

## ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ЭРИТРОЛЕЙКОЗА.

Рыбакова А.Э., Сивакова Л.В.

*ФГБОУ «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера», Пермь, email: rector@psma.ru*

Целью статьи является изучение патогенеза и диагностики редкой формы острого лейкоза - острого эритролейкоза. Острый эритролейкоз подразделяется на два подтипа: острый эритромиелодный лейкоз и острый чисто эритроидный лейкоз. Пусковым механизмом в формировании данного заболевания является эпигенетическая дисрегуляция и нарушение регуляции микро-РНК, а также нарушение транскрипции. Острый эритролейкоз характеризуется появлением в крови клеток эритроидного ряда, клеток, не завершивших свою пролиферацию, а также в костном мозгу отмечается гиперплазия эритробластических элементов. При остром чисто эритроидном лейкозе обнаруживаются ядродержащие клетки красного ряда и недифференцируемые бласты, а при остром эритромиелодном лейкозе наряду с лейкозными клетками красного ряда встречаются и миелобласты. При диагностике острого эритролейкоза помимо микроскопического исследования костного мозга и крови используют маркеры, такие как ферритин, CD71 и E-кадгерин, экспрессируемые в ранних предшественниках эритроидных клеток. Используют методы: иммуногистохимия и проточная цитометрия. Еще для диагностики эритролейкоза проводят цитогенетическое исследование: находят мутации в кариотипе, чаще всего обнаруживается сложный или абберантный кариотип. Очень часто применяется идентификация лейкозных бластов с помощью цитохимического окрашивания.

Ключевые слова: острый эритролейкоз, патологии эритропоэза, острый лейкоз, эритробласты, опухолевые клетки, костный мозг.

## ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND DIAGNOSIS OF ACUTE ERYTHROLEUKOSIS.

Rybakova A.E., Sivakova L.V.

*FGBOU "Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner," Perm, email: rector@psma.ru*

The aim of the article is to study the pathogenesis and diagnosis of a rare form of acute leukemia-acute erythroleukosis. Acute eritroleukosis is divided into two subtypes: acute erythroleukemia and acute pure erythroid leukemia. The trigger mechanism in the formation of this disease is epigenetic dysregulation and dysregulation of micro-RNA, as well as transcription disorders. Acute erythroleukosis is characterized by the appearance of erythroid cells in the blood, cells that have not completed their proliferation, as well as hyperplasia of erythroblastic elements in the bone marrow. In acute pure erythroid leukemia, red-row nucleated cells and undifferentiated blasts are found, and in acute erythromyeloid leukemia, along with red-row leukemic cells, myeloblasts are also found. In addition to microscopic examination of bone marrow and blood, markers such as ferritin, CD71, and E-kadgerin expressed in early erythroid cell precursors are used in the diagnosis of acute erythroleukosis. The following methods are used: immunohistochemistry and flow cytometry. Even for the diagnosis of erythroleukosis, a cytogenetic study is carried out: mutations are found in the karyotype, most often a complex or aberrant karyotype is found. Very often, identification of leukemic blasts using cytochemical staining is used.

Keywords: acute erithroleukemia, pathologies of erythropoiesis, acute leukemia, erythroblasts, tumor cells, bone marrow.

Острый эритролейкоз является одной из форм острого лейкоза, при которой патологическая лейкемическая пролиферация характеризуется вовлечением в процесс в значительной мере эритробластических элементов наряду с очагами гранулоцитарного и ретикулярного кроветворения. [2, с. 162]. Эритролейкоз - редкое заболевание, составляющее менее 5% острого миелобластного лейкоза, при этом заболевании процент эритробластов составляет 80% от общей клеточности аспирата костного мозга по данным ВОЗ [8].

Согласно классификации ВОЗ (2008 г.), острый эритроидный лейкоз, также называемый эритролейкозом, включает два подтипа: острый эритромиелоидный лейкоз и острый чисто эритроидный лейкоз. При этом первый подтип чаще встречается у взрослых пациентов, а второй подтип в основном наблюдается у пожилых пациентов и характеризуется более низкой выживаемостью [6]. Однако острый чисто эритроидный лейкоз может встречаться и в детском возрасте.

Острый эритромиелоидный лейкоз определяется наличием в костном мозге  $\geq 50\%$  от всей ядерно-клеточной популяции эритроидных предшественников и  $\geq 20\%$  миелобластов от незритроидной клеточной популяции; острый чисто эритроидный лейкоз представляет неопластическую пролиферацию незрелых клеток, коммитированных исключительно в эритроидную линию ( $\geq 80\%$  клеток костного мозга) с отсутствием значимого миелобластического компонента [3].

Эритролейкоз можно рассматривать как многоступенчатую модель лейкемогенеза. На начальных стадиях развития эритролейкоза выделяют несколько основных провоцирующих событий. К ним относятся нарушения, не затрагивающие последовательности ДНК, но приводящие к экспрессии генов, отвечающих за пролиферацию эритроидных клеток; нарушение регуляции микро-РНК; изменения уровня фактора транскрипции, ведущие к остановке дифференцировки и устойчивости к апоптозу среди проэритробластов. В итоге, проэритробласты становятся функционально дефектны, неполноценны, гиперпролиферативны; отмечается накопление мутаций в генах сигнального пути, включая TP53, из-за извращенной клеточной пролиферации, приводящей к лейкемической трансформации дефектных проэритробластов. Последующему поддержанию и размножению лейкозных бластов способствует постоянное присутствие генетических/эпигенетических изменений в уже трансформированных проэритробластах [5].

Острый эритромиелоз характеризуется наличием в костном мозге всех стадий эритроидных предшественников, при этом преобладают наиболее незрелые формы. Выявление подобных изменений требуют проведения дифференциальной диагностики с такой патологией, как гемолитические анемии, пернициозная анемия, а также с любой другой патологией, на фоне которой наблюдается неэффективный эритропоэз.

Морфология ядросодержащих красных клеток при остром эритролейкозе бывает весьма различной: от мало отличающихся от нормальных клеток, до двух- и трехъядерных эритробластов с перекрученными ядрами неправильной формы. Очень часто патологические клетки напоминают мегалобласты пернициозной анемии и лишь отсутствие ретикулоцитарного криза и признаков улучшения в ответ на терапию витамином В12 заставляет усомниться в предполагаемой пернициозной анемии. При остром эритромиелозе нередко может наблюдаться дифференцировка клеток до стадии оксифильного нормоцита и до эритроцита, а не только до проэритробластов.

Следует еще раз подчеркнуть, что морфология бластных клеток при остром эритролейкозе может быть различна. При остром чисто эритроидном лейкозе субстрат опухоли представлен ядросодержащими клетками красного ряда и недифференцируемыми бластами, в то время как при остром эритромиелоидном лейкозе наряду с лейкозными клетками красного ряда встречаются и миелобласты.

Одновременное присутствие в костном мозге и крови эритробластов и их потомства, миелобластов, монобластов и даже мегакариобластов может быть объяснено возникновением данного лейкоза на уровне клетки-предшественницы миелопоэза, которая частично сохраняет способность к дифференцировке по двум или трем направлениям. [1, с. 84-86]

Таким образом, наиболее значимым методом диагностики острого эритролейкоза является исследование костного мозга. При этом при остром эритромиелозе в костном мозге обнаруживаются морфологически распознаваемые формы – проэритробласты, с большим центральным круглым ядром (может быть фрагментированное ядро), диспергированным хроматином, от одного до нескольких ядрышек и глубоко базофильной агранулярной цитоплазмой. Однако лейкозные бласты могут быть остановлены на различных стадиях созревания, при этом минимально дифференцированный эритролейкоз поражает клетки на стадии BFU-E, а более зрелые морфологические формы характеризуются клетками, пораженными на более поздних стадиях созревания, например, на стадии CFU-E. В этом контексте иммуногистохимия или проточная цитометрия могут различать клетки на основе маркеров, экспрессируемых в предшественниках ранней стадии, включая CD71 (переносящий рецептор-1) и ферритин Н [5]. CD-71 высоко и избирательно экспрессируется в предшественниках эритроидов на всех стадиях созревания. Ферритин Н представляет собой растворимый запасной белок железа, экспрессируемый в ранних предшественниках эритроидных клеток, в том числе при остром эритромиелозе. Эти маркеры могут иметь решающее значение в диагностике острого эритролейкоза в сравнении с другими морфологическими формами миелоидной лейкемии. E-кадгерин - еще один высокочувствительный и специфичный маркер незрелых эритробластов, помогающий

дифференцировать чисто эритроидный лейкоз от эритроидных новообразований. Последовательное интактное созревание пролифераций эритроидов, наблюдаемое в спектре МДС-эритроид / миелоидный лейкоз, не происходит при чисто эритроидном лейкозе [5].

Также при остром эритролейкозе проводится цитогенетическое исследование.

Обычный цитогенетический анализ проводится на метафазных клетках с G-полосой, полученных из аспиратных культур костного мозга, с использованием стандартных методов во время первоначальной диагностики. Наличие или отсутствие моносомного кариотипа, который определялся как включающий по крайней мере две аутосомные моносомии или одну моносомию с дополнительными структурными аномалиями, также используется для стратифицированных случаев [6].

На цитогенетическом уровне в большинстве случаев чисто эритроидный лейкоз имеет сложный кариотип, с частыми аномалиями, включающими хромосомы 5 и 7 случайные гены слияния, вторичные по отношению к хромосомным транслокациям, были описаны в чисто эритроидном лейкозе, такие как  $t(1;16)(p31;q24)/NF1A- CBFA2T3$  и  $t(11;20)(p11;q11)/ZMYND8- RELA$  [9]. При остром эритроидном лейкозе наблюдается абберантный кариотип. Наиболее часто мутируют TP53, RUNX1, NPM1 и DNMT3A, также могут наблюдаться мутации других генов и белков, но в меньшей степени и не у всех пациентов. Нарушения в генах сильно зависят от возраста, особенно тех генов, которые управляют клональным кроветворением, так, например, мутации чаще наблюдаются у пожилых людей по сравнению с детьми. Высокая частота мутации TP53 способствует объяснению неблагоприятного исхода при остром эритромиелозе, так как именно этот ген отвечает за стабильность генома и за генетическую однородность клеток в целостном организме.

Тактика лечения у пациентов с острым эритромиелозом всегда должна учитывать цитогенетическое исследование и, в будущем, молекулярные мутационные профили с акцентом на NPM1, RUNX1 и TP53 [7].

На сегодняшний день изучение кариотипа пациентов с острым эритролейкозом находится на стадии исследования, а значит до конца еще не ясен механизм развития мутаций, их количество и последствия.

Для идентификации лейкозных бластов при остром эритролейкозе, также как и при других типах лейкоза, используется цитохимическое окрашивание. Некоторые бласты типа М6 (острый эритролейкоз) проявляют PAS-реакцию [4].

Таким образом, на фоне острого эритролейкоза преобладает эритроидная популяция. Появление в крови большого количества эритробластов (до сотен тысяч в  $1\text{мм}^3$ ) наряду с присутствием миелобластов и других молодых клеток белой крови, свидетельствует о наличии особого системного заболевания у человека – эритромиелоза. Исследование костного мозга является наиболее значимым методом диагностики. Метод позволяет выявить все стадии эритроидных предшественников, при этом преобладают наиболее незрелые. Идентификация лейкозных бластов проводится с помощью цитохимического окрашивания, иммунофенотипического анализа. Также возможно цитогенетическое исследование.

1. Воробьев А.И., Бриллиант М.Д. Патогенез и терапия лейкозов. М.: «Медицина». 1976. 342 с.
2. Дульцин М.С., Кассирский И.А., Раушенбах М.О. Лейкозы. М.: «Медицина». 1965. 430 с.
3. Лемешонок Л.С., Висмонт Ф. И. Патофизиологические аспекты гемобластозов. Лейкозы. Минск: «БГМУ». 2019. 52 с.
4. Шиффман Ф. Дж. Патофизиология крови. М. СПб: «БИНОМ». 2000. 448с.
5. Boddu, Prajwal et al. «Erythroleukemia-historical perspectives and recent advances in diagnosis and management». Blood reviews. 2018. Vol. 32. № 2. P. 96-105.
6. Ko, Po-Shen et al. «The uniqueness of morphological features of pure erythroid leukemia in myeloid neoplasm with erythroid predominance: A reassessment using criteria revised in the 2016 World Health Organization classification». PloS One. 2017. Vol. 12. № 2
7. Grossmann, V et al. «Acute erythroid leukemia (AEL) can be separated into distinct prognostic subsets based on cytogenetic and molecular genetic characteristics.». Leukemia. 2013. Vol. 27. № 9. P. 1940-1943.
8. Peruzzo, Luisina B et al. «Eritroleucemias. Recategorización según criterios de la Organización Mundial de la Salud». Medicina. 2019. Vol. 79. P.1-5.
9. Wang, Wei et al. «Pure erythroid leukemia». American journal of hematology. 2017. Vol. 92. № 3. P. 292-296.