DOI: 10.24287/j.938

Эозинофилия и аллергические реакции в ходе проведения иммунотерапии динутуксимабом бета у пациентов с нейробластомой

Поступила 14.01.2025
Принята к печати 16.09.2025

EDN: EDVALS

А.В. Быкова, Н.А. Андреева, Р.С. Оганесян, И.В. Сидоров, Н.С. Иванов, Д.Т. Уталиева, М.В. Телешова, О.С. Зацаринная, Л.А. Смирнова, Р.А. Моисеенко, Т.В. Страдомская, Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:
Быкова Анна Витальевна,
врач-детский онколог отделения онкологии и детской хирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: anna.bykova@dgoi.ru

Введение. За последние два десятилетия иммунотерапия стала стандартом лечения некоторых солидных злокачественных новообразований у детей, в том числе нейробластомы (НБ). Ее проведение является относительно безопасным методом лечения при правильно подобранной сопроводительной терапии. Однако, как и другие методы лечения, иммунотерапия может приводить к уникальному профилю токсичности и требовать своевременной интерпретации и правильной коррекции. Одним из описанных побочных эффектов является развитие эозинофилии, в ряде случаев сопровождающейся развитием нежелательных явлений со стороны различных органов и систем. Механизмы поражения, критические органы-мишени и подходы к коррекции до сих пор остаются малоизученными.
Цель – изучить взаимосвязь между подъемом уровня эозинофилов в периферической крови и развитием нежелательных явлений, в том числе с клиникой острого тонзиллита, во время иммунотерапии динутуксимабом бета у пациентов с НБ.
Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ анамнестических, клинических и лабораторных данных 40 пациентов с НБ, получивших иммунотерапию динутуксимабом бета в первой/второй линии в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2019 по 2023 г. В исследовании представлен ретроспективный анализ, одобрения локального этического комитета не требовалось.
Результаты. Нами отмечено появление эозинофилии между курсами иммунотерапии, сопровождающееся, как правило, кожными реакциями в 47,5% (19/40) случаев, зудом (14/40), бронхообструктивным синдромом (14/40) и развитием острого тонзиллита (14/40) – по 35% случаев. От курса к курсу отмечена тенденция к снижению максимального уровня абсолютного числа эозинофилов и частоты зуда, напротив, значимого снижения частоты кожных реакций и острого тонзиллита на последующих курсах отмечено не было. При сопоставлении клинической картины с лабораторными данными статистически значимая связь эозинофилии была получена только для когорты пациентов с клиникой острого тонзиллита ($p < 0,05$). В ходе исследования рассмотрены различные варианты причин данного состояния. Описан клинический случай течения острого тонзиллита на фоне проведения иммунотерапии динутуксимабом бета, подтверждающий гипотезу о возможной инфильтрации миндалин эозинофилами.
Заключение. Одним из побочных эффектов иммунотерапии динутуксимабом бета у пациентов с НБ является развитие тонзиллита неинфекционной этиологии, что подтверждается морфологической картиной инфильтрации небных миндалин эозинофилами. Данное состояние требует проведения дифференциального диагноза с инфекционными процессами и тщательного наблюдения за пациентами, получающими иммунотерапию динутуксимабом бета, в целях своевременного выявления и правильной интерпретации нежелательных реакций.
Ключевые слова: *эозинофилы, эозинофилия, тонзиллит, иммунотерапия, нейробластома*

Быкова А.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (3): 61–9. DOI: 10.24287/j.938

Eosinophilia and allergic reactions during immunotherapy with dinutuximab beta in patients with neuroblastoma

Received 14.01.2025
Accepted 16.09.2025

A.V. Bykova, N.A. Andreeva, R.S. Oganesyan, I.V. Sidorov, N.S. Ivanov, D.T. Utalieva, M.V. Teleshova, O.S. Zatsarinnaya, L.A. Smirnova, R.A. Moiseenko, T.V. Stradomskaya, D.Yu. Kachanov, T.V. Shamanskaya

The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:
Anna V. Bykova,
a pediatric oncologist at the Department of Oncology and Pediatric Surgery of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: anna.bykova@dgoi.ru

Introduction. Over the past two decades, immunotherapy has become the standard of treatment for some solid malignancies in children including neuroblastoma (NB). It is a relatively safe treatment modality if appropriate supportive care is provided. However, like other treatments, immunotherapy can result in a unique toxicity profile that requires timely interpretation and appropriate management. One of the described side effects is eosinophilia that in some cases can be accompanied by adverse events affecting various organs and systems. Mechanisms of injury, critical target organs, and approaches to management are still understudied.
Aim – to study the relationship between increased peripheral blood eosinophil counts and adverse events including clinical symptoms of acute tonsillitis developing during immunotherapy with dinutuximab beta in patients with NB. Being a retrospective analysis, this study did not require approval from the local Ethics Committee.
Materials and methods. We retrospectively analyzed the medical history and clinical and laboratory data of 40 patients with NB who had undergone immunotherapy with dinutuximab beta as first- or second-line treatment at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center from 2019 to 2023.
Results. Eosinophilia was seen to develop between immunotherapy cycles and was accompanied by skin reactions in 47.5% of cases (in 19/40 patients) and by itchiness (14/40), bronchial obstruction syndrome (14/40) or acute tonsillitis (14/40) – in 35%

of cases. From cycle to cycle, there was a tendency towards a decrease in maximum absolute eosinophil count as well as in the incidence of itchiness. At the same time, skin reactions and acute tonsillitis developed almost as frequently in the following cycles. A comparison of clinical symptoms with laboratory data revealed that eosinophilia was significantly correlated only with acute tonsillitis ($p < 0.05$). In this study, we investigated potential causes of this condition. We reported a clinical case of acute tonsillitis that had developed during immunotherapy with dinutuximab beta confirming the hypothesis about the potential infiltration of the tonsils by eosinophils.

Conclusions. One of the side effects of immunotherapy with dinutuximab beta in NB patients is non-infectious tonsillitis which can be confirmed by a histological analysis showing morphological features of eosinophilic infiltration of the palatine tonsils. A differential diagnosis between this condition and infections as well as careful monitoring of patients treated with dinutuximab beta is required for timely identification and correct interpretation of adverse reactions.

Keywords: *eosinophils, eosinophilia, tonsillitis, immunotherapy, neuroblastoma*

Bykova A.V. et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (3): 61–9. DOI: 10.24287/j.938

Среди злокачественных опухолей детского возраста, возникающих экстракраниально, наиболее распространенной является нейробластома (НБ) [1–4]. НБ, относящаяся к группе высокого риска, характеризуется агрессивным течением [5, 6], несмотря на проводимую комплексную терапию, которая включает интенсивную полихимиотерапию, хирургическое лечение, лучевую терапию, высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. В последние годы в схему лечения пациентов с неблагоприятным течением НБ группы высокого риска и с рецидивами/рефрактерным течением заболевания включена иммунотерапия (ИТ) антителами против дисиалоганглиозида GD2, что в сочетании с классическими методами лечения позволило улучшить показатели выживаемости [7, 8].

Основной механизм действия GD2-направленной ИТ заключается в антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности, сопровождающейся лизисом опухолевых клеток [9, 10]. Стоит отметить, что помимо экспрессии на клетках НБ, дисиалоганглиозид GD2 также обнаруживается в периферических нервных волокнах, что приводит к одному из наиболее ярких неблагоприятных побочных эффектов во время проведения ИТ – выраженной нейропатической боли [6, 8, 9, 11]. Другими распространенными и тяжелыми побочными эффектами ИТ являются лихорадка, реакции гиперчувствительности, синдром системной повышенной проницаемости капилляров [10–12], бронхообструктивный синдром, гематологическая, почечная, печеночная, сердечная, офтальмологическая токсичность, электролитные нарушения, эметический и диарейный синдромы [1, 2].

Побочные эффекты ИТ различными препаратами многогранны. В международных публикациях появляются единичные сообщения о таком редком побочном явлении, как повышение абсолютного числа эозинофилов (АЧЭ) периферической крови при проведении ИТ ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, сопровождающееся поражением различных органов-мишеней [13]. При этом стоит отдельно выделить гиперэозинофильный синдром (ГС), характеризующийся повышением эозинофилов в периферической крови (АЧЭ >1,5 кл/мкл), сохраняющимся более 6 мес, и поражением тканей и органов при исключении других заболеваний [14]. Распространенными признаками и симптомами ГС являются слабость и утомляемость (26%), кашель (24%), одышка (16%), миалгии или ангионевротический отек (14%), сыпь или лихорадка (12%), ринит (10%). Диагноз ГС ставят при наличии органного поражения, в случае его отсутствия устанавливают диагноз идиопатической гиперэозинофилии [15].

Таким образом, сохраняется актуальность поиска, накопления, выявления новых закономерностей развития побочных эффектов при проведении ИТ, основанных на сопоставлении клинической картины с лабораторными показателями и комплексного анализа полученных данных, позволяющих лучше прогнозировать развитие нежелательных реакций, которые могут затрагивать различные системы организма.

В работе проведен анализ частоты развития эозинофилии при проведении ИТ моноклональными антителами ch14.18/CHO (динутуксимаб бета) у пациентов с НБ и ее взаимосвязь с клиническими проявлениями, наиболее редким из которых является острый тонзиллит.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выборку составили 40 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом НБ группы высокого риска, достигшие полного, очень хорошего частичного и частичного ответов на индукционную терапию первой линии, и пациенты с рецидивами НБ, получавшие впервые ИТ моноклональными антителами ch14.18/CHO (динутуксимаб бета) в дозе 10 мг/м^2/сут продленной 24-часовой инфузией в течение 10 дней (всего 5 курсов ИТ) в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с ноября 2019 г. по май 2023 г. на этапе постконсолидационной терапии в первой линии, и пациенты с рецидивом заболевания при достижении хорошего ответа на предшествующую противорецидивную терапию. В исследовании представлен ретроспективный анализ, одобрения локального этического комитета не требовалось.

Проанализированы анамнестические, а также клинические данные, полученные из регистрационных форм и данных медицинской информационной системы НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Особое место уделено кардиоваскулярной, дерматологической и респираторной токсичности независимо от их степени тяжести, зафиксированной в историях болезни. Ведущим критерием постановки диагноза острого тонзиллита являлось наличие симметричных/односторонних наложений желто-белого цвета на уровне небных миндалин, возникших во время проведения ИТ.

Описан клинический случай течения острого тонзиллита на фоне проведения ИТ динутуксимабом бета, подтверждающий гипотезу о возможной инфильтрации миндалин эозинофилами.

Также проведена оценка максимального АЧЭ (АЧЭmax) в периферической крови перед инициацией, в день начала, во время проведения курсов ИТ относительно индивидуальных референсных значений и данных Всемирной организации здравоохранения [10].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, степени эозинофилии трактовались следующим образом:

– легкая (повышение АЧЭ до 1,5 тыс/мкл);
– умеренная (АЧЭ 1,5–5 тыс/мкл);
– тяжелая (АЧЭ более 5 тыс/мкл) [10].

Статистический анализ проводился с использованием программы Jamovi 2.4.11. Все полученные данные, имеющие распределение, отличное от нормального (критерий Колмогорова–Смирнова), были подвергнуты статистической обработке по стандартной методике и представлены как медиана (Me) и разброс: минимальное (Min) и максимальное (Max) значения. Достоверность различий между группами определялась при помощи U-критерия Манна–Уитни с заданным уровнем достоверности 0,95.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемая когорта состояла из 25 (62,5%) мальчиков и 15 (37,5%) девочек. Медиана возраста на момент постановки диагноза НБ составила 35,7 ± 16,3 месяца (разброс от 3 месяцев до 6 лет). В 82,5% (33/40) случаев выявлена забрюшинная локализация первичной опухоли. У 45% (18/40) пациентов методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (fluorescence *in situ* hybridization) была выявлена амплификация гена *MYCN*, у 7,5% (3/40) – gain *MYCN* (увеличение числа копий гена, не достигающее порога амплификации), у 27,5% (11/40) – делеция 1p36, у 15% (6/40) – делеция 11q23. Большинство пациентов инициально были стратифицированы в группу высокого риска (37/40; 92,5%), 7,5% (3/40) больных относились к группе наблюдения и получали ИТ в связи с развитием рецидива заболевания. ИТ в первой линии проведена 75% (30/40) пациентов, во второй линии – 25% (10/40).

Среди всех больных, включенных в исследование, полностью все 5 курсов ИТ завершили 85% (34/40) пациентов. Причинами преждевременного завершения ИТ было развитие рецидива/прогрессии заболевания у 10% (4/40) и тяжелой токсичности у 5% (2/40) пациентов, среди которых у одного ребенка развилась изолированная гепатобилиарная токсичность III степени, у другого – комбинированная гепатобилиарная токсичность II степени и нейротоксичность III степени по CTCAE 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Соответственно, только 1 курс ИТ получили 2 (5%) пациента, 2 курса – 2 (5%), 3 курса – 1 (2,5%) и 4 курса – 1 (2,5%). Всего проведено 183 курса ИТ динутуксимабом бета.

Нами было отмечено частое появление эозинофилии между курсами терапии на 12–15-й дни от начала курса, особенно у пациентов после 1 курса – 90% (*таблица 1*). Максимальный уровень повышения эозинофилов в периферической крови отмечался на 1-м курсе с уменьшением степени тяжести на последующих. Так, согласно данным, приведенным в *таблице 2*, на 1-м курсе количество эозинофилов превышало верхнюю границу нормы (ВГН) в 6,06 раза (Me 4,06 тыс/мкл), тогда как на последующих курсах показатели незначительно превышали ВГН. Стоит отметить, что у 1 пациента отмечался рекордный подъем уровня эозинофилов, превышающий ВГН в 60,5 раза (30,26 тыс/мкл, при ВГН 0,5 тыс/мкл) на 1-м курсе ИТ, сопровождающийся фебрильной лихорадкой и кожной сыпью.

Исходя из потенциальной возможности инфильтрации органов-мишеней при развитии эозинофилии, при осмотре пациентов обращали внимание на кожные покровы и слизистую оболочку, нарушения работы органов и систем. Бронхообструктивный синдром в виде развития сухого кашля отмечался у 35% (14/40) пациентов, что суммарно составило 29 эпизодов (*таблица 1*), явления десатурации с минимально зафиксированным SpO_2, равным 86%, зарегистрированы в 24% (7/29) случаев. Все явления купировались на фоне проводимой симптоматической терапии (кислородотерапия, ингаляционная терапия адреналином и/или другими бронхолитическими препаратами) и не требовали отмены и редукции дозы динутуксимаба бета. Функционально значимых нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы выявлено не было. Однако обращали на себя внимание кожные реакции и развитие картины острого тонзиллита. Кожные реакции были разнообразны: от единичных петехиальных элементов до распространенной пятнисто-папуллезной, уртикарной сыпи и трактовались как аллергические реакции.

Таблица 1
Побочные эффекты ИТ динутуксимабом бета у пациентов с НБ группы высокого риска/рецидивами заболевания
Table 1
Side effects of immunotherapy (IT) with dinutuximab beta in the patients with high-risk/relapsed neuroblastoma (NB)

Осложнения Complications	**Курс ИТ** IT cycle				
	1-й (*n* = 40) 1st (*n* = 40)	**2-й (*n* = 38)** 2nd (*n* = 38)	**3-й (*n* = 36)** 3rd (*n* = 36)	**4-й (*n* = 35)** 4th (*n* = 35)	**5-й (*n* = 34)** 5th (*n* = 34)
Эозинофилия, *n* (%) Eosinophilia, *n* (%)	37 (90,2)	14 (36,8)	11 (29,7)	6 (17,1)	8 (23,5)
Кожные аллергические реакции, *n* (%) Skin allergies, *n* (%)	8 (19)	7 (18,4)	9 (25)	8 (22,9)	6 (17,6)
Зуд, *n* (%) Itchiness, *n* (%)	6 (15)	5 (13,2)	4 (11,1)	2 (5,7)	2 (5,9)
Острый тонзиллит, *n* (%) Acute tonsillitis, *n* (%)	6 (15)	6 (15,8)	6 (16,7)	5 (14,3)	3 (8,8)
Бронхообструктивный синдром, *n* (%) Bronchial obstruction syndrome, *n* (%)	9 (22,5)	5 (13,2)	6 (16,7)	4 (11,4)	5 (14,7)

Таблица 2
Максимальный уровень эозинофилов среди всех пациентов на протяжении 5 курсов ИТ (Me (min; max))
Table 2
Maximum eosinophil counts in all the patients during the 5 IT cycles (Me (min; max))

Показатель Parameter	**Курс ИТ** IT cycle				
	1-й (*n* = 40) 1st (*n* = 40)	**2-й (*n* = 38)** 2nd (*n* = 38)	**3-й (*n* = 36)** 3rd (*n* = 36)	**4-й (*n* = 35)** 4th (*n* = 35)	**5-й (*n* = 34)** 5th (*n* = 34)
$АЧЭ_{max}$, тыс/мкл AEC_{max}, thousand/µL	4,06 (0,55; 30,26)	1,09 (0,01; 8,57)	1,01 (0; 6,63)	0,73 (0; 4,21)	0,76 (0,01; 4,23)
$АЧЭ_{max}$/N, абс AEC_{max}/N, abs	6,06 (0,8; 60,5)	1,6 (0,4; 17,1)	1,6 (0; 12,6)	1,1 (0; 8,4)	1,2 (0,01; 7)
День терапии Day of therapy	15 (10; 20)	12 (1; 39)	14 (0; 38)	12 (0; 36)	13 (1; 33)

Примечание. *$АЧЭ_{max}$/N – отношение $АЧЭ_{max}$ к ВГН.*
Notes. *AEC_{max} – maximum absolute eosinophil count; AEC_{max}/N – a ratio between AECmax and upper limit of normal.*

В отличие от эозинофилии, тенденции к снижению частоты кожных реакций от цикла к циклу отмечено не было. Как видно из *таблицы 1*, частота кожных реакций варьировала от 17,6 до 25%, кожного зуда – от 5,7 до 15%, причем в части случаев данные реакции могли возникать независимо друг от друга.

На разных циклах ИТ у 35% (14/40) пациентов развилась картина изолированного острого тонзиллита, клинически проявляющаяся наличием симметричных множественных наложений желто-белого цвета, формирующих плотную пленку с захватом всей поверхности миндалин. Так, на первых 3 курсах данная картина наблюдалась у 6 пациентов: 14,6% (6/40), 15,8% (6/38) и 16,7% (6/36), на 4-м курсе – у 5/35 (14,3%) и на 5-м курсе – у 3/34 (8,8%). Суммарно зафиксировано 26 случаев острого тонзиллита.

При анализе данных 11 доступных микробиологических посевов из зева (9/14) было выявлено, что наиболее часто встречались такие комменсалы орофарингеальной области, как *S. aureus* (max 10^5 КОЕ/мл), *S. salivarius* (max 10^7 КОЕ/мл), *S. mitis* (max 10^5 КОЕ/мл), *H. parainfluenzae* (max 10^5 КОЕ/мл). В ходе изучения доступных анамнестических данных обнаружено, что у 2 пациентов до инициации ИТ уже отмечались эпизоды острого тонзиллита.

Дебют острого тонзиллита выпадал на 11,0 ± 7,6 сут (разброс от 3 до 32 дней) от начала проведения курса ИТ динутуксимабом бета и статистически значимо коррелировал (p = 0,035) с эозинофилией (*рисунок*), развивающейся на 14 ± 6 сут терапии. У пациентов с клиникой острого тонзиллита эозинофилия легкой степени выявлена в 40% случаев (n = 11), средней степени – в 44% (n = 11), тяжелой степени – в 12% (n = 3) и в 1 (4%) случае клиника острого тонзиллита протекала на фоне нормальных показателей эозинофилов крови. Наибольшее повышение эозинофилов в сыворотке крови, сопровождающее острый тонзиллит, зафиксировано на 2-м курсе, когда уровень эозинофилов превышал ВГН в 6,1 раза (Me 3,49 тыс/мкл), данные приведены в *таблице 3*.

Всем пациентам проводилась местная антисептическая терапия. Эмпирически антибактериальная терапия проводилась в 23,1% (6/26) случаев: в 15,4% (4/26) перорально, в 6,8% (2/26) внутривенно. В 4 (15,4%) случаях дебют острого тонзиллита произошел во время проведения антибактериальной терапии по поводу других осложнений, возникших за период госпитализации.

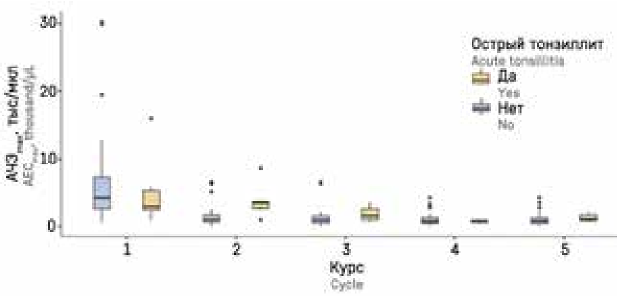
Несмотря на превышение референсных значений абсолютного содержания эозинофилов в когорте пациентов с кожными реакциями и зудом, достоверных различий между АЧЭ и нежелательными реакциями установлено не было (p > 0,05). Статистически значимые различия были получены только в когорте пациентов с клиникой острого тонзиллита ($p < 0,05$) (*таблица 4*).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациенту К. в возрасте 6 лет был установлен диагноз: первично-множественная НБ правого надпочечника, заднего средостения, 4 стадия по Международной системе стадирования НБ (International Neuroblastoma Staging System, INSS), М-стадия по Международной системе стадирования групп риска НБ (International Neuroblastoma Risk Group Staging System, INRGSS), метастатическое поражение костного мозга, костей скелета, лимфатических узлов шеи и забрюшинных лимфатических узлов. При проведении цитогенетического исследования методом флуоресцентной *in situ* гибридизации была выявлена делеция 11q23; амплификация гена *MYCN* и делеция 1p36 отсутствовали. Пациент был определен в группу высокого риска по протоколу GPON NB-2004. После проведения индукционной терапии, хирургического вмешательства в объеме забрюшинной лимфаденэктомии ответ на терапию оценен как очень хороший частичный за счет сохранения остаточного компонента в заднем средостении. После проведения высокодозной химиотерапии постконсолидационный этап включал в себя проведение ИТ динутуксимабом бета непрерывной инфузией 10 мг/м^2/сут в течение 5 курсов продолжительностью 10 сут в сочетании с дифференцировочной терапией 13-цис-ретиноевой кислотой.

Рисунок
Максимальный уровень эозинофилов в зависимости от наличия или отсутствия клиники острого тонзиллита на протяжении 5 курсов ИТ

Figure
Maximum eosinophil counts in the patients with and without clinical symptoms of acute tonsillitis during the 5 IT cycles



Первый курс ИТ осложнился развитием отечного синдрома (прибавка в весе на 1 кг, пастозность лица и голеней, задержка жидкости), гипотензии с минимальным систолическим артериальным давлением 79 мм рт. ст. и диастолическим артериальным давлением 43 мм рт. ст., инфекционным процессом (энтероколит), сопровождающимся лихорадкой, диарейным синдромом, подъемом острофазовых белков – С-реактивный белок до 120 мг/л. Максимальный подъем уровня эозинофилов превышал ВГН в 3,9 раза и составил 2,67 тыс/мкл на 16-е сутки. На 11-е сутки от начала курса при осмотре оториноларингологом в связи с периодической лихорадкой неясного генеза в течение недели выявлена клиника катарального фарингита, проявляющаяся гиперемией слизистой стенок зева без явных жалоб

Таблица 3
Уровень эозинофилов у пациентов с клиникой тонзиллита при проведении ИТ (Me (min; max))

Table 3
Eosinophil counts in the patients with clinical symptoms of tonsillitis during IT (Me (min; max))

Показатель Parameter	**Курс ИТ** IT cycle				
	1-й (n = 6) 1st (n = 6)	**2-й (n = 6)** 2nd (n = 6)	**3-й (n = 6)** 3rd (n = 6)	**4-й (n = 5)** 4th (n = 5)	**5-й (n = 3)** 5th (n = 3)
АЧЭ$_{max}$, тыс/мкл AEC$_{max}$, thousand/μL	2,91 (0,88; 15,88)	3,49 (0,95; 8,57)	1,49 (0,7; 3,58)	0,8 (0,35; 1,1)	1,05 (0,64; 2,21)
АЧЭ$_{max}$/N, абс AEC$_{max}$/N, abs	5,1 (1,3; 31,8)	6,1 (1,4; 17,1)	2,6 (1,4; 5,9)	1,2 (0,7; 1,6)	2,1 (0,9; 3,2)
День терапии Day of therapy	14 (10; 19)	14,5 (3; 19)	13 (12; 24)	11 (4; 32)	14 (4; 15)

Таблица 4
Взаимосвязь максимального уровня эозинофилов с развитием нежелательных реакций на фоне проведения ИТ (Me (Min; Max))

Table 4
A correlation between maximum eosinophil counts and the development of adverse reactions during IT (Me (Min; Max))

Нежелательные реакции Adverse reactions	**АЧЭ, тыс/мкл** AEC, thousand/μL	**АЧЭ/N, абс** AEC/N, abs
Острый тонзиллит Acute tonsillitis	1,94 (0,35; 15,9) p = 0,035	3,25 (0,7; 31,8) p = 0,017
Кожные реакции Skin reactions	1,25 (0; 30,3) p = 0,327	1,85 (0; 60,5) p = 0,415
Зуд Itchiness	1,71 (0; 12,8) p = 0,255	2,1 (0; 18,5) p = 0,359
Бронхообструктивный синдром Bronchial obstruction syndrome	1,01 (0,01; 12,8) p = 0,305	1,5 (0,01; 18,5) p = 0,363

Примечание. *U-критерий Манна–Уитни с заданным уровнем достоверности 0,95.*
Notes. *Mann–Whitney U test with 0.95 confidence interval.*

со стороны ЛОР-органов – была назначена местная терапия. Последующий курс ИТ осложнился развитием диарейного синдрома (колит), фебрилитета, тонзиллита на 11-е сутки, манифестировавшего болью в горле при глотании. При осмотре ротоглотки слизистая стенок зева и задней стенки глотки гиперемированы, на задней стенке глотки выраженная лимфоидная инфильтрация. Небные миндалины гиперемированы, отечны, на левой небной миндалине беловато-желтая пленка, не снимающаяся инструментом. $АЧЭ_{max}$ до 2,48 тыс/мкл зафиксировано на 15-е сутки. По данным микробиологического посева со слизистой зева – *S. parasanguinis* 10^4 КОЕ/мл. Эмпирически была инициирована антибактериальная и местная антисептическая терапия с положительной динамикой в течение 10 дней и постепенным нивелированием картины к следующему курсу.

Последующие курсы ИТ также сопровождались проявлениями тонзиллита в виде стойкой гипертрофии небных миндалин до II степени с отечностью и гиперемией слизистой, сохранением единичных казеозных пробок в лакунах левой миндалины. Снижение $АЧЭ_{max}$ в динамике: 1,66 тыс/мкл, 0,35 тыс/мкл и 1,05 тыс/мкл на 3, 4 и 5-м курсах соответственно.

В связи с частыми эпизодами острого тонзиллита в анамнезе (до постановки онкологического диагноза) и течением хронического тонзиллита с периодическими обострениями в процессе специфической терапии было принято решение о проведении оперативного вмешательства в объеме двусторонней тонзиллэктомии. На 12-е сутки после начала 5-го курса ИТ была выполнена классическая тонзиллэктомия, интраоперационных осложнений не было, течение послеоперационного периода гладкое, послеоперационные осложнения также не отмечались. На момент проведения операции эозинофилии не наблюдалось. По данным гистологического исследования определялась реактивная фолликулярная гиперплазия лимфоидной ткани небных миндалин с выраженной эозинофильной инфильтрацией.

Пациент, описанный в клиническом случае, – единственный среди изучаемой когорты, которому была проведена тонзиллэктомия. Полученное гистологическое заключение, а также клиническое течение, отсутствие патогенных микроорганизмов в высевах из миндалин указывают на инфильтрацию миндалин эозинофилами после проведения ИТ, что может быть расценено как редкая специфическая нежелательная реакция.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время ИТ различными препаратами широко применяется при лечении злокачественных новообразований и является относительно безопасным методом лечения при проведении адекватной сопроводительной терапии и четком контроле за развитием нежелательных явлений. У пациентов с НБ проведение ИТ GD2-направленными моноклональными антителами является стандартом лечения в первой линии и активно изучается при лечении рецидивов заболевания в комбинации с другими противоопухолевыми агентами. Согласно литературным данным, большинство нежелательных явлений, связанных с терапией динутуксимабом бета, возникают во время введения препарата и исчезают после завершения инфузии, их частота и интенсивность, как правило, уменьшаются к последнему курсу ИТ [5, 16]. Основываясь на собственном опыте проведения ИТ динутуксимабом бета пациентам с НБ нами выявлен ряд характерных клинических симптомов, сопровождающихся транзиторным повышением эозинофилов в периферической крови.

В ходе проведения терапии различными иммуноопосредованными препаратами часто наблюдается повышение эозинофилов в сыворотке крови [13]. Так, Q. Scanvion и соавт. отметили, что в ходе проведения ИТ ингибиторами контрольных иммунных точек достаточно часто (57%; 25/37) развивалось повышение АЧЭ в крови, сопровождающееся нежелательными явлениями со стороны кожных покровов (n = 10), легких (n = 4), почек (n = 4), печени (n = 2) и сердца (n = 1). Среди них встречались эозинофильная пневмония, отек гортани, пятнисто-папулезная сыпь, холангит, нефрит, экзематозный дерматит, псориазиформные и лихеноидные высыпания, буллезный пемфигоид, миокардит, эозинофильные бронхиолит и фасциит [13].

При возникновении гиперэозинофилии необходимо определение ее первичной или вторичной этиологии [15]. В нашем исследовании проводилась оценка общего анализа крови всем пациентам перед каждым курсом ИТ. Перед началом очередного курса динутуксимабом бета уровень эозинофилов находился в пределах референсных значений, а повышение эозинофилов в крови наблюдалось между курсами ИТ. Таким образом, можно предположить, что повышение уровня эозинофилов, встречающееся при проведении ИТ, имеет вторичный (реактивный) характер. Однако дифференциальный диагноз реактивной эозинофилии широк. Ее этиология у пациентов со злокачественными новообразованиями может варьировать от физиологической до патологической [17], в связи с чем необходимы тщательный сбор анамнеза, анализ объема и характера проводимой лекарственной терапии и мониторинг инфекционного статуса пациента.

При изучении литературных данных нами не обнаружены публикации, описывающие данный вид гематологической реакции во время проведения анти-GD2-ИТ. В то же время в литературе описаны случаи инфильтрации различных органов-мишеней при гиперэозинофилии – сердце, легкие, кожа [18]. Имеются публикации, описывающие органы, которые редко подвергаются эозинофильной инфильтрации, такие как желудок, кишечник, миндалины [14, 15, 19]. В нашем исследовании было показано, что при проведении анти-GD2-ИТ острый тонзиллит является частым осложнением, который выявлялся у 35% пациентов.

У иммунокомпрометированных пациентов в первую очередь необходимо исключить течение инфекционного процесса. В описанной нами когорте пациентов рутинное проведение микробиологических исследований в ряде случаев позволяло выявить орофарингеальные комменсалы, которые могут вызвать инфекционный процесс при условии повышения колонизации. Кроме того, A. Shoemark и соавт. сообщили, что количество эозинофилов в крови более 0,3 тыс/мкл может быть связано с микробиомом, в котором доминирует *Streptococcus* [20].

При изучении хронического эозинофильного риносинусита S. Fujieda и соавт. установили, что *S. aureus* и его энтеротоксины участвуют в стимуляции системы Th2 (T helper 2, Т-хелперы 2-го типа), способствуя выработке IgE и эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки носовых ходов и околоносовых пазух различными путями. При этом активируется свертывающая система крови и подавляется фибринолитическая система, что приводит к формированию фибринозных наложений в полипах носа [21]. Нельзя исключить подобный механизм развития тонзиллита со схожей локальной клинической картиной и в описанных нами случаях.

Нами выдвинута гипотеза о возможной взаимосвязи между повышенным уровнем эозинофилов в периферической крови и частым развитием клиники острого тонзиллита у пациентов с НБ при проведении ИТ динутуксимабом бета. В результате нашего анализа выявлены статистически достоверные различия показателей $АЧЭ_{max}$ крови в группах пациентов с наличием и отсутствием клиники острого тонзиллита (p < 0,05). Также в описанном клиническом случае эозинофильная инфильтрация небных миндалин подтверждена гистологически, что свидетельствует об органном поражении.

В ходе ретроспективного исследования N. Yücel Ekici и соавт. изучено и проанализировано 125 клинических случаев детей, в том числе с атопией и течением аллергического ринита, перенесших аденоидэктомию/тонзиллэктомию по поводу гипертрофии аденоидов/миндалин. Обнаружено, что как тканевая эозинофилия (аденоиды/миндалины), так и сывороточная эозинофилия выше у детей с атопией, однако статистически значимой связи между тканевой и сывороточной эозинофилией получено не было [19]. Исходя из этого, можно предположить, что эозинофильная инфильтрация миндалин не является следствием аллергической реакции.

Известно, что максимальная концентрация динутуксимаба бета в плазме достигается в последний день инфузии, а период полураспада составляет 8 сут [22]. Из этого следует, что дебют клиники острого тонзиллита по срокам укладывается в картину возможных нежелательных лекарственных реакций, связанных с его инфузией.

Связывая развивающиеся реакции преходящей эозинофилии, не стоит забывать о таком состоянии, как DRESS (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами) – синдром, характеризующийся лекарственной сыпью, преимущественно макулопапулезной; лихорадкой; периферической эозинофилией и системными симптомами [23, 24]. Ряд побочных эффектов ИТ также может совпадать с проводимой симптоматической терапией. Так, некоторые ароматические противосудорожные препараты, а именно фенобарбитал, карбамазепин могут вызывать изолированную гиперэозинофилию, развивающуюся на 2–8-й неделе от начала терапии, клинически сопровождающуюся лихорадкой, генерализованной макулопапулезной сыпью, лимфаденопатией, периорбитальным отеком лица [23, 25]. Безопасным противосудорожным препаратом является габапентин, применяемый в качестве профилактики развития нейропатической боли при проведении ИТ динутуксимабом бета. Однако в литературных источниках встречаются единичные сообщения о развитии синдрома гиперчувствительности при его применении. Так, M.V. Ragucci и соавт. сообщили о развитии лихорадки, спленомегалии, изменении психического статуса и развитии диффузной зудящей пятнисто-папулезной сыпи, захватывающей ладонные поверхности, переднюю поверхность бедер, грудь и живот. Данная клиническая картина развивалась через 9 дней после терапии габапентином и быстро нивелировалась после отмены препарата [26]. В исследовании N. Salah описан случай гистологически подтвержденной эозинофильной пневмонии, развившейся спустя 14 дней после инициации терапии габапентином [18].

Ограничениями данного исследования следует признать его ретроспективный аналитический характер, в связи с чем установить, какая продолжительность и степень гиперэозинофилии вызовут повреждение тканей у отдельных пациентов довольно затруднительно. Наши результаты показывают, что АЧЭ следует тщательно контролировать во время проведения ИТ динутуксимабом бета у пациентов с НБ. На настоящий момент получены убедительные данные о взаимосвязи между развитием острого тонзиллита и эозинофилии во время проведения анти-GD2-ИТ. Однако необходимо проведение дальнейших исследований изучения роли гиперэозинофилии и определения звеньев патогенеза, участвующих в поражении различных органов и тканей, так как знание побочных явлений терапии моноклональными антителами к дисиалоганглиозиду GD2 позволит своевременно их распознать и проводить адекватную коррекцию, что в свою очередь обеспечит безопасность и эффективность проводимой ИТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В приведенном исследовании продемонстрирован ряд нежелательных явлений, развившихся на фоне транзиторной эозинофилии, возникшей при проведении ИТ динутуксимабом бета у пациентов с НБ. Среди них отмечено частое развитие острого тонзиллита, агрессивная клиническая картина которого не соответствовала его бессимптомному течению, а морфологическая картина подтверждала инфильтрацию небных миндалин эозинофилами, что свидетельствовало в пользу неинфекционного генеза данного осложнения. Таким образом, необходимо тщательное наблюдение за пациентами, проходящими ИТ динутуксимабом бета, в целях своевременного выявления и правильной интерпретации нежелательных реакций.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ

Авторы получили письменное информированное добровольное согласие законных представителей пациента на публикацию персональных данных, в том числе фотографий (с закрытием лица), в научном журнале «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии», включая его электронную версию (от 15.05.2020). Объем публикуемых данных с законным представителем пациента согласован.

CONSENT FOR PUBLICATION

The authors obtained written informed consent from the patient's legal representatives to publish personal data including photographs (with face covered) in the Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology scientific journal, both in the printed and digital versions (since 15.05.2020). The amount of published data was agreed upon with the patient's legal representatives.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

FUNDING

No funding was received for this study.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.В. Быкова: сбор данных, анализ полученных данных, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы;
Н.А. Андреева: сбор данных, разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, анализ научного материала, написание текста рукописи, научное редактирование статьи;
Р.С. Оганесян, И.В. Сидоров: редактирование текста рукописи;
Н.С. Иванов, Д.Т. Уталиева, М.В. Телешова, О.С. Зацаринная, Л.А. Смирнова, Р.А. Моисеенко, Т.В. Страдомская: сбор данных;
Д.Ю. Качанов: анализ научного материала, научное редактирование статьи, литературное редактирование;
Т.В. Шаманская: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, написание текста рукописи, научное редактирование статьи.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

A.V. Bykova: data collection, data analysis, an analysis of the research material, a review of relevant publications, manuscript writing, preparation of the list of references;
N.A. Andreeva: data collection, article design, a review of relevant publications, an analysis of the research material, manuscript writing, scientific revision of the article;
R.S. Oganesyan, I.V. Sidorov: manuscript editing;
N.S. Ivanov, D.T. Utalieva, M.V. Teleshova, O.S. Zatsarinnaya, L.A. Smirnova, R.A. Moiseenko, T.V. Stradomskaya: data collection;
D.Yu. Kachanov: an analysis of the research material, scientific revision of the article, editing;
T.V. Shamanskaya: article design, an analysis of the research material, manuscript writing, scientific revision of the article.

ORCID

Bykova A.V.: https://orcid.org/0009-0002-3533-7108
Andreeva N.A.: https://orcid.org/0000-0001-5626-218X
Oganesyan R.S.: https://orcid.org/0000-0002-1698-2956
Sidorov I.V.: https://orcid.org/0000-0001-8578-6572
Ivanov N.S.: https://orcid.org/0000-0002-9927-8445
Utalieva D.T.: https://orcid.org/0000-0001-7479-0007
Teleshova M.V.: https://orcid.org/0000-0003-4042-0125
Zatsarinnaya O.S.: https://orcid.org/0009-0000-2670-547X
Smirnova L.A.: https://orcid.org/0000-0002-9625-8625
Moiseenko R.A.: https://orcid.org/0000-0002-9654-084X
Stradomskaya T.V.: https://orcid.org/0000-0003-0621-191X
Kachanov D.Yu.: https://orcid.org/0000-0002-3704-8783
Shamanskaya T.V.: https://orcid.org/0000-0002-3767-4477

Литература / References

1. Balaguer J., García Hidalgo L., Hladun R., Márquez Vega C., Pérez Alonso V. Recent evidence-based clinical guide for the use of dinutuximab beta in pediatric patients with neuroblastoma. Target Oncol 2023; 18 (1): 77–93. DOI: 10.1007/s11523-022-00930-w
2. Андреева Н.А., Бездольнова Е.О., Качанов Д.Ю., Смирнова А.Б., Телешова М.В., Уталиева Д.Т. и др. Офтальмологическая токсичность анти-GD2-иммунотерапии (динутуксимаб бета) у пациента с нейробластомой группы высокого риска: описание клинического наблюдения и обзор литературы. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2021; 100 (3): 248–57. [Andreeva N.A., Bezdolnova E.O., Kachanov D.Yu., Smirnova A.B., Teleshova M.V., Utalieva D.T. et al. Ophthalmic toxicity of anti-GD2 immunotherapy (dinutuximab beta) in a patient with high-risk neuroblastoma: a case report and literature review. Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky 2021; 100 (3): 248–57. (In Russ.)].
3. Swift C.C., Eklund M.J., Kraveka J.M., Alazraki A.L. Updates in diagnosis, management, and treatment of neuroblastoma. Radiographics 2018; 38 (2): 566–80. DOI: 10.1148/rg.2018170132
4. Zafar A., Wang W., Liu G., Wang X., Xian W., McKeon F. et al. Molecular targeting therapies for neuroblastoma: Progress and challenges. Med Res Rev 2021; 41 (2): 961–1021. DOI: 10.1002/med.21750. Erratum in: Med Res Rev 2022; 42 (1): 641.
5. Barone G., Barry A., Bautista F., Brichard B., Defachelles A.S., Herd F. et al. Managing adverse events associated with dinutuximab beta treatment in patients with high-risk neuroblastoma: practical guidance. Paediatr Drugs 2021; 23 (6): 537–48. DOI: 10.1007/s40272-021-00469-9
6. Krystal J., Foster J.H. Treatment of high-risk neuroblastoma. Children (Basel) 2023; 10 (8): 1302. DOI: 10.3390/children10081302
7. Anderson J., Majzner R.G., Sondel P.M. Immunotherapy of neuroblastoma: facts and hopes. Clin Cancer Res 2022; 28 (15): 3196–206. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1356
8. Withycombe J.S., Carlson A., Coleman C., Leslie S.L., Skeens M., Tseitlin H., Duffy E.A. Commonly reported adverse events associated with pediatric immunotherapy: a systematic review from the Children's Oncology Group. J Pediatr Oncol Nurs 2021; 38 (1): 16–25. DOI: 10.1177/1043454220966590
9. Шаманская Т.В., Андреева Н.А., Уталиева Д.Т., Качанов Д.Ю. GD2-направленная иммунотерапия нейробластомы группы высокого риска с использованием химерных антител ch14.18. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020; 19 (3): 173–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-173-188 [Shamanskaya T.V., Andreeva N.A., Utalieva D.T., Kachanov D.Yu. Anti-GD2 immunotherapy with the chimeric antibody ch14.18 for high-risk neuroblastoma. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (3): 173–88. (In Russ.)].
10. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol 2017; 92 (11): 1243–59. DOI: 10.1002/ajh.24880
11. Achbergerová M., Hederová S., Mikesková M., Husáková K., Hrašková A., Kolenová A. Implementation of immunotherapy into the treatment of neuroblastoma – single center experience with the administration of dinutuximab and management of its adverse effects. Klin Onkol 2020; 33 (5): 372–8. DOI: 10.14735/amko2020372
12. Kushner B.H., Modak S., Kramer K., Basu E.M., Iglesias-Cardenas F., Roberts S.S., Cheung N.V. Immunotherapy with anti-GD2 monoclonal antibody in infants with high-risk neuroblastoma. Int J Cancer 2023; 152 (2): 259–66. DOI: 10.1002/ijc.34233
13. Scanvion Q., Béné J., Gautier S., Grandvuillemin A., Le Beller C., Chenaf C. et at. Moderate-to-severe eosinophilia induced by treatment with immune checkpoint inhibitors: 37 cases from a national reference center for hypereosinophilic syndromes and the French pharmacovigilance database. Oncoimmunology 2020; 9 (1): 1722022. DOI: 10.1080/2162402X.2020.1722022
14. Luo B., Deng C., Hou T., Xu F., Liao Q., Li Y., Wang J. Colon perforation due to cytomegalovirus infection in a patient with idiopathic hypereosinophilic syndrome: a case report. BMC Gastroenterol 2020; 20 (1): 238. DOI: 10.1186/s12876-020-01381-1
15. LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Dinutuximab. 2018 Jan 3.
16. Ladenstein R., Pötschger U., Valteau-Couanet D., Luksch R., Castel V., Yaniv I. et al. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018; 19 (12): 1617–29. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30578-3
17. Cafone J., Ruffner M.A., Spergel J.M. the role of eosinophils in immunotherapy. Curr Allergy Asthma Rep 2020; 20 (1): 1. DOI: 10.1007/s11882-020-0895-x
18. Salah N., Daniel I., Meyer-Krahmer H.J., Thölking G. Eosinophilic pneumonia induced by gabapentin. Scand J Rheumatol 2021; 50 (3): 246–7. DOI: 10.1080/03009742.2020.1784462
19. Yücel Ekici N., Külahci Ö. Relationship between tissue and serum eosinophilia in children undergoing adenotonsillectomy with allergic rhinitis. Turk J Med Sci 2019; 49 (6): 1754–9. DOI: 10.3906/sag-1904-105
20. Shoemark A., Shteinberg M., De Soyza A., Haworth C.S., Richardson H., Gao Y. et al. Characterization of eosinophilic bronchiectasis: A European Multicohort Study. Am J Respir Crit Care Med 2022; 205 (8): 894–902. DOI: 10.1164/rccm.202108-1889OC
21. Fujieda S., Imoto Y., Kato Y., Ninomiya T., Tokunaga T., Tsutsumiuchi T. et al. Eosinophilic chronic rhinosinusitis. Allergol Int 2019; 68 (4): 403–12. DOI: 10.1016/j.alit.2019.07.002
22. Dinutuximab beta for neuroblastoma. Aust Prescr 2020; 43 (6): 212–3. DOI: 10.18773/austprescr.2020.068
23. Kaur S., Sarkar R., Thami G.P., Kanwar A.J. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Pediatr Dermatol 2002; 19 (2): 142–5. DOI: 10.1046/j.1525-1470.2002.00045.x
24. Ramirez G.A., Yacoub M.R., Ripa M., Mannina D., Cariddi A., Saporiti N. et al. Eosinophils from Physiology to disease: a comprehensive review. Biomed Res Int 2018; 2018: 9095275. DOI: 10.1155/2018/9095275
25. Tefferi A., Patnaik M.M., Pardanani A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. Br J Haematol 2006; 133 (5): 468–92. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06038.x
26. Ragucci M.V., Cohen J.M. Gabapentin-induced hypersensitivity syndrome. Clin Neuropharmacol 2001; 24 (2): 103–5. DOI: 10.1097/00002826-200103000-00007