

Случай гепатоспленической $\gamma\delta$ Т-клеточной лимфомы у ребенка

Л.Х. Андержанова, В.В. Фоминых, Д.С. Абрамов, Н.В. Мякова

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

Контактная информация:
Андержанова Лилия Халитовна,
врач-гематолог отделения онкогематологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: anderlilya@gmail.com

Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома (ГТКЛ) – редкая, агрессивно протекающая периферическая Т-клеточная лимфома, характеризующаяся пролиферацией злокачественных $\alpha\beta$ или $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов в печени, селезенке, костном мозге. В статье представлен анализ литературных данных и разбор клинического случая гепатоспленической $\gamma\delta$ Т-клеточной лимфомы у ребенка 4 лет. Родители пациента дали согласие на использование информации о нем, в том числе фотографий, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: гепатоспленическая Т-клеточная лимфома, периферические Т-клеточные лимфомы, гепатоспленомегалия, дети, воспалительные заболевания кишечника

Андержанова Л.Х. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (1): 96–103.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-96-103

© 2019 by NMRC PHOI

Hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma in a 4 years old child

L.H. Anderzhanova, V.V. Fomynih, D.S. Abramov, N.V. Miakova

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

Hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL) is a rare and clinically aggressive type of T-cell lymphoma that characterized by proliferation in the liver, spleen and bone marrow. The article presents analytical review of literature and the clinical case of $\gamma\delta$ HSTCL in 4 years old child. Patient's parents agreed to use personal data and photos in research and publications.

Key words: hepatosplenic T-cell lymphoma, peripheral T-cell lymphomas, hepatosplenomegaly, children, inflammatory bowel diseases

Anderzhanova L.H., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (1): 96–103.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-96-103

Correspondence:
Lily H. Anderzhanova, MD,
hematology, Department of
oncohematology 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: anderlilya@gmail.com

Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома – это редкая, агрессивно протекающая экстра nodальная Т-клеточная лимфома, характеризующаяся первичным поражением селезенки и печени с частым вовлечением костного мозга, но без поражения лимфатических узлов. Опухоль развивается вследствие пролиферации цитотоксических $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов, реже – $\alpha\beta$ Т-лимфоцитов [1].

Первое описание ГТКЛ было опубликовано в 1990 году: J.P. Farcet и соавт. представили клинико-морфологические особенности лимфопролиферативного процесса, протекающего с поражением печени, селезенки и костного мозга [2]; заболевание дебютировало с гепатоспленомегалией и тромбоцитопенией. При морфологическом и иммуногистохимическом исследовании опухолевого биоптата были выявлены CD3+/TCR $\gamma\delta$ Т-клетки [2].

В классификации лимфоидных опухолей REAL (Revised European-American Classification of

Lymphoid Neoplasms – Пересмотренная Европейско-Американская классификация) большое внимание уделено периферическим Т-клеточным лимфомам [3]. Изначально в REAL-классификацию 1994 года в качестве предварительной нозологической единицы была включена гепатоспленическая $\gamma\delta$ Т-клеточная лимфома [4]. В 2000 году описана лимфома, экспрессирующая $\alpha\beta$ Т-клеточные рецепторы, которая имеет клинические, гистологические и цитогенетические черты, схожие с гепатоспленической $\gamma\delta$ Т-клеточной лимфомой [5], поэтому в классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 года существует «гепатоспленическая Т-клеточная лимфома» [6].

ГТКЛ составляет менее 1% всех неходжкинских лимфом (НХЛ) и 1–2% всех Т/NK-клеточных лимфом [6, 7]. Пик заболеваемости приходится на подростковый возраст и молодых взрослых; средний возраст – 20 лет (от 15 до 65 лет) [8]. Среди заболевших значи-

тельно преобладают мужчины (соотношение мужчин и женщин – 9:1) [8].

Мы проанализировали 238 случаев ГТКЛ. У подавляющего большинства пациентов (72%) ГТКЛ развивались *de novo* [9]; у пациентов этой группы не было аутоиммунных заболеваний, других злокачественных новообразований, они не получали иммуносупрессивную терапию, им не проводили трансплантацию. Вторая группа по частоте заболеваемости – иммунокомпрометированные пациенты (18%) после трансплантации солидных органов (почки, сердце), находящиеся на терапии стероидами. Встречались также пациенты с системной красной волчанкой, серповидноклеточной анемией, рецидивирующим течением малярии, дерматомиозитом, аутоиммунным гепатитом, злокачественными новообразованиями (лимфома Ходжкина, множественная миелома) [9]. Третья группа – это пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) (10%), которые получали терапию тиопуринами и ингибиторами фактора некроза опухоли – альфа (анти-ФНО) [9].

David S. Kotlyar с соавт. проанализировали случаи развития ГТКЛ у пациентов с ВЗК – болезнью Крона (БК) и неспецифическим язвенным колитом (НЯК) [10]. В период с 1996 по 2011 год описаны 36 случаев развития ГТКЛ у пациентов с ВЗК, 20 из которых получали комбинированную терапию анти-ФНО и тиопуринами, а остальные 16 – монотерапию тиопуринами [10]. У 20 пациентов среднее время развития лимфомы от начала комбинированной терапии тиопуринами и инфликсимабом – 5,5 года [10]; у 11 пациентов среднее время от начала монотерапии тиопуринами до развития ГТКЛ – 6 лет [10].

В 1998 году Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (*Food and Drug Administration – FDA*) одобрило применение инфликсимаба в качестве лечения взрослых пациентов с БК, не отвечающих на стандартную терапию. До 5 октября 2006 года в базу данных системы отчетов нежелательных явлений лекарственных препаратов (AERS) FDA поступили сообщения о 8 случаях развития ГТКЛ у молодых пациентов с БК и у одного пациента с НЯК, которым проводили терапию инфликсимабом. В августе 2006 года FDA внесло ГТКЛ в список побочных явлений инфликсимаба, которые могут представлять угрозу для жизни [11].

Тяжесть течения НЯК и тип применяемой иммуносупрессивной терапии могут играть важную роль в лимфомагенезе. НЯК не является достаточным фактором развития ГТКЛ, поскольку все случаи ГТКЛ у пациентов с НЯК развиваются только при применении иммуносупрессивной терапии [12]. Таким образом, влияние тиопуринов и анти-ФНО на развитие ГТКЛ у пациентов с НЯК требует дальнейшего изучения [12].

Основные клинические проявления ГТКЛ: спленомегалия (96%), гепатомегалия (77%), В-симптомы (70%), инфильтрация опухолевыми клетками костного мозга (72%), что в свою очередь приводит к тромбоцитопении (89%), анемии (75%), лейкопении, повышению лактатдегидрогеназы (ЛДГ), печеночных трансаминаз [13]. Для ГТКЛ не характерна периферическая лимфаденопатия [14]. В периферической крови можно выявить лимфоцитоз, опухолевые клетки (50–80%), возможна также инфильтрация злокачественными клетками других органов [11, 14]. Случаи поражения средостения в литературе не встречаются [15].

Опухолевые клетки при ГТКЛ имеют фенотип $\gamma\delta$, редко – $\alpha\beta$ Т-клеток; для них типична экспрессия CD2, CD3, CD7 антигенов; опухолевые клетки негативны CD4, CD5, редко отмечается экспрессия CD8. Экспрессия NK-клеточных маркеров (CD16, CD56, CD57) варьибельна, чаще присутствует экспрессия одного из них. Цитотоксические белки, такие как granzyme B, perforin, в большинстве случаев не присутствуют, но клетки содержат молекулы TiA и Granzyme M. С помощью проточной цитометрии можно выявить экспрессию TCR. Для ГТКЛ не характерно поражение вирусом Эпштейна–Барр [16, 17]. Чаще встречается ГТКЛ с $\gamma\delta$ иммунофенотипом [18].

ГТКЛ имеет свой уникальный генетический профиль; для нее характерны цитогенетические изменения. В большинстве случаев обнаруживается *i(7q)*, кольцевая 7 хромосома, которая приводит к амплификации 7q, трисомия 8 и потеря Y-хромосомы. Есть предположение, что первоначальным цитогенетическим событием является *i(7q)*, а в связи с прогрессированием заболевания могут произойти вторичные цитогенетические изменения, такие как трисомия 8-й и потеря Y-хромосомы. Ген TCR находится на хромосоме 7 (7q35), поэтому последствием *i(7q)* может быть потеря одного TCR- γ аллеля (на 7p15) и дупликация одного TCR- β аллеля (на 7q35) [19].

Известно, что активаторы транскрипционных факторов STAT3 и STAT5 отвечают за образование и развитие лимфоцитов, играют важную роль в преобразовании внешних сигналов. Активация гена *STAT5* способствует инициации $\gamma\delta$ Т-клеточной дифференцировки. Учитывая ведущую роль STAT3 и STAT5B в контроле развития Т-клеточного пролиферативного ответа в развитии $\gamma\delta$ Т-клеток, а также их участие в онкогенезе Т-клеточных лимфолипролиферативных заболеваний, *M. McKinney* и соавт. предположили, что эти гены могут играть роль в патогенезе ГТКЛ. Проведен поиск мутаций генов *STAT3* и *STAT5B* у 21 пациента с ГТКЛ: в 7 (33,3%) случаях в соматических клетках обнаружена миссенс-мутация в гене *STAT5B*; у 2 (9,5%) пациентов в соматических клетках обнаружены миссенс-мутации в гене *STAT3*.

Таким образом, мутации гена *STAT* обнаружены у 9 (42,8%) из 21 пациента [20].

M. McKinney и соавт. выполнили полное экзомное секвенирование у 68 пациентов с ГТКЛ: в 62% случаев были обнаружены мутации в генах *SETD2*, *INO80*, *ARID1B* – эти гены участвуют в модификации хроматина. *SETD2* – опухолевый супрессор при злокачественных новообразованиях, таких как рак почки, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, острый лейкоз. Мутации гена *SETD2* приводят к увеличению пролиферации клеток при ГТКЛ. Другая наиболее распространенная обнаруженная группа мутаций – это мутации в гене *PIK3CD*. Мутации, наиболее часто встречающиеся при ГТКЛ (*SETD2*, *INO80* и *PIK3CD*), редко можно обнаружить при других видах Т-клеточных лимфом. Мутация в гене *STAT5B* описана при кожной $\gamma\delta$ Т-клеточной лимфоме. Данные мутации могут быть мишенями для применения таргетных препаратов [20].

ГТКЛ – активно прогрессирующая опухоль; независимо от выбора тактики терапии средняя общая выживаемость составляет менее 16 мес. ГТКЛ обладает рефрактерностью к монотерапии и полихимиотерапии (ПХТ), применяемой при НХЛ [21]. Из-за редкости ГТКЛ и сложной диагностики стандартных методов лечения не разработано. В литературе встречаются в основном описания отдельных клинических случаев ГТКЛ с различными терапевтическими подходами.

В некоторых случаях как одну из терапевтических опций необходимо рассматривать спленэктомию с целью разрешения тромбоцитопении, устранения риска разрыва селезенки и проведения дальнейшей интенсивной полихимиотерапии с последующей ТГСК [10]. Такой подход был применен в нашем клиническом случае.

По данным литературы, при лечении ГТКЛ применялись разные методы терапии: режим ПХТ СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон); СНОР-подобные режимы; интерферон- α ; режимы химиотерапии, содержащие платину; аллогенная и аутологичная трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК, ауто-ТГСК). Ни одна из этих терапевтических опций не оказалась излечивающей и редко приводила к полной ремиссии [10].

Американская ассоциация гематологов провела ретроспективный анализ результатов терапии 21 пациента с ГТКЛ за 20-летний период. Терапию проводили блоками СНОР и СНОР-подобными режимами (19 пациентов) и блоками, содержащими цитарабин, платину (2 пациента). У 2/3 пациентов были отмечены удовлетворительный ответ на индукционную терапию и неутешительные долгосрочные результаты. Только 2 пациента, которые получали режим ПХТ с цисплатином и цитарабином и последующей высокодозной ПХТ и ауто-ТГСК, были живы на момент проведения

анализа (42 и 52 мес.). Средняя выживаемость составила 16 мес. Исследования показали низкий уровень долгосрочного ответа на терапию СНОР и СНОР-подобными режимами ПХТ. Цитарабин и платиносодержащие препараты оказались более активными в отношении ГТКЛ. По результатам анализа было выявлено, что для ГТКЛ характерны ранние рецидивы [16].

Установлено, что 2-дезоксиформицин (пентостатин) обладает избирательным цитотоксическим эффектом на опухолевые $\gamma\delta$ Т-клетки. У 2 пациентов при терапии 2-дезоксиформицином удалось достичь полного ответа, но в этих клинических случаях не описано долгосрочное наблюдение [16].

В 2000 году *E. Weidmann* провел ретроспективный анализ лечения 45 пациентов с ГТКЛ, которые получали различные режимы химиотерапии (СНОР, МАСОР – метотрексат, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон, МАСОР с блеомицином); в некоторых случаях были проведены спленэктомия и трансплантация костного мозга. Исследование показало, что только 20% пациентов достигли полной ремиссии; случаев излечения не наблюдалось; средняя общая выживаемость составила 8 мес. [22].

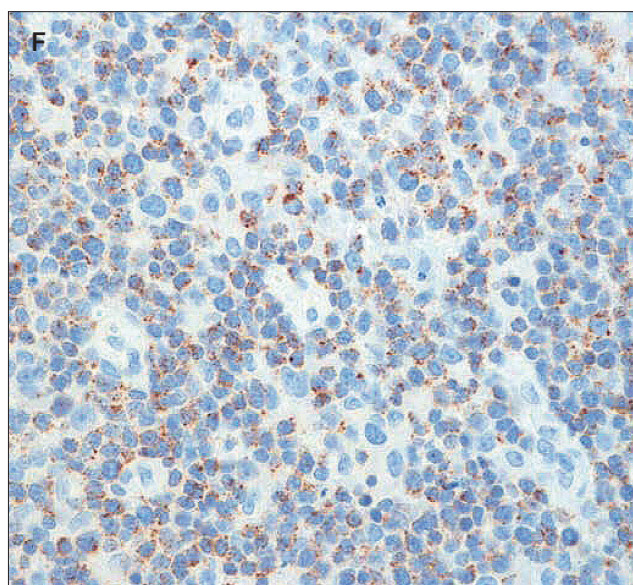
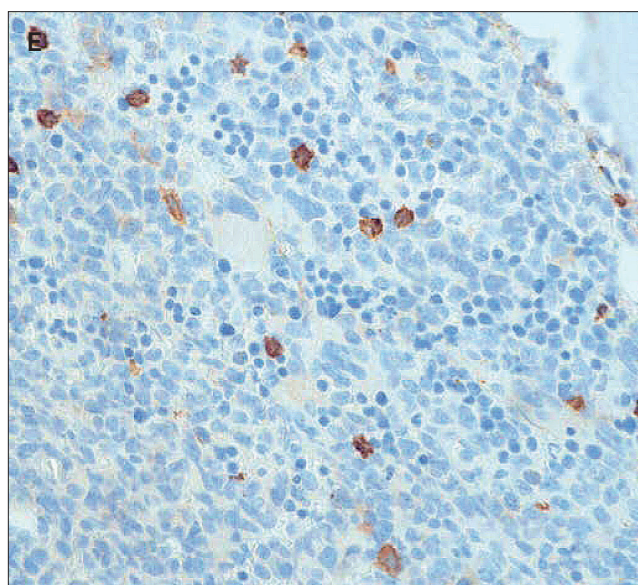
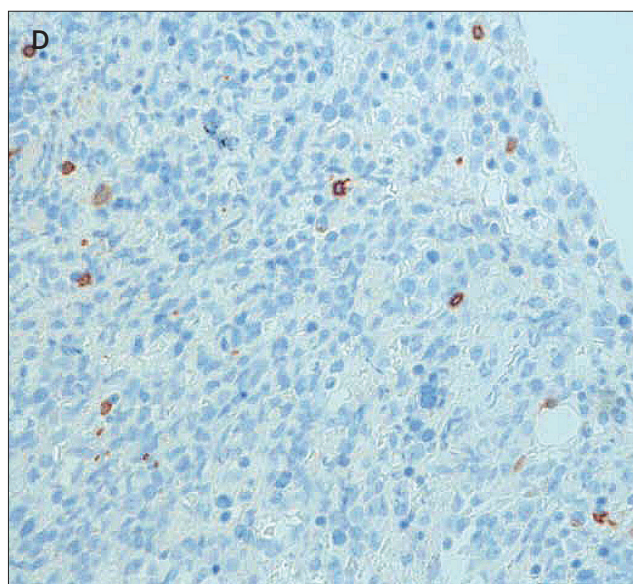
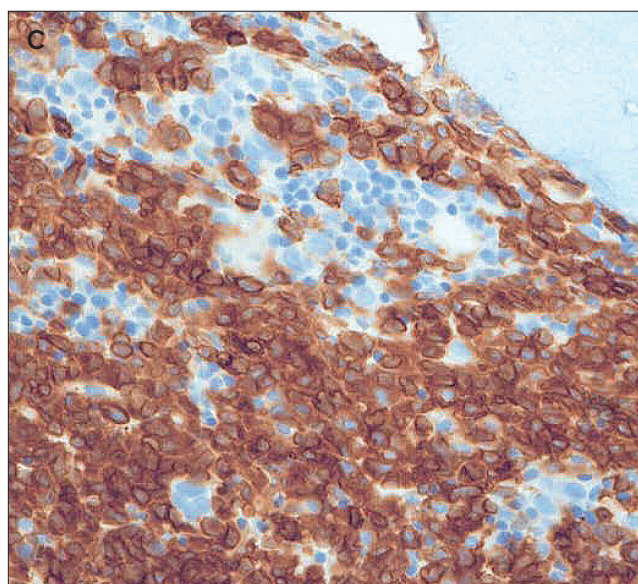
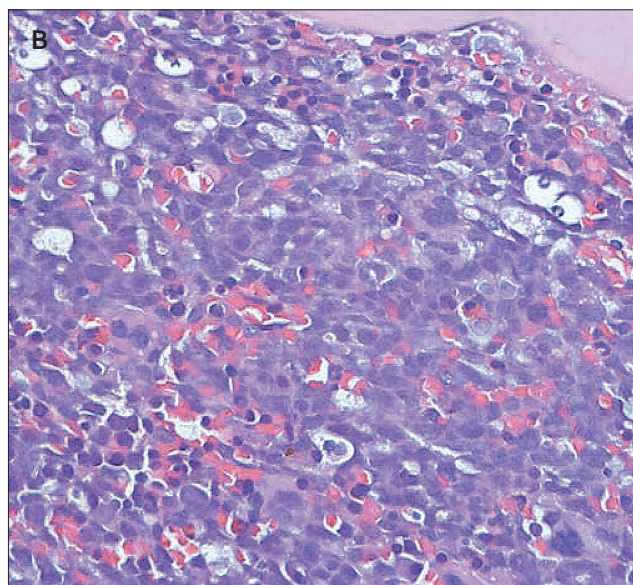
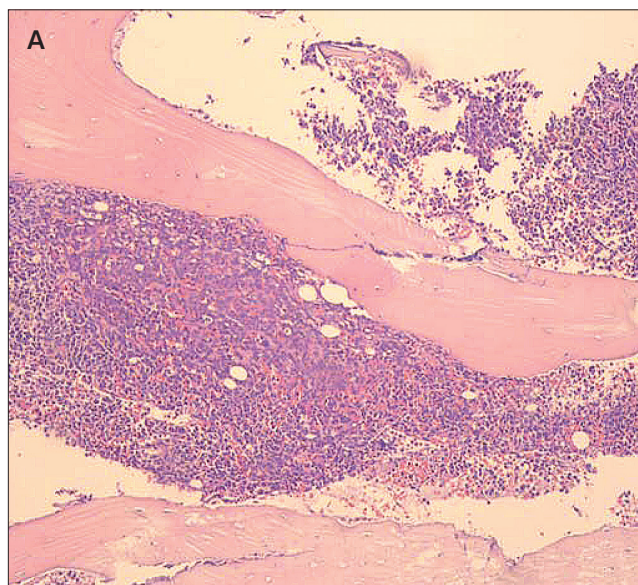
В ретроспективном исследовании, опубликованном в 2009 году, у 15 пациентов с ГТКЛ лучший ответ на терапию был достигнут при использовании режимов ПХТ СНОР, 2-дезоксиформицина (пентостатин), моноклонального антитела к CD52 или режима ПХТ, содержащего высокодозный цитарабин. Полной ремиссии удалось достичь в 50% случаев; средняя выживаемость составила 11 мес. Данные наблюдения показали, что при терапии стандартными антрациклинсодержащими режимами ПХТ наблюдаются высокие показатели рецидивов и короткая средняя выживаемость [23].

Неблагоприятный прогноз заболевания, рефрактерность к стандартным режимам химиотерапии наводят на мысль о применении при ГТКЛ таргетных препаратов. Описан случай применения алемтузумаба в комбинации с пуриновыми аналогами; отмечен ответ на терапию без выраженного эффекта на общую выживаемость [14]. Описана пациентка с ГТКЛ, 41 год, у которой был достигнут парциальный ответ после СНОР. В качестве дальнейшей терапии она получила 6 курсов кладрибина в сочетании с алемтузумабом. Была достигнута клиническая и молекулярная ремиссия, которая продолжалась 27 мес. [24].

Моноклональные антитела к $\gamma\delta$ TCR могут стать мишенью для проведения специфической терапии $\gamma\delta$ ГТКЛ. Применение данных моноклональных антител у мышей привело к интернализации $\gamma\delta$ TCR в эндосомы, а не к истощению $\gamma\delta$ Т-клеток. Другая потенциальная мишень – молекула адгезии CD44

Рисунок 1

Гистологическое исследование костного мозга: **А** – клетки опухоли замещают нормальную гемопоэтическую ткань (гематоксилин и эозин, $\times 20$); **В** – элементы опухоли среднего размера (гематоксилин и эозин, $\times 40$); **С** – экспрессия CD3 ($\times 40$); **Д, Е** – отсутствует экспрессия CD8 ($\times 40$) и CD5 ($\times 40$); **Ф** – клетки опухоли содержат в цитоплазме цитотоксические гранулы TIA ($\times 40$)



(при ГТКЛ отмечается гиперэкспрессия CD44), которая играет значимую роль в хоуминге лимфоцитов [25].

Отмечена регуляторная взаимосвязь между $\gamma\delta$ Т-клетками и мезенхимальными клетками: мезенхимальные клетки снижают синтез интерферона- γ и ФНО и подавляют пролиферацию Т-клеток. Предполагаемое терапевтическое значение данного взаимодействия требует дальнейшего изучения [26].

В детском возрасте ГТКЛ встречается крайне редко, поэтому описанное ниже клиническое наблюдение представляет большой интерес.

Описание клинического случая

В июле 2017 года в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России поступила девочка А., 4 года, с фебрильной лихорадкой, гепатоспленомегалией (печень ниже края реберной дуги на +8 см; селезенка полностью занимает левую половину живота), астеническим синдромом, кожным геморрагическим синдромом.

Ребенок болен с апреля 2017 года: появилась фебрильная лихорадка, отмечено течение ангины, по поводу чего назначена антибактериальная терапия. В мае 2017 года выявлены спленомегалия, кожный геморрагический синдром. В гемограмме – тромбоцитопения: число тромбоцитов (PLT) – 120 тыс./мкл; анемия: гемоглобин (Hb) – 90 г/л; число лейкоцитов (WBC) – 7,1 тыс./мкл. В связи с подозрением на иммунную тромбоцитопению ребенку по месту жительства проводили терапию дексаметазоном с положительным эффектом в виде повышения PLT до 176 тыс./мкл. В мае того же года возобновилась фебрильная лихорадка, появилась слабость, увеличился живот. В гемограмме: Hb – 98 г/л; PLT – 172 тыс./мкл. Биохимическое исследование крови: повышение активности ЛДГ до 1654 Ед/л.

При поступлении в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева тяжесть состояния пациентки была обусловлена анемическим, астеническим, интоксикационными синдромами. *Клинический анализ крови:* WBC – 4,23 тыс./мкл; Hb – 100 г/л; PLT – 36 тыс./мкл; количество нейтрофилов – 1,1 тыс./мкл; относительное содержание бластных клеток – 9%. *Биохимическое исследование крови:* активность ЛДГ – 1175 Ед/л; аспартатаминотрансферазы (АСТ) – 92 Ед/л; аланинаминотрансферазы (АЛТ) – 249 Ед/л; содержание билирубина общего – 23 мкмоль/л; билирубина прямого – 10 мкмоль/л. При цитологическом исследовании ликвора бластных клеток не обнаружено. Морфологическое исследование пунктатов костного мозга (КМ) из двух точек выявило 33,5 и 44% анаплазированных бластных клеток. *Цитохимическое исследование КМ:* миело-

пероксидаза локальная в 1% бластных клеток; судан (липиды) – реакция положительна в 1% бластных клеток в виде рассеянных гранул; PAS-реакция – мелкогранулярная в единичных бластных клетках, диффузная в единичных бластных клетках; неспецифическая эстераза положительная, в части бластных клеток – в виде пятен-гранул, в части – в виде гранул, частично чувствительна к действию NaF. Таким образом, результаты морфоцитохимических исследований не позволяют однозначно определить природу бластных клеток. Иммунофенотипирование (ИФТ) КМ показало наличие популяции 22% с иммунофенотипом CD2+/CD3+/CD7+/CD56+/TcRgd+. При стандартном кариотипировании обнаружен клон с i(7q). Гистологическая картина костного мозга представлена на *рисунке 1*. При исследовании методом FISH клон подтвержден в 15% ядер. При молекулярно-генетическом исследовании КМ выявлена мутация в гене *SH2B3*.

Учитывая размеры селезенки, гиперспленизм, было принято решение о проведении спленэктомии. Микроскопическое описание селезенки: клетки опухоли тотально стирают нормальную гистологическую структуру селезенки (*рисунок 2 А*); элементы опухоли монотонно распространяются по паренхиме органа – среднего размера, с небольшой бледной цитоплазмой и крупным округлым ядром с ядрышком (*рисунок 2 В*); экспрессия CD3 на клетках инфильтрата (*рисунок 2 С*); клетки опухоли содержат в цитоплазме цитотоксические гранулы T_H1 (*рисунок 2 D*); отсутствует экспрессия CD8 (*рисунок 2 E*), CD5 (*рисунок 2 F*).

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза: выраженная гепатоспленомегалия (вертикальный размер печени – 167 мм; размер селезенки – 132 × 80 × 230 мм) (*рисунок 3*).

Ребенку был установлен диагноз: гепатоспленическая $\gamma\delta$ Т-клеточная лимфома, IV стадия (по классификации *Ann-Arbor*) с поражением костного мозга.

Запланировано проведение двух курсов интенсивной ПХТ и при наличии положительного ответа – алло-ТГСК от гаплоидентичного донора (отца). Проведен блок ПХТ ICE (ифосфамид, вепезид, карбоплатина; интратекально – метотрексат, цитозар, дексаметазон). После 1-го блока ПХТ достигнут парциальный ответ – сокращение размеров печени до 140 мм (ранее – 167 мм), уменьшение бластов в КМ (менее 5%). По данным ИФТ КМ: популяция опухолевых клеток с иммунофенотипом CD2+/CD3+/CD7+/CD56+/TcRgd+ составляет менее 0,008%.

Вторым блоком ПХТ решено было провести блок ПХТ-ICM (митоксантрон, ифосфамид, карбоплатина; интратекально – метотрексат, цитозар, дексаметазон). Контрольное обследование после второго

Рисунок 2

Гистологическая картина селезенки: **A** – клетки опухоли totally стирают нормальную гистологическую структуру селезенки (гематоксилин и эозин, $\times 20$); **B** – элементы опухоли монотонно распространяются по паренхиме органа, среднего размера с небольшой бледной цитоплазмой и крупным округлым ядром с ядрышком (гематоксилин и эозин, $\times 40$); **C** – экспрессия CD3 на клетках инфильтрата ($\times 40$); **D** – клетки опухоли содержат в цитоплазме цитотоксические гранулы TIA ($\times 40$); **E, F** – отсутствует экспрессия CD8 ($\times 40$) и CD5 ($\times 40$)

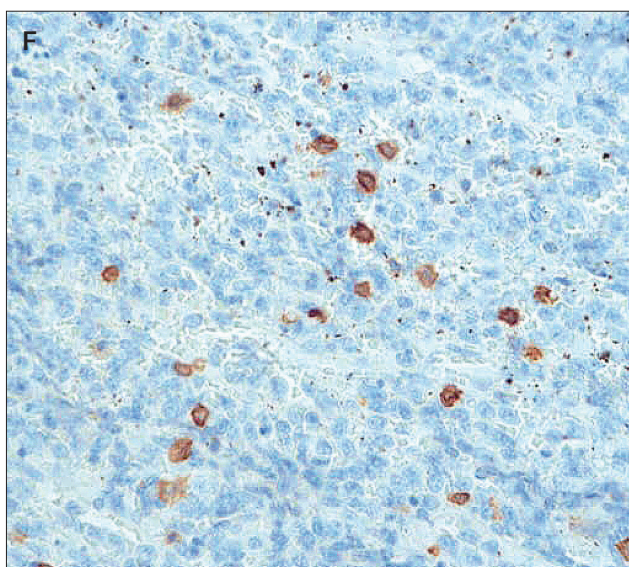
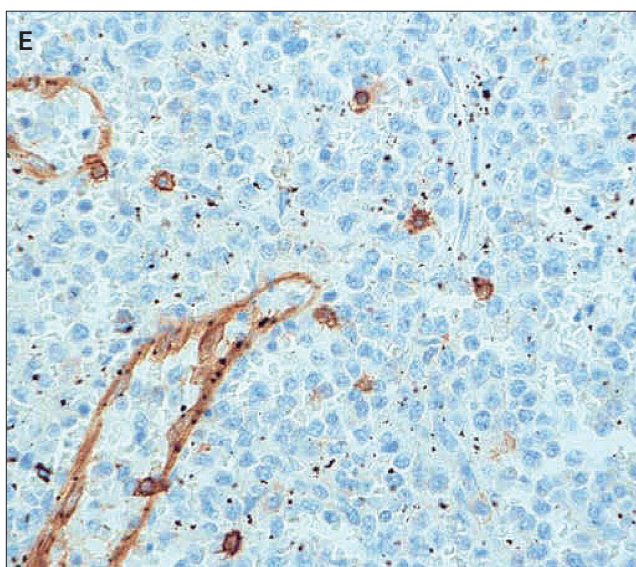
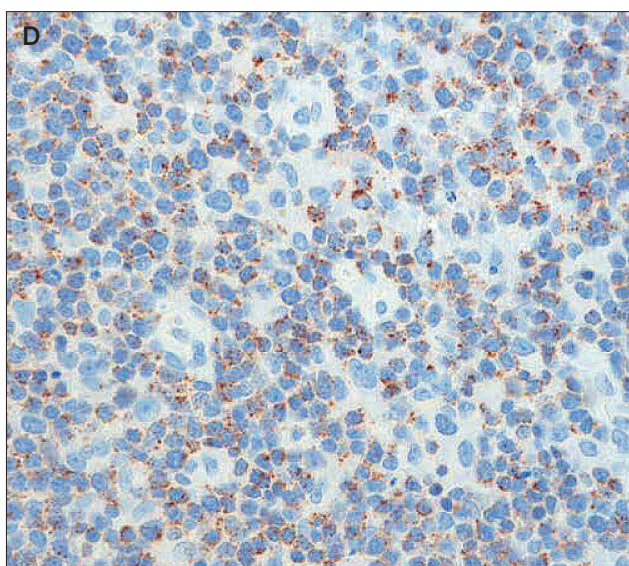
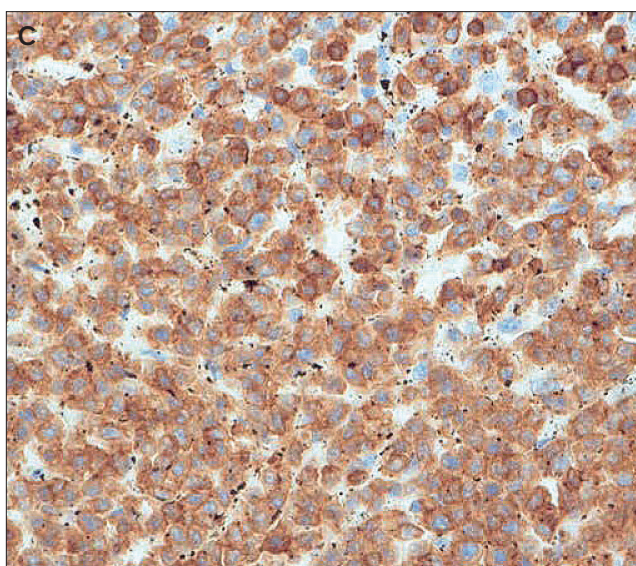
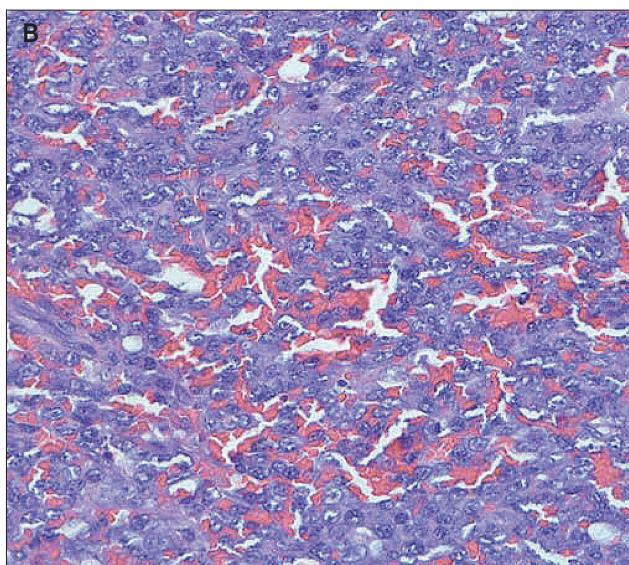
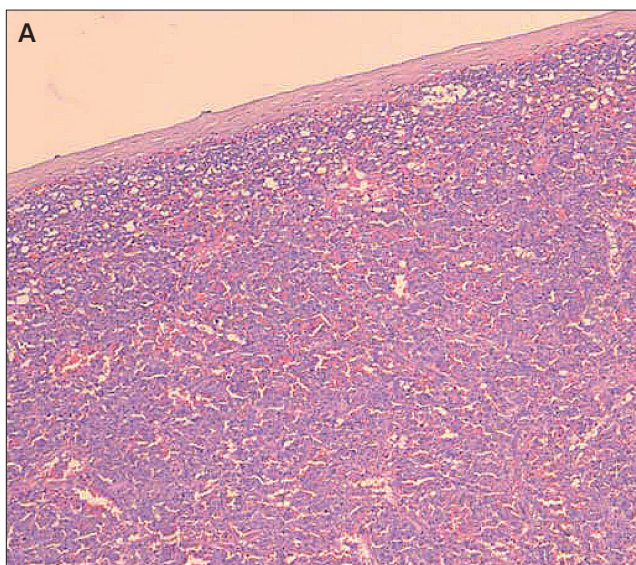
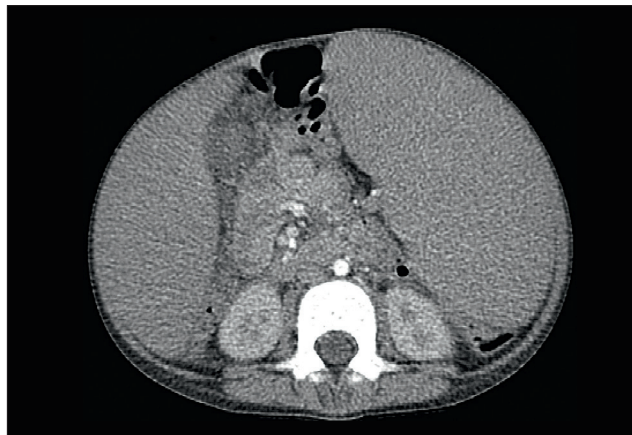


Рисунок 3

МСКТ органов брюшной полости: печень увеличена (вертикальный размер – 167 мм), расположена обычно, имеет ровные, четкие контуры; контрастирование сниженное; структура однородная; внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены; система воротной вены не расширена. Селезенка значительно увеличена (132 × 80 × 230 мм; нижний полюс – у входа в малый таз), имеет ровные контуры, однородную структуру; контрастирование сниженное, гомогенное



блока: размеры печени – без изменений; в костном мозге бласты по точкам – 4,8; 3,2; 8,0 и 1,0% (часть бластов – с чертами анаплазии). При проведении ИФТ КМ: популяция опухолевых клеток с иммунофенотипом CD2+/CD3+/CD7+/CD56+/TcRgd+ составляет 0,011%. При цитогенетическом исследовании КМ ядра i(7q) не выявлены.

Уровень MRD (*minimal residual disease*) в КМ расценен как не противоречащий проведению алло-ТГСК. Ребенку выполнено кондиционирование: *total body irradiation* (ТБИ) (суммарная облучающая доза – 12 Гр) + тиотепа, флударабин, ритуксимаб, бортезомиб, абатацепт, тоцилизумаб. Профилактику реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) проводили с применением бортезомиба, абатацепта. Миелоинфузия донорских TCRαβ/CD19-der гемопоэтических стволовых клеток. Приживление обоих ростков трансплантата на фоне стимуляции гранулоцитарным колониестимулирующим фактором произошло на +11-е сутки от ТГСК. Признаки РТПХ не отмечены.

На сегодняшний день период наблюдения ребенка составляет 1 год 5 мес. (1 год от ТГСК); статус «ремиссия» подтвержден по данным миелограммы и ИФТ костного мозга.

Ребенку провели ДНК-исследование методом секвенирования нового поколения (NGS), которое исключило наличие нарушения иммунной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отдельные клинические случаи, описанные в литературе, где в основном демонстрируется короткий период наблюдения за пациентами, недостаточны для создания терапевтических рекомендаций по ведению пациентов с ГТКЛ. Данное клиническое наблюдение демонстрирует, что на сегодня ГТКЛ представляет собой проблему как с диагностической, так и с терапевтической точки зрения. Учитывая редкость заболевания, тем более в детском возрасте, для исключения возможной ассоциации с первичным иммунодефицитом рекомендовано проводить ДНК-исследование методом NGS. Единственным потенциально куративным методом является интенсивная высокодозная химиотерапия с быстрым проведением алло-ТГСК в первой ремиссии. Необходим поиск новых мишеней для применения таргетных препаратов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Anderzhanova L.H. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3247-8688>

Fomynih V.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2294-0821>

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

Miakova N.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

Литература

1. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., Harris N.L., Stein H., Siebert R., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 2016; 127:2375-2390. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
2. Gaulard P., Marolleau J.P., Le Couedic J.P., Henni T., Gourdin M.F., Divine M., et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma: sinusal/sinusoidal localization of malignant cells expressing the T-cell

- receptor gamma-delta. *Blood* 1990; 75 (11): 2213–9.
3. Armitage J.O. The aggressive peripheral T-cell lymphomas: 2017. *Am J Hematol* 2017; 92: 706–15.
 4. Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H., Banks P.M., Chan J.K.C., Cleary M.L. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361–92.
 5. Suarez F., Wlodarska I., Rigal-Huguet F., Mempel M., Martin-Garcia N., Farcet J.P. Hepatosplenic alpha-beta T-cell lymphoma: an unusual case with clinical, histologic, and cytogenetic features of gamma-delta hepatosplenic T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1027–32.
 6. Gaulard P., Jaffe E.S., Krenacs L., Macon W.R. Hepatosplenic T-cell lymphoma. In: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J., editors. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC 2017; 381–2.
 7. Vose J., Armitage J., Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4124–30.
 8. Ferreri A.J., Govi S., Pileri S.A. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012 Aug; 83 (2): 283–92. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2011.10.001. Epub 2011 Nov 1
 9. Thai A., Prindiville T. Hepatosplenic T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 511–22.
 10. Kotlgar D.S. A Systematic Review of Factors That Contribute of Hepatosplenic T-cell Lymphoma in Patients with Inflammatory Bowel Disease.
 11. Mackey A.C., Green L., Liang L.C., Dinndorf P., Avigan M. Hepatosplenic T-cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 265–7.
 12. Ochenrider M.G., Patterson D.J., Abou-lafia D.M. Hepatosplenic T-cell Lymphoma in a Young Man With Crohn's Disease: Case Report and Literature Review. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2010; 10 (2): 144–8.
 13. Weidmann E. Hepatosplenic T-cell lymphoma. A review on 45 cases since the first report describing the disease as a distinct lymphoma entity in 1990. *Leukemia* 2000; 14 (6): 991–7.
 14. Cooke C.B., Krenacs L., Stetter-Stevenson M., Greiner T.C., Raffeld M., Kingma D.W. Hepatosplenic T-cell lymphoma: a distinct clinicopathologic entity of cytotoxic gamma delta T-cell origin. *Blood* 1996; 88: 4265–74.
 15. Florena A.M., Tripodo C., Porcasi R., Ingrao S., Fadda M.R., De Cantis S. Immunophenotypic profile and role of adhesion molecules in splenic marginal zone lymphoma with bone marrow involvement. *Leuk Lymphoma* 2006; 47 (1): 49–57.
 16. Belhadj K., Reyes F., Farcet J.P., Tilly H., Bastard C., Angonin R. Hepatosplenic gamma delta T-cell lymphoma is a rare clinicopathologic entity with poor outcome: Report on a series of 21 patients. *Blood* 2003; 102: 4261–9.
 17. Macon W.R., Levy N.B., Kurtin P.J., Salhany K.E., Elkhalfi M.Y., Casey T.T. Hepatosplenic alphabeta T-cell lymphomas: a report of 14 cases and comparison with hepatosplenic gammadelta T-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2001; 25 (3): 285–96.
 18. Przybylski G.K., Wu H., Macon W.R., Finan J., Leonard D.G., Felgar R.E. Hepatosplenic and subcutaneous panniculitis-like gamma/delta T-cell lymphomas are derived from different Vdelta subsets of gamma/delta T lymphocytes. *J Mol Diagn* 2000; 2 (1): 11–9.
 19. Wlodarska I., Martin-Garcia N., Achten R., De Wolf-Peeters C., Pauwels P., Tulliez M. Fluorescence in situ hybridization study of chromosome 7 aberrations in hepatosplenic T-cell lymphoma: Isochromosome 7q as a common abnormality accumulating in forms with features of cytologic progression. *Genes, chromosomes & cancer* 2002; 33: 243–51.
 20. McKinney M., Moffitt A.B., Gaulard P., Travert M., De Leval L., Nicolae A. The Genetic Basis of Hepatosplenic T-cell Lymphoma. *Cancer Discovery* 2017; 7 (4): 369–79.
 21. Calvaruso M., Gulino A., Buffa S., Guarnotta C., Franco G., Cacciatori M. Challenges and new prospects in hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma. *Leukemia & Lymphoma* 2014; 55 (11): 2457–65.
 22. Weidmann E. Hepatosplenic T-cell lymphoma. A review on 45 cases since the first report describing the disease as a distinct lymphoma entity in 1990. *Leukemia* 2000; 14: 991–7.
 23. Falchook G.S., Vega F., Dang N.H., Samaniego F., Rodriguez M.A., Champlin R.E. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: clinicopathological features and treatment. *Ann Oncol* 2009; 20: 1080–5.
 24. Jaeger G., Bauer F., Brezinschek R., Beham-Schmid C., Mannhalter C., Neumeister P. Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma successfully treated with a combination of alemtuzumab and cladribine. *Ann Oncol* 2008; 19 (5): 1025–6.
 25. Koenecke C., Czeloth N., Bubke A., Schmitz S., Kissenpennig A., Malissen B. Alloantigen-specific de novo-induced Foxp3+ Treg revert in vivo and do not protect from experimental GVHD. *Eur J Immunol* 2009; 39 (11): 3091–6.
 26. Martinet L., Fleury-Cappellesso S., Gadelorge M., Dietrich G., Bourin P., Fournie J.-J. A regulatory cross-talk between gamma delta T lymphocytes and mesenchymal stem cells. *Eur J Immunol* 2009; 39 (3): 752–62.