

Шлепина Дарья Михайловна,
студент 6 курса педиатрического факультета,
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Ярославский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Ярославль
Shlepina Darya Mikhailovna,
6th year student of the Faculty of Pediatrics,
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
«Yaroslavl State Medical University»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Yaroslavl

Поликарпова Ирина Ивановна,
к.м.н., доцент кафедры педиатрии №1 ЯГМУ,
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Ярославский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Ярославль
Polikarpova Irina Ivanovna, PhD,
Associate Professor of the Department of Pediatrics No. 1 of YSMU,
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
«Yaroslavl State Medical University»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Yaroslavl

Ковалева Марина Александровна,
Заведующая отделением реанимации и интенсивной
терапии новорожденных и недоношенных детей,
ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр»,
Ярославль
Kovaleva Marina Aleksandrovna,
Head of the Department of Resuscitation and Intensive
Care for Newborns and Premature Babies,
State Budgetary Healthcare Institution
of the Yaroslavl Region "Regional Perinatal Center",
Yaroslavl

**КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ТРАНЗИТОРНЫМ
АНОМАЛЬНЫМ МИЕЛОПОЭЗОМ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДАУНА
CLINICAL EXPERIENCE IN MANAGING A PATIENT WITH TRANSIENT
ANOMALOUS MYELOPOIESIS IN CHILDREN WITH DOWN SYNDROME**

Аннотация: рассматривается транзиторный аномальный миелопоэз как клональное миелопролиферативное заболевание, связанное с синдромом Дауна. Представлен набор



научной литературы. В качестве клинического случая выступает пациент с синдромом Дауна с транзиторным аномальным миелопоэзом. В статье отображен опыт врачей в диагностике и лечении этого редкого заболевания.

Abstract: Transient abnormal myelopoiesis is considered as a clonal myeloproliferative disease associated with Down syndrome. A set of scientific literature is presented. A patient with Down syndrome with transient abnormal myelopoiesis is presented as a clinical case. The article reflects the experience of doctors in the diagnosis and treatment of this rare disease.

Ключевые слова: транзиторный аномальный миелопоэз, ТАМ, синдром Дауна, трисомия 21 хромосомы, бласты.

Keywords: transient abnormal myelopoiesis, TAM, Down syndrome, trisomy 21, blasts.

Транзиторный аномальный миелопоэз (ТАМ) [классификация ОМЛ, ВОЗ 2008] – клональное миелопролиферативное заболевание, связанное с синдромом Дауна (СД), которое у большинства детей самостоятельно разрешается без лечения через 3-6 месяцев после рождения [3].

Однако в 20-30% случаев в течение 3-4 лет происходит трансформация в острый лейкоз (ОЛ), преимущественно, острый мегакариобластный лейкоз (ОМГЛ, М7), чему способствует появление дополнительных соматических мутаций в постнатальном периоде [5]. При этом сценарий развития ТАМ во многом зависит от гестационного возраста, исходного уровня лейкоцитов (менее или более 100 тыс.), активности печеночных ферментов и уровня билирубинемии [7]. Однако, в отдельных тяжелых случаях, ТАМ может протекать как ОЛ, с инфильтрацией тканей, приводя к смерти пациента вследствие тяжелой органной недостаточности.

Одним из характерных грозных осложнений течения данного заболевания является развитие диффузного интралобулярного печеночного фиброза, приводящего к смерти пациента вследствие тяжелой печеночной недостаточности. Ответственными за данные изменения в печени являются тромбоцитарный фактор роста PDGF и трансформирующий фактор роста TGF- β 1, стимулирующие печеночные фибробласты [6]. Фиброз может затрагивать и другие паренхиматозные органы: легкие, почки, поджелудочную железу, в которых отмечается высокая экспрессия рецепторов к TGF- β 1 и PDGF.

Таким образом, несмотря на тот факт, что бласты при ТАМ имеют маркеры мегакариобластического ряда CD41 и CD 42b и по молекулярному профилю не отличаются от бластов при ОМГЛ М7 (бласты, при которых продуцируются ростовые факторы, стимулирующие трансформацию фибробластов в КМ, приводя к миелофиброзу), при ТАМ миелофиброз крайне редкое явление, тогда как печеночный фиброз весьма характерен и встречается примерно в 20% случаев [4].

Кроме того, в экспериментах было показано, что бласты при ТАМ (несмотря на их опухолевую природу) могут *in vitro* дифференцироваться до зрелых клеток различных линий, в том числе – мегакариоцитов, что совершенно необычно для ОМЛ [4].

В настоящее время признанной считается внутриутробная теория развития ТАМ с формированием мутантного клона в фетальной печени. Гепатоциты и стромальные клетки печени продуцируют большое количество различных ростовых факторов гемопоэза, среди которых особую роль отводят тромбопоэтину, который создает уникальную среду для развития опухолевой популяции. Одним из доказательств данной теории является факт нахождения бластов в более высоком проценте в периферической крови, по сравнению с их уровнем в костном мозге (КМ). Данная диспропорция совершенно не характерна для ОЛ, при котором поражение в КМ является первичным.

Кроме того, в развитии ТАМ существенная роль отводится внутриутробному появлению соматической мутации гена GATA1, расположенного на X-хромосоме и



кодирующего одноименный фактор транскрипции, необходимый для нормального эритро- и мегакариопоэза. Результатом мутации является образование короткой изоформы этого белка GATA1s.

Данная мутация была найдена исключительно при СД-ассоциированных случаях развития ОМГЛ или ТАМ в 85% и в 90% соответственно [5], что, несомненно, указывает на патогенетическую связь ТАМ с данной мутацией и с трисомией 21 хромосомы.

Описанные в литературе редкие случаи развития ТАМ у пациентов без фенотипических признаков СД с мозаичной трисомией 21 хромосомы подтверждают связь данной генетической аномалии с транзиторным лейкозом [4].

В экспериментах было показано, что эмбриональные мегакариоциты избирательно чувствительны к GATA1s, отвечая избыточной пролиферацией в фетальной печени. Все мутации в мегакариоцитарном ростке при СД-заболеваниях являются результатом недостатка полной формы GATA1 при сохраняющейся GATA1s, которая менее активно воздействует на дифференцировку мегакариобластов, увеличивая содержание незрелых форм клеток в неонатальном периоде [4].

Выделяют несколько гипотез спонтанной ремиссии ТАМ. При переходе от печеночного гемопоэза к костномозговому бласты при ТАМ теряют необходимое для их роста микроокружение. Кроме того, считается, что в КМ есть неизвестные на сегодня факторы, сдерживающие рост бластных клеток (внешняя теория). С точки же зрения другой, т.н. внутренней теории, потенциальная возможность бластов при ТАМ дифференцироваться до зрелых клеток может способствовать ремиссии.

Таким образом, ТМП рассматривается на сегодня как особый вариант ОЛ фетального происхождения с самоограничивающимся ростом или как прелейкоз (указывая на его клональную природу) с возможностью в большинстве случаев к спонтанной регрессии [6].

Клинический случай

Мальчик Г.К.А. 2020 года рождения

В возрасте 5 дней был доставлен в отделение патологии новорожденных ОДКБ с неонатальной желтухой, неуточненной (P59.9). В ходе обследования были выявлены множественные стигмы эмбриогенеза: минадлевидный разрез глаз, лунообразное лицо, широкий язык, короткие пальцы на руках и ногах. Генетиком был выставлен диагноз – фенотип синдрома Дауна. Гематологом был выставлен диагноз транзиторный аномальный миелопоэз. В 1 месяц – была проведена телемедицинская консультация с НМИЦ ТИО им.ак.Шумакова МЗ РФ по поводу трансплантации печени, был отправлен на дообследование. Использовалась медицинская документация: выписки из медицинской карты, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования.

Объективно: Фенотип ребенка с синдромом Дауна. Кожные покровы покрыты папулезно-везикулярной сыпью, местами по типу пустул, везикул. Основная тяжесть состояния ребенка была связана с нарастанием печеночной недостаточности на фоне транзиторного миелопоэза. Постепенно формировалась портальная гипертензия.

Проведенные обследования:

Общий анализ крови от 09.03.2020: появление бластных форм и лейкоцитоза.

УЗИ органов брюшной полости в динамике от 09.03.2020-09.05.2020: прогрессирует увеличение печени и селезенки.

Биохимический анализ крови: отмечалось нарастание холестаза по лабораторным и клиническим данным, снижение общего белка и низкий альбумин. Проводилось переливание альбумина, положительная динамика.

ЭХОКГ: отмечался выпот в область перикарда до 12 мм, после переливания количество выпота уменьшилось до 6,5 мм.



Общий анализ крови от 10.04.2020: количество бластных форм регрессирует, лейкоцитоз снижается на 48%.

Биохимический анализ крови: в динамике наблюдается повышение трансаминаз, гипербилирубинемия за счет прямой фракции.

Обсуждение

Клинический случай представляет картину транзиторного аномального миелопоэза у ребенка с синдромом Дауна, постановка диагноза не вызывала трудностей, но требовалось подтверждение данного диагноза. Имеющиеся клинические данные: печеночная недостаточность, перикардиальный выпот связаны с транзиторным миелопоэзом, очагами внекостно-мозгового кроветворения. Пациенту необходима трансплантация печени. Тактика ведения пациента до операции должна не усугублять его состояние.

Заключение

Таким образом, ребенку был поставлен диагноз транзиторный аномальный миелопоэз с сочетанием синдрома Дауна, что, в свою очередь, повышает частоту развития данного заболевания в 150 раз. Пациенту необходима трансплантация печени. Тактика ведения пациента до операции должна не усугублять его состояние.

Список литературы:

1. Roberts, S.Izraeli. Гемопоэз и лейкозы у пациентов с синдромом Дауна. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2015;14 (3):13-33.
2. E.S. Filimonova¹, Yu.A. Dykhno², F.B. Khlebnikova² (¹Siberian Branch of the Clinical Center of FMBA of Russia Clinical Hospital No 42, Zelenogorsk, Krasnoyarsk Territory; ²Krasnoyarsk State Medical University, Russia)
3. Gomellya M.V., Filippov E.S. Hematology childhood in pediatric practice: A manual for physicians. – Irkutsk, 2013. – 132 p. (in Russian)
4. Miyauchi J. Spontaneous Remission of Transient Leukemia in Down Syndrome: Extrinsic or Intrinsic Mechanism? // J Leuk (Los Angel). – 2014. – Vol. 2. – P.149. – doi: 10.4172/2329-6917.1000149.
5. Robert B. Lorsbach Megakaryoblastic disorders in children American Society for Clinical Pathology // Am J Clin Pathol. – 2004. – Vol. 122 (Suppl 1). – S33-S46.
6. Roy M. Transient myeloproliferative disorder and hepatic failure in a newborn with Down syndrome // Medical Practice and Review. – 2011. – Vol. 2. №3. – S29-S32.
7. Taga T., Saito A.M., Kudo K., et al. Clinical characteristics and outcome of refractory/relapsed myeloid leukemia in children with Down syndrome // Blood. 2012. – Vol. 120. №9. – P 1810- 1815. – doi: 10.1182/blood-2012-03-414755.
8. Verschuur A.C. Acute megakaryoblastic leukemia Department of Pediatric Oncology, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Emma Childrens' Hospital AMC, Amsterdam, The Netherlands // Orphanet Encyclopedia, 2004. – S1-S5.
9. Gomellya M.V., Filippov E.S. Children in the hematooncology practice district pediatrician. – Irkutsk, 2009. (in Russian)
10. Metkevich G.L., Mayakova S.A. Leukemia in children. – Moscow: Practical Medicine, 2009. – 384 p. (in Russian)

