

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-147-151

Сердечная недостаточность как проявление острого лимфобластного лейкоза

Л.Х. Андержанова¹, Н.А. Рыбалко¹, М.А. Шатский², Е.А. Тихомирова¹, Н.В. Мякова¹¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва²ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

Клинически значимая инфильтрация миокарда бластными клетками при остром лейкозе встречается редко. Частота поражения сердца при онкогематологических заболеваниях у детей неизвестна. В данной статье представлено описание клинического случая пациентки 8 лет с В-клеточным острым лимфобластным лейкозом с сердечной недостаточностью, которая разрешилась на фоне специфической терапии злокачественного заболевания. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: острый лейкоз, инфильтрация бластными клетками, дети, сердечная недостаточность

Андержанова Л.Х. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (1): 147–51. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-147-151

Heart failure as a manifestation of acute lymphoblastic leukemia

L.Kh. Anderzhanova¹, N.A. Rybalko¹, M.A. Shatsky², E.A. Tikhomirova¹, N.V. Myakova¹¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow²The Morozov Children's Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, Moscow

Clinically significant myocardial infiltration by blast cells is a rare occurrence in acute leukemia. Heart failure rate in children with hemato-oncological diseases is unknown. Here we report a clinical case of an 8-year-old female patient with B-cell acute lymphoblastic leukemia as well as heart failure that resolved during specific therapy for the cancer. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: acute leukemia, blast cell infiltration, children, heart failure

Anderzhanova L.Kh., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (1): 147–51. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-147-151

Клиническая картина острого лейкоза (ОЛ) в дебюте заболевания в большинстве случаев обусловлена инфильтрацией костного мозга (КМ) опухолевыми клетками и наличием экстрамедуллярных очагов поражения: гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, поражением центральной нервной системы (ЦНС), инфильтрацией почек, объемным образованием средостения (часто при Т-клеточном остром лимфобластном лейкозе). Для ОЛ характерны также сердечно-сосудистые осложнения, которые могут быть следствием как самого заболевания, так и анемии, токсичности проводимой химиотерапии и вторичных инфекций [1]. Непосредственное поражение сердца бластными клетками при ОЛ встречается редко и может представлять собой перикардальный выпот с бластными клетками, инфильтрацию миокарда или опухолевый тромбоз коронарных артерий [2]. При опухолевом поражении

сердца повышается риск развития сердечно-сосудистой недостаточности, нарушений проводимости, ишемии миокарда, тампонады сердца, перикардита, миокардита. Иная возможная причина сердечно-сосудистых изменений при ОЛ – это активная продукция провоспалительных цитокинов [3, 4], в частности фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-6, что может привести к иммуноопосредованному повреждению миокарда и снижению его сократительной способности [5].

Клинические проявления поражения сердца при течении ОЛ встречаются редко. Однако при аутопсии инфильтрация бластами сердца – достаточно частая находка [6–8]. Sumners и соавт. при проведении аутопсии обнаружили, что у 44% (51/116) умерших детей с ОЛ сердце было вовлечено в опухолевый процесс [6]. В 1968 г. в The American Journal of Cardiology было опубликовано крупное исследо-

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 21.11.2022

Принята к печати 13.01.2023

Контактная информация:

Андержанова Лилия Халитовна, врач-гематолог отделения онкогематологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: anderliliya@gmail.com

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 21.11.2022

Accepted 13.01.2023

Correspondence:

Lilia Kh. Anderzhanova, a hematologist at the Oncohematology Department of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: anderliliya@gmail.com

вание, где описаны результаты аутопсии 420 пациентов с ОЛ – лимфобластным и миелобластным. У 69% пациентов были выявлены инфильтрация бластными клетками и геморрагическое пропитывание миокарда. Чаще всего наблюдалась инфильтрация перикарда (39%) и левого желудочка (ЛЖ) (36%). В то же время только у 4% умерших были клинические и инструментальные признаки патологии сердечно-сосудистой системы при жизни [7]. В исследовании Summers и соавт. клинические проявления сердечной дисфункции также были зарегистрированы лишь у единичных пациентов [6]. В литературе описаны случаи прижизненно выявленного поражения сердца при лейкозе, которые подтверждались биопсией или достигнутой положительной динамикой на фоне системной противоопухолевой терапии [9–11]. Во всех случаях отмечались клинические признаки сердечной недостаточности, изменения на электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (Эхо-КГ) и т. д. [9–11]. В исследовании, опубликованном в *British Medical Journal*, у пациентов с ОЛ до проведения противоопухолевой терапии по данным Эхо-КГ было выявлено, что объем ЛЖ был больше, а показатель глобальной продольной деформации ЛЖ был ниже по сравнению с пациентами без ОЛ [12].

Каждый случай поражения сердца при ОЛ с клиническими проявлениями представляет особый интерес и требует дифференциальной диагностики. В настоящее время не существует определенных руководств по лечению осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при опухолевом поражении. Терапия аналогична таковой у пациентов в общей популяции [13]. Поэтому анализ данного клинического случая заслуживает нашего внимания.

В данной статье представлено описание клинического случая пациентки 8 лет с В-клеточным острым лимфобластным лейкозом с сердечной недостаточностью, которая разрешилась на фоне специфической терапии злокачественного заболевания. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка Б., 8 лет, обратилась в клинику по месту жительства с жалобами на однократную потерю сознания, резкое снижение аппетита, рвоту, вялость.

По данным представленной медицинской документации, у ребенка были диагностированы гидроперикард, двухсторонний плеврит, бронхопневмония. На Эхо-КГ отмечалась дилатация ЛЖ, левого и правого предсердий, регургитация на трикуспидальном клапане II степени, на клапане легочной артерии II степени, на митральном клапане I степени,

на аортальном клапане I степени, гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП) и стенки правого желудочка, полость правого желудочка была уменьшена, снижение сократительной способности миокарда ЛЖ (фракция выброса ЛЖ) до 48–50%, также наблюдался небольшой выпот в полость перикарда, расширена нижняя полая вена.

Из анамнеза известно, что ребенок ранее узкими специалистами не наблюдался, занимался в спортивных секциях, посещал уроки физической культуры в школе. Эхо-КГ ранее не проводилась.

Через 2 нед ребенок поступил в многопрофильную московскую клинику. При осмотре обращали на себя внимание интоксикационный синдром, кожный геморрагический синдром, синдром верхней полой вены (одутловатость лица, усиление венозного рисунка на передней поверхности грудной клетки, отечность верхних конечностей), выраженная отечность нижних конечностей, гепатоспленомегалия (печень + 10 см, селезенка + 5 см из-под края реберной дуги). Одышка в покое не отмечалась, дыхание в легких было жесткое, хрипы не выслушивались. Тоны сердца ритмичные, тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 114 уд/мин, шум не выслушивался. Других значимых изменений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем при физикальном обследовании у пациентки выявлено не было. В гемограмме: эритроциты – $4,21 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 107 г/л, тромбоциты – $35 \times 10^9/л$, лейкоциты – $60,95 \times 10^9/л$, бластные клетки 43%, скорость оседания эритроцитов (по Вестергрену) – 5 мм/ч. В биохимическом анализе крови повышение лактатдегидрогеназы до 2360 д/л, остальные показатели были в пределах нормы. В миелограмме: пунктат КМ богат миелокариоцитами, тотальная инфильтрация КМ лимфобластными клетками типа L1 – 81,8%. Иммунофенотипически бластные клетки соответствуют острому лимфобластному лейкозу, B2-иммуноварианту. Цитогенетических транслокаций не выявлено. При исследовании ликвора: цитоз – 18/мкл, выявлена атипичная популяция клеток – 97% с иммунофенотипом CD19, CD10, CD45. По данным ультразвукового исследования плевральных полостей: гидроторакс справа – 570 мл, слева – 96 мл. Мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки: интерстициальный и гидростатический отек легких, двухсторонний гидроторакс, умеренное количество жидкости в перикарде, медиастинальная, аксиллярная лимфаденопатия. На Эхо-КГ отмечались снижение сократительной способности миокарда ЛЖ (по методу Simpson 48%, по методу Teicholz 52%), дилатация обоих предсердий, полость ЛЖ на верхней границе нормы, рестриктивный тип диастолической дисфункции. Также внимание на себя обра-

щала выраженная гипертрофия МЖП – толщина 16 мм при норме 7 мм. Обструкции выводных отделов не наблюдалось, недостаточность митрального клапана II степени, аортального – I степени, незначительное количество жидкости в полости перикарда (рисунок 1).

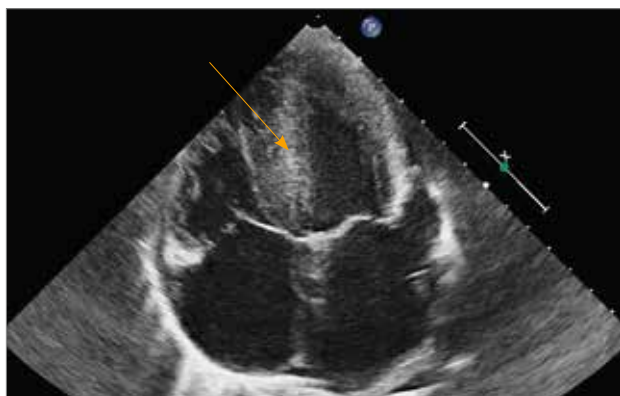
По данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру была диагностирована невыраженная синусовая тахикардия (средняя ЧСС днем 104 уд/мин, средняя ЧСС в ночное время – 94 уд/мин), нарушений проводимости выявлено не было, зарегистрированы 2 суправентрикулярные экстрасистолы. На ЭКГ синусовая тахикардия с ЧСС 103–109 уд/мин, отклонение электрической оси сердца (ЭОС) вправо, ЭКГ-признаки перегрузки обоих предсердий (двугорбый зубец Р во II отведении), нарушение процессов реполяризации в миокарде (отрицательные зубцы Т в отведениях II, III и AVf), увеличение продолжительности скорректированного интервала QTc до 463 мс. На рентгенограмме: сердечная тень расширена, правосторонняя нижнедолевая пневмония, левосторонний гидроторакс. Пациентке был установлен диагноз: острый лимфобластный лейкоз, B2-иммуновариант, ЦНС III, первый острый период. Ребенку была начата терапия согласно протоколу ALL-MB 2015 для промежуточной группы риска. Начат дексаметазон, введена пэгаспаргаза.

Для продолжения терапии ребенок поступил в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. На 6-е сутки индукционной терапии проведено обследование. По данным Эхо-КГ было отмечено уже незначительное утолщение МЖП (МЖП 8,8 мм, Z-SCORE: 1,9; задняя стенка ЛЖ 6 мм, Z-SCORE: 0,6), диффузный гипокинез миокарда ЛЖ на базальном и среднем уровнях, глобальная систолическая функция ЛЖ снижена – 48% по Симпсону, митральная недостаточность ближе к средней степени, резкое увеличение левого

Рисунок 1

Эхо-КГ пациентки Б., стрелкой указана выраженная гипертрофия межжелудочковой перегородки (до начала терапии)

Figure 1
An echocardiogram of the patient B. The arrow indicates significant hypertrophy of the interventricular septum (before the start of the treatment)



предсердия, умеренное увеличение правого предсердия и ствола легочной артерии, полость ЛЖ была на верхней границе нормы (конечный диастолический объем индексированный 63 мл/м²). Данных за легочную гипертензию не было. Признаки снижения глобальной систолической функции правого желудочка (TAPSE 14,6 мм, Z-SCORE –3,8, Koestenberger), выпот в полость перикарда (сепарация листков по нижней стенке левого желудочка 3,7 мм, по латеральной – до 7,8 мм). Нарушение диастолической функции по рестриктивному типу.

В сыворотке крови отмечалось выраженное повышение кардиоспецифического маркера NT-proBNP (N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа) до 2707 пг/мл (норма 0–89 пг/мл, при уровне менее 200 пг/мл – сердечная недостаточность маловероятна). По данным ЭКГ: отклонение ЭОС вправо (угол альфа 113°). Синусовый ритм с ЧСС 67–80 уд/мин. Снижен вольтаж зубцов R в левых грудных отведениях. Изменения конечной части желудочковых комплексов в виде изоэлектричных и низкоамплитудных зубцов Т во всех отведениях, депрессии сегмента ST до 1 мм в отведениях V2–V4. Увеличение продолжительности скорректированного интервала QTc до 490 мс (рисунок 2).

В сыворотке крови электролитных нарушений не было. Выполнено исследование сыворотки крови методом полимеразной цепной реакции на оппортунистические инфекции (аденовирус, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирус герпеса человека 6-го типа) – результаты отрицательные. Данные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (физикальные и клинико-лабораторные) были расценены как проявления сердечной недостаточности. Девочка была консультирована кардиологом, установлен диагноз: вторичная кардиомиопатия (рестриктивный фенотип?). Дилатация левого и правого предсердий. Систолическая дисфункция ЛЖ и правого желудочка сердца. Гипертрофия МЖП. Недостаточность митрального клапана II степени. Перикардальный выпот. Сердечная недостаточность IIА степени. Вторичное удлинение интервала QT. Была назначена комбинированная мочегонная терапия (фуросемид, спиронолактон), пропранолол. Продолжена индукция ремиссии: дексаметазон, винкристин.

По данным повторной Эхо-КГ на 13-е сутки индукции значимой динамики не отмечалось. На ЭКГ зарегистрировано выраженное удлинение скорректированного интервала QTc до 520 мс, признаки перегрузки ЛЖ, сохранялись отклонение ЭОС вправо и изменение конечной части желудочковых комплексов с низкоамплитудными зубцами Т в отведениях V5–V6. В сыворотке крови электролитных нарушений не отмечалось. NT-proBNP на 14-е сутки индукции снизился и составил 1684 пг/мл. Клинически само-

чувствие ребенка улучшилось, купировался отечный синдром, в связи с чем был отменен фуросемид. Учитывая сердечную недостаточность, введение даунорубина как потенциально кардиотоксичного химиопрепарата было перенесено с 8-х на 15-е сутки индукции. По данным миелограммы: на 15-е сутки индукции в КМ редукция бластоза (3,6% и 6% бластных клеток), в ликворе цитоз в норме, бластных клеток нет, печень и селезенка не увеличены, периферической лимфаденопатии не было.

Далее на 22-е сутки терапии по данным Эхо-КГ отмечается выраженная положительная динамика в виде отсутствия дилатации камер сердца, значительного улучшения диастолической функции сердца, улучшения систолической функции (по Тейхольцу 57%, по Симпсону 52%), отсутствия жидкости в полости перикарда и гипертрофии миокарда ЛЖ (толщина МЖП в диастолу 7 мм, задняя стенка ЛЖ 6 мм). На ЭКГ – улучшение процессов реполяризации и отсутствие удлинения интервала QT. Клинических

признаков сердечной недостаточности у девочки не было. На 29-е сутки проведено второе введение даунорубина.

На 35-й день индукции по данным Эхо-КГ отмечается нормализация систолической функции ЛЖ (по Тейхольцу 62%), камеры сердца не расширены, гипертрофии миокарда нет, митральной регургитации нет. На ЭКГ также выявлена положительная динамика в виде отсутствия ранее описанных изменений конечной части желудочковых комплексов, повышения вольтажа комплексов QRS, сохраняется отклонение ЭОС вправо, синусовый ритм, ЧСС в границах возрастной нормы (рисунков 3). Были отменены верошпирон и пропранолол. На 36-е сутки индукции зафиксирована первая клинико-гематологическая, MRD-негативная ремиссия острого лимфобластного лейкоза.

Ребенок продолжил специфическую терапию основного заболевания согласно протоколу. По данным Эхо-КГ в динамике на фоне терапии патологических изменений не отмечалось, камеры были

Рисунок 2
ЭКГ на 6-й день индукции, ЧСС 73 уд/мин

Figure 2

An electrocardiogram (ECG) recorded on Day 6 of the induction treatment. Heart rate: 73 beats per minute (bpm)

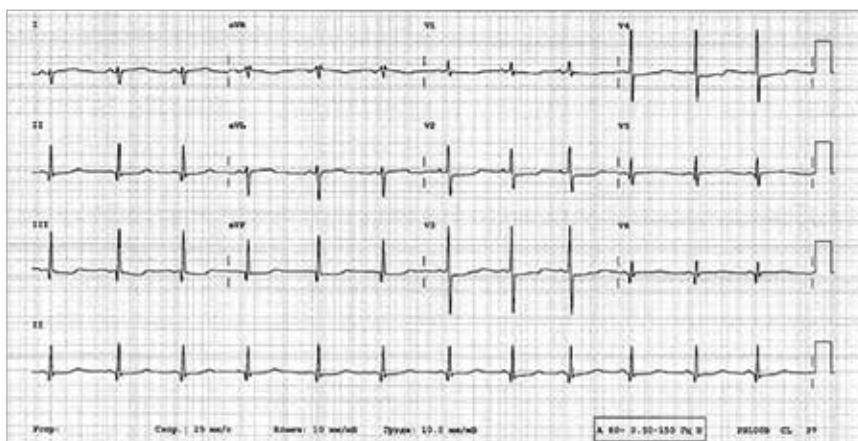
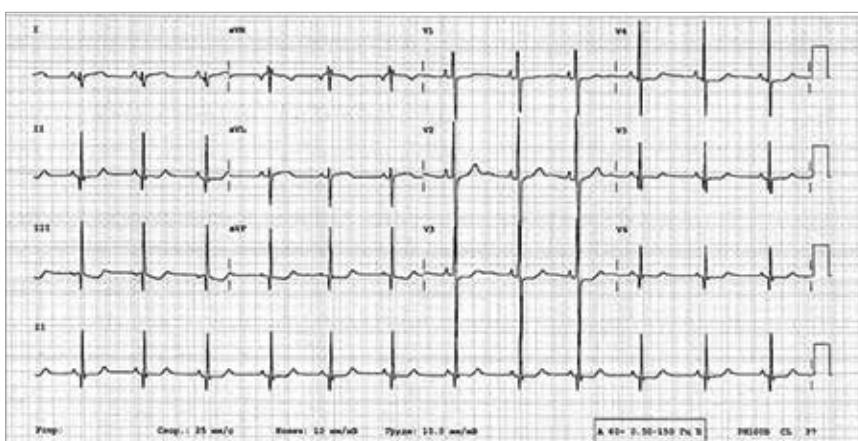


Рисунок 3
ЭКГ на 35-й день индукции, ЧСС 74 уд/мин

Figure 3

ECG on Day 35 of the induction treatment. Heart rate: 74 bpm



нормальных размеров, глобальная систолическая функция ЛЖ оставалась в норме (более 65% по Тейхольцу), гипертрофии миокарда не зафиксировано, отмечалось постепенное снижение кардиомаркера NT-proBNP.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами представлен случай В-клеточного ОЛ со специфическим поражением сердца. Заболевание дебютировало нетипично для ОЛ – с обморока на фоне полного здоровья. При проведении Эхо-КГ обращали на себя внимание выраженная асимметричная гипертрофия миокарда ЛЖ с толщиной МЖП в диастолу 16,2 мм при норме до 7 мм, гипертрофия передней стенки правого желудочка, дилатация обоих предсердий, нарушение систолической и диастолической функций ЛЖ, небольшой перикардиальный выпот. На ЭКГ признаки перегрузки предсердий, ишемических изменений миокарда в области нижней стенки ЛЖ и МЖП. Дифференциальный диагноз поражения сердца проводился с первичной гипертрофической кардиомиопатией, течением острого миокардита, вторичной кардиомиопатией (рестриктивной/гипертрофической?) на фоне ОЛ. Однако при беседе с мамой ребенка никаких признаков, указывающих на наличие ранее у девочки симптомов сердечной недостаточности, мы не выявили. Для течения миокардита нетипична столь выраженная гипертрофия миокарда. Учитывая достигнутую положительную динамику на фоне противоопухолевой терапии, мы пришли к выводу, что, вероятнее всего, имела место быть инфильтрация миокарда

бластными клетками. В литературе описаны случаи выраженной гипертрофии миокарда и появления признаков рестриктивной кардиомиопатии как результат лейкемической инфильтрации, подтвержденные биопсией миокарда [14]. Также в литературе мы встретили описание клинического случая лейкемической инфильтрации не только самого миокарда, но и интимы коронарных сосудов с поражением эндотелия и вторичными тромботическими событиями [2].

Данный случай интересен нетипичным дебютом заболевания и клиническим проявлением специфического поражения сердца на фоне ОЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо учитывать возможное поражение сердечно-сосудистой системы при ОЛ и проводить своевременную диагностику, включая такие рутинные исследования как ЭКГ и Эхо-КГ. Своевременное выявление патологии сердечно-сосудистой системы позволяет выбрать оптимальную тактику лечения пациента и может в том числе влиять на прогноз основного заболевания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

Myakova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

Литература

- Hunkeler N., Canter C.E. Antemortem diagnosis of gross cardiac metastasis in childhood leukemia: echocardiographic demonstration. *Pediatr Cardiol* 1990; 11 (4): 225–6.
- Cheng H., Feldman T., Butt Y., Chow K.F., Yang X.Y., Bhattacharyya P.K., et al. T-cell prolymphocytic leukemia with extensive cardiovascular infiltrate leading to multiple myocardial infarctions and cardiac death. *Tex Heart Inst J* 2014; 41 (6): 626–30.
- Sanchez-Correa B., Bergua J. M., Campos C., Gayoso I., Arcos M.J., Bañas H., et al. Cytokine profiles in acute myeloid leukemia patients at diagnosis: survival is inversely correlated with IL-6 and directly correlated with IL-10 levels. *Cytokine* 2013; 61(3): 885–91.
- Tsimberidou A.M., Estey E., Wen S., Pierce S., Kantarjian H., Albitar M., et al. The prognostic significance of cytokine levels in newly diagnosed acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2008; 113 (7): 1605–13.
- Kalogeropoulos A.P., Georgiopoulou V.V., Butler J. From risk factors to structural heart disease: the role of inflammation. *Heart Fail Clin* 2012; 8: 113–23.
- Sumners J.E., Johnson W.W., Ainger L.E. Childhood leukemic heart disease. A study of 116 hearts of children dying of leukemia. *Circulation* 1969; 40 (4): 575–81.
- Roberts W.C., Bodey G.P., Wertlake P.T. The heart in acute leukemia. A study of 420 autopsy cases. *Am J Cardiol* 1968; 21 (3): 388–412.
- Klatt E.C., Heitz D.R. Cardiac metastases. *Cancer* 1990; 65 (6): 1456–9.
- Prenner S.B., Franken A.A., Murphy I.G., Mikati I.A. Rapid Reversal of Focal Left Ventricular Hypertrophy and Systolic Dysfunction Resulting From Myocardial Infiltration by Acute Lymphoblastic Leukemia. *Circulation* 2016; 133 (7): 678–9.
- De Lazzari M., Fedrigo M., Perazzolo Marra M., Calabrò F., Tarantini G., D'Amore E.G., et al. Relapsing Leukemia Infiltrating the Heart. *Circ Heart Fail* 2015; 8 (6): 1133–4.
- Barbaric D., Holley D., Lau K.C., McCowage G. It is ALL in the heart: a patient with acute lymphoblastic leukemia and cardiac infiltration at time of diagnosis. *Leuk Lymphoma* 2002; 43 (12): 2417–9.
- Assuncao B.M.B.L., Handschumacher M.D., Brunner A.M., Yucel E., Bartko P.E., Cheng K.H., et al. Acute Leukemia is Associated with Cardiac Alterations before Chemotherapy. *J Am Soc Echocardiogr* 2017; 30 (11): 1111–8.
- Mulrooney D.A., Yeazel M.W., Kawashima T., Mertens A.C., Mitby P., Stovall M., et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ* 2009; 339: b4606.
- Jung M.H., Lee Y.H., Lee K.Y., Jung H.O., Youn H.J. Leukemic infiltration presenting as myocardial hypertrophy after complete remission of acute myeloid leukemia. *Echocardiography* 2017; 34 (1): 136–8.