

# Случай острого лимфобластного лейкоза у сестер из монохориальной биамниотической двойни

А.В.Сережкина<sup>✉1</sup>, И.Г.Хмелевская<sup>1</sup>, Н.С.Разинькова<sup>1</sup>, Т.А.Емельянова<sup>1</sup>, Т.А.Миненкова<sup>1</sup>, К.С.Ячменев<sup>1</sup>, Т.В.Феоктистова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Курск, Россия

<sup>2</sup>ОБУЗ «Областная детская клиническая больница», Курск, Россия

✉ул. К. Маркса, д. 3., г. Курск, Россия, 305041. aleksandra.ykv@gmail.com

## Резюме

Острый лейкоз является наиболее частым злокачественным заболеванием у детей, при этом среди всех детских гемобластозов на острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) приходится 75–85% случаев. Средняя заболеваемость ОЛЛ в европейских странах составляет 3–4 случая на 100 тыс. детского населения. «Пик» заболеваемости диагностируется в возрасте 2–4 лет. Механизмы возникновения данного заболевания до настоящего времени изучены недостаточно, однако благодаря развитию генетических методов исследования доказана роль генетических мутаций в развитии ОЛЛ. Также роль наследственного фактора в развитии лейкемогенеза подтверждается высокой частотой конкордантных лейкозов у детей-близнецов (около 25%). В статье описывается случай наблюдения ОЛЛ у сестер-близнецов из монохориальной биамниотической двойни, развившийся в детском возрасте с интервалом около 8 мес.

**Ключевые слова:** острый лимфобластный лейкоз, конкордантность, гемобластозы, острый лейкоз, детский возраст.

**Для цитирования:** Сережкина А.В., Хмелевская И.Г., Разинькова Н.С., Емельянова Т.А., Миненкова Т.А., Ячменев К.С., Феоктистова Т.В. Случай острого лимфобластного лейкоза у сестер из монохориальной биамниотической двойни. Трудный пациент. 2021; 19 (1): 51–54. doi: 10.24412/2074-1995-2021-1-51-54

## A Case of Acute Lymphoblastic Leukemia in Monochorionic Biamniotic Twin Sisters

Alexandra V.Seryozhkina<sup>✉1</sup>, Irina G. Khmelevskaya<sup>1</sup>, Natalya S. Razinkova<sup>1</sup>, Tatyana A. Emelyanova<sup>1</sup>, Tatyana A. Minenkova<sup>1</sup>, Kirill S. Yachmenev<sup>1</sup>, Tatyana V. Feoktistova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kursk State Medical University, Kursk, Russia

<sup>2</sup>Regional children's clinical hospital, Kursk, Russia

✉3 Karla Marksa st., Kursk, Kursk region, 305041 Russia. aleksandra.ykv@gmail.com

## Abstract

Acute leukemia is the most common malignant disease in children, with acute lymphoblastic leukemia (ALL) accounting for 75-85% of cases among all children's hemoblastoses. The average incidence of ALL in European countries is 3-4 cases per 100 thousand children. The peak incidence is diagnosed at the age of 2-4 years. The mechanisms of occurrence of this disease are still insufficiently studied, but the role of genetic mutations in the development of ALL has been proven as a result of the development of genetic research methods. Likewise, the role of the hereditary factor in the development of leukemogenesis is confirmed by the high frequency of concordant leukemias in twin children (about 25%). The article describes an observation case of ALL in monochorionic biamniotic twin sisters, which developed in childhood with an interval of about 8 months.

**Keywords:** acute lymphoblastic leukemia, concordance, hemoblastosis, acute leukemia, childhood.

**For citation:** Seryozhkina A.V., Khmelevskaya I.G., Razinkova N.S., Emelyanova T.A., Minenkova T.A., Yachmenev K.S., Feoktistova T.V. A case of acute lymphoblastic leukemia in monochorionic biamniotic twin sisters. Trudnyj Pacient = Difficult Patient. 2021; 19 (1): 51–54. doi: 10.24412/2074-1995-2021-1-51-54

В настоящее время острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) занимает основное место в структуре онкологических заболеваний детского возраста в России и в мире, встречается с частотой 4–5 случаев на 100 тыс. детского населения [1]. Анализ возрастного распределения заболеваемости показывает существенно более высокую частоту встречаемости ОЛЛ у детей 2–4 лет, соотношение мальчиков и девочек – 1,2–1,5:1 [2–4].

На сегодняшний день существует несколько теорий возникновения ОЛЛ, одной из основных является генетическая теория, подтверждающаяся выявлением различных мутаций в цитогенетических подгруппах [5]. Помимо этого генетические мутации способны снижать чувствительность раковых клеток к химио- и лучевой терапии, а также ограничивают возможности трансплантации костного мозга, что ведет к снижению эффективности лечения, тем самым ухудшая прогноз заболевания [6].

Исключительное место в разрешении вопроса возможной генетической природы возникновения ОЛЛ занимает близнецовый метод, сущность которого состоит в сравнении заболеваемости и степени сходства в течении лейкоза в парах однояйцевых (монозиготных) и двуяйцевых (гетерозиготных) близнецов. Если монозиготные близнецы обнаруживают большую степень «конкордантности», чем двуяйцевые, то ведущее значение генетического фактора не вызывает сомнений [7].

Под конкордантностью понимается одновременное или очень близко по срокам отстоящее начало заболевания у обоих близнецов, идентичность цитологической картины, сходство клинических проявлений и приблизительно равная длительность жизни после начала заболевания.

При анализе данных литературы отмечено несколько десятков публикаций относительно тече-

**Таблица 1. Клинические проявления ОЛЛ в дебюте заболевания**  
**Table 1. Clinical manifestations of ALL at the onset of the disease**

Клинические синдромы в дебюте заболевания	Первый плод из двойни	Второй плод из двойни
Кожный геморрагический синдром	++	+
Пролиферативный синдром	++	++
Суставной синдром	Боли при движении в обоих тазобедренных суставах	–
Интоксикационный синдром	Повышение температуры до 37,5–37,7°C	Повышение температуры до 37,3–37,5°C
Синдром инфекционных осложнений	+	–

**Таблица 2. Инициальные лабораторные проявления ОЛЛ у пациенток в дебюте заболевания**  
**Table 2. Initial laboratory manifestations of ALL in patients at the onset of the disease**

Критерии сравнения	Первый плод из двойни	Второй плод из двойни	
Анемия	Hb 51 г/л	Hb 74 г/л	
	Эритроциты 1,78×10 <sup>12</sup> /л	Эритроциты 2,12×10 <sup>12</sup> /л	
Инициальный лейкоцитоз	6,6×10 <sup>9</sup> /л	3,9×10 <sup>9</sup> /л	
Тромбоцитопения	Тромбоциты единичные	Тромбоциты 30 тыс. ×10 <sup>9</sup> /л	
Бластоз	73%	30%	
ЛДГ в сыворотке крови	696 Ед/л	942 Ед/л	
Изменения в миелограмме бластные клетки	100% (тотальная) инфильтрация бластными клетками в обеих точках	95,8% правая точка 97,8% левая точка	
Характеристика бластных клеток	Крупных и средних размеров, ядро занимает всю клетку, гетерогенность ядерного хроматина, цитоплазма узкая, вакуолизация цитоплазмы и ядра	Средних размеров, ядро занимает всю клетку, ядерный хроматин гетерогенный, цитоплазма узкая, вакуолизация цитоплазмы и ядра	
Цитохимическое исследование	Реакции на миелопероксидазу	Отрицательная	Отрицательная
	Реакция судан черный В (на липиды)	Отрицательная	Отрицательная
	Реакция на гликоген (PAS-реакция)	Положительная в виде одной крупной гранулы в 4% бластных клеток, реакция положительная в виде множественных гранул, блоков в 87% бластных клеток.	Положительная в большинстве бластов в виде множественных мелких гранул или нескольких крупных, в единичных – в виде сливных блоков гликогена в цитоплазме
	Реакция на неспецифическую эстеразу	Положительная в единичных бластных клетках в виде пятен-гранул	Положительная в части бластных клеток в виде пятен-гранул
Имунофенотипирование бластных клеток	ВII вариант с коэкспрессией CD13	ВII вариант с коэкспрессией CD56	
Цитогенетическое исследование (метод FISH)	Транслокация t (12, 21)	Транслокация t (12, 21)	

ния лейкоза у близнецов [8–12]. При этом оценка приведенных наблюдений не всегда достоверна, так как не во всех случаях авторам удалось установить общую или раздельная плацента была обнаружена при рождении детей. Тем не менее, в наблюдениях K.Schmiegelow [13] из 13 пар однояйцевых близнецов 11 выявляют конкордантность по заболеванию и 2 пары оказываются дискордантными. Для двуйцевых близнецов соотношение между конкордантными и дискордантными случаями приближается к 0,3. Можно считать, что это соотношение значительно завышенным, так как большинство случаев с заболеванием лейкозом только одного из двуйцевых близнецов не публикуется [13].

В советской литературе приведены два очень убедительных примера конкордантного лейкоза у детей-близнецов. В наблюдении А.С.Тихомирова и Б.З.Сиротина заболевание возникло у двух четырехмесячных братьев и оказалось сходным по клиническому и морфологическим признакам. В работе [14] описывается острый гемобластоз, возникший у братьев-близнецов в возрасте 1 года 7 мес. и 1 года 10 мес.

В связи с изложенным, целью нашего исследования явилось изучение конкордантности в течении заболевания – острый лимфобластный лейкоз – у

девочек-близнецов из монохориальной биамниотической двойни, проходящих лечение в V педиатрическом отделении (гематологии и нефрологии) Областной детской клинической больницы (ОДКБ) г. Курска.

Изучая семейный анамнез, были выявлены следующие данные: мать 25 лет (на момент родов), имеет дочь, возраст 2 года. Среднее специальное образование, здорова, вредных привычек, профессиональных вредностей не имеет. В течение беременности не работала.

Папа – 25 лет, высшее образование, менеджер банка, курит. В настоящий момент с детьми не проживает. Наследственность по онкопатологии со стороны ближайших родственников и родителей не отягощена.

Из анамнеза жизни: дети от V беременности, протекавшей на фоне гестоза, угрозы прерывания во II триместре, III преждевременных оперативных родов на сроке 34 нед. Интересным являлся факт проведения по желанию матери УЗИ диагностики в различных клиниках в I триместре более 10 раз, в связи с многократными угрозами прерывания беременности и для выяснения количества выживших плодов.

Характеристика новорожденных: I плод – женского пола, масса – 2070 г длина тела – 43 см, оценка по Апгар – 7/7 баллов, находилась на лечении в отделении патологии новорожденных по поводу пневмонии, перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС.

II плод – женского пола, масса – 1700 г, длина тела – 42 см, оценка по Апгар – 6/7 баллов, находилась в отделении патологии новорожденных по поводу пневмонии и низкой гестационной массы.

В возрасте 4 лет и 8 мес. ОЛЛ был выявлен у 1-го ребенка (I плод). Через 8 мес. в результате онкологической настороженности и планового проведения исследований крови ОЛЛ выявлен у 2-го ребенка (II плод) в возрасте 5 лет и 4 мес.

Сравнительная характеристика клинических проявлений в дебюте заболевания у пациентов представлена в табл. 1.

Характеристика инициальных лабораторных проявлений лимфобластного лейкоза у пациентов в дебюте заболевания представлена в табл. 2.

Стоит отметить, что по сравнению с 1-й пациенткой у 2-й в дебюте менее выражены клинические (геморрагический синдром, интоксикационный синдром, отсутствие синдрома инфекционных осложнений в виде герпетической ангины, перенесенной 1-й пациенткой в дебюте) и лабораторные признаки. Данный факт является свидетельством диагностики ОЛЛ у 2-й пациентки на более раннем этапе его развития, т.к. ей проводилось плановое исследование крови в связи с выявленной ранее онкологической настороженностью.

Диагноз первой пациентки: острый лимфобластный лейкоз, ВП иммуновариант с коэкспрессией CD 13, t (12, 21).

Диагноз второй пациентки: острый лимфобластный лейкоз, ВП иммуновариант с коэкспрессией CD 56, t (12, 21).

Обеим пациенткам проводится химиотерапия по протоколу ALL-MB-2015, ветвь 1221-SR. Индукция DEXA-INTERMITTENT – у первого ребенка, и DEXA-CONSTANT – у второго ребенка [15]. На 8-й день лечения бластные клетки в периферической крови не обнаруживались у обеих пациенток. На 15-е сутки – бласты в костном мозге 0,2% (1-й пациент) и 1,4% (2-й пациент).

На 36-е сутки терапии бласты 0,4–0,6% и 0,2–0,6%, соответственно, при достаточной клеточности костного мозга. Мониторинг минимальной остаточной болезни показал отсутствие транскрипта ETV6-RUNX1 к моменту окончания индукции. Таким образом, проведенная индукционная терапия привела к быстрому достижению клинико-гематологической и молекулярной ремиссии у обеих пациенток. Планируется продолжить химиотерапию в рамках указанного протокола.

## Результаты и обсуждение

Проанализировав данный клинический случай, мы не выявили такие этиологические факторы в развитии ОЛЛ, роль которых на сегодняшний день убедительно доказана (многократное рентгеновское облучение беременной женщины, ее наркозависимость, длительное воздействие высоких концентраций бензола и др.), с другой стороны выяснено, что во время беременности женщина проходила УЗИ плодов на ранних гестационных сроках более 10 раз, что, возможно, явилось предпосылкой формирования предлейкемического клона (индуцированный ультразвуком мутагенез) в эмбриофетальном периоде.

Женский пол, низкий инициальный лейкоцитоз, отсутствие экстрамедуллярных проявлений заболевания (поражение ЦНС), наличие транслокации t (12;21) у детей при отсутствии изменений в кариотипе, а также быстрый ответ на химиотерапию с достижением молекулярной ремиссии к моменту окончания индукционного протокола дают основания прогнозировать благоприятный исход болезни в случае проведения всех последующих этапов химиотерапии, а долгосрочная выживаемость в таких случаях приближается к 90%.

Доказанная высокая степень конкордантности у пациентов из монохориальной биамниотической двойни еще раз подтверждает генетическую природу возникновения опухолевых трансформаций в клетках костного мозга.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература/References

1. Abdelmabood S., Fouda A.E., Boujettif F.F., Mansour A. Treatment outcomes of children with acute lymphoblastic leukemia in a middle-income developing country: high mortalities, early relapses, and poor survival. *Pediatr (Rio J)*. 2020; 1: 108–116. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.07.013
2. Ma Y., Dobbins S.E., Sherborne A.L., et al. Developmental timing of mutations revealed by whole-genome sequencing of twins with acute lymphoblastic. *Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America*. 2015; 110 (18): 7429–33. doi: 10.1073/pnas.1221099110
3. Sanjuan-Pla A., Bueno C., Prieto C., et al. Revisiting the biology of infant t(4;11)/MLL-AF4+ B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015; 126 (25): 2676–85. doi: 10.1182/blood-2015-09-667378
4. Spinella J.-F., Healy J., Saillour V., et al. Whole-exome sequencing of a rare case of familial childhood acute lymphoblastic leukemia reveals putative predisposing mutations in Fanconi anemia genes. *BMC Cancer*. 2015; 15: 539. doi: 10.1186/s12885-015-1549-6
5. Kotecha R.S., Murch A., Kees U., Cole C. H. Pre-natal, clonal origin of t(1;11)(p32;q23) acute lymphoblastic leukemia in monozygotic twins. *Leuk Res*. 2012; 36 (1): 46–50. doi: 10.1016/j.leukres.2011.03.014
6. Alpar D., Wren D., Ermini L., et al. Clonal origins of ETV6-RUNX1+ acute lymphoblastic leukemia: studies in monozygotic twins. *Leukemia*. 2015; 29 (4): 839–46. doi: 10.1038/leu.2014.322
7. Ford A.M., Greaves M. ETV6-RUNX1 + Acute lymphoblastic leukaemia in identical twins. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 962: 217–228. doi: 10.1007/978-981-10-3233-2\_14.
8. Li X., Sun N., Huang X., Ju X. Two pairs of monozygotic twins with concordant acute lymphoblastic leukemia (ALL): case report. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014; 36 (5): 299–303. doi: 10.1097/MPH.0000000000000098
9. Wiemels J. L., Cazzaniga G., Daniotti M., et al. Prenatal origin of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Lancet*. 1999; 354: 1499–1503. doi: 10.1016/S0140-6736(99)09403
10. Cazzaniga G., van Delft F.W., Nigro L.L., et al. Developmental origins and impact of BCR-ABL1 fusion and IKZF1 deletions in monozygotic twins with Ph+ acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011; 118 (20): 5559–64. doi: 10.1182/blood-2011-07-366542
11. Gaipa G., Cazzaniga G., Valsecchi M.G., et al. Time point-dependent concordance of flow cytometry and real-time quantitative polymerase chain reaction for minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2012; 97 (10): 1582–1593. doi: 10.3324/haematol.2011.060426
12. Schrappe M. Detection and management of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014; 1: 244–249. doi: 10.1182/asheducation-2014.1.244
13. Schmiegelow K., Thomsen U.L., Baruchel A., et al. High concordance of subtypes of childhood acute lymphoblastic leukemia within families: lessons from sibships with multiple cases of leukemia. *Leukemia*. 2012; 26 (4): 675–681. doi: 10.1038/leu.2011.274
14. Масчан М.А., Мыкова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз у детей. *Онкогематология*. 2006; 1–2: 50–61.
15. Масчан М.А., Мыкова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз у детей. *Онкогематология*. 2006; 1–2: 50–61. [in Russian].
16. Острый лимфобластный лейкоз. Клинические рекомендации. 2020; 96. – URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#1/schema/750> [Acute lymphoblastic leukaemia. Clinical recommendations. 2020; 96 (in Russian)]

**Информация об авторах / Information about the authors**

**Серёжкина Александра Владимировна** – ассистент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения РФ, Курск, Россия

**Хмельская Ирина Григорьевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения РФ, Курск, Россия

**Разинькова Наталья Сергеевна** – к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения РФ, Курск, Россия

**Емельянова Татьяна Александровна** – к.м.н., ассистент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения РФ, Курск, Россия

**Миненкова Татьяна Александровна** – к.м.н., ассистент кафедры ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения РФ, Курск, Россия

**Ячменев Кирилл Сергеевич** – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения РФ, Курск, Россия

**Феоктистова Татьяна Васильевна** – врач – педиатр отделения гематологии и нефрологии ОБУЗ «Областная детская клиническая больница», Курск, Россия

**Alexandra V.Serezhkina** – Assistant, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russian Federation

**Irina G.Khmelevskaya** – D. Sc. in Medicine, Professor, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russian Federation

**Natalya S.Razinkova** – Ph. D. in Medicine, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russian Federation

**Tatyana A.Emelyanova** – Ph. D. in Medicine, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russian Federation

**Tatyana A.Minenkova** – Ph. D. in Medicine, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russian Federation

**Kirill S.Yachmenev** – Student of the Department of General Medicine, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russian Federation

**Tatyana V.Feoktistova** – Pediatrician, Regional Children's Clinical Hospital, Kursk, Russian Federation

Статья поступила / The article received: 13.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.11.2020