

Транзиторный миелодиспластический синдром у новорожденного ребенка

Н.Х. Габитова¹, И.Н. Черезова¹, Ф.М. Казакова², И.В. Осипова²

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Transient myelodysplastic syndrome in a newborn

N.Kh. Gabitova¹, I.N. Cherezova¹, F.M. Kazakova², I.V. Osipova²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Представлен уникальный случай транзиторного миелодиспластического синдрома, характерного для детей с трисомией 21. Это состояние имеет неспецифические клинические проявления и специфическую гематологическую картину, аналогичную проявлениям острого лейкоза. Уникальность транзиторного миелодиспластического синдрома состоит в самопроизвольном разрешении в течение нескольких недель или месяцев после рождения и/или развитии острого миелобластного лейкоза после спонтанной регрессии в первые 4–5 лет жизни. Обязательным условием в развитии миелодиспластического синдрома служит наличие в клетках бластного клона трисомии 21-й хромосомы и мутации в гене *GATA1*.

Ключевые слова: новорожденный, транзиторный миелопролиферативный синдром, синдром Дауна, *GATA1*.

Для цитирования: Габитова Н.Х., Черезова И.Н., Казакова Ф.М., Осипова И.В. Транзиторный миелодиспластический синдром у новорожденного ребенка. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(5): 65–69. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-65-69

The article presents a unique case of a transient myelodysplastic syndrome characteristic of children with trisomy 21. This condition has non-specific clinical manifestations and a specific hematological picture similar to those of acute leukemia. The uniqueness of transient myelodysplastic syndrome lies in the spontaneous resolution within a few weeks or months after birth and/or the development of acute myeloid leukemia after spontaneous regression in the first 4–5 years of life. A prerequisite for the development of myelodysplastic syndrome is the presence of a blast clone of trisomy of the 21st chromosome and a mutation in the *GATA1* gene in the cells.

Key words: newborn, transient myeloproliferative syndrome, Down syndrome, *GATA1*.

For citation: Gabitova N.Kh., Cherezova I.N., Kazakova F.M., Osipova I.V. Transient myelodysplastic syndrome in a newborn. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68(5): 65–69 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-65-69

Транзиторный миелодиспластический синдром — состояние, возникающее в периоде новорожденности у детей с синдромом Дауна, при котором в костном мозге и/или других органах накапливается клональная популяция предшественников миелопоэза на различных стадиях развития. Заболевание возникает в фетальном или неонатальном периоде жизни и расценивается как предлейкемический неонатальный синдром [1–3]. Мегакариобласты при транзиторном миелодиспластическом синдроме фенотипически не отличаются от лейкоэмических бластов при остром миелобластном лейкозе и выявляются в периферической крови при-

мерно у 10% новорожденных с синдромом Дауна. У 30% детей с транзиторным миелодиспластическим синдромом развивается острый мегакариоцитарный лейкоз в течение последующих 3–5 лет, а у 20% — острый миелоидный лейкоз [3–6]. Всемирная организация здравоохранения классифицирует миелоидные образования, связанные с синдромом Дауна, в отдельную группу «миелоидный лейкоз при синдроме Дауна» [5, 7]. Заболевание развивается внутриутробно, когда гемопоэз происходит в печени плода. Трисомия 21 оказывает влияние на гемопоэз, приводя к повышению пролиферации эритроидно-мегакариоцитарных предшественников в печени плода, и подготавливает гемопоэтические клетки к приобретению соматической мутации гена *GATA1*, сцепленного с X-хромосомой [2, 3, 6]. Ген *GATA1* необходим для нормального роста и созревания эритроидных клеток и мегакариоцитов. Мутации гена *GATA1* у пациентов с синдромом Дауна (преимущественно короткие делеции, инсерции и точечные замены во 2-м или 3-м экзонах) приводят к укорочению белка *GATA1s* [3, 5, 8]. Укороченный белок *GATA1* нарушает конечную дифференцировку мегакариоцитов, приводит к накоплению малодифференцированных предшественников, которые потенциально могут развиваться в лейкоэмическую популяцию. В резуль-

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Габитова Наиля Хусаиновна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8375-0565
e-mail: Borisml1@rambler.ru

Черезова Ирина Николаевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-8961-0996

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Казакова Фатима Мусаевна — зав. отделением патологии новорожденных и недоношенных детей Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-8808-5501

Осипова Ильяса Вагизовна — зав. отделением онкогематологии Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-9833-5156
420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 138

тате приобретенных мутаций у детей с синдромом Дауна увеличивается риск развития острого лимфобластного лейкоза в 10–27 раз и от 46 до 83 раз повышается риск развития острого миелобластного лейкоза [6, 8, 9]. Локализация мутации в 3-м экзоне гена GATA1 подвергает пациентов 500-кратному риску развития более позднего мегакариоцитарного лейкоза [1]. Мутации гемопоэтического фактора транскрипции GATA1 могут встречаться и у детей с мозаичной трисомией 21 [10]. Лейкемические клетки у детей с синдромом Дауна морфологически напоминают незрелые миелобласты или мегакариобласты. С рождением, когда кроветворение плода с печени переключается на костный мозг, мегакариобластный клон GATA1 становится неактивным у 70% пациентов из-за потери перmissive гемопоэтической среды. У остальных 30% этот клон может сохраняться достаточно долго, приобретая дополнительные мутации, которые с течением времени приведут к развитию острого миелобластного лейкоза или мегакариоцитарного лейкоза, обычно с фенотипом CD7 [11, 12]. Факторов, достоверно прогнозирующих трансформацию транзитного миелодиспластического синдрома в острый миелобластный лейкоз, не выявлено [11]. Неонатальный миелолипролиферативный синдром может варьировать от бессимптомного течения до очень тяжелых форм заболевания. При бессимптомном течении заболевание обнаруживается случайно на основании лабораторного исследования периферической крови. Клинические проявления заболевания неспецифичны и включают гепато- и спленомегалию, желтуху, перикардальные/плевральные серозные выпоты, неспецифическую кожную сыпь, респираторный дистресс, измененные гематологические показатели. Гепатомегалия является следствием инфильтрации печени индуцированными мегакариобластами и фиброза. Фиброз в 15% случаев сочетается с гипербилирубинемией и может привести к летальному исходу в результате развития печеночной недостаточности. Перикардальные выпоты и застойная сердечная недостаточность в 16% случаев встречается у детей с сопутствующим пороком сердца. Водянка плода у детей с транзитным миелодиспластическим синдромом классически связана с тяжелой анемией, лейкоемической инфильтрацией и фиброзом сердца и обнаруживается в 5–6% [2, 3, 9]. Легочные осложнения встречаются только у пациентов с самым тяжелым заболеванием и развиваются из-за механической компрессии легких массивным плевральным выпотом или гепатомегалией. Дыхательная недостаточность чаще обусловлена застоем в легких в результате сгущения крови вследствие высокого лейкоцитоза. Поражения кожи имеют везикуло-пустулезный характер, напоминающие токсическую эритему, элементы преимущественно располага-

ются на лице. Со временем сыпь становится сливной, покрытой корками. Биопсия кожных элементов выявляет периваскулярные или дермальные лейкоемические бласты, незрелые миелоидные клетки с инфильтрацией в эпидермис [3, 9, 11]. Коагулопатия и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания осложняют тяжелые случаи транзитного миелодиспластического синдрома. Следует отметить, что при неонатальном миелолипролиферативном заболевании у детей с синдромом Дауна не отмечается поражение головного мозга [11]. К факторам риска ранней неонатальной или внутриутробной смерти следует относить высокий уровень лейкоцитов (более 100 тыс./мкл), недоношенность, коагулопатию, геморрагический диатез, тромбоцитопению, низкую массу тела при рождении, водянку или перикардальный/плевральный выпот [2, 10]. Основным и характерным гематологическим признаком при неонатальном пролиферативном синдроме служат лейкоцитоз и наличие бластов в периферической крови. Считается, что для классического транзитного миелодиспластического синдрома количество бластных клеток в периферической крови должно быть более 10% [3–5]. Иммунофенотип бластных клеток при транзитном миелодиспластическом синдроме, как и при мегакариоцитарном лейкозе, экспрессируют незрелые поверхностные миелоидные антигены CD34, CD117, CD33, CD13, мегакариоцитарные — CD42b и CD41, CD36, а также CD7 [12, 13]. Бласты в костном мозге при этом заболевании имеют характерный «пузырчатый» вид, их количество на 2–10% меньше, чем в периферической крови. Аномальное созревание мегакариоцитов наблюдается у 75% больных. Фиброз костного мозга наблюдается нечасто. Количество тромбоцитов может быть повышенным или нормальным, анемия встречается редко. В большинстве случаев течение транзитного лейкоза протекает без осложнений и циркулирующие бласты спонтанно исчезают через 4 нед в отсутствие лечения у 80% детей [5, 9]. Необратимый мегакариоцитарный лейкоз развивается у 20–30% больных в течение 3–5 лет в результате прогрессирования лейкоемической трансформации после спонтанной ремиссии транзитного миелодиспластического синдрома [1, 11, 12]. Процесс лейкоемической трансформации — совместный результат мутаций, увеличивающих пролиферацию или выживаемость клеток, и мутаций, нарушающих гемопоэтическую дифференцировку [2].

Клинический случай. Девочка, 20 дней (11.03.2022 г.р.), находилась на обследовании и лечении в отделении патологии новорожденных Детской республиканской клинической больницы.

Ребенок от третьей осложненной беременности, протекавшей на фоне острой респираторной вирусной инфекции в ранние сроки, легкой анемии,

кольпита, хронической внутриутробной гипоксии плода, гестационного сахарного диабета. На сроке 30 нед гестации женщина перенесла COVID. Предыдущие беременности закончились следующим образом: одна — оперативным родоразрешением, другая — замершей беременностью. Роды вторые, оперативные на 34⁺ нед беременности ввиду прогрессирующей внутриутробной гипоксии плода. Оценка по шкале Апгар при рождении составила 6/7 баллов, масса тела 2495 г, длина тела 49 см, окружность головы 31 см. Состояние при первичном осмотре тяжелое за счет перенесенной гипоксии, недоношенности, дыхательных нарушений. Девочка была вялой, гипотоничной, рефлексы новорожденного снижены. Отмечались необильная мелкоточечная петехиальная сыпь на спине, общая пастозность тканей. Дыхание — с участием вспомогательной мускулатуры, аускультативно — жесткое. Для купирования респираторных нарушений требовалось СРАР через биназальные канюли. Обращали внимание признаки лицевого дисморфизма, характерные для трисомии 21 хромосомы: плоское круглое лицо, плоский затылок, короткий нос, короткая широкая шея, монголоидный разрез глаз, короткие конечности и пальцы, поперечная ладонная складка. Живот был увеличен в объеме, пальпировалась печень +2,0–2,5 см, селезенка +1,5–2,0 см. В общем анализе крови умеренная анемия: гемоглобин 137 г/л (при норме от 160 г/л), эритроциты $3,87 \cdot 10^{12}/л$, лейкоцитоз $62,4 \cdot 10^9/л$, сегментоядерных 22%, моноцитов 14%, лимфоцитов 22%, эозинофилов 2%; бластных клеток 40%. По данным коагулограммы, снижение протромбинового индекса до 65,4%.

На 2-е сутки жизни появилось субиктеричное окрашивание кожных покровов с повышением уровня трансаминаз в биохимических показателях: аланинаминотрансферазы до 81 ед/л (при норме до 49 ед/л), аспартатаминотрансферазы до 61 ед/л (при норме до 58 ед/л) при уровне общего билирубина 115,3 мкмоль/л и в отсутствие прямой фракции. Кислотно-основное состояние и другие биохимические показатели были в пределах возрастных референсных значений. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выявило однородную мелкозернистую структуру печени, эхо-признаки гепатоспленомегалии. При нейросонографии определялись вазодилатация, морфофункциональная незрелость, киста сосудистого сплетения слева. При рентгенографии органов грудной клетки выявлены усиление бронхо-сосудистого рисунка в нижних отделах с обеих сторон, пневматизация петель кишечника. При эхокардиографии выявлены субаортальный дефект межжелудочковой перегородки, открытое овальное окно, декстропозиция аорты, умеренный стеноз легочной артерии и незначительная дилатация правого желу-

дочка. На электрокардиограмме регистрировались синусовый ритм, отклонение электрической оси вправо, блокада правой ножки пучка Гиса, признаки гипертрофии правого предсердия и правого желудочка.

С предварительным диагнозом «лимфобластный лейкоз (?)». Врожденный порок сердца: тетрада Фалло, синдром дыхательных расстройств, Дыхательная недостаточность 0–1. Недоношенность 34⁺ нед. Синдром Дауна. Врожденная анемия» ребенок был переведен из родильного дома в отделение патологии новорожденных Детской республиканской клинической больницы в возрасте 4 дней. При первичном осмотре в отделении состояние ребенка оценивалось как очень тяжелое за счет гемодинамических нарушений, обусловленных врожденным пороком сердца, дыхательными расстройствами, неврологической симптоматикой в форме синдрома угнетения. Ребенок был вял, угнетен, отсутствовали сосательный рефлекс, рефлексы опоры и автоматической походки, определялась умеренная мышечная гипотония. Кожные покровы имели сероватую окраску с периоральным и акроцианозом в покое, SpO₂ 89%. Дыхание 68 в 1 мин с участием вспомогательной мускулатуры, аускультативно — жесткое с наличием необильных мелкопузырчатых влажных хрипов. Тоны сердца приглушены, правильного ритма. Над всей поверхностью сердца выслушивался грубый систолический шум. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень пальпировалась на +4 см от края реберной дуги, селезенка — на +2 см. При повторном анализе периферической крови сохранялось высокое содержание лейкоцитов — $64,95 \cdot 10^9/л$ и тромбоцитов $584 \cdot 10^9/л$, бластных клеток — 68%. В коагулограмме отмечалось повышение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) до 49,6 с (при норме до 40 с), снижение уровня фибриногена до 1,70 г/л (при норме от 2,0 г/л), увеличение тромбинового времени до 28,3 с. ПЦР-диагностика на внутриутробные инфекции патологию не выявила. Рентгенография органов грудной клетки характеризовалась наличием рассеянных ателектазов, усиленным бронхо-сосудистым рисунком, отсутствием плеврального выпота и свободного воздуха. Показатели кислотно-основного состояния свидетельствовали о субкомпенсированном респираторном ацидозе.

Была проведена пункция костного мозга. Пунктаты из левой и правой большеберцовых костей содержали сниженное количество клеток, сходных по составу. Количество бластных клеток было увеличено и составляло 45 и 36% соответственно. Бластные клетки крупного и среднего размера с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Миелопероксидаза отрицательная в 100% бластных клеток. Исследование пунктата костного мозга мето-

дом проточной цитометрии в ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» МЗ РФ на 10-й день жизни определило 35% бластных клеток с иммунофенотипом CD7+CD33+CD34+CD38+CD41a+CD45+CD61+CD99+CD117+HLADR+, что соответствует острому миелоидному (мегакариоцитарному) лейкозу с коэкспрессией CD7.

В процессе динамического наблюдения на фоне неспецифической антибактериальной, инфузионной и кислородной терапии отмечалась положительная динамика. К 20-му дню жизни количество лейкоцитов значительно снизилось и составило $20,78 \cdot 10^9$ /л, а к концу 1-го месяца — $7,87 \cdot 10^9$ /л со снижением уровня бластных клеток до 20%. К 6-месячному возрасту гематологические показатели нормализовались, но сохранялась гепатоспленомегалия. Исследование кариотипа подтвердило хромосомный набор 47XX+21c, а секвенирование по Сэнгеру — патологическую мутацию во 2-м экзоне гена *GATA1*, что согласуется с данными литературы о необходимости данной мутации у детей с синдромом Дауна для развития миелопролиферативного синдрома [1, 12]. Трансформация в полноценный лейкоз происходит в течение первых 4 лет жизни, когда клетки, несущие мутации *GATA1*, персистируют и приобретают вторичные мутации, чаще всего в генах когезина [8].

Обсуждение

В представленном клиническом случае у ребенка первоначально был предположен острый лейкоз. Клинико-лабораторное исследование позволило диагностировать транзиторное миелопролиферативное состояние на 10-е сутки жизни. Для транзиторного миелодиспластического синдрома специфическими гематологическими и клиническими критериями служат наличие бластных клеток в периферической крови и гепатоспленомегалия в сочетании с син-

дромом Дауна, что наблюдалось у представленного нами пациента. По данным литературы, транзиторный миелодиспластический синдром у большинства новорожденных с трисомией 21 имеет уникальную характеристику спонтанного разрешения клинических и лабораторных отклонений без химиотерапии в течение нескольких недель или 3–6 мес после рождения [1, 8, 11]. Полная ремиссия характеризуется сначала нормализацией показателей крови и исчезновением периферических бластов с последующим исчезновением гепатомегалии. В представленном случае мы наблюдали быструю нормализацию показателей периферической крови без химиотерапии, однако при этом у ребенка сохранялись анемический синдром и гепатоспленомегалия. При этом риск трансформации транзиторного состояния в острый мегакариобластный лейкоз остается высоким. Дальнейшее развитие патологического процесса или полное выздоровление в нашем случае проследить не удалось в результате смерти ребенка в возрасте 6 мес при нарастании сердечно-легочной недостаточности, обусловленной врожденным пороком сердца и отказа родителей от оперативной коррекции порока.

Заключение

Транзиторный миелодиспластический синдром уникален среди клональных неопластических заболеваний своей универсальной связью с трисомией 21, ограничением периода новорожденности и спонтанной регрессией. В большинстве случаев такие пациенты нуждаются лишь в наблюдении и симптоматической терапии. Для выявления группы риска необходимо проведение скрининга новорожденных с синдромом Дауна на наличие мутаций в гене *GATA1* с последующим динамическим наблюдением до 5-летнего возраста.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Gruber T.A., Downing J.R. The biology of pediatric acute megakaryoblastic leukemia. *Blood* 2015; 126(8): 943–949. DOI: 10.1182/blood-2015-05-567859
2. Gamis A.S., Smith F.O. Transient myeloproliferative disorder in children with Down syndrome: clarity to this enigmatic disorder. *Br J Haematol* 2012; 159(3): 277–287. DOI: 10.1111/bjh.12041
3. Watanabe K. Recent advances in the understanding of transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome. *Pediatr Int* 2019; 61(3): 222–229. DOI: 10.1111/ped.13776
4. Yamato G., Park M.J., Sotomatsu M., Kaburagi T., Maruyama K., Kobayashi T. et al. Clinical features of 35 Down syndrome patients with transient abnormal myelopoiesis at a single institution. *Int J Hematol* 2021; 113(5): 662–667. DOI: 10.1007/s12185-020-03066-7
5. Camargo R., de Castro Moreira Dos Santos A. Jr., Cândido Guido B., Lemos Mendanha Cavalcante L., Silva Dias A.C., Mendonça de Pontes R. et al. A sensitive and inexpensive high-resolution melting-based testing algorithm for diagnosis of transient abnormal myelopoiesis and myeloid leukemia of Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2022; 69(11): e29866. DOI: 10.1002/pbc.29866
6. Roy A., Roberts I., Vyas P. Biology and management of transient abnormal myelopoiesis (TAM) in children with Down syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17(4): 196–201. DOI: 10.1016/j.siny.2012.02.010
7. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M.J., Le Beau M.M. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127(20): 2391–2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544
8. Roberts I. Leukemogenesis in infants and young children with trisomy 21. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2022; 2022(1):1–8. DOI: 10.1182/hematology
9. Garnett C., Cruz Hernandez D., Vyas P. GATA1 and cooperating mutations in myeloid leukaemia of Down syndrome. *IUBMB Life* 2020; 72: 119–130. DOI: 10.1002/iub.2197

10. Reinhardt D., Reinhardt K., Neuhoﬀ C., Sander A., Klusmann J.H., Pekrun A. et al. GATA1-Mutations-assoziierte Leukämien bei Kindern mit Trisomie 21-Mosaik [GATA1-mutation associated leukemia in children with trisomy 21 mosaic]. *Klin Padiatr* 2012; 224(3): 153–155. (In Deutsch). DOI: 10.1055/s-0032–1308988
11. Bhatnagar N., Nizery L., Tunstall O., Vyas P., Roberts I. Transient Abnormal Myelopoiesis and AML in Down Syndrome: an Update. *Curr Hematol Malig Rep* 2016; 11(5): 333–341. DOI: 10.1007/s11899–016–0338-x
12. Wang L., Peters J.M., Fuda F., Li L., Karandikar N.J., Koduru P. et al. Acute megakaryoblastic leukemia associated with trisomy 21 demonstrates a distinct immunophenotype. *Cytometry B Clin Cytom* 2015; 88(4): 244–252. DOI: 10.1002/cyto.b.21198
13. Brouwer N., Matarraz S., Nierkens S., Hofmans M., Nováková M., da Costa E.S. et al.; On Behalf Of The EuroFlow Consortium. Immunophenotypic Analysis of Acute Megakaryoblastic Leukemia: A EuroFlow Study. *Cancers (Basel)* 2022;14 (6): 1583. DOI: 10.3390/cancers14061583

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.23

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.