



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.10.3.011>



Берлина Н.В.¹, Абу-Хадир М.Р.²✉, Ермолин В.В.¹

¹ Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Москва, Россия

Трансформация тромбоцитопении в тромбоцитоз на фоне присоединения первичного миелофиброза к миелодиспластическому синдрому (РАИБ-2): клиническое наблюдение

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, морфологические, цито- и молекулярно-генетические исследования, непосредственная курация пациентов – Берлина Н.В., Ермолин В.В.; обработка, написание текста – Абу-Хадир М.Р.

Подана: 31.05.2024

Принята: 20.07.2024

Контакты: abu-khadirmr@my.msu.ru

Резюме

Первичный миелофиброз – редкое Ph-негативное миелопролиферативное новообразование, характеризующееся фиброзом костного мозга, спленомегалией, экстрамедуллярным гемопоэзом. Источником опухолевого роста является клон трансформированных полипотентных гемопоэтических стволовых клеток. Тромбоцитоз может быть значимым гематологическим признаком на начальных стадиях заболевания. Здесь представлена эволюция тромбоцитопении в тромбоцитоз у пациента с первичным миелофиброзом, возникшим спустя несколько лет после установления диагноза миелодиспластического синдрома (МДС): рефрактерной анемии с избытком бластов. Описан процесс диагностики и лечения. Также приведен анализ литературных данных о клинических проявлениях и диагностике первичного миелофиброза.

Ключевые слова: первичный миелофиброз, миелодиспластический синдром, тромбоцитоз, тромбоцитопения

Berlina N.¹, Abu-Khadir M.², Ermolin V.¹

¹ Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko, Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Transformation of Thrombocytopenia into Thrombocytosis due to the Addition of Primary Myelofibrosis to Myelodysplastic Syndrome (RAEB-2): a Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of research, editing, morphological, cytological and molecular genetic studies, patient observation – Berlina N., Ermolin V.; processing, text writing – Abu-Khadir M.

Submitted: 31.05.2024

Accepted: 20.07.2024

Contacts: abu-khadirmr@my.msu.ru

Abstract

Primary myelofibrosis is a rare Ph-negative myeloproliferative neoplasm characterized by bone marrow fibrosis, splenomegaly, and extramedullary hematopoiesis. The source of tumor growth is a clone of transformed polypotent hematopoietic stem cells. Thrombocytosis may be a valuable hematological sign in the initial stages of the disease. The article describes the evolution of thrombocytopenia into thrombocytosis in a patient with primary myelofibrosis that manifested several years after the diagnosis of myelodysplastic syndrome (MDS): refractory anemia with excess of blasts. The process of diagnosis and treatment is described. An analysis of the literature data on the clinical manifestations and diagnosis of primary myelofibrosis is also provided.

Keywords: primary myelofibrosis, myelodysplastic syndrome, thrombocytosis, thrombocytopenia

■ ВВЕДЕНИЕ

Первичный миелофиброз – редкое Ph-негативное миелопролиферативное новообразование. Источником опухолевого роста является клон трансформированных полипотентных гемопоэтических стволовых клеток. Пролиферация аномальных мегакариоцитов и гранулоцитов в костном мозге и высвобождение ими фиброгенных цитокинов (а также TGF β , PDGF, VEGF) сопровождаются вторичным воспалением и приводит к поликлональному увеличению количества фибробластов (не принадлежащих к злокачественному клону), которые стимулируют ретикулиновый и коллагеновый фиброз костного мозга, остеосклероз. Выход CD34⁺-миелоидных предшественников в периферическую кровь приводит к формированию очагов экстрамедуллярного кроветворения, в первую очередь в селезенке и печени, и, как следствие, к гепато- и спленомегалии [1–3].



Для определения стадии заболевания и контроля его прогрессирования важен мониторинг степени фиброза костного мозга и размера селезенки [2, 4]. В ходе прогрессирования первичного миелофиброза происходит поэтапная эволюция от префибротической фазы, характеризующейся гиперцеллюлярным фиброзом с отсутствием или минимальным ретикулиновым фиброзом, до фибротической фазы с выраженным ретикулиновым или коллагеновым фиброзом и часто остеосклерозом [2].

Считается, что первичный миелофиброз возникает в результате реализации предрасположенности к болезни под воздействием внешних факторов. У большинства пациентов встречается точечная мутация в гене JAK – перестройки JAK2V617F рецептора эритропоэтина или CALR, реже встречаются мутации генов MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH1/IDH2, LNK, EZH2, IKZF1/IKaros. Данные мутации не являются специфичными для первичного миелофиброза и имеют вторичный генез, приводят к активации сигнального пути JAK-STAT (или рецептора тромбопоэтина MPL) и увеличению пролиферации миелоидного ростка [1, 3].

На первоначальном этапе происходит быстрое развитие опухолевой массы, при этом концентрация провоспалительных цитокинов в крови при первичном миелофиброзе повышена, что сопровождается симптомами опухолевой интоксикации и кахексией. Префибротическая стадия с незначительным повышением уровня ретикулина (степень фиброза MF-0 или MF-1) может быть не распознана только по клиническим признакам, значительное число случаев первичного миелофиброза случайно выявляется при обнаружении повышенного уровня ЛДГ в сыворотке крови и краевой спленомегалии во время рутинного медицинского осмотра, при обычных анализах крови выявляется повышение температуры тела, наличие пограничной анемии, лейкоцитоза или тромбоцитоза (тромбоцитоз до $1000 \times 10^9/\text{л}$ и более может быть единственным значимым гематологическим признаком на начальных стадиях заболевания) [1–3].

В периферической крови практически всегда обнаруживаются нормобласты, число лейкоцитов по верхней границе нормы или умеренно повышено, в лейкоцитарной формуле отмечается сдвиг до молодых форм нейтрофилов. Лейкоцитоз и тромбоцитоз могут приводить к нарушениям микроциркуляции и развитию тромбозов [1].

В дальнейшем развитие фиброза и остеосклероза приводит к сокращению плацдарма кроветворения и развитию цитопений: в первую очередь прогрессирующей метапластической анемии, возникающей за счет вытеснения эритроидного ростка атипичным избыточно пролиферирующим ростком, общего сокращения плацдарма кроветворения и гемолиза. В дальнейшем часто возникают лейкопении, тромбоцитопении [1].

Прогноз в значительной степени зависит от стадии, на которой был диагностирован первичный миелофиброз. Также неблагоприятными прогностическими факторами являются пожилой возраст >65 лет, анемия ($\text{Hb} < 100 \text{ г/л}$), количество лейкоцитов $> 25 \times 10^9/\text{л}$, наличие в периферической крови бластных клеток, тромбоцитопения $< 100 \times 10^{12}/\text{л}$, зависимость от гемотрансфузий, аномальный кариотип и высокий уровень статуса молекулярного риска с дополнительными соматическими мутациями [1, 2]. По данным исследований, моноцитоз также может быть показателем активного прогрессирования первичного миелофиброза [5].

Причинами смерти пациентов могут быть бластная трансформация (до 20% пациентов), прогрессирование заболевания с глубокой цитопенией и осложнения, связанные с тромбозами, портальной гипертензией, сердечной недостаточностью, инфекциями [1, 2].

При возникновении первичного миелофиброза на фоне существующего миелодиспластического синдрома с персистирующей тромбоцитопенией (в представленном клиническом случае – рефрактерной анемии с избытком бластов) возможна трансформация тромбоцитопении в тромбоцитоз. Это редкое явление, связанное с тем, что поражаются разные клоны гемопоэтических стволовых клеток, при этом различаются и типы мутаций: при миелодиспластическом синдроме возникает мутация, подавляющая пролиферацию (в описанном клиническом случае – делеция локуса гена *ATM* 11q22.3), при первичном миелофиброзе – активирующая пролиферацию (в описанном клиническом случае – *JAK2V617F*).

Возникновение мутации *JAK2V617F* на фоне миелодиспластического синдрома может быть обусловлено не только присоединением первичного миелофиброза (или другого Ph-негативного миелопролиферативного новообразования), но и прогрессированием исходного заболевания. В том числе могут наблюдаться морфологические изменения в мегакариоцитах, развитие миелофиброза и усугубление панцитопении. *JAK2V617F* очень редко встречается при миелодиспластических синдромах, но при обнаружении дифференциальный диагноз между миелодиспластическим синдромом с фиброзом и первичным миелофиброзом может быть затруднительным. Как правило, при миелодиспластическом синдроме мутация *JAK2V617F* является вторичной с относительно низкой частотой вариантных аллелей. Дисплазия костного мозга также свидетельствует в пользу миелодиспластического синдрома с фиброзом [6].

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Ш., мужчина, 1939 г. р.

Анамнез заболевания: с 2010 г. в анализах крови выявляется умеренная цитопения.

В июне 2013 г. в миелограмме 8,2% бластов, при цитогенетическом исследовании выявлен клон с делецией 11-й хромосомы в 90% клеток. На основании комплексного обследования установлен диагноз: миелодиспластический синдром, рефрактерная анемия с избытком бластов-1 (РАИБ-1).

В апреле 2016 г. выявлен клон с делецией 11(q23) в 100% клеток, в 96% ядер делеция локуса гена *ATM*, лейкопения $3,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения $36 \times 10^9/\text{л}$. В связи с сохранением и прогрессированием цитопении была начата таргетная терапия децитабином (200 мг/к). Проведено 3 курса терапии без достоверных признаков эффективности лечения: на фоне терапии в июне 2016 г. тромбоциты $34 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $1,9 \times 10^9/\text{л}$, (моноциты $0,42 \times 10^9/\text{л}$, моноцитоз 22%), в июле 2016 г. в стерильной пункции признаки дисплазии костного мозга, клон с делецией 11(q23) хромосомы в 100% клеток, в 80% ядер выявлена делеция локуса гена *ATM*. Потребовалась гемоконпонентная терапия, на основании персистирования анемии выполнено введение эпоэтина альфа 40 000 п/к.

В январе 2017 г. (в миелограмме 15,4% бластов) проведено 4 курса терапии 5-азациитидином в стандартных дозах. В контрольной миелограмме в июле 2017 г.



костномозговой пунктат незначительной клеточности, бластных клеток не выявлено. Проведен 5, 6, 7-й курс терапии 5-азациитидином в стандартных дозах, лечение завершено в ноябре 2017 г. В июне 2018 г. костномозговой пунктат незначительной клеточности, бластные клетки 1%.

С 2017 по 2022 г. РАИБ протекала без отрицательной динамики, сохранялась цитопения: по данным общего анализа крови в августе 2020 г. эритроциты $3,19 \times 10^{12}/л$, тромбоциты $44 \times 10^9/л$, лейкоциты $3,6 \times 10^9/л$, костномозговой пунктат незначительной клеточности, бластные клетки 4%, миелоидный росток 57%, эритроидный росток 5,6% (сужен), созревание не изменено, мегакариоциты в сниженном количестве. В связи с персистированием анемии выполнено 2 введения эпоэтина альфа 40 000 п/к.

До 2022 г. трепанобиопсия не проводилась в связи с выраженной кровоточивостью на фоне тромбоцитопении, терапия назначалась на основании клинических наблюдений, данных анализов крови и пункций костного мозга.

В период с момента диагностики РАИБ до 2022 г. в общих анализах крови отмечалась стойкая выраженная тромбоцитопения от $25 \times 10^9/л$ до $121 \times 10^9/л$ с минимальным значением ($25 \times 10^9/л$) в июле 2015 г. В связи с регулярным возникновением геморагического синдрома проводились трансфузии тромбоконцентрата и свежезамороженной плазмы. Также была предпринята попытка терапии ромиплостимом с тенденцией к небольшому увеличению количества тромбоцитов.

С 2022 г. в анализах крови появилась тенденция к лейкоцитозу, тромбоцитозу.

В октябре 2022 г. появились жалобы на одышку при небольшой физической нагрузке, пошатывание. При поступлении в отделение 18.10.2022 селезенка 135×75 мм, при цитогенетическом исследовании обнаружена соматическая мутация V617F в 14-м экзоне гена JAK2. В общем анализе крови эритроциты $3,4 \times 10^{12}/л$, тромбоциты $744 \times 10^9/л$ (в предыдущем анализе от августа 2020 г. тромбоциты $44 \times 10^9/л$), лейкоциты $28,24 \times 10^9/л$ (моноциты $4,89 \times 10^9/л$, моноцитоз 17,3%). В биохимическом анализе обращает на себя внимание повышение ЛДГ до 562 МЕ/л. В миелограмме бластные клетки 5,7%, моноциты 12,2%, различной степени зрелости, миелоидный росток 74,4%, раздражен, без особенностей в созревании, отмечаются явления дисгранулоцитопоза, эритроидный росток 2,2% (представлен единичными клетками). 20.10.2022 выполнена трепанобиопсия: в широких костномозговых пространствах гиперклеточный деятельный костный мозг, гранулоцитарный росток расширен за счет зрелых форм, эритроидный росток сужен (эритробласты с признаками дисэритропоза), мегакариоцитарный росток резко расширен (до 60 в 1 костномозговом пространстве, крупные одноядерные гиперлобулярные и атипичные формы с тенденцией к группированию и периостальным расположением), слабо выраженный ретикулиновый миелофиброз (MF-1). Диагностирован первичный миелофиброз (префибротическая стадия).

Начата циторедуктивная терапия гидроксикарбамидом 500 мг/день, рекомендовано ее продолжение после выписки под контролем показателей крови.

На основании имеющихся клинико-гематологических данных появились основания для переформулирования основного диагноза: 1) первичный миелофиброз, префибротическая стадия; 2) миелодиспластический синдром, рефрактерная анемия с избытком бластов с июня 2013 г. Терапия децитабином 3 курса. Рефрактерная анемия с избытком бластов типа 2 с января 2017 г. Терапия 5-азациитидином, 2017 г. Гематологическая ремиссия.

Пациент страдает большим количеством сопутствующих заболеваний, особенно обращает на себя внимание выраженная сердечно-сосудистая коморбидность: стенокардия напряжения (ФК-2), ХСН (2А, ФК-2), гипертоническая болезнь 2 ст. (АГ-2, риск 3), дисциркуляторная энцефалопатия 2 ст.

О динамике процесса можно судить по данным общего анализа крови от 14.03.2024: эритроциты $3,57 \times 10^{12}/л$, тромбоциты $1004 \times 10^9/л$, лейкоциты $10,13 \times 10^9/л$ (моноциты $1,67 \times 10^9/л$, моноцитоз 16,5%). На фоне терапии гидроксикарбамидом 500 мг/день все еще наблюдается стойкое повышение уровня тромбоцитов, однако количество лейкоцитов в периферической крови вернулось к нормальным значениям (по верхней границе нормы), абсолютное количество моноцитов выше нормы, но значительно снизилось по сравнению со значениями в октябре 2022 г. Динамика изменения уровня некоторых клеточных элементов в периферической крови с 2013 по 2023 г. отражена на графиках (рис. 1, 2).

Можно ожидать, что подобная трансформация тромбоцитопении, обусловленной миелодиспластическим синдромом, в тромбоцитоз, обусловленный первичным миелофиброзом, носит временный характер и впоследствии происходит обратная трансформация тромбоцитоза в тромбоцитопению (возможно, в тотальную панцитопению) на фоне перехода первичного миелофиброза в развернутую (фибротическую) стадию и увеличения степени фиброза костного мозга.

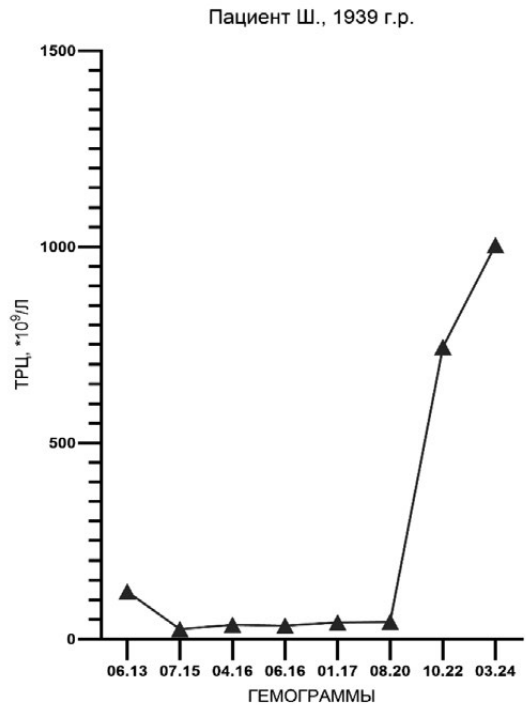


Рис. 1. Изменение уровня тромбоцитов в периферической крови с 2013 по 2023 г.
Fig. 1. The peripheral blood levels of platelets during the period 2013–2023

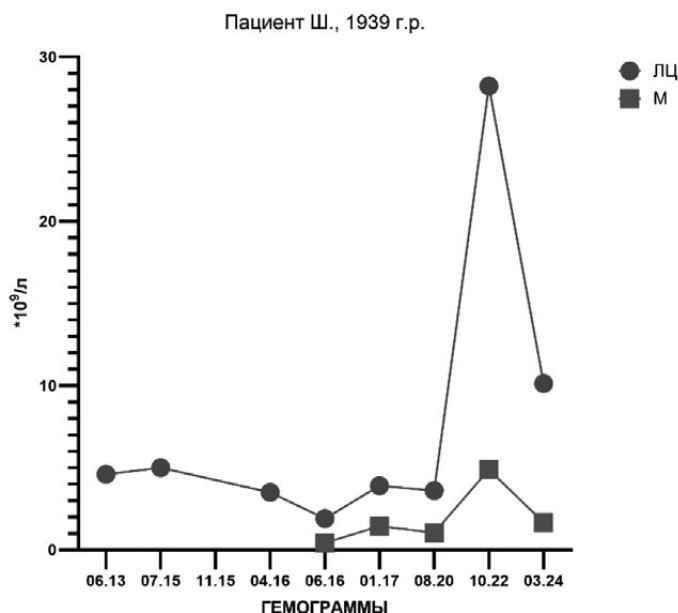


Рис. 2. Изменение общего уровня лейкоцитов и уровня моноцитов в периферической крови с 2013 по 2023 г.

Fig. 2. The peripheral blood levels of total leukocytes and monocytes during the period 2013–2023

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Переход тромбоцитопении в тромбоцитоз – чрезвычайно редкий клинический феномен. Можно констатировать, что первичный миелофиброз – активно прогрессирующее заболевание, при котором пролиферация атипичных мегакариоцитов и гранулоцитарных предшественников может быть достаточно активной для создания выраженного тромбоцитоза и лейкоцитоза даже на фоне существующего миелодиспластического синдрома с тромбоцитопенией, лейкопенией.

Выбор программы лечения в данном клиническом случае был обусловлен картиной первичного миелофиброза. В связи с невозможностью проведения аллогенной трансплантации костного мозга (высокий риск операции, связанный в первую очередь с пожилым возрастом пациента >65 лет) была назначена медикаментозная терапия гидроксикарбамидом. Стойкое увеличение количества тромбоцитов в периферической крови на фоне химиотерапии цитостатическим препаратом позволяет судить об очень активной пролиферации атипичных мегакариоцитов. Тем не менее возвращение количества лейкоцитов в периферической крови к нормальным значениям позволяет констатировать успех медикаментозной терапии.

Достижение полной клинико-гематологической ремиссии в случаях первичного миелофиброза затруднительно. В настоящее время аллогенная трансплантация костного мозга является единственным методом излечения первичного миелофиброза, однако она сопряжена со значительными рисками. Многообещающим выглядит применение таргетных препаратов (руксолитиниб).

Клинико-гематологический ответ на химиотерапию оценивают по наличию или отсутствию симптомов интоксикации, спленомегалии, показателям крови. Он может быть полным или частичным. Трепанобиопсия с гистологическим исследованием костного мозга и оценкой степени фиброза позволяет оценить гистологический ответ, достижение которого стало возможным при применении новых методов лечения первичного миелофиброза [7].

Дальнейшее наблюдение покажет эволюцию заболевания и возможность сохранения ответа на лечение. Накопление информации о редком клиническом явлении (эволюции тромбоцитопении в тромбоцитоз) может привести к формированию новых, нестандартных терапевтических подходов и улучшению результатов лечения пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rukavitsyn O.A., ed. Hematology: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2024. doi: 10.33029/9704-8188-2-GEM-2024-1-916. (in Russian)
2. Molina, T.J., ed. Hematopathology. *Encyclopedia of pathology*. Cham: Springer; 2020. doi: 10.1007/978-3-319-95309-0
3. Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. Primary myelofibrosis: own experience and news from diagnostic and treatment. *Oncohematology*. 2015;10(2):26–36. doi: 10.17650/1818-8346-2015-10-2-26-36. (in Russian)
4. Khoury, J.D., Solary, E., Abla, O., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1703–1719. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1
5. Boiocchi L., Espinal-Witter R., Geyer J., et al. Development of monocytosis in patients with primary myelofibrosis indicates an accelerated phase of the disease. *Mod Pathol*. 2013 Feb;26(2):204–212. doi: 10.1038/modpathol.2012.165
6. Zhong, B., Medeiros, L. J., Wang, W. The emergence of a JAK2 V617F-mutated clone in myelodysplastic syndrome is associated with disease progression and features of myelofibrosis. *British Journal of Haematology*. 2019 Aug;186(3):396. doi: 10.1111/bjh.15984
7. Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Subortseva I.N., et al. National Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms (Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Primary Myelofibrosis) (Edition 2020). *Clinical oncohematology*. 2021;14(2):262–298. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298. (in Russian)