of complications and death. In presented case, mother of girl refuse of BMT. Treatment if AA lead to partial recovery of hematopoiesis, but the severity of patients' health determined by severe course of chronic intravascular hemolysis and hemolytic crises due to PNH. Eculizumab treatment allows to effectively control of hemolysis, significantly decrease transfusion dependent and improve the quality of life of child.

Key words: aplastic anemia, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, children, bone marrow transplantation, eculizumab

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — это редкое, приобретенное, прогрессирующее системное заболевание, характеризующееся хроническим внутрисосудистым гемолизом и ассоциирующееся со значительным повышением риска смерти, развитием артериальных и венозных тромбозов, поражением внутренних органов и резким снижением качества жизни пациентов [1, 2].

Основа патогенеза ПНГ — хронический внутрисосудистый комплемент-опосредованный гемолиз. Потеря GPI (гликозилфосфатидилинозитол) якорей на мембранах клеток вследствие соматической мутации является ведущим звеном в патогенезе. Хронический комплемент-опосредованный гемолиз, тромбозы и цитопения — характерные клинические проявления ПНГ [1–3].

Около 10 % случаев заболевания приходится на ПНГ в детском и подростковом возрасте [1, 3–7]. У детей ПНГ чаще встречается в сочетании с синдромом костномозговой недостаточности, а яркий признак ПНГ — гемоглобинурия — отмечается примерно в 15 % случаев [3]. Это может приводить к задержке в постановке правильного диагноза.

Мы бы хотели продемонстрировать клиническое наблюдение ПНГ в сочетании с симптомами недостаточности костного мозга у ребенка.

Пациентка Ф. впервые была госпитализирована в отделение гематологии в 2009 г. в возрасте 10 лет, куда ее перевели из инфекционной больницы. В инфекционной больнице ребенок находился по причине ОРВИ и там впервые был обнаружен сниженный уровень гемоглобина. Из анамнеза известно, что с 8-летнего возраста (2007 г.) периодически возникали носовые кровотечения, которые дважды были обильными и потребовали тампонады носовых ходов. Периодически определялись экхимозы на ногах, возникновение которых ассоциировалось с респираторными вирусными инфекциями. В результате обследования была диагностирована тяжелая апластическая анемия (АА). После проведения комбинированной терапии (антилимфоцитарный глобулин, циклоспорин А, метилпреднизолон, 2 введения пэгфилграстима в дозе 100 мкг/кг) был достигнут частичный ответ. В дальнейшем пациентка продолжала наблюдаться в отделении гематологии, состояние оставалось стабильным. Уровень гемоглобина составлял 98–105 г/л (возрастная норма — 110–145 г/л).

В августе 2012 г. появились жалобы на боли в животе, потемнение мочи (клинические симптомы внутрисосудистого гемолиза). В ходе обследования снова регистрируется снижение концентрации гемоглобина до 70 г/л, что явилось показанием к заместительной трансфузионной терапии эритроцитарной массой.

В январе 2013 г. ребенок госпитализируется с вторым эпизодом внутрисосудистого гемолиза: при об-

следовании обнаружены повышение показателей лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 1589 Ед/л (верхняя граница нормы — 295 Ед/л) и общего билирубина до 41 мкмоль/л, снижение уровня гаптоглобина до 5,8 мг/дл, прямая и непрямая пробы Кумбса — отрицательные. При проведении проточной цитометрии выявлен 97,9 % клон ПНГ на гранулоцитах. Таким образом, через 4 года от момента первой госпитализации и через 6 лет от дебюта заболевания был впервые поставлен диагноз ПНГ в сочетании с идиопатической формой АА. Все это время ребенок не получал адекватного лечения ПНГ — таргетной терапии экулизумабом. При проведении костномозговой пункции бластов не обнаружено. Проводились повторные трансфузии эритроцитарной массы, назначен преднизолон, циклоспорин был заменен на микофенолата мофетил. На фоне проводимой терапии достигнута положительная динамика.

Однако в течение последующего года ребенка неоднократно госпитализировали для проведения трансфузии отмытых эритроцитов и тромбоцитов в связи с развитием гемолитических кризов, которые сопровождались болью в животе, выраженной слабостью и головной болью, что свидетельствует о тяжелом течении ПНГ и угрозе развития тромбозов.

В мае 2014 г. пациентка была направлена в Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (Москва) для решения вопроса о тактике дальнейшего ведения. У пациентов с ПНГ в сочетании с недостаточностью костного мозга аллогенная трансплантация костного мозга (ТКМ) остается единственным радикальным методом, позволяющим добиться излечения при данном заболевании [3, 8, 9]. Так как у ребенка не оказалось родственного донора, мать и девочка отказались от вмешательства ввиду риска развития тяжелых осложнений и смерти. В данной ситуации, по нашему мнению, единственным эффективным подходом к лечению пациента является блокада гемолиза, обусловленного ПНГ, при помощи экулизумаба в сочетании с соответствующим лечением АА.

С декабря 2014 г. после вакцинации против менингококковой инфекции начато лечение экулизумабом в дозе 600 мг/нед в течение первых 4 нед, затем 900 мг на 5-й неделе лечения и далее поддерживающая терапия по 900 мг каждые 2 нед. В результате терапии была достигнута значительная положительная динамика: прекратились боли в животе, нормализовался уровень гемоглобина, уменьшилась трансфузионная зависимость с 2 раз в месяц до 1 раза в 2 мес. При обследовании в июле 2016 г.: содержание гемоглобина — 99 г/л, эритроциты — $2,62 \times 10^{12}/л$, тромбоциты — $95 \times 10^9/л$, лейкоциты — $2,4 \times 10^9/л$, СОЭ — 16 мм/ч. При биохимическом исследовании крови содержание общего билирубина — 31,8 мкмоль/л, прямого билирубина — 9,3 мкмоль/л, активность ЛДГ — 314 ед/л.

Выводы

ПНГ встречается у детей и подростков (примерно 10 % пациентов с ПНГ младше 21 года), но очень часто заболевание не диагностируется вовремя и пациенты долгое время не получают адекватного лечения [3–7]. Так, в приведенном клиническом наблюдении диагноз ПНГ был впервые поставлен через 4 года от момента первой госпитализации и через 6 лет от дебюта заболевания. Заподозрить ПНГ у 13-летней девочки с идиопатической АА позволили повторные эпизоды внутрисосудистого гемолиза (повышение активности ЛДГ, содержания общего билирубина и снижение концентрации гаптоглобина, клинические проявления в виде болей в животе, слабости и головных болей), которые сопровождались резким снижением концентрации гемоглобина и требовали повторных трансфузий эритроцитарной массы. Диагноз ПНГ был подтвержден с помощью проточной цитометрии, продемонстрировавшей наличие большого клона ПНГ-клеток. Единственным радикальным методом, позволяющим добиться излечения при ПНГ в сочетании с костномозговой недостаточностью, остается аллогенная ТКМ, однако она связана с высоким риском развития осложнений и смерти [3, 8, 9]. Например, по данным Международного регистра ТКМ, 2-летняя выживаемость у 48 пациентов с ПНГ при ТКМ от HLA-идентичного сиблинга составила 56 % [8]. Эксперты Европейской группы по трансплантации костного мозга и Французского общества гематологов проанализировали исходы ТКМ у 211 пациентов с ПНГ [9]. Пятилетняя выживаемость в целом составила 68 % [9].

Если ТКМ по той или иной причине не проводится, то для подавления внутрисосудистого гемолиза и предотвращения его тяжелых последствий показана терапия экулизумабом – гуманизированным моноклональным антителом к C5-компоненту комплемента [3].

U. Reiss et al. в 12-недельном открытом исследовании II фазы изучали фармакокинетику, фармакодинамику, эффективность и безопасность препарата у 7 детей в возрасте 11–17 лет с ПНГ [10]. Лечение экулизумабом привело к полному и стойкому подавлению гемолиза у всех пациентов (нормализация активности ЛДГ). Все показатели крови стабилизировались. Тяжелых лекарственных нежелательных явлений не зарегистрировано. Следует отметить, что в данном исследовании, как и в нашем наблюдении, у 3 из 7 больных ПНГ сочеталась с АА.

Заключение

Так как предполагается, что ПНГ-клон выявляется преимущественно у пациентов детского возраста с АА или миелодиспластическим синдромом, необходим скрининг таких больных для выявления субклинической ПНГ. При постановке диагноза детекция ПНГ-клона может дать отрицательный результат, но со временем клон может возникнуть или проявиться. В связи с этим для пациентов детского возраста с АА, даже при отсутствии у них клинических проявлений гемолиза, рекомендован скрининг на ПНГ во время постановки диагноза, а также как минимум 1 раз в год во время последующего наблюдения [3].

До появления экулизумаба основными методами лечения ПНГ в сочетании с костномозговой недостаточностью были гемотрансфузии и симптоматическая терапия, а также аллогенная ТКМ. Хотя последний метод позволяет добиться излечения от ПНГ, тем не менее ТКМ у таких пациентов сопровождается высоким риском развития осложнений и смерти [8, 9]. В настоящее время подходы к терапии изменились. Таргетная терапия моноклональными антителами к C5-компоненту комплемента (экулизумабом) приводит к значительному уменьшению или полному подавлению гемолиза и предотвращению жизнеугрожающих осложнений у пациентов с ПНГ [1, 3, 10]. Таким образом, на современном этапе диагноз ПНГ не рассматривается как показание для проведения ТКМ. В то же время экулизумаб не влияет на цитопению, связанную с сопутствующей недостаточностью костного мозга, поэтому ТКМ проводится в рамках стандартных показаний при аплазии кроветворения или в редких случаях трансформации ПНГ в миелодиспластический синдром/острый лейкоз [1, 3, 10].

В представленном наблюдении иммуносупрессивная терапия и введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора пациентке с АА привели к частичному восстановлению гемопоэза, но тяжесть состояния больной определялась тяжелым течением хронического внутрисосудистого гемолиза и гемолитическими кризами, обусловленными ПНГ. Лечение экулизумабом позволило эффективно контролировать гемолиз, значительно снизить трансфузионную зависимость и улучшить качество жизни ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Птушкин В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Клиническая фармакология и терапия 2015;24(1):18–26. [Kulagin A.D., Lisukov I.A., Ptushkin V.V. et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy 2015;24(1):18–26. (In Russ.)].
2. Hillmen P., Lewis S.M., Bessler M. et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 1995;333:1253–8.
3. Новичкова Г.А., Петрова У.Н., Калинина И.И., Масчан А.А. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у детей (обзор литературы). Доктор.ру 2016;5(122):15–
20. [Novichkova G.A., Petrova U.N., Kalinina I.I., Maschan A.A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children: literature review. Doktor.ru = Doctor.ru 2016;5(122):15–20. (In Russ.)].
4. Van den Heuvel-Eibrink M.M., Bredius R.G., te Winkel M.L. et al. Childhood paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH), a report of 11 cases in the Netherlands. Br J Haematol 2005;128: 571–77.
5. Curran K.J., Kernan N.A., Prockop S.E. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric patients. Pediatr Blood Cancer 2012;59:525–9.
6. Ware R.E., Hall S.E., and Rosse W.F. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. N Engl J Med 1991;325:991–6.
7. Timeus F., Crescenzo N., Foglia L. et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria from the perspective of paediatric haematologists. Curr Drug Targets 2016 Apr 1. [Epub ahead of print].
8. Saso R., Marsh J., Cevreska L. et al. Bone marrow transplants for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 1999;104:392–6.
9. de Latour R.P., Schrezenmeier H., Bacigalupo A. et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica 2012;97(11):1666–73.
10. Reiss U.M., Schwartz J., Sakamoto K.M. et al. Efficacy and safety of eculizumab in children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Pediatr Blood Cancer 2014;61(9):1544–50.

Дифференциальная диагностика мультикистозной дисплазии почки и нефробластомы

С.В. Каплунов, И.В. Ивашенко, А.В. Третьяков

ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 400138, Волгоград, ул. Землячки, 78

Контактные данные: Сергей Владимирович Каплунов serjknv@yandex.ru

В статье представлен клинический случай, описывающий трудности лучевой и интраоперационной дифференциальной диагностики нефробластомы и мультикистозной почечной дисплазии у ребенка.

Ключевые слова: нефробластома, мультикистозная почка, дифференциальный диагноз, полихимиотерапия

DOI: 10.21682/2311-1267-2016-3-4-84-87

Differential diagnosis of multicystic dysplastic kidney and nephroblastoma

S.V. Kaplunov, I.V. Ivashchenko, A.V. Tretyakov

Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary; 78 Zemlyachki St., Volgograd, 400138, Russia

The article presents a case report describing the difficulty of radiation and intraoperative differential diagnosis of nephroblastoma and multicystic dysplastic kidney in a child.

Key words: nephroblastoma, multicystic kidney, differential diagnosis, chemotherapy