

УДК 616.155.392-036.11-053.2:575.316
DOI: 10.26435/UC.V013(40).701

М.П. Лимаренко¹, Е.Н. Марченко¹, В.Ю. Задыхайло¹, А.А. Рябко², В.Н. Соколов¹

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

²ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака», Донецк

СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА, АССОЦИИРОВАННОГО С PH-ХРОМОСОМОЙ, У РЕБЁНКА

Известно, что острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – это опухолевое заболевание системы крови, возникающее в результате злокачественной трансформации предшественников В или Т-лимфоцитов. Субстратом опухоли являются незрелые бластные клетки. На долю В-клеточного лимфобластного лейкоза приходится примерно 80-85% всех случаев ОЛЛ, на долю Т-клеточного – 15-20%. Точные причины возникновения ОЛЛ неизвестны. Предполагают, что, как и в случае других злокачественных заболеваний, в развитии острого лейкоза могут играть роль ионизирующая радиация, химические вещества, вирусы, генетическая предрасположенность.

Так, впервые была показана связь злокачественного заболевания с конкретной генетической аномалией при хроническом миелоидном лейкозе (ХМЛ). В случае ХМЛ характерной аномалией является хромосомная транслокация, которая проявляется присутствием в кариотипе так называемой филадельфийской хромосомы. Эта мутантная хромосома получила своё название по месту работы её первооткрывателей Питера Ноуелла (Пенсильванский университет) и Дэвида Хангерфорда (Онкологический центр Фокса Чейза), которые впервые описали её в 1960 г. в Филадельфии (штат Пенсильвания, США). В 1973 г. исследователь Джанет Ровли из Чикагского университета сообщила о механизме образования филадельфийской хромосомы [1]. Эта хромосомная аномалия характерна не только для хронического миелоидного лейкоза, но выявляется при отдельном субварианте острого лимфобластного лейкоза и имеет важное прогностическое значение [2].

При этой транслокации участки 9-й и 22-й хромосом меняются местами. В результате фрагмент гена BCR из хромосомы 22 и ген ABL из хромосомы 9 образуют единую рамку считывания. Продуктами этого аномального слитого гена могут быть белки с молекулярной массой 210 (p210) или, реже, 190 кДа (p190). Таким

образом, BCR-ABL – гибридный белок, продукт гибридного гена BCR-ABL1, формирующегося в результате реципрокной транслокации между хромосомами 9 и 22.

Филадельфийская хромосома обозначается как Ph (или Ph+) хромосома, а собственно транслокация – t (9; 22)(q34.1; q11.2). Ph-позитивный острый лимфобластный лейкоз встречается, по данным разных авторов [3-5], у 2–10 % детей и у 25–30 % взрослых больных. Его частота увеличивается с возрастом.

Основным следствием произошедшей хромосомной поломки является увеличение продукции клеток – носительниц транслокации (9;22)(q34;q11). Это связано с тем, что в месте обычного при этой транслокации разрыва хромосомы 22 локализован ген ABL, кодирующий образование белка с функцией тирозинкиназы. Основная функция ABL-тирозинкиназы заключается в связывании с аденозинтрифосфатом (АТФ) и последующем переносе фосфата от АТФ к тирозину белков (фосфорилирование). Фосфорилирование – внутриклеточный механизм передачи сигналов, обеспечивающих жизнедеятельность клетки, в частности сигналов созревания и пролиферации. В результате реципрокной транслокации (9;22) на хромосоме 22 образуется слитный ген BCR-ABL1, кодирующий продукцию белка BCR-ABL, который сохраняет функцию ABL-тирозинкиназы. Активность BCR-ABL-тирозинкиназы значительно выше, чем у нативной ABL-тирозинкиназы. Это происходит в результате возникающих при транслокации структурных изменений, в частности перемещения домена SH3 ABL-тирозинкиназы, выполняющего в норме функцию естественного блокатора ее активности, с хромосомы 22 на хромосому 9.

Кроме того, установлено, что разрывы гена ABL при данной транслокации происходят всегда в одном месте, а гена BCR могут быть в разных точках. Различные по длине BCR-варианты белка BCR-ABL характерны для разных заболеваний: p210 – для ХМЛ, p230 – для ХМЛ с более «зрелой», чем обычно при ХМЛ, картиной крови и нередко с тромбоцитозом, p190 – для Ph+ ОЛЛ [5, 6].

Однако в то время как при хроническом миелоидном лейкозе у всех больных обнаруживается белок p210, при остром лимфобластном лейкозе встречаются как варианты с p190, так и с p210 в различной пропорции. У детей Ph+ ОЛЛ с типом белка p190 является преобладающим, он встречается в 85 % случаев, p210 – у остальных 15 % больных [7].

Вследствие образования слитного гена BCR-ABL1 и гиперактивации BCR-ABL-тирозинкиназы усиливается передача пролиферативных сигналов по сигнальным путям Ras-Raf-MAP-киназы и Jak-STAT, результатом чего является ускоренная и независимая от ростовых факторов продукция Ph-позитивных клеток.

Клиническая картина Ph-позитивного ОЛЛ у детей обусловлена степенью инфильтрации костного мозга лимфобластами и экстрамедуллярным распространением процесса. Основными синдромами являются: интоксикационный, анемический, геморрагический, пролиферативный, костно-суставной, иммунодефицита и инфекционных осложнений.

Диагностика данного заболевания основывается на поэтапном применении комплекса лабораторно-инструментальных исследований.

Первый этап диагностики – установление самого факта наличия у больного острого лейкоза с помощью цитологического исследования мазков крови и костного мозга. При обнаружении в мазках крови бластных клеток или в костномозговом пунктате >20% бластных клеток можно говорить о наличии у больного острого лейкоза.

Второй этап диагностики – разделение острых лейкозов на две группы: острые нелимфобластные лейкозы и острые лимфобластные лейкозы. С этой целью, кроме цитологического, осуществляется цитохимическое и иммунологическое исследование образцов костного мозга.

Третий этап диагностики – подразделение острых лейкозов на формы, характеризующиеся определенным прогнозом и особенностями терапии. Для этого наряду с вышеперечисленными методами исследования используются цитогенетические, молекулярно-генетические, иммуногистохимические и некоторые другие методики.

Лечение педиатрических пациентов с острым лимфобластным лейкозом, ассоциированным с Ph-хромосомой, проводится в соответствии с протоколом EsPhALL: Amendment proposal An open-label study to evaluate the safety and efficacy of IMATINIB with chemotherapy in pediatric patients with Ph+/BCR-ABL+ acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) [8].

Необходимо отметить, что острый лимфобластный лейкоз с Ph-хромосомой относят в группу высокого риска независимо от других клинико-гематологических особенностей или наличия дополнительных хромосомных изменений. Выявление таких больных имеет жизненные показания, поскольку у них есть шанс длительного безрецидивного выживания только после трансплантации костного мозга, проведенной во время первой или второй ремиссий [9-11].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка С., 9 лет, получает лечение в отделении детской онкогематологии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака г. Донецка с августа 2019 года по настоящее время. Девочка поступила с жалобами на общую слабость, головокружение, шум в ушах, боль в голеностопных суставах.

Из анамнеза заболевания известно, что ребенка считали больным в течение 10 дней до поступления в отделение. Заболевание началось остро, когда у нее повысилась температура тела до фебрильных цифр, отмечалась болезненность при глотании. Обратились к врачу по месту жительства, в общем анализе крови выявили анемию легкой степени тяжести (Hb 106 г/л). Пациентке было назначено симптоматическое лечение, на фоне которого состояние улучшилось. Однако через 2 дня снова стали отмечаться эпизоды повышения температуры тела до фебрильных цифр. Состояние девочки продолжало ухудшаться: выросла слабость, появился шум в ушах. Повторно обратились к врачу, при исследовании крови выросла анемия (Hb-78 г/л), появился лейкоцитоз (13,4 Г/л). Пациентка была направлена в ИНВХ им. В. К. Гусака на консультацию к детскому гематологу. В контрольном клиническом анализе крови выявлены анемия тяжелой степени (Hb-58 г/л), глубокая тромбоцитопения, лейкоцитоз (13,9 Г/л), бластоз (59%). Пациентка была госпитализирована в отделение онкогематологии для детей.

Из анамнеза жизни известно, что девочка росла и развивалась соответственно возрасту. На диспансерном учете не состояла. Отягощен семейный онкологический анамнез.

При объективном осмотре на момент поступления состояние ребенка тяжелое, обусловлено анемическим и интоксикационным синдромами. Лихорадит на фебрильных цифрах. Вялая, выражена общая слабость. Кожные покровы резко бледные, с восковидным оттенком. Лицо одутловатое. Увеличены периферические лимфатические узлы во всех группах, множественные – до 2,5-4,0 см, больше в подчелюстной и переднешейной областях. Слизистая оболочка полости рта бледная, единичные геморрагические элементы на мягком небе. В легких дыхательные везикулярные, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, систолический шум на верхушке и в V точке. Тахикардия до 110 ударов в мин. Живот увеличен в размере: печень +8 см, селезенка – край на 4 пальца ниже пупочной линии (+15-18 см), органы плотные. Перкуссия костей болезненная. Стул и мочеиспускание не нарушены.

Дополнительные методы исследования

Клинический анализ крови при поступлении выявил анемию тяжелой степени, лейкоцитоз, бластоз (эр. – 2,0 Т/л, Нв – 58 г/л, ЦП – 0,87, тр. – единичные, лейкоц. – 13,9 Г/л, бласты – 59%, с.н. – 1%, л. – 40%, СОЭ – 5 мм/час, анизо- и пойкилоцитоз выражены).

Биохимические показатели крови – без патологии (общий белок – 61,0 г/л, билирубин общ. – 17,1 мкмоль/л; билирубин прямой – 4,26 мкмоль/л; билирубин непрямой – 12,84 мкмоль/л; АЛТ – 39 Е/л, АСТ – 68 Е/л, мочевины – 2,9 ммоль/л, креатинин – 64,0 мкмоль/л, амилаза – 29 Е/л, кальций – 139,8 ммоль/л, калий – 3,81 ммоль/л).

Коагулограмма в норме (протромбиновый индекс (ПТИ) – 94%, растворимые фибриномономерные комплексы (РФМК) – 3,0 мг, фибриноген – 2,0 г/л).

В общем анализе мочи отклонений от нормы не обнаружено.

Рентгенография органов грудной клетки патологии со стороны легких и сердца не выявила.

Анализ спинномозговой жидкости в норме (бесцветная, прозрачная, цитоз: 1 клетка в мкл, белок: 0,23г/л).

По данным МРТ головного мозга, очаговой и объемной патологии вещества головного мозга не обнаружено.

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства выявило эхопризнаки спленомегалии, забрюшинной лимфаденопатии.

В костно-мозговом пунктате содержание бластных клеток – 70-80 % в препаратах. Эритроидный росток представлен единичными элементами. Мегакариоциты в препаратах не обнаружены.

Данные цитохимического исследования костного мозга: реакция на гликоген положительная в гранулярной форме в единичных бластных клетках. Реакция на липиды отрицательная. Реакция на пероксидазу отрицательная.

Учитывая морфологию бластных клеток и цитохимические реакции, можно думать об ОЛЛ, морфологическом типе L1-L2.

Для подтверждения диагноза заборы материалов были отправлены в референтную лабораторию республиканской больницы «ОХМАТ-ДЕТ» г. Киева.

Получено следующее заключение: при нормальном количестве клеточных элементов в препарате костного мозга отмечается инфильтрация бластными клетками (96,2%). Относительное количество бластных клеток в периферической крови – 57%. Все ростки кроветворения угнетены. Учитывая данные гемо-, лейко-, миелограммы и цитохимических исследований, можно думать о наличии у пациентки острого лимфобластного лейкоза, ФАБ- вариант L2.

При иммунофенотипировании в препарате костного мозга выявлена популяция бластных клеток, фенотип которой соответствует фенотипу В-клеточного острого лимфобластного лейкоза.

Молекулярно-генетическая ПЦР – исследование экспрессии онкогена BCR/ABL в образце костного мозга – обнаружила экспрессию онкогена BCR/ABL; t(9;22)(q34;q11); транскрипт p190.

На основании полученных клинико-лабораторных данных пациентке был установлен диагноз: острый лимфобластный лейкоз, L2 по ФАБ-классификации, с экспрессией онкогена BCR/ABL (Ph-позитивный), ЦНС 1, 1-й острый период. Код по МКБ-10 C91.0.

Девочке начато лечение по протоколу Es-PhALL-2010. Согласно стратификации пациентка отнесена в высокую группу риска. Получила химиотерапию в объеме I протокола (преднизолон 40 мг/м², 4 введения винкристина 1,5 мг/м², даунорубицина 30 мг/м², 8 введений L- аспарагиназы 10000 ЕД/м², иматиниб в дозе 300мг/м², интратекальные введения метотрексата); 3 блока высокодозной химиотерапии: HR 1 (дексаметазон 20 мг/м², винкристин 1,5 мг/м², цитозар 2 г/м², метотрексат 5 г/м², циклофосфан 200 мг/м², L- аспарагиназа 25000 ЕД/м², иматиниб 300 мг/м², интратекальные введения метотрексат/цитозар/преднизолон); HR 2 (дексаметазон 20 мг/м², винбластин 5 мг/м², даунорубицин 30 мг/м², метотрексат 5 г/м², ифосфамид 800 мг/м², L-аспарагиназа 25000 ЕД/м², иматиниб 300 мг/м², интратекальные введения метотрексат/цитозар/преднизолон); HR 3 (дексаметазон 20 мг/м², цитозар 2 г/м², метотрексат 5 г/

м², вепезид 100 мг/м², L- аспарагиназа 25000 ЕД/м², иматиниб 300 мг/м², интратекальные введения метотрексат/цитозар/преднизолон). Протокол II №1 (иматиниб 300 мг/м², дексаметазон 10 мг/м², 4 введения винкристина 1,5 мг/м², 4 введения L-аспарагиназы 10000 ЕД/м², циклофосфан 1000 мг/м², 2 блока цитозара 75мг/м²).

На 33-й день терапии была достигнута клинико-гематологическая ремиссия. Однако при контрольном определении экспрессии химерных генов методом ПЦР (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» МЗ РФ) у больной сохраняется положительный статус. Экспрессия химерного гена BCR/ABL1 p 190 составляет 0,06% от контрольного гена ABL.

Таргетный препарат первой линии иматиниб заменен препаратом второй линии дазатииниб согласно протоколу EsPhALL-2010.

На момент написания статьи девочка продолжает получать интенсивную химиотерапию по протоколу EsPhALL-2010.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, приведенное нами клиническое наблюдение представляют интерес для детских гематологов, педиатров и врачей общей практики в связи с редкостью сочетания острого лимфобластного лейкоза с филадельфийской хромосомой в детском возрасте, тяжестью течения заболевания и длительностью лечения.

М.П. Лимаренко¹, Е.Н. Марченко¹, В.Ю. Задыхайло¹, А.А. Рябко², В.Н. Соколов¹

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк
²ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака», Донецк

СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА, АССОЦИИРОВАННОГО С PH-ХРОМОСОМОЙ, У РЕБЁНКА

В статье изложены особенности диагностики, клинических проявлений и лечения острого лимфобластного лейкоза, ассоциированного с Ph-хромосомой, у детей. Отражена история открытия филадельфийской хромосомы. Приведено собственное клиническое наблюдение ребенка 9 лет. Подчёркнута важность обследования детей с острым лимфобластным лейкозом на наличие филадельфийской хромосомы. Острый лимфобластный лейкоз с Ph-хромосомой относят в группу высокого риска независимо от других

клинико-гематологических особенностей или наличия дополнительных хромосомных изменений. Выявление таких больных имеет жизненные показания, поскольку у них есть шанс длительного безрецидивного выживания только после трансплантации костного мозга, проведенной во время первой или второй ремиссий.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, филадельфийская хромосома, дети.

M.P. Lymarenko¹, E.N. Marchenko¹, V.Yu. Zadykhailo¹, A.A. Ryabko², V.N. Sokolov¹

¹SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk
²SI «V.K. Gusak Institute of Urgent and Reconstructive Surgery», Donetsk

A CASE OF DIAGNOSIS OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA ASSOCIATED WITH PH-CHROMOSOME IN A CHILD

The article describes the features of diagnosis, clinical manifestations and treatment of acute lymphoblastic leukemia associated with the Ph-chromosome in children. The history of the discovery of the Philadelphia chromosome is reflected. The own clinical observation of a 9-year-old child is presented. The importance of examining children with acute lymphoblastic leukemia for the presence of the Philadelphia chromosome is emphasized. Acute lymphoblastic leukemia with a Ph- chromosome is

classified as a high-risk group, regardless of other clinical and hematological features or the presence of additional chromosomal changes. Identification of such patients is vital, since they have a chance of long-term relapse-free survival only after bone marrow transplantation performed during the first or second remission.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, Philadelphia chromosome, children.

ЛИТЕРАТУРА

1. Детская онкология: Национальное руководство. Под ред. Алиева М.Д., Полякова В.Г., Менткевича Г.Л., Маяковой С.А. М.: Издательская группа РОНЦ, Практическая медицина; 2012. 684.
2. Острый лимфобластный лейкоз у детей: Клинические рекомендации. 2016. URL: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/ostryj-limfoblastnyj-lejkoz-u-detej_14138/
3. Цаур Г.А., Олышанская Ю.В., Друй А.Е. BCR-ABL1-подобный острый лимфобластный лейкоз у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2019; 18 (1): 112-126. doi: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-112-126
4. Лейкозы у детей. Под ред. Менткевича Г.Л., Маяковой С.А. М.: Практическая медицина; 2009. 384.
5. Arber D., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M., Le Beau M. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 27 (20): 2391-2405.
6. Den Boer M., van Slegtenhorst M., De Menezes R., Cheok M., Buijs-Gladdines J., Peters S., et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *Lancet Oncol.* 2009; 10 (2): 125-134.
7. Larson R.A. Management of acute lymphoblastic leukemia in older patients. *Semin. Hematol.* 2006; 43: 126-133.
8. EsPhALL: Amendment proposal An open-label study to evaluate the safety and efficacy of IMATINIB with chemotherapy in pediatric patients with Ph+/BCR-ABL+ acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). Version 2010.
9. Mullighan C., Su X., Zhang J., Radtke I., Phillips L., Miller C., et al. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2009; 360 (5): 470-480.
10. Mullighan C.G., Zhang J., Harvey R.C. et al. JAK mutations in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106 (23): 9414-9418. doi: 10.1073/pnas.0811761106
11. Pane F., Interieri M., Quintarelli C. et al. Bcr-Abl genes and leukemic phenotype: from molecular mechanisms to clinical correlations. *Oncogene.* 2002; 21: 8652-8667.

REFERENCES

1. Detskaya onkologiya: Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Alieva M.D., Polyakova V.G., Mentkevicha G.L., Mayakovo S.A. M.: Izdatel'skaya gruppа RONTs, Prakticheskaya meditsina; 2012. 684 (in Russian).
2. Ostryi limfoblastnyi leikoz u detei: Klinicheskie rekomendatsii. 2016. URL: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/ostryj-limfoblastnyj-lejkoz-u-detej_14138/ (in Russian).
3. Tsaур G.A., Ol'shanskaya Yu.V., Druй A.E. BCR-ABL1-podobnyi ostryi limfoblastnyi leikoz u detei. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii. 2019; 18 (1): 112-126 (in Russian). doi: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-112-126
4. Leikozы u detei. Pod red. Mentkevicha G.L., Mayakovoi S.A. M.: Prakticheskaya meditsina; 2009. 384 (in Russian).
5. Arber D., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M., Le Beau M. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 27 (20): 2391-2405.
6. Den Boer M., van Slegtenhorst M., De Menezes R., Cheok M., Buijs-Gladdines J., Peters S., et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *Lancet Oncol.* 2009; 10 (2): 125-134.
7. Larson R.A. Management of acute lymphoblastic leukemia in older patients. *Semin. Hematol.* 2006; 43: 126-133.
8. EsPhALL: Amendment proposal An open-label study to evaluate the safety and efficacy of IMATINIB with chemotherapy in pediatric patients with Ph+/BCR-ABL+ acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). Version 2010.
9. Mullighan C., Su X., Zhang J., Radtke I., Phillips L., Miller C., et al. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2009; 360 (5): 470-480.
10. Mullighan C.G., Zhang J., Harvey R.C. et al. JAK mutations in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106 (23): 9414-9418. doi: 10.1073/pnas.0811761106
11. Pane F., Interieri M., Quintarelli C. et al. Bcr-Abl genes and leukemic phenotype: from molecular mechanisms to clinical correlations. *Oncogene.* 2002; 21: 8652-8667.