

Савин А.О., Клинушкина Е.Ф., Опарина Н.В., Чукурина Ю.Ю., Митина Т.А., Голенков А.К.

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского

ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ ИЗ ПЛАЗМОЦИТОИДНЫХ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК (ОПИСАНИЕ РЕДКОГО КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ)

Savin A.O., Klinushkina E.F., Oparina N.V., Chuksina Yu.Yu., Mitina T.A., Golenkov A.K.

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow

ACUTE LEUKEMIA FROM PLASMACYTOID DENDRITIC CELLS (DESCRIPTION OF A RARE CLINICAL OBSERVATION)

Резюме. Описанное наблюдение представляет собой редкую форму острого лейкоза из плазмацитоидных дендритных клеток. Особенностью данного случая является трудность иммунофенотипической диагностики, выраженные цитогенетические нарушения, отсутствие поражения кожи, что отличает представленное наблюдение от описаний данной формы лейкоза другими авторами. Отличительной особенностью является также длительная фаза миелодисплазии, предшествующая типичная картина острого лейкоза и прогрессирующее течение заболевания, резистентное к стандартным программам лечения острого лейкоза.

Ключевые слова. Острый лейкоз, дендритная клетка, иммунофенотипирование, химиотерапия, цитогенетика

Abstract. The described observation is a rare acute leukemia from plasmacytoid dendritic cells. The peculiarity of this case is the difficulty of immunophenotypic diagnostics, pronounced cytogenetic disorders, the absence of the presented observation of this leukemia by other authors. A distinctive feature is also a prolonged phase of myelodysplasia, a previous typical picture of acute leukemia and a progressive course of diseases that is resistant to standard treatment programs for acute leukemia.

Keywords. Acute leukemia, dendritic cell, immunophenotyping, chemotherapy, cytogenetics

Введение. Острый лейкоз из плазмацитоидных дендритных клеток (ОЛПДК) является редкой формой острого лейкоза (ОЛ). За период наблюдения в течение пяти лет, по данным нашей клиники, среди 180 случаев ОЛ, вариант ОЛПДК диагностирован у 2 больных (1,1%). Эта форма лейкоза включена в классификацию ВОЗ [1].

Согласно современным представлениям, касающихся основ кроветворения [2], плазмацитоидная дендритная клетка (ПДК) происходит из общего лимфоидного предшественника отдела стволовых клеток (СК) под влиянием интерлейкинов 1,3,4,7, фактора некроза опухоли- α и FLT-3 лиганда. Другой тип ДК возникает из миелоидного отдела СК из предшественника макрофагов под влиянием фактора некроза опухоли- α , GmCSF, интерлейкина 4.

ДК выполняют важную функцию в организме человека, являясь одновременно элементами врожденного и адаптивного иммунитета. Функция врожденного иммунитета обеспечивает защиту от патогенов за счет продукции цитокинов, таких как интерлейкин-12, интерферон I типа, активирование других лимфоцитов, таких как NK, NKT, $\gamma\delta$ T-клетки. Врожденный ответ инициируется через распознающий шаблонный рецептор, который идентифицирует эволюционно-стабильную антигенную детерминанту микробов, паразитов и вирусов [2]. Он также может активироваться при повреждении тканей и опухолевыми клетками.

Активированные ДК после взаимодействия с NK также принимают участие в реакциях адаптивного иммунитета в процессе презентации антигенов на T-лимфоцитах. Учитывая важную функцию ДК в реакциях врожденного и адаптивного иммунитета, высокую цитокиновую активность, их опухолевое перерождение с образованием бластов, как правило, сопровождается тяжелым клиническим течением.

В связи с редкостью ОЛПДК, описание новых случаев этого заболевания, в дополнение к имеющимся [4], представляет большой интерес, так как дает возможность расширить наши представления о вариантах клинического течения, особенностях иммунофенотипической, цитогенетической диагностики и выборе оптимального лечения.

Клинический случай. Пациент А., 65 лет, находился в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского с 11.10.2021г. по 15.10.2021г. с диагнозом: острый лейкоз из плазмацитоидных дендритных клеток

Жалобы при поступлении на выраженную слабость, головкружение, оссалгии.

Из анамнеза: при плановом обследовании в гемограмме 2017г. впервые выявлена лейкопения $2,6 \times 10^9/\text{л}$. В июне 2018 г. лечение по поводу рака предстательной железы T2N0M0 (дистальная лучевая терапия (суммарная очаговая доза 54 Гр) + гормональная терапия по схеме максимальной андрогенной блокады). В гемограмме от 03.06.2019 г.: гемоглобин 141 г/л, эритроциты $4,74 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты $185 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $2,3 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы 2%, сегментоядерные нейтрофилы 22%, эозинофилы 1%, моноциты 5%, лимфоциты 70%, СОЭ 7 мм/час.

10.06.2019 г. консультирован гематологом КДЦ МОНИКИ, установлен диагноз лейкопения, рекомендован контроль общего анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и тромбоцитов 1 раз в 1-3 месяца, при прогрессировании лейкопении менее $2,0 \times 10^9/\text{л}$ - проведение стерильной пункции для исключения миелодисплазии. При динамическом наблюдении уровень лейкоцитов периферической крови составлял $2,3-2,5 \times 10^9/\text{л}$.

Контроль гемограммы в динамике от 16.04.2021г.: гемоглобин 128 г/л, эритроциты $4,37 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты $148 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $1,9 \times 10^9/\text{л}$, абсолютное число нейтрофилов $0,2 \times 10^9/\text{л}$.

13.05.2021 г. повторно консультирован гематологом КДЦ МОНИКИ, рекомендовано проведение стерильной пункции.

Цитологическое исследование аспирата костного мозга от 03.06.2021г.: исследование пунктата костного мозга из грудины показало умеренную клеточность с метаплазией бластными клетками (71,4%). Бласты преимущественно средних генераций, в основном правильные по форме, морфологически полиморфные с нежосетчатым строением ядерного хроматина, наличием 1-2 и более разнокалиберных нуклеол. В части бластов ядра с более плотной и грубой структурой хроматина. Цитоплазма небольшой и умеренной величин с присутствием в небольшой части азурофильной зернистости, а в единичных бластах видны палочки Ауэра. Азурофильная зернистость в части бластов сливается и образует более крупные блоки в виде телец. Нормальные ростки кроветворения сужены. Эритропоэз нормобластический. Встречаются единичные макрофаги.

Установлен диагноз острого лейкоза, 08.06.2021 г. Пациент госпитализирован в отделение клинической гематологии и иммуно-терапии МОНИКИ.

Объективный статус: Общее состояние средней тяжести. ЕСОГ

3. Сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые бледноваты. Высыпаний, геморрагий, отеков нет. Температура тела на момент осмотра в пределах нормальных значений. При пальпации периферической лимфаденопатии нет. ЧДД 17 в 1 минуту. При аускультации дыхание везикулярное, с жестким оттенком, хрипов нет. ЧСС 68. АД 115/78 мм. рт. ст. PS 68. Язык влажный, чистый. Гиперплазия десен. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень +2 см от края реберной дуги, селезенка +3 см от края реберной дуги. Физиологические отправления без особенностей. Очаговой неврологической симптоматики нет.

При обследовании:

Гемограмма от 08.06.2021г.: гемоглобин 105 г/л, эритроциты $3,48 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 146×10^9 /л, лейкоциты $1,5 \times 10^9$ /л, бласты 16%, палочкоядерные нейтрофилы 1%, сегментоядерные нейтрофилы 20%, моноциты 15%, лимфоциты 48%, СОЭ 13 мм/час.

Цитологическое исследование аспирата костного мозга от 08.06.2021г.: Пунктат костного мозга из грудины небольшой клеточности с бластной метаплазией (44,8%) и лимфоцитозом (35,2%). Бласты небольших и средних генераций, правильной округлой формы, морфологически полиморфные с огрублением ядерного хроматина с едва заметными нуклеолами. Цитоплазма узкая с наличием в части из них гранул розового цвета. Эритропоэз нормобластический. Мегакарициты не обнаружены.

Цитохимическое исследование бластов костного мозга от 08.06.2021г.: миелопероксидаза положительная в 7%, гликоген диффузный положительный в 60%, диффузно-гранулярный в 33%

Иммунофенотипическое исследование бластов костного мозга от 08.06.2021г.: при иммунофенотипировании клеток костного мозга выявляется бластная популяция с гетерогенной экспрессией CD45, составляющая 65,75% от всех ядродержащих клеток с фенотипом: CD34-, TdT-, HLA-DR+, CD38-, CD10-, MPO+, CD13-, CD33+, CD117+, CD15-, CD65-, CD64-, CD14-, CD4-, CD56+, CD5-, CD7-, CD19-, cytCD22+, CD79a+, CD11c-, CD11b-. Данный иммунофенотип может соответствовать острому миелобластному лейкозу с созреванием (M2). Выявлена aberrантная экспрессия антигенов CD56, cytCD22, CD79a. Экспрессия некоторых маркеров В-клеточной линии может свидетельствовать о дополнительной поломке в гене PAX5.

В биохимическом анализе крови от 08.06.2021г. отмечено повышение уровня железа до $38,2 \text{ мкмоль/л}$ (норма $10,2\text{-}28,6 \text{ мкмоль/л}$). Коагулограмма крови, общий анализ мочи от 08.06.2021 г. без патологических отклонений. Серологические RW/ВИЧ/НВsAg, anti-HCV негативны от 08.06.2021г.

Качественное определение мутаций FLT3 ITD/TKD от

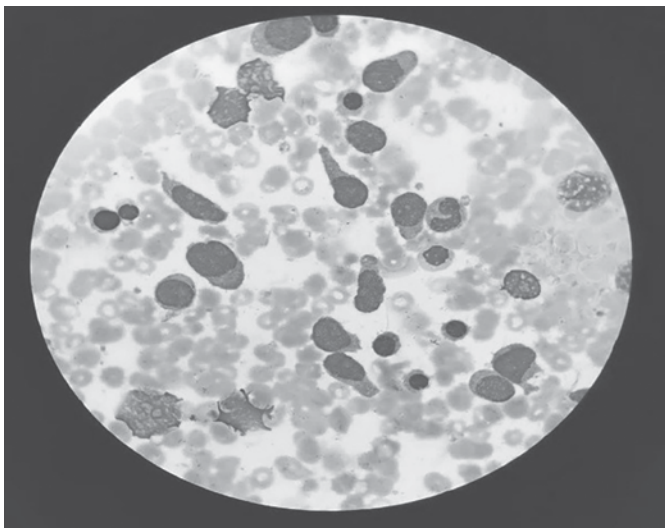


Рисунок 1. Бластные клетки преимущественно крупных размеров, с умеренным и высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, 1-2 нечеткими нуклеолами, базофильной цитоплазмой, агранулярные. Большая часть бластных клеток с большими цитоплазматическими выростами, встречаются многоядерные бластные клетки.

21.06.2021г.: мутации не обнаружены

08.06.2021г. верифицирован диагноз: острый миелобластный лейкоз (M2 по ФАБ), впервые выявленный. Диагноз сопутствующий: Рак предстательной железы T2N0M0 (дистальная лучевая терапия (суммарная очаговая доза 54Гр) + гормональная терапия по схеме максимальной андрогенной блокады). Неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз. Цереброваскулярное заболевание 2Б стадии на фоне атеросклероза магистральных артерий головы, правосторонняя пирамидная недостаточность, вестибуло-атактический синдром, синдром гидроцефалии, субкомпенсация. Хронический гастрит. Язвенная болезнь желудка, вне обострения.

С 08.06.2021г. по 14.06.2021г. проведен 1-й индукционный курс химиотерапии по схеме "7+3" (цитарабин 100 мг №7, доксорубин 80 мг). Дозы цитостатиков редуцированы в связи с коморбидностью. В гемограмме при выписке 01.07.2021г.: гемоглобин 89 г/л, эритроциты $2,96 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 444×10^9 /л, лейкоциты $0,5 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы 1%, сегментоядерные нейтрофилы 40%, моноциты 6%, лимфоциты 38%, СОЭ 26 мм/час.

13.07.2021г. пациент повторно госпитализирован в отделение клинической гематологии и иммунотерапии МОНКИ для продолжения специфической терапии.

При обследовании:

Гемограмма от 13.07.2021г.: гемоглобин 99 г/л, эритроциты $3,37 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 184×10^9 /л, лейкоциты $1,2 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы 3%, сегментоядерные нейтрофилы 42%, моноциты 13%, эозинофилы 1%, лимфоциты 41%, СОЭ 66 мм/час.

Цитологическое исследование аспирата костного мозга от 15.07.2021г.: пунктат костного мозга умеренной клеточности с бластной метаплазией (18,2%) и расширением эритроидного ростка (57,2%). Бластные клетки крупных и средних размеров, морфологически полиморфные, правильной округло-овальной формы с нежным строением ядерного хроматина, наличием 1-2 и более разнокалиберных нуклеол. Цитоплазма от небольшой и умеренной до широкой величин с присутствием в небольшой части из них азурофильной зернистости, а в единичных палочки Ауэра. Эритропоэз нормобластический, с чертами мегалобластности. Мегакарициты 7-5-6-3 и свободно лежащие группы тромбоцитов.

С 13.07.2021г. по 15.07.2021г. проведен 2-й индукционный курс химиотерапии по схеме "7+3" (цитарабин 100 мг №3, доксорубин 20 мг). Количество введений и дозы цитостатиков редуцированы в связи с нейтропенией 4 степени (в гемограмме от 16.07.2021г. абсолютное число нейтрофилов 0,02).

09.08.2021г. пациент планово госпитализирован в отделение клинической гематологии и иммунотерапии МОНКИ для проведения третьего курса химиотерапии.

Гемограмма от 10.08.2021г.: гемоглобин 126 г/л, эритроциты $4,3 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 92×10^9 /л, лейкоциты $1,9 \times 10^9$ /л, бласты 6%, метамиелоциты 0,5%, палочкоядерные нейтрофилы 2%, сегментоядерные нейтрофилы 51%, моноциты 12,5%, лимфоциты 28%, СОЭ 80 мм/час.

Цитологическое исследование аспирата костного мозга от 10.08.2021 г.: пунктат костного мозга из аспирата грудины для исследования достаточно большой клеточности с бластной метаплазией (54,6 %) и расширением эритроидного ростка (30%). Бластные клетки крупных и средних размеров, морфологически полиморфные, в основном правильной формы с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Ядра бластов нежной структурой хроматина с наличием 1-2-3 и более разнокалиберных нуклеол. Цитоплазма небольшой и умеренной величин с присутствием в некоторых бластов азурофильной зернистости, а в единичных видны палочки Ауэра. Эритропоэз нормобластический. Мегакарициты 59-43-51 и свободно лежащие группы тромбоцитов.

С 10.08.2021г. по 16.08.2021г. проведен 3-й индукционный курс химиотерапии по схеме "7+3" (цитарабин 100 мг №7, доксорубин 90 мг).

В межкурсовом промежутке пациент консультирован в НМИЦ Гематологии, где при обследовании выявлено:

Цитологическое исследование аспирата костного мозга от 06.09.2021г.: пунктат костного мозга гиперклеточный. Инфильтрация костного мозга бластными клетками 50,2%. Бластные

клетки преимущественно крупных размеров, с умеренным и высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, 1-2 нечеткими нуклеолами, базофильной цитоплазмой, агранулярные. Большая часть бластных клеток с большими цитоплазматическими выростами, встречаются многоядерные бластные клетки. Гранулоцитарный росток сужен 16,8%. Эритроидный росток расширен 31,4%. Признаки дисплазии в гранулоцитарном, эритроидном и мегакариоцитарном ростках менее 50%. Среди мегакариоцитов встречаются единичные одноядерные формы.

Иммунофенотипическое исследование бластов костного мозга от 06.09.2021г.: фенотип бластной популяции: CD45+, HLA-Drbright+, NG2+, CD38+, CD33+, CD36+, CD71+, CD10+, CD20+, CyCD79a+, CD4+, CD56+, CD123bright+. Заключение: иммунофенотип опухолевой популяции соответствует бластным плазмацитоидным дендритным клеткам с коэкспрессией NG2, iCD79a, CD20, CD10, CD33.

По результатам проведенного дообследования произведен пересмотр диагноза и верифицирован диагноз: острый лейкоз из плазмацитоидных дендритных клеток.

При плановой госпитализации в сентябре 2021г.:

Гемограмма от 16.09.2021г.: гемоглобин 128 г/л, эритроциты $4,14 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 41×10^9 /л, лейкоциты $9,15 \times 10^9$ /л, бласты 58,5%, миелоциты 2%, метамиелоциты 0,5%, палочкоядерные нейтрофилы 2,5%, сегментоядерные нейтрофилы 24%, моноциты 3%, эозинофилы 1%, лимфоциты 8,5%, СОЭ 66 мм/час. В биохимическом анализе крови от 16.09.2021г. отмечено повышение уровня лактатдегидрогеназы до 1631 ед/л (норма 110-210 ед/л), С-реактивного белка до 116,71 мг/л (0-5 мг/л). В коагулограмме от 16.09.2021г. отмечена гиперфибриногенемия до 7,84 г/л (2,8-4,7 г/л).

С 16.09.2021г. по 20.09.2021г. проведен 4-й курс химиотерапии по схеме децитабин+цитарабин (децитабин 35 мг №5, цитарабин 200 мг №3).

В гемограмме на момент выписки от 28.09.2021г.: гемоглобин 86 г/л, эритроциты $2,89 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 29×10^9 /л, лейкоциты $1,11 \times 10^9$ /л, бласты 42%, миелоциты 1%, палочкоядерные нейтрофилы 4%, сегментоядерные нейтрофилы 40%, эозинофилы 1%, лимфоциты 12%, СОЭ 75 мм/час.

При плановой госпитализации в октябре 2021г. объективно отмечалось нарастание гепатоспленомегалии (пальпаторно печень +4см, селезенка +5 см от края реберной дуги).

В гемограмме от 11.10.2021г.: гемоглобин 87 г/л, эритроциты $3,09 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 11×10^9 /л, лейкоциты $23,4 \times 10^9$ /л, бласты 88%, миелоциты 1%, сегментоядерные нейтрофилы 1%, эозинофилы 0,5%, лимфоциты 9,5%, СОЭ 57 мм/час. В биохимическом анализе крови от 11.10.2021г. отмечено повышение уровня лактатдегидрогеназы до 2355 ед/л (110-210 ед/л), С-реактивного белка до 126,55 мг/л (0-5 мг/л). В коагулограмме от 11.10.2021г. отмечена гиперфибриногенемия до 7,14 г/л (2,8-4,7 г/л).

В дополнение к проведенному обследованию выполнено стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) периферической крови №13421/2021 от 08.11.2021г.: СЦИ выполняли на клетках периферической крови в соответствии с общепринятым протоколом. Для визуализации бэндинга хромосом использовали GTG-метод дифференциального окрашивания. Анализировали 20 метафазных пластинок. Для визуализации метафазных GTG-окрашенных хромосом использовали микроскоп Nikon Eclipse Ci (Nikon Corporation, Япония) с программным обеспечением ВидеоТестКарио 3.1 (Видеотест, Россия). Результаты исследований записаны в соответствии с Международной цитогеномной номенклатурой. Резуль-

таты: 44~48, XY, -2, del(3). (q11.2), -7, der(17), -18, -21, -22, +mar, inc[cp13]/46,XY[7]. При СЦИ выявлен околодиплоидный клон клеток с множественными комплексными численными и структурными перестройками хромосом, включая моносомии по хромосомам 2,7,18,21,22, делецию длинного плеча хромосомы 3, морфологически измененную хромосому 17, а также два малых, неидентифицируемых хромосомных маркера.

С 11.10.2021г. по 15.10.2021г. проводился 5-й курс химиотерапии по схеме децитабин+цитарабин (децитабин 35 мг №4, цитарабин 100 мг №4) без гематологического и клинического улучшения. В связи со сложной эпидемиологической обстановкой пациент выписан 15.10.2021г. При выписке рекомендован прием гидроксикарбамида под контролем общего анализа крови.

Заключение. Представлено наблюдение редкого случая ОЛПДК с акцентом на клинические проявления болезни, цитоморфологическую, иммунофенотипическую, цитогенетическую диагностику. По клинической картине заболевание характеризовалось как ОЛ, развившийся из миелодиспластического синдрома, по типу односторонней цитопении в течение 44 месяцев [5].

Трудность диагностики заключалась в интерпретации данных иммунофенотипического исследования костного мозга, которое включало трактование как острый миелобластный лейкоз с коэкспрессией лимфоидных антигенов. При повторном иммунофенотипическом исследовании костного мозга с использованием дополнительных диагностических моноклональных антител, выявлен ключевой признак дендритных бластов, которым является яркая экспрессия CD123.

Согласно данным литературы [4], иммунофенотипическая картина ОЛПДК характеризуется экспрессией CD45, CD56, CD123 и другими антигенами без наличия линейных антигенов лимфоидного, миелоидного и макрофагального типов. Иммунофенотипическая диагностика в представленном случае характеризуется наличием ключевых признаков с наличием коэкспрессии В-клеточных и миелоидных маркеров. При цитогенетическом исследовании выявлен околодиплоидный клон клеток с множественными комплексными численными и структурными перестройками хромосом.

В клинической картине не были представлены симптомы кожной патологии, которые описывают при этом типе лейкоза. Болезнь характеризовалась тяжелым клиническим течением от момента диагностики ОЛ до выхода из-под наблюдения. Проводимое лечение антрациклинами+Ага-С и в дальнейшем дакогеном не оказали клинического эффекта, по-видимому, по двум причинам: 1) сниженные дозировки противоопухолевых препаратов, связанные с тяжелой коморбидностью 2) возможная резистентность плазмацитоидных дендритных бластов к применяемым противоопухолевым препаратам.

Конфликты интересов отсутствует

Источник финансирования: Исследование не имело источника финансирования

Вклад авторов

Концепция и дизайн: все авторы

Сбор и обработка данных: все авторы

Предоставление материалов исследования: все авторы

Анализ и интерпретация: все авторы

Подготовка рукописи: все авторы

Окончательное одобрение рукописи: все авторы

ЛИТЕРАТУРА

1. Facchetti F., Jones D.M., Petrella T. Blastic plasmacytoid dendritic cells neoplasm. In: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th Edition. International Agency for Research on Cancer// Lyon. – 2008. – Vol. 2. - P. 145-147
2. Kondo M., Wagers A.J., Manz M.G. et al. Biology of hematopoietic stem cells and progenitors: implications for clinical application// Annu Rev Immunol. – 2003. - Vol. 21. – P. 759
3. Beutler B.A., TLRs and innate immunity// Blood. – 2009. – Vol. 113. – P. 1399-1407.
4. Kopecki J., Benedek E., Kákucs E. et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasia – a rare type of acute leukemia // Revista Română de Medicină de Laborator. – 2014. – Vol. 22, N.1.
5. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Современная терапия больных неходжкинскими лимфомами // Вестник гематологии – 2006 – Т.2. №1- с.10-21.