

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-65-70>

ОСТРЫЙ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ, ПРОТЕКАЮЩИЙ С БАЗОФИЛИЕЙ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

К.А. Акежева, О.А. Алешина, А.Н. Васильева, В.Н. Двирнык, А.А. Ершов, Т.Н. Обухова, А.М. Ковригина, В.В. Троицкая

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4

Контакты: Карина Амирбиевна Акежева akezheva@list.ru

Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) — опухолевое заболевание крови, которое отличается агрессивным клиническим течением с характерными клинико-лабораторными признаками (типичная морфология опухолевых клеток, тяжелый геморрагический синдром, гематомный тип кровоточивости, избыточно активированный фибринолиз, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови), но при использовании современных подходов терапии является потенциально полностью излечимым. ОПЛ считается одним из наиболее изученных подтипов острых лейкозов и характеризуется аномальной пролиферацией промиелоцитов в костном мозге. Морфологическая картина ОПЛ достаточно разнообразна, однако повышение числа базофилов представляет собой редкое проявление, требующее дополнительного изучения и понимания его значения. В настоящее время имеется ограниченное количество научных данных о клиническом течении заболевания и ответе на стандартную терапию у пациентов с ОПЛ, протекающим с базофилией.

Ключевые слова: острый промиелоцитарный лейкоз, базофилия, системный мастоцитоз

Для цитирования: Акежева К.А., Алешина О.А., Васильева А.Н. и др. Острый промиелоцитарный лейкоз, протекающий с базофилией: особенности диагностики и клиническое наблюдение. MD-Onco 2024;4(2):65–70.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-65-70>

ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA PRESENTING WITH BASOPHILIA: DIAGNOSTIC FEATURES AND CLINICAL OBSERVATION

K.A. Akezheva, O.A. Aleshina, A.N. Vasileva, V.N. Dvirnyk, A.A. Ershov, T.N. Obukhova, A.M. Kovrigina, V.V. Troitskaya

National Medical Research Center for Hematology; 4 Novy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Karina Amirbievna Akezheva akezheva@list.ru

Acute promyelocytic leukemia (APL) is a blood tumor characterized by aggressive clinical progression with characteristic clinical and laboratory signs (typical tumor cell morphology, severe hemorrhagic syndrome, hemorrhages with hematoma formation, excessive fibrinolysis, disseminated intravascular coagulation syndrome) but modern approaches to therapy potentially make this disease fully curable. APL is considered one of the most studied subtypes of acute leukemia and is characterized by abnormal proliferation of promyelocytes in the bone marrow. The morphologic picture of APL is quite diverse, but an increased basophil count represents a rare manifestation that requires further study and understanding of its significance. Currently, there are limited scientific data on the clinical course and response to standard therapy in patients with APL presenting with basophilia.

Keywords: acute promyelocytic leukemia, basophilia, systemic mastocytosis

For citation: Akezheva K.A., Aleshina O.A., Vasileva A.N. et al. Acute promyelocytic leukemia presenting with basophilia: diagnostic features and clinical observation. MD-Onco 2024;4(2):65–70. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-65-70>

ВВЕДЕНИЕ

Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) впервые был описан в 1957 г. норвежским гематологом Л.К. Хиллестадом (L.K. Hillestad) как лейкоз с очень агрессивным течением и выраженной кровоточивостью [1].

ОПЛ — особый вариант острого миелоидного лейкоза с преобладанием аномальных промиелоцитов, характеризующийся генетическими мутациями, которые приводят к рекомбинации гена *RARA* (α -рецептора ретиноевой кислоты) с геном *PML* (протеин промиелоцитарного

лейкоза) (мутация *PML::RARα*) [2]. В результате транслокации между хромосомами 15 и 17 (t(15;17)(q22;q12)) образуется аномальный онкогенный фузионный протеин (*PML/RARα*). Помимо стандартной перестройки описано более 13 вариантных транслокаций: t(11;17)(q23;q21), t(5;17)(q35;q21), der(17), t(1;17)(q42;q21), t(4;17)(q12;q21), t(X;17)(p11;q21), t(11;17)(q13;q21), t(17;17)(q21;q24), del(17)(q21;q24), t(2;17)(q32;q21), t(7;17)(q11;q21), t(3;17)(q26;q21), t(3;14;17)(q12;q11;q21) [3].

Острый промиелоцитарный лейкоз — орфанное заболевание, на долю которого приходится 5–10 % случаев острых миелоидных лейкозов у взрослых, с предполагаемой частотой встречаемости 0,1 случая на 100 тыс. человек в западных странах [4]. Средний возраст на момент подтверждения диагноза составляет 40 лет. Морфологически были идентифицированы 2 основных цитологических варианта: классический гипергранулярный вариант, который составляет подавляющее большинство всех ОПЛ, и микрогранулярный (гипогранулярный) вариант, который составляет около 15–20 % всех ОПЛ. Заболевание можно заподозрить по характерным клинико-лабораторным признакам: типичная морфология опухолевых клеток, высокий риск тромботических осложнений, тяжелый геморрагический синдром, избыточно активированный фибринолиз, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Тем не менее именно этот вариант острого миелоидного лейкоза требует точной верификации диагноза с помощью молекулярно-генетических методов, что позволяет проводить высокоэффективную терапию специфичными препаратами. Изучение основных молекулярных механизмов заболевания позволило отказаться от стандартного химиотерапевтического подхода («7 + 3» с весаноидом или AIDA) и использовать патогенетическую терапию полностью транс-ретиноевой кислотой (ATRA) и триоксидом мышьяка (ATO). Анализ долгосрочных результатов показал, что 2-летняя общая и бессобытийная выживаемость больных ОПЛ, лечение которым проводили ATO и ATRA, достоверно лучше, чем при использовании протокола AIDA: 98,7 и 91,1 % ($p = 0,03$), 97,1 и 85,0 % ($p = 0,02$) соответственно [5, 6].

На данный момент имеется ограниченное количество научных данных о клиническом течении заболевания и ответе на стандартную терапию у пациентов с ОПЛ, протекающим с базофилией. В литературе описаны единичные клинические случаи, что свидетельствует о необходимости дальнейших исследований и клинических наблюдений для выявления общих закономерностей и оптимальных стратегий лечения.

Повышение уровня базофилов в костном мозге может быть ассоциировано с заболеваниями из следующей группы: хронический миелолейкоз, миелодиспласти-

ческий синдром, миелопролиферативное заболевание, системный мастоцитоз, солидные опухоли.

Особого внимания заслуживают случаи системного мастоцитоза, поскольку у таких пациентов наблюдается высокая ассоциация с заболеваниями системы крови. В классификации Всемирной организации здравоохранения отмечен системный мастоцитоз с сопутствующим клональным гематологическим заболеванием нетучноклеточной линии (SM-AHNMD).

В литературе не описаны случаи системного мастоцитоза, ассоциированного с ОПЛ.

В настоящей статье мы представляем клиническое наблюдение пациента с ОПЛ, протекающим с базофилией в костном мозге и периферической крови, а также обзор литературы и данные современных исследований по этой тематике с целью повышения осведомленности специалистов и выработки тактики лечения пациентов с этим редким вариантом заболевания.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент С., 33 лет. Дебют заболевания — в январе 2023 г. с развития массивной двусторонней тромбозомии легочной артерии, возникшей в результате тромбоза бедренной вены правой нижней конечности. Пациенту была проведена системная тромболитическая терапия с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена, а также назначена терапия антикоагулянтном (ривароксабан). Спустя месяц пациент начал замечать появление очагов гиперемии на коже конечностей и животе, которые регрессировали самостоятельно в течение нескольких часов (рис. 1). При обследовании в тот момент в гемограмме впервые была выявлена базофилия — 2,6 % (референсные значения 0–1 %), уровень лейкоцитов составлял $3,13 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина — 122 г/л, тромбоцитов — $226 \times 10^9/\text{л}$. В дальнейшем пациент был направлен к гематологу для дообследования. При повторном исследовании через неделю в гемограмме отмечалась более выраженная базофилия, которая составила 12 %, в абсолютном количестве — $0,3 \times 10^9/\text{л}$, при этом отмечалось снижение числа лейкоцитов до $2,47 \times 10^9/\text{л}$ за счет снижения гранулоцитов (нейтрофилы $0,17 \times 10^9/\text{л}$). Других изменений в гемограмме не было выявлено: уровень гемоглобина составил 128 г/л, тромбоцитов — $199 \times 10^9/\text{л}$, бластные клетки не были обнаружены.

С целью верификации диагноза 06.04.2023 была впервые выполнена стерильная пункция костного мозга. По данным миелограммы бластные клетки составили 67 %, промиелоциты — 0,4 %, также была выявлена популяция базофилов — 20,8 % (рис. 2). По данным цитогенетического исследования среди бластных клеток выявлен клон с диагностической транслокацией t(15;17)(q24;q21), а молекулярно-генетическое исследование позволило подтвердить наличие химерного транскрипта *PML::RARα bcr1-типа* (уровень химерного транскрипта



Рис. 1. Очаги гиперемии на животе и конечностях в дебюте заболевания

Fig. 1. Hyperemic lesions on the stomach and limbs at disease onset

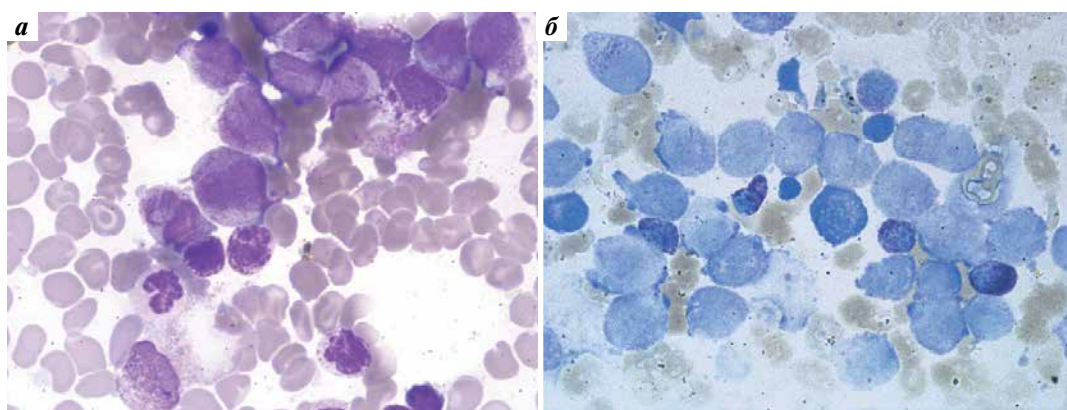


Рис. 2. Цитологические препараты костного мозга: а — разрушенные базофилы (окраска по Май-Грюнвальду, $\times 1000$); б — гипогранулярные базофилы (цитохимическая окраска толуидиновым синим на мукополисахариды, $\times 1000$)

Fig. 2. Cytological samples of the bone marrow: a — destroyed basophils. May-Grünwald's staining, $\times 1000$; б — hypogranular basophils. Cytochemical staining with toluidine blue for mucopolysaccharides, $\times 1000$

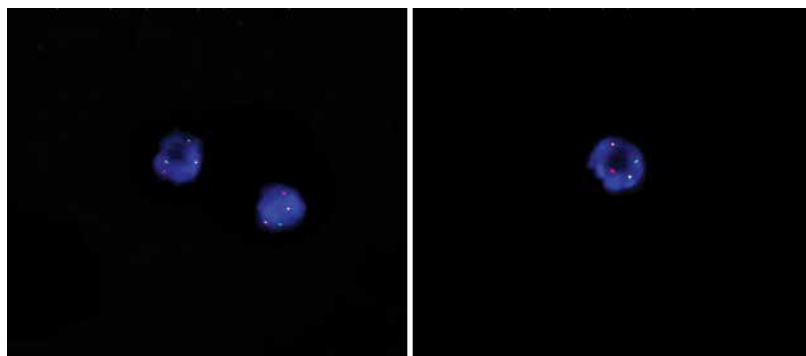


Рис. 3. Исследование базофилов методом флуоресцентной гибридизации *in situ*: в 100 % ядер выявлена транслокация $t(15;17)(q24;q21)$

Fig. 3. Basophil examination by fluorescence *in situ* hybridization: translocation $t(15;17)(q24;q21)$ is observed in 100 % of nuclei

относительно экспрессии контрольного гена составил 0,6 %).

В связи с наличием на коже множественных очагов гиперемии и папулезных высыпаний, которые появлялись спонтанно в разное время суток, регресс которых также не был связан с проведением какой-либо терапии, нали-

чем базофилии неясного генеза, было проведено дополнительное обследование с целью исключения системного мастоцитоза и других заболеваний, ассоциированных с базофилией. Уровень триптазы в сыворотке крови составил 27,7 мкг/л (референсные значения $<11,5$ нг/мл), мутации V600E в гене BRAF и D816V в гене c-kit не были

выявлены, была детектирована мутация *G12S* в гене *KRAS*. Для более детального анализа был проведен сортинг клеток с применением проточной цитофлуориметрии и выделены 2 популяции клеток: популяция атипичных промиелоцитов составила 68 % (иммунофенотип $SSC^{high}CD45^{low+}CD117^{+}CD33^{+}CD15^{+/-}CD203c^{-}CD123^{-}$), популяция базофилов — 10,8 % ($CD45^{+}CD203c^{+}CD13^{+}CD117^{low+/-}$). Анализ клеток методом флуоресцентной гибридизации *in situ* подтвердил наличие диагностической транслокации $t(15;17)(q24;q21)$ не только в атипичных промиелоцитах, но и в 100 % ядер базофилов (рис. 3).

Таким образом, по данным комплексного обследования пациента, на основании цитологического, иммунофенотипического, цитогенетического и молекулярно-генетического исследований костного мозга установлен заключительный диагноз: ОПЛ, группа низкого риска, с базофилией и мутацией *G12S* в гене *KRAS*.

Пациенту была проведена терапия по протоколу АТО-АТРА (триоксид мышьяка 0,15 мг/кг в 1–30-й дни, третиноин 45 мг/м²/сут в 1–30-й дни) — без осложнений. На фоне индукционного курса терапии был отмечен полный регресс всех кожных проявлений, после курса — нормализация количества базофилов в костном мозге.

Для оценки эффективности терапии после 1-го курса индукции была выполнена пункция костного мозга, по данным которой бластные клетки составили 0,8 %, промиелоциты — 0,4 %, базофилы — 0,6 %, уровень химерного транскрипта *PML::RARα bcr1*-типа относительно экспрессии контрольного гена составил 2,6 %. Также была выполнена трепанобиопсия костного мозга: данных в пользу острого лейкоза и другого заболевания (мастоцитоза) не обнаружено. Проведено иммуногистохимическое исследование с использованием антител к *Mast Cell Tryptase (POLYCLONAL)*: определялись немногочисленные мастоциты *Tryptase*⁺ с округло-овальными ядрами, расположенные разрозненно; данных, указывающих на системный мастоцитоз, не получено.

Таким образом, после курса индукции достигнута клинико-гематологическая ремиссия ОПЛ.

В дальнейшем были проведены 4 курса консолидации по программе АТО-АТРА, после 2-го курса консолидации была достигнута молекулярная ремиссия ОПЛ. Через год после окончания индукции у пациента сохраняется ремиссия заболевания. Пациент снят с протокола.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай является демонстрацией редкого проявления ОПЛ, протекающего с базофилией, и подчеркивает важность комплексного подхода к диагностике и лечению данного заболевания. Тщательное изучение морфологических, иммунофенотипических и молекулярно-генетических особенностей позволило установить правильный диагноз, исключив другие заболевания, такие как системный мастоцитоз, и разработать оптимальную страте-

гию терапии для обеспечения наилучших результатов у пациента.

При поиске сообщений о клинических случаях ОПЛ, протекающих с базофилией, нам удалось найти 3 случая с подробным описанием. В одном из наблюдений был представлен случай 32-летнего пациента с базофилией 26 %, уровнем промиелоцитов 33 %, с плоскими зудящими багрово-красными высыпаниями на коже. При цитогенетическом анализе была выявлена $t(15;17)(q24;q21)$, а молекулярный анализ показал слитный ген *PML::RARα*. Пациенту проводили терапию классической комбинацией АТРА-АТО. Поражения кожи постепенно разрешились, а базофилия регрессировала на 20-й день терапии. Была достигнута полная ремиссия и регресс кожных проявлений по окончании индукционной терапии [7].

В другой работе описан клинический случай пациента с ОПЛ, протекающим с базофилией, у которого при стандартном цитогенетическом исследовании также была выявлена клональная перестройка хромосомы 12p13 в дополнение к $t(15;17)$. Пациенту проводилась терапия комбинацией АТРА-АТО. При этом было отмечено, что в течение 1-й недели количество базофилов возрастало, а затем начало снижаться. Через месяц базофилия полностью разрешилась, произошла нормализация количества тромбоцитов, а также абсолютного количества нейтрофилов, а по данным гистологического исследования трепанобиоптата отмечалась нормализация клеточного состава костного мозга [8].

Третий клинический случай — пациентка 53 лет с ОПЛ из группы низкого риска с $t(15;17)$, значительной базофилией и миссенс-мутацией *ETV6*. Пациентке проводили терапию АТРА-АТО с достижением морфологической ремиссии в конце курса индукции [9].

Исследователями были предложены 2 теории развития базофилии у пациентов с ОПЛ: реактивный генез или клональная эволюция опухолевого клона. В пользу 2-й теории говорит тот факт, что в процессе терапии ОПЛ отмечалось созревание клональных базофилов. Помимо этого, у нашего пациента, по данным проведенных исследований, диагностическая транслокация была обнаружена не только в промиелоцитах, но и в базофилах, что делает предположение о реактивном характере сомнительным. Детекция транслокации $t(15;17)$ в базофилах у нашего пациента не противоречит теории о том, что данное явление связано с клональной природой базофилов. В литературе не описаны молекулярно-биологические механизмы клональной базофилии, но мы предполагаем, что промиелоциты и базофилы происходят от единого клона-предшественника.

Базофилы также рассматриваются в качестве предикторов некоторых осложнений при ОПЛ. Например, в работе S. Matarraz и соавт. проводили сравнительную оценку частоты геморрагических событий

и результатов общей выживаемости на основании количественных и иммунофенотипических характеристик базофилов у пациентов с ОПЛ [10]. Экспрессия таких маркеров, как CD203c и/или CD22, которые ассоциированы с базофилами, влияла на вероятность возникновения и степень тяжести кровотечения ($p \leq 0,007$). Однако у нашего пациента с базофилией данного осложнения не зафиксировано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует важность комплексного подхода к диагностике, которая позволяет проводить высокоэффективную терапию

при точной верификации диагноза, а также выявлять разнообразные формы заболевания с целью изучения его патогенеза, что может оказать существенное влияние на результаты лечения. Проведенное лечение и его клиническая эффективность в описанном нами клиническом случае, а также представленные в литературе наблюдения позволили предположить, что редкий вариант ОПЛ, который протекает с базофилией, может поддаваться стандартному лечению с применением комбинации АТО-АТРА. Однако требуются дальнейшие изучение патогенеза развития данного заболевания с редкими клиническими проявлениями и оценка долгосрочных результатов терапии у таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hillestad L.K. Acute promyelocytic leukemia. *Acta Med Scand* 1957; 159(3):189–94.
2. Lo-Coco F., Hasan S.K. Understanding the molecular pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2014;27(1):3–9. DOI: 10.1016/j.beha.2014.04.006
3. Mannan A., Muhsen I.N., Barragán E. et al. Genotypic and phenotypic characteristics of acute promyelocytic leukemia translocation variants. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2020;13(4):189–201. DOI: 10.1016/j.hemonc.2020.05.007
4. Lo-Coco F., Di Donato L., GIMEMA, Schlenk R.F. Targeted therapy alone for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016;374(12):1197–8. DOI: 10.1056/NEJMc1513710
5. Salhotra A., Mei M. Acute promyelocytic leukemia: update on risk stratification and treatment practices. *Cancer Treat Res* 2021;181:45–55. DOI: 10.1007/978-3-030-78311-2_3
6. Острый промиелоцитарный лейкоз. Клинические рекомендации Минздрава России. 2020. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/132_1?ysclid=lwgbknpntg696196868
7. Rieu J.B., Canali A., Thene E. et al. Acute promyelocytic leukaemia associated with atypical basophilia. *Br J Haematol* 2023;201(6):1017. DOI: 10.1111/bjh.18793
8. Tallman M.S., Hakimian D., Snower D. et al. Basophilic differentiation in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 1993;7(4):521–6.
9. Kahn P., Plementas H. [Case of basophilic promyelocytic-I-leukemia (In German)]. *Wien Z Inn Med* 1971;52(12):578–583.
10. Matarraz S., Leoz P., Fernández C. et al. Basophil-lineage commitment in acute promyelocytic leukemia predicts for severe bleeding after starting therapy. *Mod Pathol* 2018;31(8):1318–31. DOI: 10.1038/s41379-018-0038-2

Вклад авторов

К.А. Акежева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
О.А. Алешина: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи;
А.Н. Васильева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, научное редактирование статьи;
В.Н. Двирник: выполнение лабораторной части исследований, научное редактирование статьи;
А.А. Ершов, Т.Н. Обухова, А.М. Ковригина: выполнение лабораторной части исследований;
В.В. Троицкая: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

К.А. Akezeva: review of publications on the topic of the article, article writing;
О.А. Aleshina: review of publications on the topic of the article, development of article design, article editing;
А.Н. Vasileva: review of publications on the topic of the article, article writing and editing;
V.N. Dvirnyk: laboratory part of the research, article editing;
A.A. Ershov, T.N. Obukhova, A.M. Kovrigina: laboratory part of the research;
V.V. Troitskaya: review of publications on the topic of the article, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.А. Акежева / K.A. Akezeva: <https://orcid.org/0009-0005-0518-3621>
О.А. Алешина / O.A. Aleshina: <https://orcid.org/0000-0002-9969-8482>
А.Н. Васильева / A.N. Vasileva: <https://orcid.org/0000-0003-4316-4833>
В.Н. Двирник / V.N. Dvirnyk: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>
Т.Н. Обухова / T.N. Obukhova: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>
А.М. Ковригина / A.M. Kovrigina: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>
В.В. Троицкая / V.V. Troitskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.