

## Положительный эффект лечения гливеком гиперэозинофильного синдрома, обнаруженного у больного с Т-клеточной лимфобластной лимфомой: клинический случай хронического эозинофильного лейкоза с наличием гена *FIP1L1-PDGFR* и обзор литературы

Ю. Е. Виноградова, О. В. Марголин, В. В. Тихонова, А. Г. Туркина

### РЕФЕРАТ

#### Positive effect of treatment by glivec of the hypereosinophilia syndrome discovered at the patient with T-cell lymphoblastic lymphoma

Y. E. Vinogradova, O. V. Margolin, V. V. Tichonova, A. G. Turkina

#### SUMMARY

A combination of two rare diseases: T-cell lymphoblastic lymphoma (T-LBL) and chronic eosinophilic leukemia (CEL) with chromosomal anomaly is presented in this article. A patient is a man 33 years old. Areas of defeat involve all the lymphatic nodes, the liver, the spleen, the anterior mediastinum, the pleura and the lungs. Immunophenotype of atypical lymphocytes: CD10+, CD1a+, CD7+, CD2+, CD43+, CD3-, CD5+, CD4+, CD8+, C38+. Ki-67 — 77 %. Eosinophilia reveals in the blood and the bone marrow. The diagnosis CEL is verified by means of molecular genetic research (the chimeric gene *FIP1L1-PDGFR*). Complete remission is received for T-LBL by means of polychemotherapy within 2.5 years and for CEL by means of glivec (Imatinib). Literary data on the new differentiation of long existing hypereosinophilia: the hypereosinophilic syndrom and the chronic eosinophilic leukemia (the new WHO classification).

#### Keywords:

T-cell lymphoblastic lymphoma, chronic eosinophilic leukemia, glivec, gene *FIP1L1-PDGFR*.

Research Hematology Center of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: [jvinogr@blood.ru](mailto:jvinogr@blood.ru)

Принято в печать: 21 ноября 2009 г.

В статье представлен случай сочетания двух редких болезней: Т-клеточная лимфобластная лимфома (Т-ЛБЛ) и хронический эозинофильный лейкоз (ХЭЛ) с хромосомной аномалией. Больной — мужчина, 33 года. Области поражения включали все группы лимфатических узлов, печень, селезенку, переднее средостение, плевру, легкие. Иммунофенотип лимфобластов: CD10+, CD1a+, CD7+, CD2+, CD43+, CD3-, CD5+, CD4+, CD8+, C38+. Ki-67 — 77 %. Выявлена эозинофилия в крови и костном мозге. Диагноз ХЭЛ подтвержден с помощью молекулярно-генетического исследования — выявлен химерный ген *FIP1L1-PDGFR*. Полная ремиссия получена при Т-ЛБЛ с помощью полихимиотерапии в течение 2,5 года, а при ХЭЛ — с помощью гливека. Приведены литературные сведения о новом разграничении длительно существующей гиперэозинофилии на гиперэозинофильный синдром и хронический эозинофильный лейкоз (новая классификация ВОЗ).

#### Ключевые слова

Т-клеточная лимфобластная лимфома, хронический эозинофильный лейкоз, гливек, ген *FIP1L1-PDGFR*.

### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы синдром длительно существующей гиперэозинофилии подразделяют на идиопатический гиперэозинофильный синдром (ИГЭС) и хронический эозинофильный лейкоз (ХЭЛ). Оба этих заболевания являются редкими клиническими нозологиями. Интерес к этим процессам связан с пересмотром классификации ИГЭС на основании появления новых молекулярно-генетических данных.<sup>1</sup>

Обнаруженные молекулярно-генетические особенности опухолевой гиперэозинофилии позволили разграничить три новых формы миелопролиферации, которые вошли в новую классификацию ВОЗ (2008) в составе группы «миелоидные опухоли, ассоциированные с эозинофилией и аномалиями *PDGFRA*, *PDGFRB* или *FGFR1*»: 1) миелоидная опухоль, ассоциированная с реаранжировкой *PDGFRA*;

- 2) миелоидная опухоль, ассоциированная с реаранжировкой *PDGFRB*;
- 3) миелоидная опухоль, ассоциированная с реаранжировкой *FGFR1* (8p11 миелопролиферативный синдром).<sup>2</sup>

В течение последнего десятилетия было установлено, что различные варианты ИГЭС обычно связаны с пролиферацией реактивных клонов Т-лимфоцитов и продукцией цитокинов, стимулирующих эозинофилопоз, чаще всего интерлейкина-5 (ИЛ-5).<sup>3</sup> Продукция стимулирующих эозинофилопоз цитокинов наблюдается при Т-клеточных опухолях. У таких пациентов нередко наблюдается особый иммунофенотип: CD3-, CD4+ или CD3+, CD4-, CD8-.<sup>4</sup> Выраженная эозинофильная инфильтрация обнаружена в ряде случаев Ki-1+/CD30+ анаплазированной крупноклеточной лимфомы.<sup>5</sup> Частоту длительной и высокой гиперэозинофилии при

Т-клеточных опухолях связывают с гиперпродукцией ряда цитокинов опухолевыми Т-клетками и относят к процессам реактивного характера.<sup>3</sup> Для лечения ИГЭС, связанного с дисрегуляцией выработки интерлейкинов, был создан специальный продукт — рекомбинантное антитело анти-ИЛ-5.

Известно, что в ряде случаев гиперэозинофилия сопровождает другие гемопоэтические опухоли, поэтому при миелоидных опухолях в начальных стадиях бывает достаточно трудно разграничить реакцию от опухолевого процесса.<sup>6-8</sup>

При обнаружении случаев с длительной высокой эозинофилией считается обязательным провести подсчет миелограммы и цитогенетические исследования даже при отсутствии симптомов заболевания крови. Это необходимо для верификации диагноза ИГЭС и последующего определения его варианта.<sup>9</sup>

ИГЭС является мультисистемным процессом с высокой смертностью. Характеризуется эозинофильными инфильтратами во многих органах, гиперэозинофилией крови ( $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$ ) в течение 6 и более последовательных месяцев. Развивающееся при длительной гиперэозинофилии поражение сердца (фибропластический эндокардит) в отсутствие лечения приводит к фатальному исходу.<sup>10</sup>

Синонимы, употреблявшиеся ранее в литературе для обозначения ИГЭС, следующие: фибропластический эозинофильный эндокардит Леффлера, эозинофильный лейкоз, диссеминированная эозинофильная коллагенопатия, системный эозинофильный васкулит с пристеночным эндокардитом. Названия в определенной степени отражают варианты клинической картины и преобладание отдельных симптомов.

В крови при ИГЭС кроме высокой эозинофилии наблюдается гипогрануляция и вакуолизация эозинофилов, анемия, тромбоцитопения, гипергаммаглобулинемия, увеличение циркулирующих иммунных комплексов и IgE в сыворотке крови. Все эти изменения прямо связаны с длительным пребыванием избытка эозинофилов в крови и тканях и их взаимодействием с тучными клетками. Продукты, попадающие в окружающее пространство при дегрануляции эозинофилов, приводят к неспецифическому воспалению, стимуляции и выраженному ответу фибробластов, фиброзированию в области реакции, вызывая поражение органов и тканей.

Морфологически при ИГЭС выявляются эозинофильные инфильтраты в эндо- и миокарде, кардиомиопатия, пристеночные тромбы, эмболия мелких и крупных сосудов, митральная или трикуспидальная недостаточность, эозинофильные инфильтраты в легких, плевральный выпот, очаговые поражения мозга. Распространенность ИГЭС неизвестна. Считается, что наиболее часто встречается у молодых мужчин (на 4—9 мужчин приходится 1 женщина), но может наблюдаться и в любой возрастной группе.<sup>11</sup> Выживаемость (10-летняя) составляет менее 50 %.<sup>12</sup>

Выделенные из ИГЭС болезни, связанные с клоновой пролиферацией эозинофилов, в частности ХЭЛ, определяются по наличию транслокаций генов, которые считаются патогенетическими для этих видов миелолипролиферации.<sup>2</sup> К ним относятся делеция  $\text{del}(4)(q12)$  или транслокация  $t(2;4)(p24;q12)$ , приводящая к появлению химерного гена *FIP1L1-PDGFR* (вариант F/P+). Другие два варианта клоновой эозинофилии сопровождаются транслокацией  $t(5;12)(q33;p13)$  с образованием химерного гена *ETV6-PDGFRB* и транслокацией  $t(8;9)(p12;q33)$  с образованием гена *CEP110/FGFR1*.

Наиболее часто описывают случаи ХЭЛ с химерным геном *FIP1L1-PDGFR*.<sup>13</sup> Этот вариант оказался неоднородным по выраженности клинических проявлений. Наблюдается как бессимптомное течение, так и вовлечение

в процесс отдельных или многих органов в различных сочетаниях.

Частота делеции 4q12 или транслокации с образованием гена *FIP1L1-PDGFR* среди ИГЭС, по различным сообщениям, значительно колеблется — от 14 до 50 %, что связано с редкой встречаемостью патологии и различными критериями при отборе пациентов. Среди пациентов с клоновой эозинофилией, определяемой по делеции 4q12, более 90 % мужчин.<sup>14,15</sup>

Ранее лечение ИГЭС не было патогенетическим и было направлено на уменьшение последствий эозинофильной пролиферации и инфильтрации тканей, несмотря на отсутствие доказанной причины заболевания. Начало лечения связано с появлением клинических симптомов и нарушением функции поражаемых при гиперэозинофилии органов. Ранее стандартной терапией считался преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут до клинического улучшения и нормализации гематологических показателей с постепенным снижением дозы до минимума. При недостаточном эффекте применялась гидроксимочевина в дозе 0,5—1 г/сут под контролем содержания лейкоцитов до уровня менее  $10 \times 10^9/\text{л}$ . В редких случаях применяется плазмаферез и интерферон- $\alpha$ , при тромбоэмболиях — антиагреганты, иногда хирургическое лечение при поражении клапанов сердца.

В настоящее время лечение ИГЭС назначается в соответствии с выраженностью симптомов, желательнее после уточнения цитогенетического варианта заболевания.

Первое сообщение о хромосомной транслокации  $t(4;12)(q12;q11)$  с участием гена фактора роста тромбоцитов (*PDGFR*) и возможности использования для лечения вызванного этой транслокацией заболевания гливек появилось в 2002 г.<sup>16</sup> Транслокация была обнаружена при нетипичном варианте хронического миелолейкоза. Далее была определена транслокация *FIP1L1-PDGFR* при ИГЭС и желудочно-кишечных стромальных опухолях.<sup>17</sup>

В связи с выявленным эффектом применения гливек при нозологической форме ХЭЛ, обусловленной соматической мутацией F/P, гливек (иматиниб) бесспорно стал первой линией ее терапии. Для других вариантов ИГЭС, не относящихся к ХЭЛ, первой линией терапии остается применение кортикостероидов, затем возможно применение гидреа, интерферона- $\alpha$ . Появились первые данные о положительном влиянии при ИГЭС препарата меполизумаб — антитела, направленного против ИЛ-5 (анти-ИЛ-5).<sup>12,18</sup>

В данном сообщении представлен случай гиперэозинофильного синдрома, который в современной классификации рассматривается как ХЭЛ с наличием *PDGFR*. Заболевание выявлено у пациента с Т-клеточной лимфобластной лимфомой и длительной гиперэозинофилией, которая до молекулярно-генетического исследования рассматривалась как реакция на Т-клеточную опухоль или ИГЭС.

### Клинический случай

Пациент Г., 33 года. Болен в течение 3,5 года. Диагноз установлен через 6 мес. после появления первых признаков заболевания при исследовании в клинике ГНЦ РАМН: **Т-клеточная лимфобластная лимфома с вовлечением всех групп периферических лимфатических узлов — медиастинальных, абдоминальных, забрюшинных, средней трети плеча слева, селезенки, поражением обоих легких. Геморрагический васкулит.**

Диагноз подтвержден клиническими и морфологическими исследованиями.

**Клинические данные:** увеличение периферических узлов в течение 6 мес. В период поступления: сердцебиение, лихорадка, затруднение при глотании. В периферической крови: лейкоциты  $12 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилы: палочкоядерные 1 %, сегментоядерные 50 %, эозинофилы 34 %; моноциты 6 %, лимфоциты 6 %,



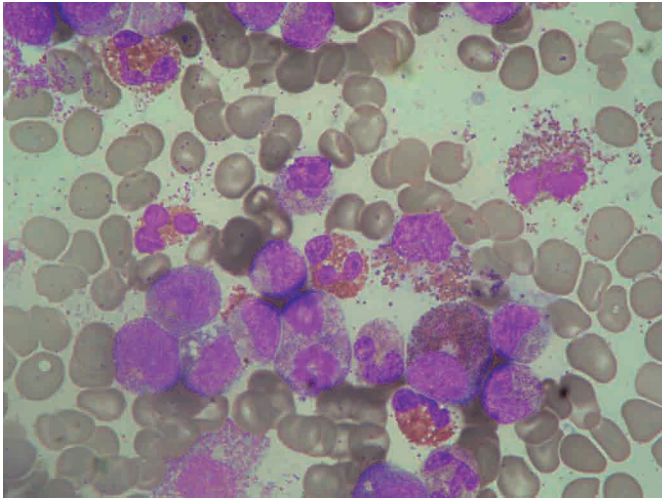


Рис. 1. Больной Г. Костный мозг. × 100

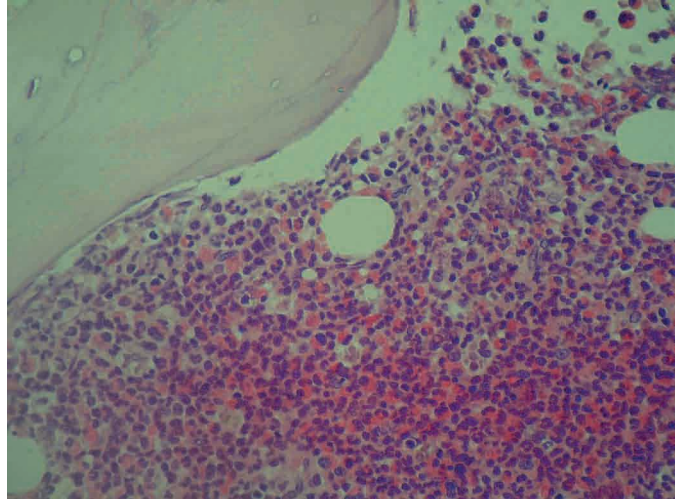


Рис. 3. Больной Г. Трепанобиопсия. × 40

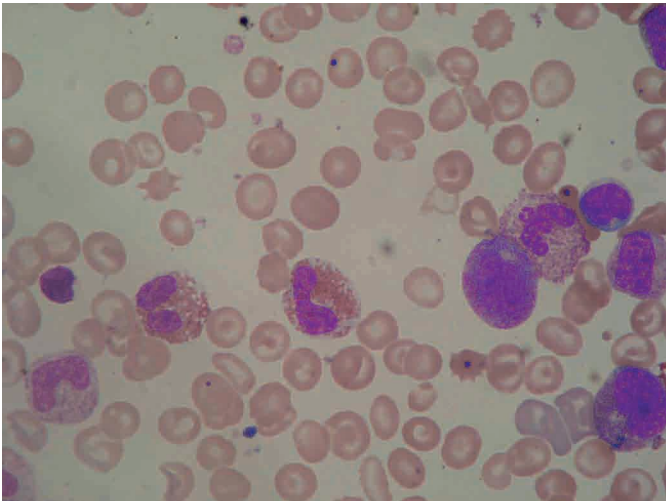


Рис. 2. Больной Г. Периферическая кровь. × 100

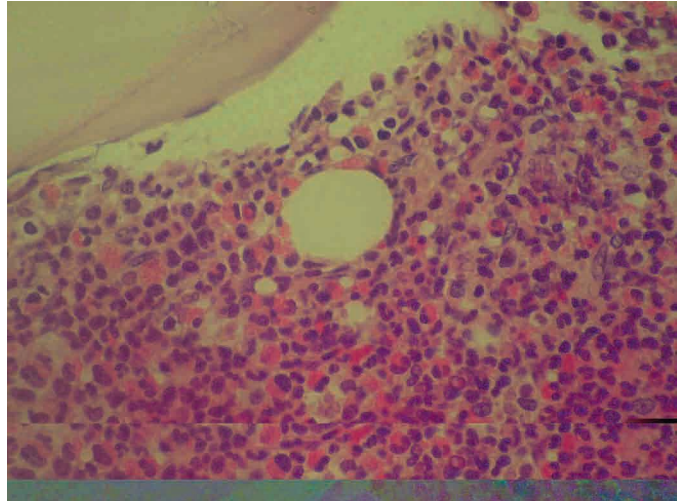


Рис. 4. Больной Г. Трепанобиопсия. × 60

эритроциты  $2,34 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 68 г/л, тромбоциты  $119 \times 10^9/л$ , СОЭ 71 мм/ч.

При компьютерной томографии выявлено увеличение периферических лимфатических узлов с образованием конгломератов (до  $90 \times 60$  мм). Специфическое поражение легочной ткани на фоне гиповентиляции. Жидкость в полости перикарда. УЗИ: печень выступает из-под реберной дуги на 6–7 см, размер левой доли  $110 \times 75$  мм, правой доли —  $167 \times 106$  мм (норма  $150 \times 100$ ), структура с незначительными диффузными изменениями. Селезенка расположена типично, размер  $220 \times 82$  мм (норма  $110 \times 45$  мм), с незначительными диффузными изменениями. Конгломераты лимфатических узлов в передневерхнем средостении и увеличенные лимфатические узлы в области ворот печени —  $18 \times 13$  мм, в проекции малого сальника —  $15 \times 8$  мм, забрюшинные —  $26 \times 17$  мм, подвздошные справа —  $61 \times 37$  мм, подвздошные слева —  $36 \times 29$  мм, в воротах селезенки —  $17 \times 10$  мм.

При гистологическом исследовании биоптата лимфоузла рисунок строения полностью стерт. Ткань узла замещена крупными узловатыми разрастаниями средних и крупных лимфоидных клеток. Очень много митозов. Разрастания разделены фиброзными прослойками. Капсула и стенки артерий склерозированы. Иммунофенотип



Рис. 5. Пациент Г. Динамика содержания лейкоцитов и эозинофилов за время лечения (2,5 года)

клеток лимфоузла: TdT–, CD34–, CD10+, CD1a+, CD7+, CD2+, CD43+, CD3–, CD5+, CD4+, CD8+, C38+. Ki-67 — 77 %.

В костном мозге не выявлено гистологических и цитологических данных, свидетельствующих о поражении.

**Проводилось лечение по программе GMALL.** Предфаза: циклофосфан, преднизолон. Далее винкристин, даунорубин, преднизолон, L-аспарагиназа в I фазе индукции. Циклофосфан, цитозин-арабинозид, 6-меркаптопурин во II фазе ин-

дукции. Метотрексат, цитозин-арабинозид, дексаметазон интратекально 8 раз в период I–II фазы индукции. Лучевая терапия (СОД 24 Гр) на область средостения во II фазе индукции ремиссии.

Ранняя консолидация проводилась с высокими дозами цитозин-арабинозида, митоксантроном, высокими дозами метотрексата, L-аспарагиназой и 6-меркаптопурином. Далее проводилась реиндукция ремиссии, поздняя консолидация и поддерживающая терапия до 2,5 года после верификации ремиссии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным контрольного обследования после II фазы реиндукции у больного сохранялась спленомегалия (164 × 58 мм). В связи с подозрением на специфическое поражение селезенки была сделана спленэктомия. Удалена селезенка массой 750 г. Данных за опухолевый процесс при морфологических исследованиях селезенки не выявлено. Рисунок строения селезенки сохранен, выявляются немногочисленные рассеянные скопления лимфоидных клеток средних размеров. Иммунофенотип клеток селезенки без выраженной аберрантности. Т-клеточная клональность не определяется.

Далее при повторных морфологических исследованиях костного мозга признаков лимфоидной пролиферации ни разу за время наблюдения не выявлялось. Отмечалась постоянная эозинофилия, в разной степени выраженная, при отсутствии признаков опухолевого роста Т-клеточной лимфоцитарной лимфомы. Наличие эозинофилии в период продолжения курса лечения вызывало сомнение в полноценности полученной клинико-гематологической ремиссии. Гиперэозинофилия периферической крови расценивалась как реактивная на Т-клеточную лимфому. На 19-м месяце лечения выявлен лейкоцитоз до  $50 \times 10^9$  за счет эозинофилов и нейтрофильных гранулоцитов. В повторных анализах крови лейкоцитоз увеличился до 133 тысяч. В формуле крови: нейтрофильные миелоциты 17 %, метамиелоциты 9 %, палочкоядерные 20 %, сегментоядерные 37 %, базофилы 1 %, эозинофилы сегментоядерные 12 %, лимфоциты 2 %, моноциты 2 %.

В миелограмме: эозинофильные миелоциты 9 %, метамиелоциты 4,4 %, палочкоядерные 1,2 %, сегментоядерные 29,6 % (всего 44,4 %), лимфоциты 2 % (рис. 1 и 2).

В трепанобиоптате картина выраженной эозинофильной инфильтрации костного мозга. (рис. 3 и 4). При цитогенетическом исследовании t(9;22) не выявлено.

При молекулярно-генетическом исследовании клеток периферической крови выявлена экспрессия гена *FIP1L1-PDGFR*. **Установлен второй диагноз — хронический эозинофильный лейкоз.** В связи с полученными данными пациенту проводилась терапия гливеком 100 мг ежедневно длительно и продолжалась поддерживающая терапия по протоколу GMALL.

Эффект от лечения гливеком получен через 3 дня лечения и продолжается по настоящее время. Он заключался в нормализации содержания лейкоцитов, падении уровня эозинофилов до 0–3 % (рис. 5). Переносимость гливекса и состояние больного удовлетворительное. **Констатирована клинико-гематологическая ремиссия по двум заболеваниям.**

## ОБСУЖДЕНИЕ

У пациента обнаружено два заболевания: Т-клеточная лимфоцитарная лимфома и хронический эозинофильный лейкоз, вариант *FIP1L1-PDGFR*. Второе заболевание — ХЭЛ — связано с мутацией одного из генов (*PDGFR*), кодирующих тирозинкиназу (подобно гену *ABL* при хроническом миелолейкозе), и вследствие этого чувствительного к терапии гливексом.<sup>19</sup>

Трудность диагностики заключалась в том, что обычно гиперэозинофилия при Т-клеточных патологических процессах связана с увеличением продукции ИЛ-5 и является реактивным состоянием, возможно, свидетельствующим о наличии опухоли даже при очень малом ее объеме. В данном случае были постоянные сомнения в полноценности ремиссии и исчезновении лимфоцитарного клона, пока не были проведены исследования генов *FIP1L1-PDGFR* и *ETV6-PDGFRB*. Выявленная экспрессия первого позволила уточнить диагноз и назначить патогенетическое лечение.

Диагноз клоновой (опухолевой) эозинофилии требует доказательств. Морфологически при ИГЭС выделить клоновую эозинофилию сложно. Только цитогенетические и молекулярно-генетические исследования позволяют подтвердить наличие клоновой эозинофилии (ХЭЛ).<sup>20-22</sup>

В заключение следует отметить, что определение молекулярно-генетических особенностей позволяет уточнить нозологическую форму согласно классификации ВОЗ (2008) и назначить соответствующее лечение. При первой и второй формах ХЭЛ (миелоидные опухоли, ассоциированные с реаранжировкой *PDGFR* или *PDGFRB*) проводится лечение гливексом. При наличии третьей формы ХЭЛ — миелоидной опухоли, ассоциированной с реаранжировкой *FGFR1* (8p11), чувствительность к гливексу отсутствует.<sup>2</sup>

Таким образом, при лимфопротеративных и других процессах, сопровождающихся резистентной к стандартному лечению гиперэозинофилией, очевидно необходимость определения молекулярно-генетического варианта ИГЭС для исключения второго опухолевого процесса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Gotlib J. Chronic eosinophilic leukemia/hypereosinophilic syndrome. Cancer Treat. Res. 2008; 142: 69–106.
2. Tefferi A., Vardiman J. W. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. Leukemia 2008; 22(1): 14–22. Epub 2007 Sep 20.
3. Lefebvre C., Blety O., Degoulet P. et al. Prognostic factors of hypereosinophilic syndrome. Study of 40 cases. Annales de Medecine Interne (Paris) 1989; 140: 253–7.
4. Kitano K., Ichikawa N., Shimodaira S. et al. Eosinophilia associated with clonal T-cell proliferation. Leuk. Lymphoma 1997; 27(3–4): 335–4.
5. McCluggage W. G., Walsh M. Y., Bharucha H. Anaplastic large cell malignant lymphoma with extensive eosinophilic or neutrophilic infiltration. Histopathology 1998; 32(2): 110–5.
6. Brito-Babapulle F. Clonal eosinophilic disorders and the hypereosinophilic syndrome. Blood Rev. 1997; 11(3): 129–45.
7. Хорошко Н. Д., Мокеева Р. А., Сысоева Е. П. и др. Бластный криз в исходе миелопротеративного варианта идиопатического гиперэозинофильного синдрома. Гематол. и трансфузиол. 2000; 45(2): 37–42.
8. Cassi E., De Paoli A., Fava S. et al. Idiopathic hypereosinophilic syndrome and «eosinophilic leukemia». Haematologica 1992; 77: 430.
9. Хорошко Н. Д., Мокеева Р. А., Туркина А. Г. и др. Идиопатический и симптоматический гиперэозинофильный синдромы (сравнительная характеристика на основе 14 наблюдений. Тер. арх. 1997; 69(7): 26–33.
10. Гриншпун Л. Д., Виноградова Ю. Е. Эозинофилы и гиперэозинофилия. Тер. арх. 1983; 10: 147–53.
11. Бардин С. В. Parietalный фибропластический эндокардит с эозинофилией. Клин. мед. 1970; 10: 103–7.
12. Roufosse F. E., Goldman M., Cogan E. Hypereosinophilic syndromes. Orphanet. J. Rare Dis. 2007; 2: 37.
13. Kalac M., Quint s-Cardama A., Vrhovac R. et al. Critical appraisal of conventional and investigational drug therapy in patients with hypereosinophilic syndrome and clonal eosinophilia. Cancer 2007; 110(5): 955–64.
14. La Starza R., Specchia G., Cuneo A. et al. The hypereosinophilic syndrome: fluorescence in situ hybridization detects the del(4)(q12)-FIP1L1/PDGFR but not genomic rearrangements of other tyrosine kinases. Haematologica 2005; 90(5): 596–601.
15. Yildiran A., Ikinogullari A. Pediatric hypereosinophilic syndrome (HES) clinically differs from adult HES, but there is a lack of confirmatory laboratory data. J. Pediatr. 2005; 147: 869.
16. Baxter E. J., Hochhaus A., Bolufer P. et al. The t(4; 22)(q12; q11) in atypical chronic myeloid leukaemia fuses BCR to PDGFR. Hum. Mol. Gen. 2002; 11: 1391–7.
17. Heinrich M. C., Corless C. L., Duensing A. et al. PDGFR activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. Science 2003; 299: 708–10.
18. Kalac M., Quint s-Cardama A., Vrhovac R. et al. A critical appraisal of conventional and investigational drug therapy in patients with hypereosinophilic syndrome and clonal eosinophilia. Cancer 2007; 110(5): 955–64.
19. Curtis C. E., Grand F. H., Musto P. et al. Two novel imatinib-responsive PDGFR fusion genes in chronic eosinophilic leukaemia. Br. J. Haematol. 2007; 138(1): 77–81.
20. Kuroda J., Kimura S., Akaogi T. et al. Myelodysplastic syndrome with clonal eosinophilia accompanied by eosinophilic pulmonary interstitial infiltration. Acta Haematologica 2000; 104: 119–23.
21. Tefferi A., Patnaik M. M., Pardanani A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic Br. J. Haematol. 2006; 133: 468–92.
22. Pardanani A., Brockman S. R., Paternoster S. F. et al. FIP1L1-PDGFR fusion: prevalence and clinicopathologic correlates in 89 consecutive patients with moderate to severe eosinophilia. Blood 2004; 104: 3038–45.