

**І.П. Цимбалюк-Волошин**

## Паранеопластичні синдроми при лімфомі Годжкіна у дітей

Національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

КЗ Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.7(79):84-87; doi 10.15574/SP.2016.79.84

*Наведено рідкісний випадок у практиці дитячого гематолога — лімфому Годжкіна, клінічній маніфестації якої за 7 місяців передувала мозочкова дегенерація як прояв паранеопластичного синдрому.*

**Ключові слова:** паранеопластичний синдром, лімфома Годжкіна, діти.

### Вступ

Паранеопластичний синдром (ПНС) — це сукупність клінічних симптомів, які виникають внаслідок індукованих пухлиною біохімічних, гормональних чи імунних порушень.

Термін «паранеопластичний синдром» (від рага — «біля» та neoplasma — «пухлина») вперше вжито у 1948 р. для означення супутнього пухлині симптомокомплексу, який виникає на відстані від самої пухлини, але не зумовлений ні метастазуванням, ні проростанням у сусідні тканини чи органи неоплазми.

Знання про розмаїття клінічних проявів ПНС є важливими для лікарів багатьох спеціальностей. Помилково вважаючи ПНС самостійним захворюванням, лікар залишає хворого без належного лікування, а відтак, шанси на одужання пацієнта з пухлиною стрімко зменшуються.

Вирізняють такі патогенетичні механізми розвитку ПНС, як дія біологічно активних білків, гормонів, факторів росту, цитокінів, інтерлейкінів та інших речовин, які секретує пухлина, вплив  $\alpha$ -фетопротеїну та ензимів; утворення аутоімунних та імунних комплексів, а відтак — стан імунної супресії в організмі; утворення ектопічних рецепторів та конкурентне блокування нормальних гормонів біологічно неактивними, які продукує сама пухлина [2,3,7,12,13].

При ПНС може уражатися багато органів та систем: центральна та периферична нервова система (дегенерація мозочка, лімбічний енцефаліт, енцефаломієліт, міастенічний синдром Ламберта—Ітона, сенсорна нейропатія), шлунково-кишковий тракт (синдром анорексії-кахексії, мальабсорбції), ендокринна система (синдром Кушинга, асоційована з пухлиною гіпоглікемія тощо), шкіра (чорний акантоз, панікуліт), нирки (нефротичний синдром); виділяють також гематологічні прояви ПНС (анемія чи еритроцитоз, тромбоцитопенія чи тромбоцитоз, еозинофілія, нейтрофільний лейкоцитоз) та ревматологічні (артрити та артропатії, дерматоміозит, поліміалгія, панікуліт, васкуліти, синдром Світа, вузлувата еритема, антифосфоліпідний синдром, небактерійний тромботичний ендокардит тощо) [2,4,9,10,12,13].

Часові рамки виникнення ПНС відносно клінічної маніфестації самої неоплазми характеризуються великим різноманіттям. Паранеопластичний синдром може проявлятися як разом із пухлиною, так і передувати їй (до двох-п'яти років перед маніфестацією пухлини), приєднатися на фоні розгорнутих проявів пухлини, а також виникнути у ремісії пухлини чи при її рецидиві [6,13,15,16].

Частота ПНС, за даними різних авторів, у хворих на злоякісні пухлини становить від 8% до 20% [2,7,8,14,15].

Серед неоплазм, які найчастіше супроводжують ПНС, слід виділити низькодиференційовані злоякісні новоу-

творення епітеліального походження: рак легенів, нефрокарциному, гепатоцелюлярну карциному, рак молочної залози, матки та її придатків, пухлини нервової системи, шлунка, товстого кишечника та підшлункової залози та пухлини імунної системи (тимоми, лімфоми) [5,8,12,13].

Новоутворення різного походження та локалізації може супроводжувати один і той самий ПНС і навпаки — при ідентичних пухлинах виявляють різні види ПНС [5].

У практиці дитячого гематолога прояви ПНС зустрічаються при гострих лейкоміях та лімфомах. Найчастішими проявами ПНС при гострих лейкоміях є ревматичні паранеопластичні синдроми, які проявляються артралгіями та гарячкою. Для лімфом, як негоджкінських, так і для лімфоми Годжкіна, окрім гіпертермії, характерним є свербіння шкіри та втрата маси тіла. Лімфому Годжкіна може супроводжувати анемія, нейтрофільна лейкоїдна реакція крові із зсувом вліво та еозинофілія, нефротичний синдром, небактерійний тромботичний ендокардит, рідкісними є неврологічні ПНС, такі як сенсорна нейропатія, мієлопатія, паранеопластична хорея, проте частіше зустрічається паранеопластична мозочкова дегенерація [5,9,13,15]. Слід зазначити, що неврологічна дисфункція при лімфомі Годжкіна може розвиватися і внаслідок метастатичної інтракраніальної спінальної хвороби, лептоменінгеальних метастазів лімфоми, інтрамедулярних та епідуральних метастазів із компресією спинного мозку [10]. Треба також враховувати той факт, що хіміо- та радіотерапія, які застосовуються при лімфомі Годжкіна, є потенційно нейротоксичними та можуть бути причиною пов'язаних із лікуванням лімфоми уражень нервової системи у вигляді периферичної нейропатії, транзиторної ішемічної атаки/церебрального інфаркту тощо [10].

В основі паранеопластичної мозочкової атакії лежить масивна швидка втрата клітин Пуркінє під дією специфічних антитіл, які виробляє організм хворого на лімфому [1,3,9,10,15,16]. Неврологічному дефіциту часом передують загальна слабкість, запаморочення, нудота, а в подальшому розвиваються розлади ходи, постуральна нестійкість, атаксія, диплопія, дизартрія, дисфагія [1,9]. У деяких пацієнтів з'являються порушення зору. При проведенні МРТ головного мозку в динаміці можна виявити прогресуючу атрофію мозочка [1,9].

Діагностичні методи виявлення специфічних аутоантитіл, які атакують клітини мозочка при неврологічному ПНС, сьогодні в Україні недоступні. Проте обізнаність щодо паранеопластичної мозочкової дегенерації змусить лікаря-практика провести скринінгові обстеження щодо можливої онкологічної патології чи скерувати такого хворого на консультацію до гематолога чи онколога.

У хворих на лімфому Годжкіна нерідко спостерігаються декілька різних видів ПНС водночас, наприклад гаряч-

ка, свербіння шкіри, втрата маси тіла та гематологічні прояви у різних поєднаннях.

Більшість проявів паранеопластичних синдромів регресують на фоні успішного лікування лімфоми, зокрема гарячка та свербіння шкіри зникають впродовж декількох днів після початку хіміотерапії, показники гемограми в нормуються після одного-двох курсів хіміотерапії. Неврологічні ж прояви ПНС, як правило, остаточно ніколи не зникають.

За даними літератури, мозочкова дегенерація як прояв ПНС є малокурабельною [1,11,13]. Не дивлячись на лікування пухлини, неврологічний дефіцит, хоча й не прогресує, але є доволі стійким, хоча у літературі існують повідомлення й про окремі випадки спонтанної регресії проявів паранеопластичної мозочкової атаксії, зокрема при лімфомі Годжкіна [13].

Враховуючи рідкісність патології, представлено випадок лімфоми Годжкіна у дівчинки-підлітка, у якої клінічній маніфестації лімфоми передувала мозочкова дегенерація як прояв ПНС.

#### Опис клінічного випадку

У п'ятнадцятирічної дівчинки у квітні 2007 р. на тлі повного здоров'я з'явилися швидкопрогресуючі неврологічні розлади, а саме болі та запаморочення голови. Впродовж наступних двох місяців приєдналися зниження гостроти зору та слуху, а наростаючі порушення координації рухів унеможливили ходьбу та самообслуговування. Відтоді дитина була змушена пересуватися у візку та потребувала сторонньої допомоги у побуті (у годуванні, одяганні тощо).

В об'єктивному статусі на той час був відсутній лімфопроліферативний синдром. У внутрішніх органах патологічних змін не виявлялося; неврологічний статус: дівчинка в свідомості, орієнтується в часі та просторі, контактна. Тремор голови, верхніх та нижніх кінцівок. Грубо виражений горизонтальний дрібнорозмашистий ністагм. Мова скандована, дизартрична. Сухожилкові рефлекс ослаблені, d=s. Сила м'язів достатня. Патологічні менингеальні рефлексів відсутні. Самостійно не стоїть, не ходить.

Кількаразове обстеження головного мозку методом магнітно-резонансної томографії не виявляло патології.

Проводилася диференційна діагностика між гострим вірусним мієлоенцефалітом та розсіяним склерозом. Отримала противірусне лікування зовіраксом та курс глюкокортикостероїдів, які не мали позитивного ефекту. За сукупністю клінічних даних був встановлений діагноз: «Розсіяний склероз, церебральна форма, первинно прогресуючий перебіг; стійкі рухові розлади».

Впродовж наступних 15 місяців хвора отримувала лікування з приводу розсіяного склерозу (у тому числі курс гормонотерапії глюкокортикоїдами та плазмаферез), проте жодного покращення у неврологічному статусі не спостерігалася.

Через сім місяців після появи перших неврологічних розладів у дівчинки з'явилася збільшення шийних лімфовузлів зліва, а через декілька місяців вже спостерігалася двобічна шийна лімфаденопатія, що була розцінена як прояв вірусної інфекції Епштейна—Бара (у квітні 2008 р. в крові виявлено двадцятиразове підвищення імуноглобуліну G до вірусу Епштейна—Бара). Дитина продовжувала симптоматичне лікування з приводу розсіяного склерозу.

Впродовж наступних шести місяців у дитини повільно прогресував лімфопроліферативний синдром: сформувалися пакети шийних лімфовузлів із поширенням у надключичні ділянки, пальпувалася збільшена селезінка, рентгенологічно виявлено розширену тінь середостіння.

З підозрою на лімфому в жовтні 2008 р. хвора госпіталізована у гематологічне відділення КЗЛОП ЗУСДМЦ.

При госпіталізації дівчинка скаржилася на загальну слабкість, поганий слух та зір, порушення мови, неможливість самостійно ходити, наявність збільшених шийних лімфовузлів.

З анамнезу життя відомо, що дитина народилася від другої вагітності, яка перебігала із загрозою викидня впродовж усієї вагітності, других неускладнених пологів з масою тіла 3 400 грамів. Росла та розвивалася відповідно до вікових норм. Спадковий та алергологічний анамнез не обтяжений.

При госпіталізації стан хворої оцінений як середньоважкий. Дівчинка звичайної тілобудови, незначно зниженої відживи (маса тіла 48 кг, ріст 163 см). Шкірні покриви дещо бліді, чисті. Пальпуються еластичні неболючі периферичні лімфовузли в обох підщелепових, шийних та надключичних ділянках, а також підключичні зліва розмірами 25–30 мм, які утворюють конгломерати. Інші групи периферичних лімфовузлів не збільшені. Гемодинаміка та дихання задовільні. Пульс 98 уд./хв., АТ 105/65 мм рт. ст. Печінка не збільшена, селезінка пальпується на 1,5 см з-під реберної дуги. Симптом Пастернацького від'ємний з обох боків. Фізіологічні відправлення в нормі. Неврологічний статус на момент поступлення: дитина у свідомості, орієнтована в часі та просторі, охоче контактує. Спостерігається грубий горизонтальний дрібнорозмашистий ністагм, згладження правої носогубної складки, ковтальний та глотковий рефлексів збережені. М'язова дистонія, високі симетричні сухожилльні рефлексів з рук та симетричні знижені — з ніг. Сумнівний симптом Бабінського. Сила за м'язовими групами незначно зменшена, функція м'язових органів не порушена. Спостерігається постійний тремор голови. Мова дизартрична. Самостійно не ходить внаслідок виразного синдрому мозочкової недостатності. Менингеальні ознаки відсутні.

У гемограмі при поступленні: еритроцити 4,05 Т/л, гемоглобін 85 г/л, лейкоцити 14,9 Г/л, лейкоцитарна формула: еозинофіли 14%, паличкоядерні нейтрофіли 22%, сегментоядерні нейтрофіли 50%, лімфоцити 12%, моноцити 2%, тромбоцити 428,0 Г/л, ШОЕ 55 мм/год; біохімічні показники: загальний білірубін 6,0 мкмоль/л, АЛТ 10,0 МО/л, АСТ 14,0 МО/л, креатинін 54,6 мкмоль/л, сечовина 2,0 ммоль/л, загальний білок 78,0 г/л, сечова кислота 189,0 мкмоль/л, лактатдегідрогеназа 300 МО/л, сироваткове залізо 2,0 мкмоль/л. Загальний аналіз сечі в нормі, за винятком виявлених у великій кількості солей аморфних фосфатів. Сонографічно виявлено справа в надключичній ділянці пакет лімфовузлів зниженої ехогенності, неоднорідної щільності за рахунок тяжів, розміром до 30 мм, без перифокальних змін. Підщелепно-шийні лімфовузли справа звичайної ехоструктури до 17 мм. Зліва в надключично-шийній ділянці конгломерат лімфовузлів із максимальним розміром окремих із них до 25 мм, підщелепні зліва — до 37 мм. Печінка, жовчовивідні шляхи, підшлункова залоза та нирки без патологічних змін. Незначно збільшена, структурно не змінена селезінка розмірами 140 мм на 41 мм. Черевних лімфовузлів сонографічно не виявлено.

ЕКГ та ЕхоКГ в нормі.

ЕЕГ: низькоамплітудна електроенцефалограма.

ЕхоЕГ без патологічних змін.

Електроміографія з рук та ніг: моторні периферичні показники збережені.

МРТ голови (скринінг та МР-ангіографія) у жовтні 2008 р.: вогнищевих та дифузних змін півкуль головного мозку не відзначено. Порівняно з МРТ-обстеженнями від липня 2007 р. спостерігається суттєва негативна динаміка за

рахунок інфратенторіальних змін. Виявлено ознаки виразної атрофії мозочка зі значним розширенням лікворних просторів задньочерепної ямки (чотиригорбової цистерни, IV шлуночка, великої цистерни мозку, розширення борозен мозочка), зумовленим значною втратою об'єму кори півкуль мозочка, язичка та вузлика мозочкового хробака; мигдалики мозочка практично не візуалізувалися.

Комп'ютерна томографія грудної клітки та черева з контрастуванням у жовтні 2008 р.: збільшення лімфатичних вузлів верхнього середостіння парааортально зліва до 36 мм, паратрахеально справа до 33 мм, ретрокарально до 33 мм. У проекції легеневої тканини множинні утвори: в нижній частці правої легені до 12 мм, у другому сегменті до 10 мм, у четвертому сегменті лівої легені до 8 мм; у субплевральних відділах десятого сегменту лівої легені вогнище до 15 мм, трикутної форми. Остеолітична деструкція тіла грудного хребця Th11. У череві та заочеревинному просторі збільшених лімфовузлів не виявлено.

Консультація окуліста: гострота зору OD 0,6, OS 0,5 без корекції; очне дно без патології, оптичні середовища прозорі.

Консультація сурдолога: порушення слухової функції не виявлено (отоакустична емісія реструвалася з обох боків; шепітна мова — шість метрів).

Консультація генетика: запідозрено синдром Луї—Бар, який заперечено на підставі відсутності як телеангіктазій, так і патології гуморального та клітинного імунітету, а також характерних для цього синдрому мутацій при молекулярно-генетичному дослідженні крові, проведеному у Львівському інституті спадкової патології АМНУ.

Гістологічне дослідження надключичного лімфовузда зліва, отримане шляхом відкритої біопсії, виявило лімфому Годжкіна, нодулярний склероз.

Гістологічне дослідження трепанобіоптатів здухвинної кістки з обох боків не виявило їхнього ураження лімфомою.

Таким чином, у дівчинки була діагностована лімфома Годжкіна, IVA стадія з білатеральним ураженням підщелепових, шийних, надключичних, підключичних та лімфовузлів середостіння, легеневої тканини, селезінки та грудного хребця Th11.

Неврологічна симптоматика з картиною мозочкової дегенерації розцінена як прояв ПНС при лімфомі Годжкіна.

Одразу після завершення стадіювання лімфоми у дитини була розпочата хіміотерапія (ХТ) згідно з німецькою програмою DAL-HD-90. Хвора отримала

6 курсів ХТ (два ОРР та чотири СОРР). Після перших двох курсів хіміотерапії спостерігалася суттєва позитивна динаміка — нормалізувалися розміри селезінки та периферичних лімфовузлів, за винятком надключичних з обох боків, які лише удвічі зменшилися у розмірах. При контрольному КТ-обстеженні органів грудної клітки занотовано залишкове збільшення лімфовузлів середостіння розмірами 12–16 мм, легенева тканина цілком очистилася від патологічних утворів, залишилися патологічні зміни грудного хребця Th11. Таким чином, була досягнута часткова ремісія лімфоми Годжкіна.

Після повного завершення ХТ в усіх первинних вогнищах лімфомного ураження відзначено залишкову пухлинну масу у вигляді надключичних лімфовузлів з обох сторін, розмірами 10 і 12 мм та вогнище деструкції тіла грудного хребця Th11, яке суттєво зменшилося у розмірах.

Згідно з програмою DAL-HD-90 променевою терапією були охоплені усі первинно уражені ділянки, за винятком легеневої тканини, які були опромінені в дозі 20 Гр кожна. Доза опромінення ділянок із залишковою пухлинною масою (надключичні з обох боків) становила 25 Гр на кожну.

Загальна тривалість терапії лімфоми Годжкіна становила 13 місяців (здовження за рахунок перерв у променевій терапії внаслідок великої кількості опромінованих ділянок). На момент завершення програмної терапії лімфоми жодного покращання у неврологічному статусі дитини не відбулося: дівчинка пересувалася на візку та потребувала сторонньої допомоги у побуті.

На сьогоднішній день колишній пацієнтці виповнилося 24 роки. Повна ремісія лімфоми Годжкіна у хворої триває 7 років. Неврологічна симптоматика мозочкової недостатності утримується, проте відзначена деяка позитивна динаміка у відновленні рухової функції — дівчинка може пересуватися, тримаючись за опору.

## Висновки

1. Лімфому Годжкіна у дітей часто супроводжують ПНС, серед яких мозочкова атаксія є рідкісною.

2. Діагностика паранеопластичної мозочкової дегенерації є складною в умовах недоступності імунологічних методів визначення специфічних антитіл до антигенів клітин мозочка, особливо у випадках, коли прояви ПНС передують маніфестації пухлини.

3. Більшість проявів ПНС регресують на фоні ефективного лікування лімфоми Годжкіна, проте паранеопластична атаксія спричиняє стійкий неврологічний дефіцит навіть у хворих, які одужали.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бобылова М. Ю. Паранеопластические синдромы у детей. Обзор литературы. Клинический пример паранеопластического опсоклонуса-миоклонуса / М. Ю. Бобылова, Е. С. Ильина, Е. Ст. Ильина // Лечащий врач. — 2013. — № 9. — С. 65—69.
2. Вуд М. Э. Секреты гематологии и онкологии / М. Э. Вуд, П. А. Банн. — Санкт-Петербург : Невский Диалект, 2001. — 558 с.
3. Евтушенко С. К. Паранеопластические неврологические синдромы (клиника, диагностика и возможности лечения) / С. К. Евтушенко // Международный неврологический журнал. — 2011. — № 8(46). — С. 9—21.
4. Кухленко О. Я. Паранеопластичні ураження нервової системи / О. Я. Кухленко // Здоров'я України : Неврологія. — 2012. — С. 40—41.
5. Палієнко І. А. Паранеопластичні синдроми в ревматології / І. А. Палієнко, С. І. Джулай // Український ревматолог. журн. — 2014. — № 4(58). — С. 29—38.
6. Хурані І. Ф. Паранеопластичний синдром як ранній прояв злоякісної пухлини / І. Ф. Хурані, А. П. Ковальчук // Шпитальна хірургія. — 2009. — № 1. — С. 80—83.
7. Ammannagari N. Hodgkin's lymphoma presenting as a complex paraneoplastic neurological syndrome: a case report / N. Ammannagari, S. Chikoti, E. Bravin // Journal of Medical Case Reports. — 2013. — Vol. 7. — P. 96.
8. Enck Re. Paraneoplastic syndromes / Re Enck // Am. J. Palliate Care. — 2004. — Vol. 21. — P. 85—86.
9. Graus F. Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas / F. Graus, H. Arino, J. Dalmau // Blood. — 2014. — Vol. 123 (21). — P. 3230—3238.

10. Grimm S. Hodgkin's Lymphoma: A Review of Neurologic Complications / S. Grimm, M. Chamberlain // *Advances in Hematology*. — 2011. — Vol. 2011. — 7 p.
11. Manto M. U. Cerebellar Disorders. A Practical Approach to Diagnosis and Management / M. U. Manto. — Cambridge UK : Cambridge University Press, 2010. — P. 143—145.
12. Pelosof L.C. Paraneoplastic Syndromes: An Approach to Diagnosis and Treatment / L. C. Pelosof, D. E. Gerber // *Mayo Clin Proc*. — 2010. — Vol. 85(9). — P. 838—854.
13. Rees J. H. Paraneoplastic syndromes: when to suspect, how to confirm, and how to manage / J. H. Rees // *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. — 2004. — Vol. 75 (Suppl. II). — P. 43—50.
14. Small cell lung cancer associated with anti- Hu antibody-positive paraneoplastic neurologic syndrome / K. Kuronuma, K. Nishiyama, S. Murakami [et al.] // *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. — 2000. — Vol. 38. — P. 148—152.
15. Spectrum of paraneoplastic disease associated with lymphoma / C. Briani, R. Vitaliani, W. Grisold [et al.] // *Neurology*. — 2011. — Vol. 76(8). — P. 705—710.
16. Werbrouck B. Multiple neurological syndromes during Hodgkin lymphoma remission / B. Werbrouck, V. Meire, J.L. De Bleecker // *Acta neurol. belg*. — 2005. — Vol 105(1). — P. 48—50.

#### Паранеопластические синдромы при лимфоме Ходжкина у детей

*И.П. Цимбалюк-Волошин*

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

КЗ ЛОР «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр», г. Львов, Украина

Представлен редкий случай в практике детского гематолога — лимфома Ходжкина, клинической манифестации которой за семь месяцев предшествовала мозжечковая дегенерация как проявление паранеопластического синдрома.

**Ключевые слова:** паранеопластический синдром, лимфома Ходжкина, дети.

#### Paraneoplastic syndrome in the course of hodgkin's disease in children

*I.P. Tsybalyuk-Voloshyn*

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv

Lviv Regional Council Public Institution «Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre», Lviv

A rare case in the practice of pediatric hematologist presented in the article. It is a case of Hodgkin's disease, which was preceded for 7 months with cerebellar degeneration, as a manifestation of paraneoplastic syndrome.

**Key words:** paraneoplastic syndrome, Hodgkin's disease, children.

#### Сведения об авторах:

**Цимбалюк-Волошин Ирина Петровна** — к.мед.н., ассистент каф. гематологии и трансфузионной медицины ФПДО НМУ имени Д. Галицкого; зав. отделения гематологии и интенсивной химиотерапии КЗ ЛОР «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр».

Адрес: г. Львов, ул. Днистерская, 27; тел. (032) 270-16-52.

Статья поступила в редакцию 10.11.2016 г.