

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕГОЧНОЙ ФОРМЫ МУКОРМИКОЗА У РЕБЕНКА С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Ю. Ю. Козель^{1✉}, О. Ю. Куцевалова¹, В. В. Дмитриева¹, О. В. Козюк¹, Л. Б. Куштова³,
А. Х. Хаспекян², К. С. Асланян²

1. НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

2. Областная детская клиническая больница, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

3. РостГМУ, 344022, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ loronco.k-l@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Мукормикоз легких – тяжелое инфекционное осложнение у больных острым лимфобластным лейкозом, которое развивается на этапе высокодозной цитостатической терапии. Оно характеризуется чрезвычайно агрессивным, быстро прогрессирующим течением и без специфического лечения заканчивается летальным исходом в короткое время. Достоверная верификация мукоза необходима в связи с устойчивостью к наиболее часто используемым противогрибковым лекарственным средствам, в частности, к вориконазолу.

В статье представлен клинический случай легочной формы мукормикоза у ребенка 12 лет на этапе диагностики острого лимфобластного лейкоза. Первые симптомы заболевания (головные боли, недомогание и слабость, бледность), изменения в общем анализе крови (ОАК) (гиперлейкоцитоз до 200 тыс. кл/мкл, тромбоциты единичные). По результатам обследования верифицирован основной диагноз острый лимфобластный лейкоз L2, ИФТ T-II, CD1a⁺. На этапе диагностики острого лимфобластного лейкоза, основное заболевание было осложнено развитием правосторонней пневмонией согласно рентгенологическому исследованию. Для верификации этиологии инфильтрации легочной ткани на микробиологическую диагностику был направлен бронхо-альвеолярный лаваж (БАЛ). Исследование включало методы: иммуноферментный, микроскопический и культуральный. На совокупности всех полученных результатов был диагностирован инвазивный мукормикоз и начата незамедлительно противогрибковая терапия.

Ключевые слова:

острый лимфобластный лейкоз, инвазивный микоз, онкогематология, мукормикоз, диагностика мукормикоза, лечение инвазивного микоза

Для корреспонденции:

Козель Юлия Юрьевна – д.м.н., профессор, заведующая отделением детской онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: loronco.k-l@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>

SPIN: 6923-7360, AuthorID: 732882

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Козель Ю. Ю., Куцевалова О. Ю., Дмитриева В. В., Козюк О. В., Куштова Л. Б., Хаспекян А. Х., Асланян К. С. Клинический случай легочной формы мукормикоза у ребенка с острым лимфобластным лейкозом. Южно-Российский онкологический журнал. 2021; 2(4): 13-17.

<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-4-2>.

Статья поступила в редакцию 24.06.2021; одобрена после рецензирования 12.10.2021; принята к публикации 09.12.2021.

© Козель Ю. Ю., Куцевалова О. Ю., Дмитриева В. В., Козюк О. В., Куштова Л. Б., Хаспекян А. Х., Асланян К. С., 2021

A CLINICAL CASE OF PULMONARY FORM OF MUCORMYCOSIS IN A CHILD WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Yu. Yu. Kozel^{1✉}, O. Yu. Kutsevalova¹, V. V. Dmitrieva¹, O. V. Kozyuk¹, L. B. Kushtova³, A. Kh. Khaspekyan², K. S. Aslanyan²

1. National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation

2. Regional Children's Hospital, Rostov-on-Don, Russian Federation

3. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ loronco.k-l@mail.ru

ABSTRACT

Mucormycosis of the lungs is a severe infectious complication in patients with acute lymphoblastic leukemia, which develops at the stage of high-dose cytostatic therapy. It is characterized by an extremely aggressive, rapidly progressive course and, without specific treatment, is fatal in a short time. Reliable verification of mucor is necessary due to its resistance to the most commonly used antifungal drugs, particularly to voriconazole.

The article presents a clinical case of pulmonary mucormycosis in a 12-year-old child at the stage of diagnosis of acute lymphoblastic leukemia. The first symptoms of the disease (headaches, malaise and weakness, pallor), changes in the general blood count (hyperleukocytosis up to 200 thousand cells/ μ l, single platelets). Based on the results of the examination, the main diagnosis was verified for acute lymphoblastic leukemia L2, IFT T-II, CD1a⁺. At the stage of diagnosis of acute lymphoblastic leukemia, the underlying disease was complicated by the development of right-sided pneumonia according to X-ray examination. To verify the etiology of infiltration of lung tissue, broncho-alveolar lavage was directed to microbiological diagnostics, which included studies: enzyme immunoassay, microscopic and cultural. On the aggregate of all the results obtained, invasive mucormycosis was diagnosed and antifungal therapy was started immediately.

Keywords:

acute lymphoblastic leukemia, invasive mycosis, oncohematology, mucormycosis, diagnosis of mucormycosis, treatment of invasive mycosis

For correspondence:

Yuliya Yu. Kozel – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of pediatric oncology National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: loronco.k-l@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>

SPIN: 6923-7360, AuthorID: 732882

Funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Kozel Yu. Yu., Kutsevalova O. Yu., Dmitrieva V. V., Kozyuk O. V., Kushtova L. B., Khaspekyan A. Kh., Aslanyan K. S. A clinical case of pulmonary form of mucormycosis in a child with acute lymphoblastic leukemia. South Russian Journal of Cancer. 2021; 2(4): 13-17. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-4-2>

The article was submitted 24.06.2021; approved after reviewing 12.10.2021; accepted for publication 09.12.2021.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Продолжающийся рост числа инфекций обусловленных грибами (микроспоридами) остается одной из актуальных проблем как мирового, так и отечественного здравоохранения. Обусловленные микроскопическими грибами заболевания (микозы) стали актуальной клинической проблемой. Серьезную опасность микозы представляют для лиц с иммуносупрессивным состоянием. Особенно при острых лейкозах, с учетом инициального гиперлейкоцитоза и развитием на этом фоне жизнеугрожающих осложнений, нарастающей тяжести состояния пациента, требующих незамедлительного начала специфического лечения. Оптимизация высокотехнологичной медицины, активное применение цитостатических и иммуносупрессивных препаратов, использование в профилактике и лечении антибиотиков широкого спектра действия привели к возрастанию числа иммунокомпрометированных больных с высоким риском развития не только поверхностных, но и инвазивных микотических инфекционных осложнений с тяжелыми клиническими проявлениями и очень высокой атрибутивной летальностью [1–4].

У онкологических и гематологических пациентов инвазивные микозы (ИМ) являются распространенным осложнением. Наиболее часто встречаемым возбудителем ИМ у онкогематологических больных является *Aspergillus spp.* Ранняя диагностика, профилактика и лечение вориконазолом существенно снизили частоту распространения инвазивного аспергиллеза. В то же время, увеличилась частота ИМ, обусловленных мукормицетами (*Rhizopus spp.*,

Rhizomucor spp., *Mucor spp.*, *Lichtheimia corymbifera*) и другими редкими возбудителями, такими как *Fusarium spp.* Эти и другие мукормицеты устойчивы к наиболее часто используемым противогрибковым лекарственным средствам, в частности, к вориконазолу. В связи с трудностью диагностики (нет четкой картины при рентгеновских исследованиях; требуется инвазивная процедура для получения биоптата или бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ); отсутствие специфических тестов для выявления антигена или специфических антител) число публикаций о вызванных редкими возбудителями ИМ у онкологических больных ограничено [5–7].

Возможности высокотехнологичных методов диагностики, профилактики и лечения возрастают, но, в то же время, инвазивный микоз по-прежнему остается доминирующей причиной инфекционной смертности больных с онкологическими заболеваниями [8–10].

Описание клинического случая

В статье представлен клинический случай легочной формы мукормикоза у ребенка на этапе диагностики острого лимфобластного лейкоза. Имеется информированное согласие пациента на исследования.

Пациент 12 лет болен с января 2020 г., когда появились первые симптомы заболевания (головные боли, недомогание и слабость, бледность) при обследовании выявлены изменения в общем анализе крови (ОАК) (гиперлейкоцитоз до 200 тыс. кл/мкл, тромбоциты единичные). Для уточнения диагноза ребёнок был направлен в ГБУ РО «ОДКБ», г. Ростова-на-Дону. По результатам обследования в отделении детской онкологии и гематологии с химиотерапией ГБУ РО «ОДКБ» у ребёнка верифицирован основной диагноз острый лимфобластный лейкоз L2, ИФТ T-II, CD1a⁺. На этапе диагностики острого лимфобластного лейкоза основное заболевание было осложнено развитием правосторонней пневмонии. По данным СКТ органов грудной клетки выявлена инфильтрация легочной ткани в S8, S9 справа, расположенная субплеврально с просветами бронхов и полостью нечеткими, неровными гиперинтенсивными краями размерами 11 × 4 мм и гипоинтенсивным центром неоднородной структуры; определялись участки центрилобулярной эмфиземы в S 1/2 справа в прикорневой зоне размерами 10 × 7 мм. Для верификации этиологии инфильтрации легочной ткани было принято решение для проведения инвазивной

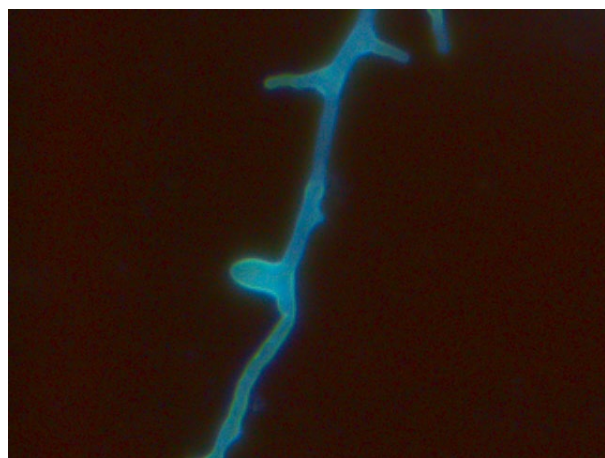


Рис. 1. Микроскопия бронхоальвеолярного лаважа; окраска калькофлуором белым; × 600.

процедуры с целью получения БАЛ. БАЛ и сыворотка крови были направлены на исследование в лабораторию клинической микробиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Микробиологическая диагностика включала исследования: иммуноферментное, микроскопическое и культуральное.

Наличие галактоманна (ГМ) в сыворотке крови и БАЛ определяли иммуноферментным методом с помощью диагностических тест-систем (ХЕМА GaLMAg EIA kit, Россия). Уровень ГМ расценивали как положительный при значениях $\geq 0,59$ OD (оптическая плотность). Микроскопическое исследование БАЛ проводили с помощью световой и флуоресцентной микроскопии с калькофлуором белым с целью выявления гифов грибов. Культуральное исследование проводили общепринятым микробиологическим методом. В первый день были получены следующие результаты: уровень галактоманна в крови индекс оптической плотности (ИОП) – 0,12 (отрицательный), в БАЛ ИОП – 0,17 (отрицательный). Исследование с помощью световой микроскопии возбудителя не выявило, а с помощью флуоресцентной микроскопии с калькофлуором белым в материале был обнаружен не-септированный мицелий, ветвящийся под прямым углом (рис. 1).

Следует отметить, что при культуральном микробиологическом исследовании результат был отрицательный – отсутствие роста на 2–5 сутки.

Таким образом, на совокупности всех полученных результатов был диагностирован инвазивный

мукормикоз и начата незамедлительно противогрибковая терапия (амфотерицин В 50 мг/сутки). Учитывая положительную динамику на КТ через две недели от начала лечения ИМ, было решено продолжить противогрибковую терапию с ротацией препарата на позаконазол в дозе 200 мг 4 раза в сутки длительностью до 2-х месяцев. При оценке состояния ребенка в динамике, через месяц от начала лечения ИМ на КТ органов грудной клетки был отмечен положительный эффект в виде уменьшения очага воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Мукормикоз характеризуется чрезвычайно агрессивным, прогрессирующим течением с очень быстрым разрушением всех тканевых барьеров и без специфического лечения заканчивается летальным исходом в короткое время с момента появления клинических признаков. Возбудители мукормикозов резистентны к применяемым в клинической практике азолам и эхинокандам. Не характерным явилось то, что у ребенка развился мукормикоз легких в начальной стадии заболевания (на этапе диагностики) до применения высокодозной цитостатической терапии. Развитие пневмонии у иммунокомпрометированных больных требует настороженности при диагностике с целью не пропустить микоз. Результаты текущего обзора должны помочь врачу установить связь между различными проявлениями мукормикоза, соответствующими предрасполагающими факторами и возбудителями.

Список источников

1. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect.* 2019 Jan;25(1):26–34. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.07.011>
2. Pana ZD, Seidel D, Skiada A, Groll AH, Petrikos G, Cornely OA, et al. Invasive mucormycosis in children: an epidemiologic study in European and non-European countries based on two registries. *BMC Infect Dis.* 2016 Nov 10;16(1):667. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2005-1>
3. Nam BD, Kim TJ, Lee KS, Kim TS, Han J, Chung MJ. Pulmonary mucormycosis: serial morphologic changes on computed tomography correlate with clinical and pathologic findings. *Eur Radiol.* 2018 Feb;28(2):788–795. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5007-5>
4. Lin E, Moua T, Limper AH. Pulmonary mucormycosis: clinical features and outcomes. *Infection.* 2017 Aug;45(4):443–448. <https://doi.org/10.1007/s15010-017-0991-6>
5. Hamilos G, Samonis G, Kontoyiannis DP. Pulmonary mucormycosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011 Dec;32(6):693–702. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1295717>
6. Reid G, Lynch JP, Fishbein MC, Clark NM. Mucormycosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020 Feb;41(1):99–114. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3401992>

7. Agrawal R, Yeldandi A, Savas H, Parekh ND, Lombardi PJ, Hart EM. Pulmonary Mucormycosis: Risk Factors, Radiologic Findings, and Pathologic Correlation. *Radiographics*. 2020 Jun;40(3):656–666. <https://doi.org/10.1148/rg.2020190156>
8. Feng J, Sun X. Characteristics of pulmonary mucormycosis and predictive risk factors for the outcome. *Infection*. 2018 Aug;46(4):503–512. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1149-x>
9. Skiada A, Lass-Floerl C, Klimko N, Ibrahim A, Roilides E, Petrlikos G. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol*. 2018 Apr 1;56(suppl_1):93–101. <https://doi.org/10.1093/mmy/myx101>
10. King J, Pana ZD, Lehrnbecher T, Steinbach WJ, Warris A. Recognition and Clinical Presentation of Invasive Fungal Disease in Neonates and Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017 Sep 1;6(suppl_1):S12-S21. <https://doi.org/10.1093/jpids/pix053>

Информация об авторах:

Козель Юлия Юрьевна  – д.м.н., профессор, заведующая отделением детской онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>, SPIN: 6923-7360, AuthorID: 732882

Куцвалова Ольга Юрьевна – к.б.н., врач-бактериолог, заведующая лабораторией клинической микробиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7452-6994>, SPIN: 6271-1942, AuthorID: 363005, ResearcherID: AAM-9837-2020

Дмитриева Виктория Викторовна – к.м.н., врач детский онколог отделения детской онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2124-3218>, SPIN: 4416-7947, AuthorID: 312405

Козюк Ольга Владимировна – врач детский онколог отделения детской онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0676-7398>, SPIN: 1962-1920, AuthorID: 734366

Куштова Луиза Беслановна – аспирант ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0651-3002>

Хаспекян Анаид Хачатуровна – врач-гематолог отделения детской онкологии и гематологии с химиотерапией ГБУ РО «Областная детская клиническая больница», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Асланян Карапет Суменович – к.м.н., врач-гематолог, заведующий отделением детской онкологии и гематологии с химиотерапией ГБУ РО «Областная детская клиническая больница», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Вклад авторов:

Козель Ю. Ю. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала;

Куцвалова О. Ю. – научное редактирование;

Дмитриева В. В. – сбор, анализ и интерпретация данных;

Козюк О. В. – концепция и дизайн исследования, обработка материала;

Куштова Л. Б. – концепция и дизайн исследования, обработка материала;

Хаспекян А. Х. – сбор, анализ и интерпретация данных;

Асланян К. С. – сбор, анализ и интерпретация данных.