

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Clinical Case

Научная статья
УДК 616.155.392-036
DOI: 10.14489/lcmp.2022.04.pp.033-036

СЛУЧАЙ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ХИМЕРИЗМА ПРИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ОДНОВРЕМЕННОГО НАЛИЧИЯ МУТАЦИИ JAK2V617F И ТРАНСЛОКАЦИИ BCR-ABL

В. В. Базарный^{1, 2}, Е. А. Партылова^{1, 2}

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия, vlad-bazarnyi@yandex.ru

²ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Россия, tealabokb1@mail.ru

Важным дифференциально-диагностическим признаком миелолифферативных новообразований (МЛН) являются генетические аномалии. Так, наличие транслокации bcr-abl типично для хронического миелолейкоза (ХМЛ), а мутация Jak2V617F характерна для пациентов с другими МЛН. В последнее время появились данные об одновременном присутствии транслокации bcr-abl и мутации Jak2V617F в крови человека. В настоящем клиническом случае сообщается об одновременном обнаружении транслокации bcr-abl и мутации Jak2V617F с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) у пациента с неклассифицируемым миелолифферативным новообразованием.

Ключевые слова: миелолифферативные новообразования, транслокация bcr-abl, мутация Jak2V617F.

Для цитирования: Базарный В. В., Партылова Е. А. Случай генетического химеризма при миелолифферативных новообразованиях: клиническое наблюдение одновременного наличия мутации Jak2V617F и транслокации bcr-abl // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. 2022. Т. 2, № 4. С. 33 – 36. DOI: 10.14489/lcmp.2022.04.pp.033-036

Research Article

GENETIC CHIMERISM IN MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS: CLINICAL CASE OF COEXISTENCE OF JAK2V617F MUTATION AND BCR-ABL TRANSLOCATION

V. V. Bazarnyi^{1, 2}, E. A. Partylova^{1, 2}

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

²Sverdlovsk Region 1st Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russia

Essentially, the diagnostics feature of myeloproliferative neoplasms (MPNs) is a genetic mutations. While bcr-abl translocation belongs to CML, Jak2V617F mutation is commonly associated with other MPNs. The recent decade has been clarified a data when a human blood presents bcr-abl translocation and Jak2V617F mutation both. This clinical case reports of bcr-abl translocation and Jak2V617F mutation when they were detected simultaneously by polymerase chain reaction (PCR) in a patient with myeloproliferative neoplasm, unclassifiable (MPN-U).

Key words: Myeloproliferative neoplasms, MPNs, myeloproliferative neoplasm, unclassifiable, MPN-U, bcr-abl translocation, Jak2V617F mutation.

For citation: Bazarnyi VV, Partylova EA. Genetic chimerism in myeloproliferative neoplasms: clinical case of coexistence of Jak2V617F mutation and bcr-abl translocation. Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy. 2022;2(4):33-36. (In Russ). DOI: 10.14489/lcmp.2022.04.pp.033-036

Введение

По современным представлениям МПН представляют собой группу клональных гематологических миелоидных расстройств, сопровождающихся неопластической трансформацией полипотентной стволовой клетки с последующей пролиферацией миелоидных клеток, длительно сохраняющих способность к дифференцировке. В их диагностике важным дифференциально-диагностическим признаком является наличие генетических аномалий. Так, обнаружение Филадельфийской хромосомы [t(9; 22) (q34; q11)] и гибридизация гена *bcr-abl* характерны для ХМЛ, который также обозначают как Ph⁺ заболевание; а мутация гена *Jak2V617F* – для истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии и идиопатического миелофиброза [1, 2]. В то же время ряд исследований указывают на некоторую неоднозначность такого подхода. В частности, в литературе имеются сообщения об одновременном выявлении у конкретных пациентов сочетания мутации *Jak2V617F* и транслокации *bcr-abl*. По мнению ряда авторов, число таких пациентов может достигать 2,55 % среди всех больных с ХМЛ [3, 4]. Часть из них имели диагноз *Jak2V617F*+ миелопролиферативного заболевания, а в дальнейшем выявлялся транскрипт *bcr-abl*. У других больных с первоначально установленным диагнозом ХМЛ (*bcr-abl*+) появлялась мутация *Jak2V617F*. В небольшом количестве случаев в процессе установления диагноза МПН выявлялись обе мутации. При этом особенностей клинических проявлений у пациентов с двойной мутацией не установлено. Сочетанные мутации возникали как на фоне лечения ингибиторами тирозинкиназы, так и гидроксимочевины [5]. Кроме того, показано, что терапия комбинированным ингибитором тирозинкиназы дазатинибом (который, согласно NCCN, может быть рекомендован пациентам с непереносимостью к иматинибу) являлась крайне эффективной у некоторых пациентов с одновременным наличием мутации *Jak2V617F* и транслокации *bcr-abl*. При анализе причин генетического химеризма при МПН большинство исследователей полагают, что у пациентов с двойной мутацией существует два клона опухолевых клеток, или обе мутации представлены в одном клоне и нередко появляются под влиянием ингибиторов тирозинкиназы. Данные о точной частоте встречаемости химеризма *Jak2V617F/bcr-abl* среди пациентов с Ph-негативными и Ph-положительными МПН отсутствуют и неизвестно были ли мутации выявлены одновременно или последовательно, какая мутация являлась первичной по отношению к другой, был

ли установлен факт наличия/отсутствия смены клинико-гематологической картины заболевания и исхода заболевания при химеризме [2, 5, 6].

Следует отметить, что в современных классификациях МПН не учитывается наличие пациентов с двойной мутацией, отсутствуют клинические рекомендации в отношении диагностики и тактики лечения таких пациентов, не решен вопрос о целесообразности проведения анализа на *Jak2V617F* у пациентов с Ph⁺ ХМЛ при постановке первичного анализа и при неэффективности терапии ингибиторами тирозинкиназы. Актуальность представленного клинического наблюдения обусловлена неопределенностью данных вопросов. Полагаем, что накопление информации о пациентах с наличием сочетанной мутации может представлять интерес для разработки дальнейшей стратегии и тактики диагностики и лечения.

Клинический случай

Мужчина 1950 г.р. обратился к гематологу с направительным диагнозом: В12-дефицитная анемия.

В *клиническом анализе крови*: лейкоциты – $14,0 \times 10^9/\text{л}$; лейкоцитарная формула (%): бласты – 2, палочкоядерные – 15, сегментоядерные – 60, эозинофилы – 3, лимфоциты – 15, моноциты – 5; гемоглобин – 96 г/л, MCV-109 фл, тромбоциты – $536 \times 10^9/\text{л}$. Предварительный диагноз: миелопролиферативное заболевание, впервые выявленное.

Исследование трепанобиоптата: клеточность костного мозга увеличена, фиброза нет. Встречаются периваскулярные пучки фибробластов. Увеличено число мегакариоцитов. Заключение: миелопролиферативное заболевание, соответствует эссенциальной тромбоцитемии (?).

Цитогенетическое исследование клеток костного мозга: хромосомных aberrаций не обнаружено.

ПЦР-исследование: *bcr-abl* (p190, p210) не обнаружен.

Эти данные не позволили уверенно сформулировать диагноз ХМЛ. Тем не менее, учитывая клинико-гематологические особенности, пациенту была назначена терапия гидроксимочевиной в стандартных дозах. Динамический контроль клинического анализа крови показал снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов до нормальных значений.

При повторном обращении через год было проведено *фенотипирование бластов*, обнаруженных в лейкоцитарной формуле (2 %): CD34+, CD117+, CD33+, CD71+, CD7+, CD38+; миелоидные предшественники с разной степенью зрелости

(CD13+, CD33+, CD16+, CD15+, CD65+) – 71 %; мегакариоциты (CD45+, CD41+, CD61+, CD41+) – 11 %). Заключение: МПН.

ПЦР-исследование костного мозга – обнаружены химерный транскрипт *bcr-abl* p210 – 86 %; мутация гена *Jak2* (V617F) – 22,5 %.

В связи с ухудшением состояния пациент госпитализирован с диагнозом «ХМЛ, фаза акселерации». Назначено стандартное лечение с умеренным эффектом: клинически – больной компенсирован, но в клиническом анализе крови: анемия, бластемия.

При осмотре через 3 месяца повторно выполнено ПЦР-исследование клеток костного мозга: обнаружен химерный транскрипт *bcr-abl* p210 – 16,79 %; отмечается снижение транскрипта на фоне проводимой терапии; обнаружена мутация гена *Jak2* (V617F) 46,62 %; отмечается нарастание количества мутантной аллели гена.

Еще через 3 месяца пациент госпитализирован в стационар в связи с ухудшением состояния.

Цитогенетическое исследование клеток костного мозга: поликлональность, множественные хромосомные aberrации – это независимый фактор неблагоприятного прогноза. 47, XY, add(15q), add(21q), +mar[4]/46, XY, add(15q)[4]/46, XY, add(15q, add(21q)[4]/46, XY, t(9; 22) (q34q11), add(15q), add(21q). Терапия была безуспешной и пациент скончался.

В данном случае описаны клинико-гематологические проявления у пациента с МПН и двумя генетическими аномалиями. Сделать заключение о последовательности появления каждой из мутаций невозможно, поскольку обе были выявлены одновременно, хотя за два года до этого ген *bcr/abl* не был обнаружен. Больной не получал ингибиторов тирозинкиназы. При наблюдении в течении 6 года уровень транскрипта *bcr/abl* снижался, а *Jak2* V617F – нарастал.

Таким образом, существуют пациенты-химеры в отношении *Jak2*V617F и *bcr-abl*, у которых клинико-гематологическая картина может соответствовать одному из этих генетических дефектов или обоим генетическим дефектам одновременно. Данный пример становится в череду подобных клинических ситуаций с одновременным выявлением двух генетических аномалий у одного и того же пациента с МПН.

Список литературы

1. Heim D., Ebnöther M., Favre G. Chronische Myeloische Leukämie – Update 2020 [Chronic myeloid leukemia – update 2020] // *Therapeutische Umschau*. 2019. Vol. 76, N 9. P. 503-509.

2. Ursuleac I., Colita A., Adam T., et al. The concomitant occurrence of JAK2V617F mutation and BCR/ABL transcript with phenotypic expression – an overlapping myeloproliferative disorder or two distinct diseases? – case report // *Journal of Medicine and Life*. 2013. Vol. 6, N 1. P. 34-37.

3. Chen M., Gallipoli P., DeGeer D. Targeting primitive chronic myeloid leukemia cells by effective inhibition of a new AHI-1–BCR-ABL–JAK2 complex // *Journal of the National Cancer Institute*. 2013. Vol. 105. P. 405-423.

4. Yan J., Ding Y.W., Wang P.Y., et al. Analysis of Clinical Characteristics of JAK2 V617F and BCR-ABL Double-Mutant Myeloproliferative Neoplasms // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2021. Vol. 29, N 5. P. 1540-1547.

5. Soderquist C.R., Ewalt M.D., Czuchlewski D.R., et al. Myeloproliferative neoplasms with concurrent BCR-ABL1 translocation and JAK2 V617F mutation: a multi-institutional study from the bone marrow pathology group // *Modern Pathology*. 2018. Vol. 31, N 5. P. 690-704.

6. Hantschel O., Warsch W., Eckelhart E., et al. BCR-ABL uncouples canonical JAK2-STAT5 signaling in chronic myeloid leukemia // *Nature*. 2012. Vol. 10. P. 1038-1075.

References

1. Heim D., Ebnöther M., Favre G. Chronische Myeloische Leukämie – Update 2020 [Chronic myeloid leukemia – update 2020]. *Ther Umsch*. 2019;76(9):503-9. DOI: 10.1024/0040-5930/a001124

2. Ursuleac I., Colita A., Adam T., et al. The concomitant occurrence of JAK2V617F mutation and BCR/ABL transcript with phenotypic expression – an overlapping myeloproliferative disorder or two distinct diseases? – case report. *J Med Life*. 2013 Mar 15;6(1):34-7.

3. Chen M., Gallipoli P., DeGeer D. Targeting primitive chronic myeloid leukemia cells by effective inhibition of a new AHI-1–BCR-ABL–JAK2 complex. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:405-23. DOI: 10.1093/jnci/djt006

4. Yan J., Ding YW, Wang PY, et al. Analysis of Clinical Characteristics of JAK2 V617F and BCR-ABL Double-Mutant Myeloproliferative Neoplasms. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2021 Oct;29(5):1540-7. DOI: 10.19746/j.cnki.issn

5. Soderquist CR, Ewalt MD, Czuchlewski DR, et al. Myeloproliferative neoplasms with concurrent BCR-ABL1 translocation and JAK2 V617F mutation: a multi-institutional study from the bone marrow pathology group. *Mod Pathol*. 2018 May;31(5):690-704. DOI: 10.1038/modpathol.2017.182

6. Hantschel O, Warsch W, Eckelhart E, et al. BCR-ABL uncouples canonical JAK2-STAT5 signaling in chronic myeloid leukemia. *Nature*. 2012;10:1038-75. DOI: 10.1038/nchembio.775

Поступила в редакцию / Received 17.10.2022

Принята к публикации / Accepted 30.11.2022

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was conducted without sponsorship.

Благодарности: авторы выражают искреннюю признательность заведующей гематологическим отделением Свердловской областной клинической больницы № 1 к.м.н. Константиновой Т. С. за поддержку и консультативную помощь.

Thanks: The authors express their sincere gratitude to the head of the Hematology department of Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, PhD Konstantinova T. S. for her support and advisory assistance.

Вклад авторов.

В. В. Базарный – идея исследования, написание и редактирование текста – 50 %.

Е. А. Партылова – проведение лабораторных исследований, интерпретация результатов – 50 %.

Authors' contributions.

V. V. Bazarnyi – the idea of research editing the text of the article – 50 %.

E. A. Partylova – selection and formation of groups of surveyed, performance of laboratory tests – 50 %.

Информированное согласие пациента было получено.

Informed consent from the patient was obtained.

Сведения об авторах / Information about authors



Владимир Викторович Базарный – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ЦНИЛ Уральского государственного медицинского университета, Екатеринбург, Россия.

Vladimir V. Bazarnyi – MD, PhD, Prof. chief scientific officer Central Research Laboratory, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia.

E-mail: vlad-bazarnyi@yandex.ru. **SPIN РИНЦ:** 4813-8710

ORCID: 0000-0003-0966-9571



Елена Александровна Партылова – к.м.н., старший врач клинко-диагностической лаборатории Свердловской областной клинической больницы № 1, Екатеринбург, Россия.

Elena A. Partylova – senior doctor of the Clinical Diagnostic Laboratory Sverdlovsk Region Clinical Hospital No1, Yekaterinburg, Russia.

E-mail: tealabokb1@mail.ru. **SPIN РИНЦ:** 9770-0311