

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ / CASES FROM PRACTICE

УДК: 616.155.392:616.899.65]-053.31-07
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.15

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ТРАНЗИТОРНОГО
АНОМАЛЬНОГО МІЕЛОПОЕЗУ
У НОВОНАРОДЖЕНОГО

Л. В. Колюбакіна, Н. М. Крецу

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»
(м.Чернівці, Україна)

Резюме. Онкогематологічні захворювання дитячого віку є актуальною проблемою сучасної охорони здоров'я. Транзиторний аномальний мієлопоез (ТАМ) згідно класифікації ВООЗ відноситься до групи клональних мієлопроліферативних захворювань та спостерігається майже у 5-10 % новонароджених із синдромом нестабільності хромосом, у тому числі у немовлят із синдромом Дауна. Суттєва роль у виникненні ТАМ відводиться внутрішньоутробній появі соматичної мутації гену *GATA1*, який розташований на X-хромосомі та кодує фактор транскрипції, необхідний для нормального еритро- та мегакаріопоезу. У більшості новонароджених захворювання перебігає без чіткої клінічної симптоматики, але в окремих випадках можуть відмічатись інтоксикаційний, гіперпластичний, геморагічний та анемічний синдроми. При цьому, перебіг розвитку ТАМ залежить від гестаційного віку, вихідного рівня лейкоцитів, активності печінкових ферментів та рівня білірубінемії. На сьогодні ТАМ розглядають як особливий варіант гострого лейкозу фетального походження з обмежуючим зростанням та здатністю до спонтанної ремісії або регресії.

У статті наведені особливості клініки та перебігу транзиторного аномального мієлопоезу (ТАМ) у новонародженої дитини на фоні конституційної мозаїчності за трисомією 21-шої пари хромосом.

Ключові слова: новонароджений; транзиторний аномальний мієлопоез; конституційна мозаїчність за трисомією 21 пари хромосом.

Транзиторний аномальний мієлопоез (ТАМ) згідно класифікації ВООЗ (2009 р.) відноситься до групи клональних мієлопроліферативних захворювань та спостерігається майже у 5-10 % новонароджених із синдромом нестабільності хромосом, в тому числі, у немовлят із синдромом Дауна [1]. Перебіг захворювання сприятливий. Майже у більшості дітей цей стан проходить самостійно без лікування через 3-6 місяців після народження. Але у 20-30 % випадках впродовж наступних 3-4 років життя може відбуватися трансформація у гострий мегакаріобластний лейкоз [2]. На сьогодні визнаним вважається внутрішньоутробна теорія розвитку ТАМ з формуванням мутантного клону у фетальній печінці. Згідно літературних джерел гепатоцити та стромальні клітини печінки продукують велику кількість росткових факторів гемопоєзу, у тому числі тромбopoетин, який сприяє розвитку пухлинної проліферації. Крім того, у розвитку ТАМ суттєва роль відводиться внутрішньоутробній появі соматичної мутації гену *GATA1*, який розташований на X-хромосомі та кодує фактор транскрипції, необхідний для нормального еритро- та мегакаріопоезу [3]. Доведений патогенетичний зв'язок між ТАМ з трисомією по 21-шій хромосомі [4, 5]. Найголовнішою відмінністю ТАМ у дітей із синдромом Дауна від гострого лейкозу є те, що відсоток бластних клітин у кістковому мозку нижче ніж у периферійній крові. Рівень еритроцитів та нейтрофілів може бути нормальним або ж може спостерігатись лейкоцитоз із зсувом вліво, описані тромбоцитопенія або тромбоцитоз [6].

У більшості новонароджених захворювання перебігає без чіткої клінічної симптоматики, але в окремих випадках можуть відмічатись ін-

токсикаційний, гіперпластичний, геморагічний та анемічний синдроми. У клінічній практиці діагностичні труднощі виникають при проведенні диференційної діагностики з вродженою цитомегаловірусною, парвовірусною та Епштейн-Барр вірусною інфекціями, вродженим сифілісом, неонатальним сепсисом, синдромом Фанконі та вродженому тромбoцитопенією.

Наводимо власний клінічний випадок ТАМ у дитини, яка перебувала на стаціонарному лікуванні в КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці.

Дівчинка народилась від першої вагітності, яка перебігала із загрозою самовільного викидня у 13 тижнів вагітності (травматична гематома черевної стінки), анемії I-го ступеня, у II-му триместрі вагітності відмічалось одноразове підвищення температури тіла до 39,0°C. Зі слів матері під час вагітності вона періодично вживала алкоголь та курила. Пологи у 39 тижнів, фізіологічні, дистрес плоду у II-му періоді, навколоплідні води меконіальні. Оцінка за шкалою Апгар 7-7 балів. Вага при народженні – 3040 г, довжина тіла – 52 см. Матері 21 рік, домогосподарка. Група крові матері 0 (I), резус позитивна, група крові дитини – B (III), резус-позитивна. На другу добу після народження стан дитини погіршився, у зв'язку з наростанням клінічних ознак жовтяниці, змінами в неврологічному статусі у вигляді посилення синдрому пригнічення ЦНС, появою домішок крові у випорожненнях, дитина переведена у відділення інтенсивної терапії новонароджених з діагнозом: Гемолітична хвороба новонароджених, АВ0-конфлікт, жовтушна форма, легкий перебіг. Геморагічна хвороба новонароджених. Макроглосія. Вроджений гіпотиреоз? Синдром Дауна? Ре-

активний двобічний паховий лімфаденіт.

При обстеженні на другу добу життя в загальному аналізі крові рівень гемоглобіну – 156 г/л, еритроцити – 3,6 Г/л, кольоровий показник – 1,3, тромбоцити – 139 Г/л, лейкоцити – 29,3 Г/л, паличкоядерні нейтрофіли – 13 %, сегментоядерні нейтрофіли – 55 %, еозинофіли – 3 %, лімфоцити – 18 %, моноцити – 6%. В біохімічному аналізі крові на другу добу рівень загального білірубину 147 мкмоль/л, в коагулограмі – протромбіновий індекс 62,5 %. При проведенні УЗД серця: відкритий овальний отвір (3,4 мм), відкрита артеріальна протока. УЗД органів черевної порожнини: без патологічних змін. Проведено лікування: фототерапія, інфузійна терапія із введенням свіжозамороженої плазми та канавіту. У зв'язку з загрозою внутрішньоутробного інфікування призначена ан-

тибактеріальна терапія за рахунок ампіциліну та амікацину у вікових дозах.

На сьому добу життя для подальшого дообстеження та лікування дитина переведена у відділення патології новонароджених КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці. При поступленні звертали на себе увагу гепатомегалія (+ 3 см) та спленомегалія (+ 2 см), виражена блідість шкірних покривів з проявами токсичної еритеми. Дитина оглянута вузькими спеціалістами: висновок невролога – гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, гострий період, синдром пригнічення ЦНС; висновок окуліста – по ходу судин множинні масивні крововиливи в обидва ока. Оглянута генетиком: с-м Дауна не уточнений. Набрано кров на кіріотипування. Динамічні показники загального аналізу крові наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Дослідження периферичної крові у відділенні патології новонароджених ОДКЛ (м. Чернівці)

| Дата | Еритроцити, Г/л | Гемоглобін, г/л | Лейкоцити Г/л | Паличкоядерні нейтрофіли, % | Сегментоядерні нейтрофіли, % | Еозинофіли % | Лімфоцити, % | Моноцити, % | Промієлоцити/мієлоцити, % | Метамієлоцити, % | Тромбоцити, Г/л | Еритроноормобласти | ШОЕ, мм/год |
|--------|-----------------|-----------------|---------------|-----------------------------|------------------------------|--------------|--------------|-------------|---------------------------|------------------|-----------------|--------------------|-------------|
| 21.11. | 5,3 | 170 | 34,0 | 20 | 37 | 1 | 33 | 1 | 0/5 | 3 | - | 7*100 лейкоц. | 7 |
| 23.11. | 4,8 | 148 | 28,7 | 20 | 43 | 1 | 27 | 1 | 1/1 | 4 | 342 | - | 6 |
| 29.11. | 4,2 | 130 | 15,3 | 10 | 31 | 0 | 52 | 1 | 0/4 | 2 | 319 | - | 6 |
| 4.12. | 4,2 | 130 | 20,3 | 10 | 22 | 0 | 61 | 5 | 0/2 | 0 | 136 | 1*100 лейкоц. | 7 |
| 9.12. | 2,6 | 95 | 28,6 | 10 | 31 | 2 | 52 | 3 | 0/1 | 1 | 91 | 1*100 лейкоц. | 8 |

Рівень С-реактивного білка (СРБ) при поступленні та в динаміці – негативний. Враховуючи збереження та наростання «запальних змін» в загальному аналізі крові була призначена антибактеріальна терапія (зінацеф та амікацин у вікових дозах). Беручи до уваги відсутність тяжкості стану під час знаходження у відділенні (прибавка у вазі за два тижня у відділенні – +525 грам) на фоні змін параклінічних показників було проведено дообстеження на TORCH-інфекції: полімерна ланцюгова реакція до токсоплазми, цитомегаловірусу, вірусу Епштейн-Барр, парвовірусу В19 – інфекції не виявлено. Реакція Вассермана – негативна. Цитогенетичне дослідження: 47, XX, +21 [4] / 46, XX [6]. Аналіз крові на вміст гормонів щитовидної залози показав наступне: вміст тиреотропного гормону – 9,8 (норма 0,3-4,0 мкМо/мл), рівень вільного тироксину – 7,0 (норма 9,0-20,0 пмоль/л). У зв'язку з виявленням змін, характерних для транзиторного гіпотиреозу, дитині призначена корекція L-тироксином. Враховуючи наявність лейкоцитозу з нейтрофільним зсувом вліво, анемічний синдром, тромбоцитопенію, гепатоспленомегалію з лімфаденопатією з метою

верифікації діагнозу батькам була запропонована з діагностичною та лікувальною метою стерильна пункція, від якої батьки відмовились. Від подальшого лікування та переведення в центр метаболічних захворювань клініки «ОХМАДИТ» м. Київ, відмовились.

Діагноз при виписці: TORCH-інфекція не уточненої етіології. Вроджений лейкоз, ретикулогістіцитоз? Хвороби накопичення? Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, гострий період, синдром пригнічення ЦНС. Гемолітична хвороба новонароджених, АВ0-конфлікт, жовтушна-анемічна форма, середньої важкості. Геморагічна хвороба новонароджених (в анамнезі). Транзиторний гіпотиреоз. Відкритий овальний отвір.

Через три доби після самовільної виписки з відділення патології новонароджених батьки повторно звернулись на приймальний pokій у зв'язку з погіршенням стану дівчинки: з'явилися фебрильна лихоманка, яка важко купувалася, дитина почала відмовлятися від грудей матері, геморагічна енантема на твердому та м'якому піднебінні, наросла блідість шкірних покривів, загальмованість.

У зв'язку з тяжкістю стану дівчинка госпіталізована у відділення інтенсивної терапії. Проведено лікування: замісна терапія з введенням еритроцитарної маси (рівень гемоглобіну – 79 г/л) та свіжозамороженої плазми (рівень тромбоцитів – 15 Г/л), призначено антибактеріальну терапію, препарати заліза та фолієву кислоту. Для верифікації діагнозу проведена стерильна пункція: бластні клітини – 5 %; нейтрофіли: промієлоцити – 5 %, мієлоцити – 6 %, юні – 6 %, паличко ядерні – 13 %, сегментоядерні – 26 %; еозинофільні гранулоцити – 5 %, лімфоцити – 30 %, моноцити

– 4 %. Еритробласти – 8*100 лейкоцитів, еритро-нормобласти – 5*100 лейкоцитів. Мегакаріоцити не виявлені. Часто зустрічаються тінні Гумбрехта.

Для подальшого дообстеження та лікування дитина була переведена у відділення дітей молодшого віку «ОХМАДИТ» м. Київ. Стан при поступленні важкий, що зумовлено гепатолієнальним синдромом (печінка + 5 см, селезінка + 6 см), розширеною венозною сітківкою передньої черевної стінки, анемічним синдромом важкого ступеня. Результати загального аналізу крові в динаміці наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Таблиця 2. Дослідження периферичної крові у відділенні дітей молодшого віку «ОХМАДИТ» (м. Київ)

| Дата | Еритроцити, Г/л | Гемоглобін, г/л | Лейкоцити, Г/л | Паличкоядерні нейтрофіли, % | Сегментоядерні нейтрофіли, % | Еозинофіли, % | Лімфоцити, % | Моноцити, % | Промієлоцити/мієлоцити, % | Метамієлоцити, % | Тромбоцити, Г/л | Еритро-нормобласти | ШОЕ, мм/год |
|--------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------------------|------------------------------|---------------|--------------|-------------|---------------------------|------------------|-----------------|--------------------|-------------|
| 21.12. | 3,11 | 99 | 30,40 | 2 | 8 | - | 35 | 7 | 48 | 0,27 | 66 | 15 | |
| 22.12. | 2,86 | 94 | 29,2 | - | - | - | - | - | 49 | - | 68 | - | |
| 26.12. | 2,47 | 81 | 42,4 | 2 | 13 | 1 | 34 | 2 | 47 | 0 | 123 | - | |

Антитіла до ВІЛ1/ВІЛ2 та антиген р24 ВІЛ 1 – не виявлено. Дитина оглянута в центрі орфанних захворювань: ознаки дисморфосиндрому (синдром Дауна?), прояви лімфопроліферативного синдрому з першого тижня життя.

Дані молекулярно-генетичного дослідження (FISH) кісткового мозку: виявлений додатковий матеріал 21q22 у 66 % клітин, що може свідчити на користь трисомії 21 (у тому числі конституційної мозаїчності за трисомією 21).

Заключення мієлограми та молекулярно-генетичного дослідження (FISH) кісткового мозку: в препаратах кісткового мозку та периферійної крові виявлена популяція бластних клітин, яка сягає 40 % та 49 % нуклеїнових клітин відповідно, які експресують мієлоїдні маркери CD33+ та CD117+, мегакаріоцитарні маркери CD42 та CD61, а також Т-лінійні маркери CD4+ та CD7+. Імунофенотип бластних клітин типовий для бластної проліферації при транзиторному мієлопроліферативному синдромі (ТМПС) у дітей із синдромом Дауна та при гострому мієлоїдному лейкозі (ГМЛ) у дітей із синдромом Дауна.

Беручи до уваги вік дитини, з метою диференційної діагностики між ТМПС та ГМЛ рекомендовано провести конституційне каріотипування.

За даними проведених досліджень виставлений діагноз: Транзиторний мієлопроліферативний синдром. Синдром Дауна? (за даними конституційної цитогенетики).

Під час знаходження у відділенні проведено лікування: інфузійна терапія глюкозо-сольовими розчинами, аскорбінова кислота, кокарбоксілаза, тіотриазолін, вітамін Д3, ентерожерміна, агван-

тар, цефтріаксон, флюканазол. Покази до проведення антилейкемічної терапії відсутні. Для подальшого лікування та спостереження педіатром та гематологом дитина виписана із стаціонару за місцем проживання.

Під час спостереження впродовж року дитина отримувала еритропоетин, препарати заліза та фолієву кислоту, щомісячно спостерігалась гематологом. Через рік після виписки стан дитини задовільний. В загальному аналізі крові рівень гемоглобіну – 170 Г/л, еритроцити – 4,1 Г/л, тромбоцити – 236 Г/л, лейкоцити – 4,8 Г/л, паличкоядерні нейтрофіли – 1 %, еозинофіли – 1 %, сегментоядерні нейтрофіли – 56 %, лімфоцити – 40%, моноцити – 2 %, ШОЕ – 6. При огляді ознак проліферативного синдрому не виявлено.

Таким чином, наведений випадок ТАМ на фоні конституційної мозаїчності за трисомією 21-шої пари хромосом, ознаки якого виявились одразу після народження дитини. Через рік динамічного спостереження гематологічні показники нормалізувались.

Джерела фінансування

Стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів

Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Дослідження схвалено Комісією з питань біомедицинської етики Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет».

Література

1. Меткевич ГЛ, Маякова СА. Лейкозы у детей. Москва: Практическая медицина; 2009. 384с.
2. Lorsbach RB. Megakaryoblastic disorders in children American Society for Clinical Pathology. Am J Clin Pathol. 2004;122(Suppl 1):S33-46. doi: 10.1309/Y57UGTE36PGQ2NV6.
3. Румянцев АГ. Острый миелобластный лейкоз у детей. Перспективы оптимизации лечения (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2017;4(1):30-6. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-30-36.
4. Miyauchi J. Spontaneous Remission of Transient Leukemia in Down Syndrome: Extrinsic or Intrinsic Mechanism? J Leuk (Los Angel). 2014;2:149. doi: 10.4172/23296917.1000149.
5. Malinge S, Izraeli S, Crispino JD. Insights into the manifestations, outcomes, and mechanisms in Down syndrome. Blood. 2009;113(12):2619-28. doi: 10.1182/blood-2008-11-163501.
6. Klusmann JH, Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M, Jorch N, Langebrake C, et al. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. Blood. 2008;111(6):2991-8.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРАНЗИТОРНОГО АНОМАЛЬНОГО МИЕЛОПОЭЗА У НОВОРОЖДЁННОГО

Л. В. Колубакіна, Н. М. Крецу

Высшее государственное учебное заведение
Украины «Буковинский государственный
медицинский университет»
(г. Черновцы, Украина)

Резюме. Онкогематологические заболевания детского возраста являются актуальной проблемой современного здравоохранения. Транзиторный аномальный миелопоэз (ТАМ) согласно классификации ВОЗ относится к группе клональных миелопролиферативных заболеваний и наблюдается почти у 5-10 % новорожденных с синдромом нестабильности хромосом, в том числе у новорожденных с синдромом Дауна. Существенная роль в возникновении ТАМ отводится внутриутробной соматической мутации гена GATA1, который расположен на X-хромосоме и кодирует фактор транскрипции, необходимый для нормального эритро- и мегакариопоэза. У большинства новорождённых заболевание протекает без четкой клинической симптоматики, но в отдельных случаях могут отмечаться интоксикационный, гиперпластический, геморрагический и анемический синдромы. При этом прогноз ТАМ зависит от гестационного возраста, исходного уровня лейкоцитов, активности печёночных ферментов и уровня билирубинемии. Согласно исследованиям, ТАМ рассматривают как особый вариант острого лейкоза фетального происхождения с самоограничивающимся ростом и возможностью к спонтанной ремиссии или регрессии.

В статье приведены особенности клиники и течения транзиторного аномального миелопоэза (ТАМ) у новорождённого на фоне конституционной мозаичности по трисомии 21 пары хромосом.

Ключевые слова: новорожденный; транзиторный аномальный миелопоэз; конституционная мозаичность за трисомией 21 пары хромосом.

Контактна інформація:

Крецу Наталія Минодоровна – ассистент кафедры педиатрии та дитячих інфекційних хвороб Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна).
Контактна адреса: Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.
Контактний телефон: +38(097) 924 31 20.
E-mail: knmn86@ukr.net
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0241-0700>
Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-2523-2017>

Контактная информация:

Крецу Наталья Минодоровна – ассистент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г. Черновцы, Украина).
Контактный адрес: Театральная площадь, 2, Черновцы, 58002, Украина.
Контактный телефон: +38(097) 924 31 20
E-mail: knmn86@ukr.net
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0241-0700>
Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-2523-2017>

CLINICAL CASE OF THE TRANSITORY ANOMAL MYELOPOEZONE IN A NEWBORN

L. V. Kolyubakina, N. M. Kretsu

Higher State Educational Establishment
of Ukraine
«Bukovinian State Medical University»
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary. Nowadays childhood hematology-oncology diseases are an actual problem of health care. According to the WHO classification, transient abnormal myelopoiesis (TAM) belongs to the group of clonal myeloproliferative diseases. This rare disorder can be observed in almost 5-10 % of newborns with the syndrome of chromosomal instability, including newborns with Down syndrome.

A significant role in the development of TAM has been given to the intrauterine appearance of the somatic mutation in the X-linked gene GATA1 that encodes a transcription factor which is essential for normal erythro- and megakaryopoiesis.

In most newborns manifestation of the disease does not have any specific clinical symptoms, but in some cases signs of such syndromes as lymphoproliferative, hemorrhagic, intoxication and anemic may occur. At the same, the course of TAM depends on the gestational age, initial leukocytes' level, activity of liver enzymes and serum bilirubin concentration. Currently, TAM is considered as a special variant of acute leukemia of a fetal origin, usually self-limiting and undergoes spontaneous regression/remission.

The article presents the features of the clinical picture and the course of transient anomalous myelopoiesis (TAM) in a newborn with trisomy 21 (constitutional mosaicism).

Key words: Newborn; Transient Anomalous Myelopoiesis (TAM); Constitutional Mosaicism, Trisomy 21.

Contact Information:

Natalia Kretsu – Assistant of the Department of Pediatrics and Children's Infectious of the Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine).
Contact address: Theatralnaya sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine.
Phone: +38(097) 924 31 20.
E-mail: knmn86@ukr.net
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0241-0700>
Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-2523-2017>