

О.В. Зозуля^{1,2}, О.І. Дорош^{1,3}, Н.В. Дубей¹, Л.Я. Дубей¹

Розвиток гострої лімфобластної лейкемії в дитини з хворобою Гоше 1-го типу (клінічний випадок)

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

²КП «Рівненська обласна дитяча лікарня», Україна

³КНП ЛОР «Клінічний центр дитячої медицини», СП «Західноукраїнський спеціалізований центр», Львів, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2025). 6(150): 110-116; doi 10.15574/SP.2025.6(150).110116

For citation: Zozulia OV, Dorosh OI, Dubey NV, Dubey LYa. (2025). Acute lymphoblastic leukemia in a child with Gaucher disease type 1 (clinical case). Modern Pediatrics. Ukraine. 6(150): 110-116. doi: 10.15574/SP.2025.6(150).110116.

Мета – дослідити особливості перебігу гострої лімфобластної лейкемії (ALL) у дитини з хворобою Гоше 1-го типу (GD1); проаналізувати вплив обох захворювань на клінічну картину й ефективність терапії.

Наведено **клінічний випадок** діагностування та лікування GD1 і ALL у п'ятирічного хлопчика. Пацієнт отримував ферментозамісну терапію GD1 імiglucoseразою. Хвороба проявлялася геморагічним синдромом, інтоксикацією, анемією, збільшенням печінки і селезінки, а також периферичних лімфатичних вузлів. Для встановлення діагнозу проводили гематологічні, цитологічні, імунологічні та молекулярно-генетичні дослідження. Лікування здійснювали за програмою ALL IC-2009 BFM, що передбачала інтенсивну хіміотерапію, яка супроводжувалася тромбоцитопенією, гранулоцитопенією, інфекційними і грибовими ускладненнями, нейропатією, кардіоміопатією. Також спостерігали алергічні реакції на L-аспарагіназу. Незважаючи на ускладнення, генний поліморфізм засвідчив добру відповідь на терапію й оптимістичний прогноз. Комплексний підхід до лікування дитини з GD1 і ALL, який враховував специфіку обох захворювань, дав змогу створити індивідуалізований план терапії, спрямований на досягнення ремісії та поліпшення якості життя пацієнта. Дитина перебуває в клініко-генетичній ремісії.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: хвороба Гоше 1-го типу, гостра лімфобластна лейкемія, ураження внутрішніх органів, анемія, тромбоцитопенія, гепатолієнальний синдром, ферментозамісна терапія, програмне лікування гемобластозу.

Acute lymphoblastic leukemia in a child with Gaucher disease type 1 (clinical case)

O.V. Zozulia^{1,2}, O.I. Dorosh^{1,3}, N.V. Dubey¹, L.Ya. Dubey¹

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

²Rivne Regional Children's Hospital, Rivne, Ukraine

³Lviv Regional Children's Clinical Center, Subdivision «Western Ukrainian Specialized Pediatric Medical Center», Ukraine

Aim – to investigate the features of the course of ALL in a child with GD1 and analyze the impact of both diseases on the clinical picture and the effectiveness of therapy.

This article presents a **clinical case** of the diagnosis and treatment GD1 and ALL in a five-year-old boy. The patient received enzyme replacement therapy (ERT) with imiglucerase for GD1. The disease manifested with hemorrhagic syndrome, intoxication syndrome, anemia, hepatosplenomegaly, and enlargement of peripheral lymph nodes. Hematological, cytological, immunological, and molecular-genetic studies were performed to establish the diagnosis. Treatment followed the ALL IC-BFM 2009 protocol, which included intensive chemotherapy complicated by thrombocytopenia, granulocytopenia, infectious and fungal complications, neuropathy, and cardiomyopathy. Allergic reactions to L-asparaginase were also observed. Despite these complications, genetic polymorphism indicated a favorable therapeutic response and an optimistic prognosis.

A comprehensive approach to managing a child with GD1 and ALL, taking into account the specifics of both conditions, enabled the creation of an individualized treatment plan aimed at achieving remission and improving the patient's quality of life. The child is currently in clinical and genetic remission. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent for the research was obtained from the child's parents.

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: Gaucher disease type 1, acute lymphoblastic leukemia, internal organ involvement, anemia, thrombocytopenia, hepatosplenic syndrome, enzyme replacement therapy, programmed hemoblastosis treatment.

Вступ

Хвороба Гоше 1-го типу (GD1) і гостра лімфобластна лейкемія (ALL) є рідкісними захворюваннями. Про можливий зв'язок між ними свідчать деякі дослідження.

Хвороба Гоше 1-го типу – це спадкове метаболічне захворювання, зумовлене дефіцитом ферменту глюкоцереброзидази, що спричиняє накопичення глюкоцереброзиду в різних органах, яке може призводити до спленомегалії, ге-

патомегалії, остеопорозу, тромбоцитопенії та інших ускладнень.

Натомість гостра лімфобластна лейкемія – це злоякісне захворювання кровотворної системи, яке характеризується надмірною проліферацією лімфобластів у кістковому мозку. Деякі дослідження вказують, що пацієнти з GD1 можуть мати підвищений ризик розвитку певних видів раку, у т.ч. лейкемії [4,9].

Основні чинники, які можуть спричинити такий зв'язок, включають генетичні мутації (осо-

бливо в гені *GBA*) і порушення в імунній системі. Мутація *GBA* може збільшувати схильність до злоякісних захворювань, оскільки накопичення глюкоцереброзиду в тканинах викликає запалення, що може впливати на імунну відповідь і генетичну стабільність клітин [1,7]. Науковці також показують взаємодію між клітинними сигналами і патологічним накопиченням ліпідів, що може відігравати певну роль у виникненні онкогенних мутацій, особливо в лімфоїдних клітинах, із розвитком ALL [10].

Мета дослідження – вивчити особливості перебігу ALL у дитини з GD1; проаналізувати вплив обох захворювань на клінічну картину та ефективність терапії.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Клінічний випадок

Хлопчик *Н.*, віком 5 років, спостерігався з діагнозом GD1, встановленим у 2020 р. (у 2-річному віці) на підставі клінічних проявів нормохромної анемії, тромбоцитопенії, гепатолієнального синдрому, нечастих проявів больового симптому в нижніх кінцівках. Лабораторно вміст специфічного ферменту *Lyso-GL1* становив 473 нг/мл. Рівень неспецифічних ферментів аланінаміно-трансферази/аспартатаміно-трансферази (ALT/AST) був у межах норми, лужна фосфатаза (ЛФ) становила 437 МО/л.

За результатами молекулярно-генетичного дослідження в гені *GBA* виявили мутацію N370S/N370S, яка, за даними літератури, має прогностично добру відповідь на лікування [3]. Щодо молекулярно-генетичного дослідження, то геномну ДНК екстрагували з лейкоцитів периферичної крові за допомогою наборів для виділення ДНК PUREGENE (Gentra Systems Inc., Міннеаполіс, Міннесота, США). Кодуючу область і фланкуючі міжгенні послідовності гена *GBA* (GenBank: NG_009783) секвенували за допомогою генетичного аналізатора ABI3130xl (Applied Biosystems, Фостер Сіті, Каліфорнія, США).

Упродовж трьох років хлопчик отримував іміглюцеразу в дозі 60 ОД/кг двічі на місяць, досягаючи позитивних клініко-гематологічних, біохімічних і сонографічних змін. Слід зазначити, що впродовж протокольного лікування ALL з урахуванням виникнення специфічних ускладнень дозу іміглюцерази зменшували до 30 ОД/кг,

а після їх усунення відновлювали до попередньої, зокрема, 60 ОД/кг.

У хлопчика *Н.*, віком 5 років, зі встановленою хворобою GD1, який перебував на замісній ферментній терапії (доза іміглюцерази становила 60 мг двічі на місяць) у 2023 р. діагностували ALL, common-варіант, FAB-L1.

Дитина звернулася зі скаргами на появу геморагічного висипання, рецидивної носової кровотечі, генералізованих непостійних осалгій.

Дані об'єктивного обстеження: загальний стан тяжкий унаслідок анемічного, геморагічного та інтоксикаційного синдромів. На момент огляду: свідомість ясна, контактний, адекватний; менінгеальні ознаки від'ємні; зіниці симетричні, фото-реакція жвава; шкірні покриви бліді, екхімози та петехії на нижніх кінцівках, поодинокі – на обличчі; пальпація та перкусія суглобів не болюча; еластичність, тургор тканин знижені; тілобудова астенична. Видимі слизові оболонки бліді, поодинокі петехії на слизовій оболонці ротової порожнини. Задня стінка глотки блідо-рожева, чиста, язик вологий. Склери білі, кон'юктива блідо-рожева. Периферичні лімфатичні вузли доступні пальпації, підщелепні – до 1,5 см, дрібні передньо-задньошийні – до 1,0 см, пахові – до 1,5 см, характеристика лімфатичних вузлів: щільно-еластичні, не болючі, шкіра над ними не запалена, активно зміщуються в межах прилеглих тканин. Дихання утруднене, слизово-геморагічне виділення з носових ходів, над легеньми жорстке дихання. Частота дихання – 26/хв, сатурація – 98–99%, частота серцевих скорочень – 110/хв, артеріальний тиск – 100/40 мм рт. ст. Діяльність серця ритмічна, тони приглушені. Живіт м'який, не болючий, збільшений в об'ємі, дещо піддутий, перистальтика прослуховується слабо. Печінка +3,0 см із-під краю правої реберної дуги, щільно-еластична, не болюча. Селезінка +8,0 см із-під краю лівої реберної дуги. Симптом Ортнера відсутній. Болючості в костовертебральних кутах немає. Периферичні набряки відсутні. Сечовиділення вільне, не болюче. Випорожнення не порушені.

Діагноз підтвердили клінічно, гематологічно, цитологічно й цитохімічно, провели імунофенотипове та молекулярно-генетичне дослідження клітин крові та кісткового мозку. Окрім безпосередньо діагностування ALL, обов'язково виконали додаткові обстеження, зокрема, ініціальну люмбальну пункцію з дослідженням препаратів

Таблиця 1

Перелік моноклональних антитіл, їхня специфічність і результат у дитини з хворобою Гоше 1-го типу і common-варіантом гострої лімфобластної лейкемії

Вид МКАТ		Клас CD	Присутність	Результат (%)
Linia ProG	anti-CD 45	CD 45	Загальнолейкоцитарний антиген I класу гістосумісності HLA-ABC; усі лімфоцити, гранулоцити, моноцити периферичної крові та кістково-мозкові попередники	100
	anti-CD 34	CD 34	Маркер стовбурових клітин, широко присутній на кровотворних попередниках усіх ліній	100
	anti-HLA-DR	HLA-DR	Попередники мієлоїдних клітин, моноцити, В-лімфоцити, активовані Т-лімфоцити	99
	anti-CD 38	CD 38	Міститься на поверхні багатьох імунних клітин (лейкоцити, включно з CD4+, CD8+, В-лімфоцити та природні клітини-кілери	93
Linia B	anti-CD 10	CD 10	Попередники В-лімфоцитів, мубропуляція гранулоцитів	37
	anti-CD 19	CD 19	Pre-B лімфоцити, В-лімфоцити	92
	anti-CD 22	CD 22	Мембранний білковий рецептор В-лімфоцитів, синтезується В-клітинами, починаючи зі стадії про-В-клітин, на якій білок знаходиться в цитоплазмі	35
	anti-CD 58	CD 58	Мембранний білок, молекула клітинної адгезії. Він присутній на поверхні антигенпрезентуючих клітин, зокрема на макрофагах	92
	anti-CD 79a	CD 79a	Мембранний білок, продукт людського гена на поверхні В-лімфоцита, який утворює В-клітинний рецептор	88
	anti-CD 33	CD 33	Антигенні детермінанти на лейкоцитарні поверхні	12

Примітки: МКАТ – моноклональні антитіла; anti – моноклональні антитіла; CD – кластер диференціювання гемопоетичних клітин.

цитоцентрифугату ліквору, виготовлених методом рідинної цитології для встановлення ініціального статусу центральної нервової системи; а також візуалізаційні дослідження.

Обґрунтовано, що об'єм необхідної терапії в кожному конкретному випадку визначається ініціальними характеристиками захворювання, як імунофенотип, молекулярно-генетичні перебудови, та відповіддю на терапію (швидкістю і повнотою елімінації пухлинного клону), що в сукупності визначає групу ризику пацієнта щодо прогнозу за основним захворюванням. Важливе прогностичне значення має визначення мінімальної залишкової хвороби (MRD).

Зокрема, під час діагностування ALL у дитини виявили анемічний синдром, який клінічно проявлявся блідістю шкіри і слизових оболонок, млявістю. Особливу увагу звернули на наявність проліферативного синдрому та специфічного ураження органів і систем: збільшення печінки, селезінки, периферичних лімфовузлів, яєчка (за даними об'єктивного обстеження і сонографічного дослідження). У хлопчика спостерігали інтоксикаційний синдром, який клінічно проявлявся загальною слабкістю, млявістю, гіпертермією.

Параклінічно зафіксували нормохромний характер анемії. Тромбоцити досягали критичного рівня ($22,8 \times 10^9/\text{л}$; норма (н): $(150-400) \times 10^9/\text{л}$) з проявами геморагічного синдрому (петехіальне висипання на тілі, носова кровотеча). Також у гемограмі виявили гіперлейкоцитоз ($62,0 \times 10^9/\text{л}$; н: $(5,0-15,5) \times 10^9/\text{л}$), зумовлений наявністю бластних клітин (54%; н – 0%).

З діагностичною метою виконали пункцію кісткового мозку. У мієлограмі: пунктат нормоклітинний, зменшена кількість клітин кісткового мозку, є також популяція анаплазованих бластів; еритропоез – 1,0%, лімфоцити – 6,8%, промієлоцити – 0%, мієлоцити – 3,2%, метамієлоцити – 2,5%, паличкоядерні – 0,8%, сегментоядерні – 6,8%, еозинофільні – 0%, базофільні – 0%, моноцити – 1,0%, бласти – 87,9%.

За результатами дослідження кісткового мозку морфологічна картина злоякісних клітин (бластів) відповідала типу L1 (87,9%), що засвідчило тяжке ураження і глибоке пригнічення нормального гемо- і лімфопоезу: бластні клітини малих розмірів із вузькою каймою цитоплазми з гомогенною структурою ядерного хроматину, гладким правильним контуром ядра округлої форми з високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням.

Таблиця 2

Результати молекулярно-генетичного (FISH) дослідження кісткового мозку в дитини з хворобою Гоше 1-го типу і гострою лімфобластною лейкемією

Молекулярно-генетичні параметри	Результат
nuc ish (KTM2Ax2)[100]	Не виявлено картини гібридизації
nuc ish (ABL BCRx2)[100]	Не виявлено картини гібридизації
nuc ish (PBX1x1TCF3x2)[100]	Не виявлено картини гібридизації
nuc ish (HLF,TCF3)x2[100]	Не виявлено картини гібридизації
nuc ish 12p13(ETV6x2)21q22(RUNX1x2*)(ETV6conRUN1x1) [55/100]	Виявлено картину гібридизації
Висновок. Виявлено транслокацію t(12;21) у 55% клітин. Не виявлено реаранжировки гена MLL (KMT2A) транслокацій t(9;22)m t(1;19), t(17;19)	

Примітка: * – RUNX1 (Runt-related transcription factor 1).

Результати цитохімічних реакцій вказали на їхнє від'ємне значення при проведенні реакції на мієлопероксидазу (за Sato і Sekia), ліпіди (із суданом чорним) і кислу фосфатазу. Натомість позитивною виявилася Periodic Acid–Schiff reaction (PAS) (на глікоген) із наявністю дрібних гранул.

Імунофенотипова характеристика бластних клітин засвідчила common-варіант ALL (В II тип) (табл. 1).

На початку лікування ALL у хлопчика аналіз спектра хромосомних транслокацій (BCR/ABL, E2A/PBX1, TEL/AML і AF4/MLL) засвідчив експресію химерного онкогена TEL/AML. Стандартне каріотипування не виключило наявності мікро-структурної перебудови, зокрема, транслокації між хромосомами 12;21 із розривами в локусах 12p13 і 21q22, виявленої більш чутливим методом флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH) на інтерфазних ядрах. Запис каріотипу здійснили відповідно до міжнародної номенклатури ISCN 2020. Аналіз не виключив низькорівневого мозаїцизму та хромосомних перебудов, які неможливо виявити стандартним цитогенетичним дослідженням (табл. 2).

Цитогенетичне дослідження кісткового мозку встановило каріотип 46,XY. Дослідили 20 метафазних пластин. Встановили чоловічий каріотип, не виявили хромосомних аномалій. Цей факт, за даними літератури, свідчить про сприятливий прогноз захворювання [3,8,12].

Відповідно до рекомендованого протоколу, дітей, хворих на ALL, лікують шляхом проведення програмної послідовної хіміотерапії, що складається з основних етапів: індукції ремісії, консолідації ремісії, інтенсифікації, реіндукції, підтримувальної терапії.

Дитину з наведеного нами клінічного випадку лікували за програмою ALL IC 2009 у поєднанні з ферментозамісною терапією при хворобі GD1,

зокрема, іміглюцеразою. Основні принципи лікування онкологічного захворювання полягали у проведенні інтенсивної поліхіміотерапії протягом шести-восьми місяців і підтримувальної терапії до двох років. Інтенсивні протоколи включали хіміотерапевтичні препарати з циклоспецифічним і циклонеспецифічним механізмами дії, великі дози метотрексату 2 г на 1 м²) і профілактику нейтролейкемії. Лікувальна концепція полягала в застосуванні протоколів I, M, II.

Стратифікацію пацієнта з ALL здійснювали за такими критеріями:

- вік дитини на момент встановлення діагнозу 5 років;
- ініціальна кількість лейкоцитів у периферичній крові 63×10^9 /л;
- кількість бластних клітин на 8-й день після застосування преднізолону 0,7 Г/л;
- MRD (мінімальна залишкова пухлина) на 15-й день лікування 5,12%;
- повна ремісія на 33 і 78-й день (морфологічно та MRD).

Відповідно, дитину віднесли до групи середнього ризику перебігу хвороби.

За отриманими нами даними, тривалість лікування за протоколом I становила 72 дні, протоколом M – 63 дні, а за протоколом II – 69 днів [14]. Під час програмної терапії ALL, з урахуванням запропонованої стандартної тривалості лікування за протоколами (I – 64 дні, M – 56 днів, II – 49 днів), були зупинки. Причинами змін у протокольній терапії найчастіше були гранулоцитопенія, інфекційні грибово-бактерійні ускладнення, геморагічний синдром. Зокрема, під час лікування за протоколами I та II виявили грамнегативні мікроорганізми (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) і грампозитивні бактерії (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*,

Streptococcus haemolyticus) з локалізацією інфекційного процесу у верхніх дихальних шляхах і в шлунково-кишковому тракті. Також спостерігали гарячку без видимих причин (фебрильна нейтропенія) як єдиний прояв інфікування.

Слід зазначити, що під час інтенсивної фази цитостатичного лікування перебіг ALL ускладнювався тяжкими грибковими інфекціями (мукозит, афтозний стоматит).

Геморагічний синдром був серйозною перешкодою протокового лікування, зумовленого тромбоцитопенією. Уже на екстремально знижених рівнях тромбоцитів ($<15 \times 10^9/\text{л}$) під час лікування за протоколом I виникали виражені петехії, екхімози, а за протоколом II – кровоточивість зі слизових оболонок (шлунково-кишковий тракт, ниркова кровотеча).

Унаслідок синдрому цитолізу (підвищення ALT і AST у 5 разів) виникла необхідність зупинити програмну терапію, зокрема, за протоколами M і II. Спостерігалися ознаки токсичного гепатиту, натомість вірусного гепатиту не було.

Слід відзначити вплив цитостатичних препаратів, які спричинили певні ускладнення в дитини з ALL і звісно припинення протокової терапії в зазначені терміни. Так, під час лікування за протоколами I та II спостерігали периферичну нейропатію після введення вінкристину, а також кардіоміопатію після застосування антрациклінів. Важливо, що на тлі лікування за протоколом II відзначали зниження фракції викиду міокарда після отримання адриацину.

Особливу увагу привернув розвиток алергічних реакцій на введення цитостатичних середників для лікування ALL у дитини з GD1. Зокрема, під час лікування за протоколом I, зокрема, після введення L-аспарагінази, відзначили набряк Квінке, бронхоспазм, тому дитина отримала одне введення пегаспаргази, а на тлі лікування за протоколом II розвинулися явища змін у системі згортання крові (тромбоз *v. femoralis*, *v. subclavia*). Під час застосування протоколу M фіксували прояви токсикодермії після введення метотрексату.

Відповідь на цитостатичну терапію оцінювали за стандартами програмної цитостатичної терапії. Зокрема, у дитини на тлі лікування за протоколом I програми ALL IC-BFM-2009 на 8-й день преднізолонової префази фіксували добру відповідь на преднізон: кількість бластів становила $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ (лейкоцити – $2,6 \times 10^9/\text{л}$, бласти – 0%). У мієлограмі на 15-й день лікування бласти ста-

новили 4%, пунктат кісткового мозку гіпоклітинний, MRD – 5,12%; на 33-й день: пунктат кісткового мозку гіпоклітинний, бласти – 0,6%, MRD – $<0,01\%$. На 78-й день перед початком лікування за протоколом M: пунктат кісткового мозку гіпоклітинний, бласти – 5%, MRD – $<0,01\%$. На 33 і 78-й день молекулярно-генетичне дослідження не виявило ETV6conRUNX1, таким чином, MRD негативна, відзначили статус молекулярно-генетичної ремісії.

Завершивши курс інтенсивної протокової хіміотерапії, за 2 тижні після застосування протоколу II хлопчик отримував пероральну підтримувальну терапію, що включала 6-меркаптопурин ($50 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{добу}$ в разовій дозі натще ввечері) й метотрексат ($20 \text{ мг}/\text{м}^2 \times 1$ раз на тиждень, також у разовій дозі натще ввечері), а також інтратекально метотрексат 4 дози). За 4 тижні після завершення повного курсу програмного цитостатичного лікування виконали контрольну діагностичну пункцію кісткового мозку, методом цитометрії встановили статус клініко-гематологічної ремісії (бласти – 1,2%, MRD – $<0,01\%$, молекулярно-генетичне дослідження не виявило ETV6conRUNX1).

На сьогодні після лікування дитина з GD1, у якої діагностували ALL, перебуває в клініко-лабораторній ремісії.

Обговорення

У пацієнтів із GD1 після накопичення глюкоцереброзиду в макрофагах (клітинах Гоше) створюється сприятливе середовище для появи злоякісних клітин, зокрема, у кістковому мозку [4,8]. Вважають, що низький рівень цераміду внаслідок дефіциту ферменту глюкоцереброзидази, який зазвичай є важливим інгібітором розвитку пухлин, може спричиняти виживання злоякісних клітин у пацієнтів з орфаною хворобою [13].

Деякі клінічні спостереження вказують на односторонню наявність клітин Гоше і лейкемічних клітин у кістковому мозку, що потребує комплексного підходу до діагностування й лікування. Особливо вкрай важливо відрізнити клітини Гоше від «псевдо-Гоше» клітин, які можуть траплятися при інших захворюваннях [2,6].

Дослідження також свідчать про можливий ризик виникнення інших онкологічних захворювань у пацієнтів із GD1, особливо в тих, хто проходив спленектомію або отримував ферментозамісну терапію (ФЗТ), що не впливає на всі види клітин, які можуть бути залучені до процесу он-

когенезу. Наприклад, дослідження, проведені серед пацієнтів із GD1, вказують на підвищену частоту множинної мієломи, неходжкінської лімфоми і меланоми [3,12].

Важливим є застосування ФЗТ, яке в таких пацієнтів залишається контроверсійним питанням. Дослідження свідчать, що хоча ФЗТ дає змогу зменшити симптоми GD1 і знизити накопичення глюкоцереброзиду в макрофагах, однак вона не здатна повністю усунути патологічні процеси, що продовжують відбуватися в клітинах кісткового мозку. Це може призводити не тільки до ризику виникнення злоякісних процесів, таких як ALL, але й до прогресування онкологічного захворювання і знижувати відповідь на специфічне лікування [5]. Отже, отримані результати, які засвідчують роль ФЗТ у цьому процесі, потребують проведення подальших досліджень.

Загалом, наукові дані підтверджують важливість постійного моніторингу та індивідуального підходу до лікування пацієнтів із GD1. Якщо в таких хворих спостерігаються незвичні симптоми або зміни в аналізах крові, що дають підставу запідозрити наявність онкологічного захворювання, зокрема, ALL, слід докладати максимум зусиль для раннього виявлення проявів гемобластозу і своєчасного його лікування.

За наведеними нами даними, у хлопчика з GD1 діагностували ALL. Пацієнт отримував протокольне лікування ALL IC-BFM 2009 у поєднанні з ФЗТ, застосовуючи іміглюцеразу. Такий підхід сприяв підтриманню функції клітин і органів, на які впливає хвороба Гоше, навіть під час лікування лейкемії.

Поєднання ALL і GD1 є цікавим і складним із молекулярно-генетичного погляду явищем. Обидва захворювання мають генетичну основу, що може впливати на їхній перебіг та ефективність лікування. Слід зазначити, що в хлопчика генетичний профіль лейкемії вказував на сприятливий прогноз гемобластозу, тобто пацієнт досягнув клініко-гематологічної, клініко-імунологічної й молекулярно-генетичної ремісії.

Оскільки метаболічні й генетичні порушення, пов'язані з GD1, можуть впливати на фармакокінетику і токсичність препаратів, ми постійно мо-

нітували, як організм дитини з GD1 реагував на хіміотерапію.

Мультидисциплінарний підхід за участю дитячого гематолога, генетика та інших спеціалістів максимально сприяв координації лікування. Це дало змогу контролювати обидва захворювання і забезпечити кращий прогноз та якість життя для дитини з GD1, у якої виникла ALL.

Висновки

Розглядаючи клінічний випадок ALL у дитини з GD1, слід звернути увагу на кілька ключових аспектів:

- *коморбідність*: GD1 є генетичним захворюванням, яке уражує накопичення глюкоцереброзиду в клітинах організму, зокрема, у лейкоцитах; описане нами поєднання двох важких захворювань (GD1 і ALL) потребує подальшого дослідження щодо можливості ризику виникнення ALL унаслідок впливу на імунну систему;

- *підходи до лікування*: для лікування ALL у дитини з GD1 застосований стандартний протокол ALL IC-BFM 2009; хіміотерапія залишається основним методом лікування гемобластозу; мабуть, окремі середники могли б спричиняти небажаний ефект для дитини з GD1, але це питання потребує вивчення;

- *лікування ФЗТ*: для контролю симптомів GD1 у дитини застосовували ФЗТ, однак через взаємодію із цитостатиками під час лікування ALL виникала потреба коригувати дозу та кратність застосування іміглюцерази;

- *прогноз і ускладнення*: прогноз ALL у дитини в комбінуванні з GD1 залежав від тяжкості обох захворювань і відповіді на лікування; генний поліморфізм при ALL у хлопчика засвідчив добрий прогноз і хорошу відповідь на терапію; дитина перебуває в клініко-генетичній ремісії.

Отже, лікування дитини з GD1 і ALL потребує комплексного підходу, що враховує обидва захворювання. Співпраця дитячого гематолога і спеціаліста з рідкісних захворювань дає змогу створити індивідуалізований план лікування, спрямований на досягнення ремісії й підвищення якості життя пацієнта.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Dardis A, Michelakakis H, Rozenfeld P et al. (2022). Patient centered guidelines for the laboratory diagnosis of Gaucher disease type 1. *Orphanet J. Rare Dis.* 17: 442.
2. Dinur T, Bauer P, Beetz C et al. (2022). Gaucher disease diagnosis using Lyso-Gb1 on dry blood spot samples: Time to change the paradigm? *Int. J. Mol. Sci.* 23: 1627.

CLINICAL CASE

3. Ivanova M, Limgala R, Changsila E et al. (2018). Gaucheromas: When macrophages promote tumor formation and dissemination. *Blood Cells Mol. Dis.* 68: 100-105.
4. Kong W, Lu C, Ding Y et al. (2022). Update of treatment for Gaucher disease. *Eur. J. Pharmacol.* 926: 175023.
5. Machaczka M, Paucar M, Björkqvist C et al. (2018). Novel hyperkinetic dystonia-like manifestation and neurological disease course of Swedish Gaucher patients. *Blood Cells Mol. Dis.* 68: 86-92.
6. Peterschmitt M, Crawford NPS, Gaemers SJM et al. (2021). Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of oral venglustat in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* 10: 86-98.
7. Ramaswami U, Mengel E, Berrah A et al. (2021). Throwing a spotlight on under-recognized manifestations of Gaucher disease: Pulmonary involvement, lymphadenopathy and Gaucheroma. *Mol. Genet. Metab.* 133: 335-344.
8. Schiffmann R, Sevigny J, Rolfs A et al. (2020). The definition of neuropathic Gaucher disease. *J. Inher. Metab. Dis.* 43: 1056-1059.
9. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F et al. (2017). A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. *Int. J. Mol. Sci.* 18: 441.
10. Suttorp M., Classen C. (2021). Splenomegaly in children and adolescents. *Front. Pediatr.* 9: 693.
11. Tseng S, Niu D, Chu T et al. (2019). Very rare condition of multiple Gaucheroma: A case report and review of the literature. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 20: 100473.
12. Weinreb N, Goker-Alpan O, Kishnani P et al. (2022). The diagnosis and management of Gaucher disease in pediatric patients: Where do we go from here? *Mol. Genet. Metab.* 136: 4-21.
13. Yano S, Moseley K, Mahajan N. (2020). Large mesenteric Gaucheroma responds to substrate reduction therapy: a new management of Gaucheromas. *J. Pediatr. Genet.* 11: 47-50.
14. Derzhavnyi ekspertnyi tsentr Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy. (2023). *Diahnostyka ta likuvannia hostroi limfoblastnoi leukemii u ditei ta pidlitkiv. Klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh.* Kyiv: DETs MOZ Ukrainy: 218. [Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. (2023). *Діагностика та лікування гострої лімфобластної лейкемії у дітей та підлітків. Клінічна настанова, заснована на доказах.* Київ: ДЕЦ МОЗ України: 218].

Відомості про авторів:

Зозуля Ольга Василівна – аспірант каф. педіатрії та неонатології ФПДО ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. Дитячий гастроентеролог КП «Рівненська обласна дитяча лікарня». Адреса: м. Рівне, вул. Київська, 60. <https://orcid.org/0009-0002-2160-4295>.

Дорош Ольга Ігорівна – к.мед.н., асистент каф. педіатрії та неонатології ФПДО ЛНМУ ім. Д. Галицького; лікар дитячий гематолог КНП ЛОР «Клінічний центр дитячої медицини», СП «Західноукраїнський спеціалізований центр». Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-5919-9371>.

Дубей Наталія Василівна – к.мед.н., асистент каф. променевої діагностики ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-1934-1062>.

Дубей Леонід Ярославович – д.мед.н., проф. каф. педіатрії та неонатології ФПДО ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0003-1094-6708>.

Стаття надійшла до редакції 11.04.2025 р., прийнята до друку 16.09.2025 р.