

Случай развития хронического миелолейкоза у ребенка 2 лет

Э.В. Якупова, Т.Н. Красавцева, Э.Ф. Амирова, А.И. Махонина

ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница»; Россия, Республика Башкортостан, 450106, Уфа, Степана Кувькина, 98

Контактные данные: Эльвира Венеровна Якупова elya74@mail.ru

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — редкое заболевание в детском возрасте. Длительное применение ингибиторов тирозинкиназы стало стандартом лечения хронической фазы ХМЛ. В статье описан случай развития ХМЛ у ребенка в возрасте 2 лет, и поднят вопрос о необходимости длительного приема препарата и возникающих в связи с этим проблем.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, дети, ингибиторы тирозинкиназы

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-64-66

The case of chronic myeloid leukemia in a child of 2 years

E.V. Yakupova, T.N. Krasavtseva, E.F. Amirova, A.I. Makhonina

Republican Children's Clinical Hospital; 98 Stepana Kuvykina St., Ufa, 450106, Republic of Bashkortostan, Russia

Chronic myeloid leukemia (CML) is a rare disease in childhood. Long-term use of tyrosine kinase inhibitors has become the standard for the treatment of the chronic phase of CML. The article describes the case of development of CML in a child at the age of two years and raised the issue of the need for lifelong drug intake and the problems that arise in connection with this.

Key words: chronic myeloid leukemia, children, tyrosine kinase inhibitors

Описание случая

Пациент Ш., 2 года. Ребенок от 4-й беременности, 4-е роды на сроке 37 нед, беременность протекала с риском угрозы выкидыша. Вес при рождении 2970 г. До 2 лет рос и развивался соответственно возрасту. В возрасте 2 лет госпитализирован в стационар с диагнозом бронхопневмония, в общем анализе крови выявлен гиперлейкоцитоз до $82 \times 10^9/\text{л}$, на фоне антибактериальной и инфузионной терапии отмечается снижение лейкоцитов до $28 \times 10^9/\text{л}$. Ребенок находился на динамическом наблюдении у гематолога, в течение месяца отмечается рост уровня лейкоцитов до $41,8 \times 10^9/\text{л}$ с выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы до миелоцитов.

Самочувствие ребенка не нарушено, активный. Кожные покровы бледные, геморрагического синдрома нет. Слизистые чистые. Пальпируются лимфатические узлы паховые, подчелюстные, мелкие, подвижные, безболезненные. В легких дыхание жесткое, проводится по всем полям, хрипов нет, сердечные тоны ритмичные. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, печень + 1 см из-под края реберной дуги, селезенка у края реберной дуги. Стул регулярный, моча светлая, дизурических расстройств нет.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и рентгенография органов грудной клетки — без патологии.

В общем анализе крови: эритроциты — $4,59 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 117 г/л, тромбоциты — $900 \times 10^9/\text{л}$, лей-

коциты — $95,36 \times 10^9/\text{л}$, промиелоциты — 2, миелоциты — 5, метамиелоциты — 5, палочкоядерные — 23, сегментарные — 44, лимфоциты — 14, моноциты — 2, эозинофилы — 3, базофилы — 2, скорость оседания эритроцитов — 7 мм/ч.

Биохимический анализ крови без особенностей, уровень лактатдегидрогеназы — 439 Ед/л.

Миелограмма: аспират костного мозга гиперклеточный, содержит нейтральный жир, элементы стромального окружения, макрофаги. Недифференцированные бластные клетки 0,4 %. Мегакариоцитарный росток активный, представлен множественными, преимущественно полихроматофильными формами. Явление формирования и отделения тромбоцитарных пластин не нарушено. Миелоидный росток значительно гиперплазирован, присутствуют все формы развития без явных проявлений дисмиелопоэза. Индекс созревания нейтрофилов снижен до 0,4, что указывает на ускоренное созревание клеток миелоидного звена или задержку выхода зрелых нейтрофилов. Эритроидный росток сохранен, явно сужен за счет объемного нейтрофильного звена. Эритропоэз нормобластический, дисэритропоэз в допустимых пределах.

При молекулярно-генетическом исследовании клеток костного мозга методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаружена мутация BCR-ABL Mbcrp210e14a22 (b3a2).

Результаты цитогенетического исследования костного мозга: проанализировано 12 клеток, количество хромосом 46, в 75 % клеток обнаружена транслокация t(9;22)(q34;q11).

Определение экспрессии химерного гена BCR-ABL p210 методом ПЦР в реальном времени: обнаружена экспрессия химерного гена BCR-ABL Mbcf p210. Величина нормализованного числа копий составляет 40,394 %.

После получения результатов молекулярно-генетических и цитогенетических исследований ребенку начата терапия иматинибом в дозе 340 мг/м² – 200 мг/сут (точное дозирование препарата вызывает затруднение). Учитывая возраст пациента, необходимо вскрывать и разводить содержимое капсул в воде перед приемом, лечение ребенок переносит относительно удовлетворительно.

Результаты HLA-генотипирования показали наличие 2 родственных HLA-совместимых доноров (брат и сестра).

Обсуждение

Хронический миелобластоз (ХМЛ) – редкое заболевание в детском возрасте, на его долю приходится менее 3 % всех гемобластозов у детей. Причиной развития ХМЛ является реципрокная транслокация t(9;22), в результате которой образуется химерный ген *BCR-ABL1*, продукт которого – патологический белок – обладает выраженной тирозинкиназной активностью. На геномном уровне у детей с хронической фазой ХМЛ точки поломки в гене *BCR* локализованы в протяженных регионах Alu-повторов в области теломера, что отличается от модели распределения поломки у взрослых пациентов с ХМЛ, но сходно с *BCR-ABL1*-позитивным острым лимфобластным лейкозом у взрослых. Это различие, вероятно, предрасполагает к более агрессивному течению ХМЛ в детском возрасте [1].

Ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) (иматиниб, дазатиниб, нилотиниб) селективно подавляют *BCR-ABL*-тирозинкиназу и блокируют сигнальный путь пролиферации опухолевых клеток, являясь приоритетными препаратами таргетной противоопухолевой терапии при ХМЛ. После начала применения ИТК примерно 15 лет назад парадигма лечения ХМЛ значительно изменилась [2]. Длительное применение ИТК стало стандартом лечения хронической фазы ХМЛ. В ряде зарубежных исследований показано влияние транскрипционного фенотипа M-BCR на скорость достижения большого молекулярного ответа на терапию ИТК. Пациенты с e13a2-транскриптом имели статистически достоверное длительное время достижения большого молекулярного ответа (18,4 мес) в сравнении с пациентами с e14a2-транскриптом (14,2 мес). Известно, что ранние молекулярные и цитогенетические ответы коррелируют с долгосроч-

ной выживаемостью у пациентов с ХМЛ [3]. Учитывая низкую частоту ХМЛ и отсутствие надежных клинических исследований в детском возрасте, стандарты лечения ХМЛ в детской практике не так однозначны, как у взрослых. На сегодняшний день в лечении ХМЛ у детей опираются на данные, полученные при лечении взрослых пациентов, хотя резонно предположить, что ХМЛ у 2-летнего ребенка имеет отличную биологию по сравнению с заболеванием у пожилого пациента. Вероятно, особенности быстро растущего и развивающегося детского организма могут оказывать влияние на течение ХМЛ, прогноз заболевания, ответ на терапию и развитие побочных эффектов терапии [4].

Заключение

Цель терапии ХМЛ у детей – достижение длительной стойкой молекулярной ремиссии, снижение риска прогрессии заболевания и возможное излечение. Лечение ХМЛ у детей предполагает длительный прием препарата, возможно, в течение нескольких десятилетий, в связи с этим важное значение имеет снижение токсичности препарата и сведение к минимуму неблагоприятных побочных эффектов терапии. Проблема долгосрочных побочных эффектов терапии ИТК у детей связана с постоянной ингибацией различных физиологически активных тирозинкиназ в развивающемся и растущем организме, которая может реализовываться в пока неизвестные клинические эффекты [5]. Известно, что иматиниб имеет ряд побочных эффектов, один из которых влияние на минерализацию костной ткани, формирование скелета и соответственно на рост и развитие детского организма [6]. ИТК могут оказывать тератогенный эффект, и, хотя нет достоверных исследований в этой области, женщинам фертильного возраста рекомендуется избегать беременности во время приема ИТК [5]. На сегодняшний день отсутствие возможности иметь детей во многом оказывает неблагоприятное влияние на качество жизни пациенток с ХМЛ и снижает приверженность к терапии.

Вследствие этого встает вопрос о длительности приема ИТК, о необходимости пожизненного приема препарата. О возможной отмене препарата после определенного периода полной молекулярной ремиссии или использовании прерывистого механизма приема ИТК в целях уменьшения токсического действия препарата у детей с ХМЛ и поддержания молекулярной ремиссии. Также важным остается вопрос о развитии резистентности к терапии ИТК и применении в лечении ХМЛ у детей ИТК 2-го и 3-го поколения. Показания для проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (единственного на сегодняшний день излечивающего метода терапии при ХМЛ) ограничены [7], однако необходимо рассматривать трансплантацию гемопоэтических стволовых

клеток в лечении ХМЛ в детском возрасте как альтернативу пожизненному приему ИТК. Для решения этих вопросов необходимо проведение дальнейших кооперированных мультицентровых исследований.

Благодарность

Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории молекулярной биологии, иммунофеноти-

пирования и патоморфологии ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1» (Екатеринбург) за помощь в проведении цитогенетических и молекулярно-генетических исследований.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Krumbholz M., Karl M., Tauer J.T. et al. Genomic BCR-ABL1 breakpoints in pediatric chronic myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2012;51(11):1045–53. doi: 10.1002/gcc.21989.
2. Karalexi M.A., Baka M., Ryzhov A. et al. Survival trends in childhood chronic myeloid leukaemia in Southern-Eastern Europe and the United States of America. *Eur J Cancer* 2016;67:183–90. doi: 10.1016/j.ejca.2016.08.011.
3. Hanfstein B., Lauseker M., Hehlmann R. et al.; SAKK and the German CML Study Group. Distinct characteristics of e13a2 versus e14a2 BCR-ABL1 driven chronic myeloid leukemia under first-line therapy with imatinib. *Haematologica* 2014;99(9):1441–7. doi: 10.3324/haematol.2013.096537.
4. Hijiya N., Schultz K.R., Metzler M., Millot F., Suttorp M. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood* 2016;127(4):392–9. doi: 10.1182/blood-2015-06-648667.
5. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Жуковская Е.В. и др. Детская гематология. Сборник клинических рекомендаций. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Zhukovskaya E.V. Pediatric Hematology. Collection of clinical guidelines. M.: GEOTAR-Media, 2015. (In Russ.).]
6. Tanizawa A. Optimal management for pediatric chronic myeloid leukemia. *Pediatr Int* 2016;58(3):171–9. doi: 10.1111/ped.12876.
7. Zhang G.F., Zhou M., Bao X.B. et al. Imatinib Mesylate Versus Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Chronic Myelogenous Leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17(9):4477–81. PMID: 27797264.