

Клинический случай острого бифенотипического лейкоза у ребенка с синдромом Вильямса (Williams syndrome)

В.В. Шестакова

ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 163000, Архангельск, Троицкий просп., 51

Контакты: Виолетта Витальевна Шестакова vitaminka_85@list.ru

В последние десятилетия достигнуты впечатляющие результаты в лечении острых лейкозов у детей. Однако существуют отдельные редкие формы этих опухолей, в отношении которых тактика ведения к настоящему времени неясна. К таким заболеваниям относится острый бифенотипический лейкоз (ОБЛ), который у детей встречается крайне редко и потому представляет сложности для клиницистов в определении лечебной программы. ОБЛ диагностируют при обнаружении на бластных клетках одновременной экспрессии антигенов различных гемопоэтических линий. Прогноз у детей неизвестен, а у взрослых — неблагоприятный. Оптимальный лечебный подход также неизвестен, но должен включать высокодозную химиотерапию и аллогенную трансплантацию стволовых клеток. В настоящее время эта редкая форма лейкоза интенсивно изучается с помощью молекулярных, иммунологических и цитогенетических методов. В работе представлен разбор клинического случая ОБЛ у ребенка с синдромом Вильямса.

Ключевые слова: острый бифенотипический лейкоз, дети, синдром Вильямса, клинический случай, иммунофенотипирование, прогноз, неопределенная тактика лечения

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-89-92

Clinical case of biphenotypic acute leukaemia a child with Williams syndrome

V. V. Shestakova

Northern State Medical University, Ministry of Health of Russia; 51 Troitsky Prosp., Arkhangelsk, 163000, Russia

In recent decades impressive results were achieved in the treatment of children's acute leukemia. Anyway, there are some rare forms of such tumors, for which till the present time the tactic is unknown. To such diseases are referred acute biphenotypic leukemia (ABL), which is very rare at children, so it is difficult for clinicians to determine the treatment program. ABL is diagnosed, when the simultaneous expression of antigens of different hemopoietic is revealed on blast cells. The forecast for children is unknown and the adults' forecast is unfavorable. The optimal treatment approach is also unknown, but should comprise the high-dose chemotherapy, as well as the allogeneic stem cell transplantation. Nowadays this rare form of leukemia is being intensively studied by molecular, immunologic and cytogenetic methods. The work presents the analysis of a clinical case of ABL at a child with Williams syndrome.

Key words: biphenotypic acute leukaemia, children, Williams syndrome, clinical case, immunophenotyping, prediction, undefined tactics of treatment

Введение

Успехи, достигнутые в детской онкогематологии в последнее время, позволили кардинально изменить исходы основных видов острых лейкозов (лимфобластного и миелобластного), еще совсем недавно считавшихся абсолютно фатальными заболеваниями [1]. Такие результаты стали возможны благодаря внедрению морфоцитохимических, иммунологических, цитогенетических, молекулярно-биологических методов исследования, а также совершенствованию стратегии и тактики лечения острых лейкозов [2]. Тем не менее существуют редкие формы острых лейкозов, которые не охвачены многоцентровыми исследованиями, и поэтому достоверные исследования об успешности их лечения отсутствуют.

К ним относится и выделенный в особую группу острый бифенотипический лейкоз (ОБЛ) с неизвестным прогнозом у детей. ОБЛ диагностируют при обнаружении на бластных клетках одновременной экспрессии антигенов различных гемопоэтических линий. В этом случае бласты коэкспрессируют миелоидные, Т- или В-линейно-специфические антигены или В- и Т-линейные антигены. Редко бласты больного коэкспрессируют маркеры всех 3 линий: миелоидные, В- и Т-линейные антигены. Коэкспрессию маркеров разных линий ряд исследователей объясняют тем, что лейкомогенез — это не абсолютный блок клеточной дифференцировки, а объединение беспорядка созревания и пролиферации, дающее возможность экспрессии антигенов, которые в норме отсутствуют. Лейкемия

может рассматриваться как истинно бифенотипическая, если коэкспрессируется более одного из следующих линейно-специфических маркеров: CD3, CD79a, миелопероксидаза [2–4].

В 1995 г. Европейской группой по иммунологической классификации лейкозов (European Group for the Immunological characterization of Leukemias, EGIL) [5] предложена система счета в баллах (таблица).

Система подсчета для определения ОБЛ, предложенная EGIL

Баллы	В-лимфоидные лейкозы	Т-лимфоидные лейкозы	Миелоидные лейкозы
2	cyt CD79a cyt IgM cyt CD22	CD3(m/cyt) Anti-TCR	MPO
1	CD19 CD20 CD10	CD2 CD5 CD8 CD10	CD117 CD13 CD33 CD65
0,5	TdT CD24	TdT CD7 CD1a	CD14 CD15 CD64

На основании данной системы диагноз ОБЛ правомочен, если сумма баллов составляет более 2 как для миелоидной, так и для лимфоидной линий.

Актуальность темы обусловлена еще и отсутствием стандартных рекомендаций для лечения этой группы лейкозиев, что обусловлено крайне низкой частотой (менее 4 % всех случаев острого лейкоза). По мнению отдельных авторов, оптимальный лечебный подход может включать агрессивную химиотерапию и трансплантацию стволовых клеток [3], однако это не подтверждается данными серьезных исследований.

На результаты лечения больного с онкологическим заболеванием, разумеется, оказывает значимое влияние сочетание его с различными синдромами [6]. Редкость представленного нами клинического случая обусловлена еще и наличием у пациента генетического заболевания — синдрома Вильямса.

Впервые этот синдром был описан в 1961 г. J. C. P. Williams et al. [7]. Популяционная частота этого синдрома составляет 1:7500–10000 новорожденных, соотношение мальчиков и девочек приблизительно 1:1. Причина этого заболевания заключается в микроделеции длинного плеча хромосомы 7. Фенотипически синдром Вильямса характеризуется малым ростом, низкой массой тела при рождении, характерным дисморфизмом лица («лицо эльфа»), отставанием в психомоторном развитии и наличием врожденного порока сердца (чаще надклапанного стеноза аорты или стеноза ветвей легочной артерии). Кроме этого, у таких детей присутствуют: гиперкальциемия, способная вызывать припадки и ригидность мышц, снижение эластичности кровеносных сосудов, артериальная гипертензия [8].

Описание клинического случая

Пациент Б., 15 лет, 07.11.2014 поступил в Архангельскую детскую клиническую больницу им. П. Г. Выжлецова в тяжелом состоянии с жалобами на слабость, подъем температуры до субфебрильных цифр, снижение аппетита, сухой кашель, рвоту. Из анамнеза было выявлено, что подросток заболел в октябре 2014 г., после обращения в поликлинику по месту жительства лечился амбулаторно, получал антибактериальную и симптоматическую терапию. На фоне лечения в течение недели отмечалось ухудшение состояния пациента. Ребенок направлен на консультацию инфекциониста, в анализе крови: эритроциты — $2,49 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 66 г/л, тромбоциты — $47 \times 10^9/л$, лейкоциты — $18,5 \times 10^9/л$, бласты — 76 %, скорость оседания эритроцитов — 68 мм/ч.

С рождения состоял на диспансерном учете у невролога по поводу синдрома Вильямса (диагноз установлен на основании фенотипических признаков в раннем детстве). Первый ребенок в семье. Находился на домашнем обучении. Обслуживал себя самостоятельно. Обучен писать, читать.

Ориентировался в месте, времени, пространстве, личности. На вопросы отвечал односложно. Развитие примерно соответствовало ребенку дошкольного возраста. Профилактические прививки по календарю. Наследственность по онкологическим заболеваниям неотягощена.

При осмотре в приемном отделении — состояние тяжелое. Контактен, в меру негативен. Аппетит снижен, пьет охотно. Вялый, сонливый. Совершает маятниковобразные движения телом. Характерные черты лица: широкий лоб, разлет бровей по средней линии, опущенные вниз полные щеки, большой рот с полными губами, плоское переносье, своеобразная форма носа с плоским тупым концом, маленький, несколько заостренный подбородок. Гипертеническое телосложение. Кожный покров бледно-розовый, с геморрагиями на предплечьях и локтевых сгибах в местах венопункций, в других местах — без особенностей, отмечается сухость губ. Слизистые оболочки чистые, розовые. Язык воспален, обложен белым налетом. Тургор тканей достаточный. Подкожная жировая клетчатка развита удовлетворительно. Лимфатические узлы не увеличены. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы легких. Частота дыхания — 20/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений — 119/мин. Артериальное давление — 153/76 мм рт. ст. Живот округлой формы, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень +1,0 см от края реберной дуги, край гладкий, умеренно эластичный. Селезенка увеличена +5–6 см от края реберной дуги по среднеключичной линии. Половые органы развиты по мужскому типу. Мочеиспускание свободное, не нарушено. Стул коричневый, без примесей, кашицеобразный.

При поступлении в отделение онкологии произведена пункция костного мозга (КМ) из передневерхних остей

подвздошных костей с обеих сторон. В миелограмме: пунктат умеренно богат миелокариоцитами, состав его мономорфный, имеется тотальная (95,2 %) инфильтрация КМ бластными клетками, которые по морфологии могут быть отнесены к лейкозным лимфобластам типа L1.

Нормальные ростки резко сужены, практически отсутствуют. При цитохимическом исследовании бластных клеток КМ реакция на миелопероксидазу отрицательная, липиды выявлены в 7 % бластов. PAS-реакция положительная, материал содержится в 37 % бластов в виде 1–2 гранул. Неспецифическая эстераза в бластах неактивна.

Таким образом, картина КМ соответствует диагнозу «острый лейкоз». По морфохимическим особенностям бластные клетки могут быть отнесены к лейкозным лимфобластам, однако наличие липидов в 7 % бластов не позволяет исключить их миелоидное происхождение.

При исследовании ликвора: прозрачный, бесцветный, белок 0,33 г/л, цитоз 4×10^6 /л.

Выполнено иммунологическое исследование КМ в Российской детской клинической больнице (Москва) методом прямой мембранной 6-цветной иммунофлуоресценции (проточной цитофлуориметрии). Бластные клетки имеют иммунофенотип CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD38, CD45, HLA-DR, CD79a, MPO, TdT, что соответствует ОБЛ (B + миело). Молекулярными методами исследования выявлена транслокация t(9;11), а также клон с делецией 9p.

При цитогенетическом исследовании кариотип 46,XY, del(9p21).

Таким образом, пациенту был установлен диагноз: ОБЛ (B + миело). Синдром Вильямса.

Учитывая редкость патологии и сочетание ее с генетическим заболеванием, ребенок был заочно проконсультирован в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, рекомендовано начать терапию по протоколу ALL-MB-2008.

С 13.11.2014 начата индукция ремиссии по протоколу ALL-MB-2008, промежуточная группа риска, ветвь PEG-DNR+. На фоне проводимой терапии улучшение самочувствия пациента. В общем анализе крови на 8-й день терапии: лейкоциты – $0,1 \times 10^9$ /л, бласты – 0 %, эритроциты – $2,9 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 86 г/л, тромбоциты – 33×10^9 /л. Миелограмма на 15-й день: бластные клетки – 0,5 %. Проявление дизэритропоэза, угнетение всех ростков гемопоэза.

С 04.12.2014 боли в животе, нарастающий синдром лизиса печеночных клеток. С 08.12.2014 явления панцитопении, профузное кишечное кровотечение, кожный геморрагический синдром. В биохимическом анализе крови резкое увеличение трансаминаз, грубые расстройства в коагулограмме (фибриноген – 0 г/л, активированное частичное тромбопластиновое время – 58 с), получал заместительную терапию в условиях отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии. Однако,

несмотря на это, отмечалось прогрессирующее ухудшение состояния, приведшее к смерти больного.

Уровень кальция у пациента за время госпитализации держался в пределах нормы, при обследовании сердечно-сосудистой системы гемодинамически значимых нарушений также выявлено не было.

Патологоанатомическое исследование не проводилось ввиду отказа родителей пациента.

Обсуждение

В работе представлен клинический случай ОБЛ у ребенка 15 лет с синдромом Вильямса. В результате проведения цитохимического исследования КМ выявлено, что хотя бластные клетки могли быть отнесены к лейкозным лимфобластам, однако исключить их миелоидное происхождение не представлялось возможным. Окончательный диагноз ОБЛ был установлен благодаря иммунофенотипированию, которое позволило точно провести верификацию. В результате цитогенетического исследования выявлена транслокация t(9;11), а также клон с делецией 9p; кариотип 46,XY, del(9p21), что бесспорно является фактором неблагоприятного прогноза [9].

Ранний ответ на терапию по протоколу ALL-MB-2008 (на 15-е сутки в КМ бласты составили 0,5 %) подтвердил эффективность выбранной тактики ведения на этапе индукции. Однако развившиеся на 4-й неделе на фоне терапии осложнения носили прогрессирующий характер, а присоединившийся геморрагический синдром с профузным кишечным кровотечением привел к фатальному исходу, несмотря на проводившуюся в полном объеме массивную суппортивную терапию.

Как уже говорилось ранее, причиной синдрома Вильямса является микроделеция на хромосоме 7. У таких пациентов присутствуют врожденные пороки сердца и магистральных сосудов, причиной которых является мутация в гене эластина, расположенного на 7-й хромосоме (7q11.2), что приводит к нарушению эластических свойств стенок сосудов [10]. Не исключено, что именно это явилось одной из причин внезапно возникшего профузного кишечного кровотечения, явившегося причиной летального исхода.

Выводы

1. Дети с ОБЛ в сочетании с генетическими заболеваниями должны относиться к группам высокого риска, так как прогноз заболевания неясен и хуже, чем при лимфобластных и миелобластных формах заболевания.

2. Относительно делеции короткого плеча 9-й хромосомы (которая имела место у представленного пациента) долгое время ведется научная дискуссия. В большинстве исследовательских клинических групп их считают признаками неблагоприятного прогноза.

3. Без сомнения, все дети с подобной патологией должны регистрироваться с последующим подробным анализом клинического случая.

4. В данном случае неоспорима ценность иммунологического и цитогенетического методов исследова-

ния, так как пациенты с лейкозами неоднозначной линейности требуют очень тщательного анализа.

5. Целесообразно проведение исследования, направленного на изучение влияния генетических болезней и синдромов на течение онкологических заболеваний.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Турабов И.А., Задорин А.Н., Кудрявцев В.А. и др. Результаты лечения детей с гемобластозами в Архангельской области. *Экология человека* 2005;1:26–9. [Turabov I.A., Zadorin A.N., Kudryavtsev V.A. et al. Results of hemoblastosis treatment in children of the Arkhangelsk region. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology* 2005;1:26–9. (In Russ.)].
2. Коленкова Г.В. Маркеры острого лейкоза в диагностике и прогнозе заболевания у детей. *Гематология и трансфузиология* 2002;2:28–35. [Kolenkova G.V. Markers of acute leukemia in the diagnosis and prognosis of the disease in children. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiologia* 2002;2:28–35. (In Russ.)].
3. Серебрякова И.Н., Купрышина Н.А., Матвеева И.И. Острые лейкозы неоднозначной линейности у детей. *Детская онкология* 2008;1:65–71. [Serebryakova I.N., Kupryshina N.A., Matveeva I.I. Acute leukemia of ambiguous lineage in children. *Detskaya onkologiya = Pediatric Oncology* 2008;1:65–71. (In Russ.)].
4. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. М.: Медицина, 2001. С. 134–135. [Volkova M.A. Clinical hematology. M.: Medicine, 2001. Pp. 134–135. (In Russ.)].
5. Azma R.Z., Hamidah N.H., Leong C.-F. et al. Biphenotypic acute leukemia: a report of two cases. *Med & Health* 2006;1(1):53–60.
6. Качанов Д.Ю., Абдуллаев Р.Т., Шаманская Т.В. и др. Генетические синдромы у детей со злокачественными новообразованиями. *Онкогематология* 2010;3:29–35. [Kachanov D.Yu., Abdullaev R.T., Shamanskaya T.V. et al. Cancer predisposition syndromes in children. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2010;3:29–35. (In Russ.)].
7. Никитина Е.А., Медведева А.В., Захарова Г.А. и др. Синдром Уильямса как модель изучения пути гены-мозг-когнитивные функции: генетика и эпигенетика. *ACTA NATURAE* 2014;1:9–23. [Nikitina E.A., Medvedeva A.V., Zakharova G.A. et al. Williams syndrome as a model for studying the way genes brain-cognition: genetics and epigenetics. *ACTA NATURAE* 2014;1:9–23. (In Russ.)].
8. Файзуллина Р.А., Шошина Н.К., Галимова Р.М., Мороз Т.Б. Синдром Уильямса (синдром идиопатической гиперкальциемии). *Казанский медицинский журнал* 2012;2:337–9. [Fayzullina R.A., Shoshina N.K., Galimova R.M., Moroz T.B. Williams syndrome (Syndrome of idiopathic hypercalcemia). *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal* 2012;2:337–9. (In Russ.)].
9. Андреева С.В., Дроздова В.Д., Поночевная Е.В., Кавардакова Н.В. Перестройки хромосомы 9 при различных гематологических неоплазиях. *Цитология и генетика* 2008;5:72–9. [Andreyeva S.V., Drozdova V.D., Ponochevnaya E.V., Kavardakova N.V. Rearrangements of chromosoma 9 in different hematological neoplasia. *Tsitologiya i genetika = Cytology and Genetics* 2008;5:72–9. (In Russ.)].
10. Минайчева Л.И., Назаренко Л.П., Лебедев И.Н., Кашеварова А.А. Применение молекулярно-цитогенетических методов в клинической практике. *Вопросы диагностики в педиатрии* 2009;2:32–4. [Minaycheva L.I., Nazarenko L.P., Lebedev I.N., Kashevarova A.A. Application of the molecular and cytogenetic methods in the clinical practice. *Voprosy diagnostiki v pediatrii = Pediatric Diagnostics* 2009;2:32–4. (In Russ.)].