

УДК: 616.155.392-053.31:616.899.65

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ТРАНЗИТОРНОЇ
ЛЕЙКЕМІЇ У НОВОНАРОДЖЕНОГО
З ТРИСОМІЄЮ 21-ОЇ ХРОМОСОМИ

**О.О. Різа, І.Ю. Кондратова,
М.О. Гончарь, А.Д. Бойченко,
А.В. Сенаторова, В.О. Комова*,
І.Ф. Грабоцук***

Харківський національний медичний
університет МОЗ України,
КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня – центр екстре-
ної медичної допомоги та медицини катастроф»
(м. Харків, Україна)

Ключові слова: новонароджені, трисомія 21-ої
хромосоми, транзиторна лейкемія.

Резюме. В статті представлені особливості клініки та
перебігу транзиторної лейкемії у новонародженого з три-
сомією 21-ої хромосоми. Приведено сучасні дані дослі-
джень з цього питання. Подані принципи ведення таких
дітей.

При наявності у новонародженого синдрому Дауна доволі поширеними є гематологічні проблеми стосовно еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів. Вважається, що ризик лейкемії складає близько 1-1,5% [1, 2]. Біля 65% новонароджених з трисомією 21-ої хромосоми мають поліцитемію [3]. А рівень еритропоєтину в пуповинній крові вище у дітей з синдромом Дауна у порівнянні з новонародженими загальної популяції [4].

Так звана «транзиторна лейкемія», також відома як «транзиторна мієлопроліферативна хвороба» або «транзиторний аномальний мієлопоез», є однією з форм лейкемії, що майже виключно зустрічається у новонароджених із синдромом Дауна [2, 5-8]. Частота випадків транзиторної лейкемії у новонароджених із синдромом Дауна становить близько 20% [9]. На теперішній час описані випадки антенатальної смерті таких дітей внаслідок водянки плода.

Транзиторна лейкемія у більшості новонароджених має безсимптомний перебіг, із спонтанною резолуцією порушень кровотворення до 2-3-х місяців життя (у середньому 54 днів), хоча в деяких випадках розвивається тяжка хвороба. У майже 25% дітей з синдромом Дауна, хто мав транзиторну лейкемію, розвивається мегакаріоцитарний лейкоз у віці від 1 до 3-х років і старше [9-11]. Пов'язано це з мутацією кровотворного фактору транскрипції GATA1, локалізованого на X-хромосомі, що призводить до продукції мутантного білка GATA1short або GATA1s. Білок GATA1 є необхідним для нормального диференціювання мегакаріоцитів, знаходиться в бластних клітинах у більшості пацієнтів з транзиторною лейкемією [2, 9, 12-17].

Транзиторна лейкемія характеризується наявністю примітивних клітин (тобто бластів) у периферичній крові [9]. Кількість їх коливається від кількох до понад 200000/мкл. Рівень еритроцитів та нейтрофілів може бути нормальним. Також зазвичай нормальною є кількість еритроцитів, хоча

описано тромбоцитопенію або тромбоцитоз. У периферичній крові можуть бути гігантські тромбоцити та фрагменти мегакаріоцитів. У більшості випадків кількість бластних клітин поступово знижується та разом з аномальними тромбоцитами спонтанно зникає до трьох місяців.

Найголовнішою відмінністю транзиторної лейкемії у новонароджених із синдромом Дауна від гострого лейкозу є те, що відсоток бластних клітин у кістковому мозку нижче, ніж у периферичній крові [18].

Як вже було відмічено, більшість гематологічних проблем, пов'язаних з транзиторною лейкемією у новонароджених з трисомією 21-ої хромосоми перебігає безсимптомно. Іноді описано випадки везикулопустульозу шкіри [19, 20]. Проте, можуть відбуватися небезпечні ускладнення [21, 22]. Так, в одному проспективному дослідженні, що проведено Pediatric Oncology Group, з 48-ти новонароджених з транзиторною лейкемією у 7-х розвинувся фіброз печінки і у 2-х – серцево-легенева недостатність [21]. Цироз печінки маніфестував механічною жовтяницею та призвів до несприятливих випадків у половини дітей [21, 23]. Механізми розвитку фіброзу печінки пов'язують з підвищеною експресією тромбоцитарного фактора росту і трансформуючого фактора росту $\beta 1$ в бластних клітинах [24]. Серцево-легенева недостатність була ускладненням загальної водянки з набряком легень, випотом у перикард, асцитом [21, 25].

За результатами ретроспективних досліджень виявлені ризики летальних наслідків у новонароджених із синдромом Дауна та транзиторною лейкемією. Перш за все, це клінічні особливості: передчасні пологи, гепатомегалія, кількість лейкоцитів крові ≥ 100000 кл./мкл, рівень прямого білірубину понад 83 мкмоль/л, асцит, геморагічний діатез [8, 22, 26]. Вживання новонароджених із транзиторною лейкемією на тлі синдрому Дауна складає 92% при наявності одного з факторів ризику, 77% – при гепатомегалії, і

51% – при гепатомегалії та інших, загрозливих для життя, симптомах [26].

Приводимо власний приклад клінічного випадку транзиторної лейкемії новонародженої дитини (дівчинка І.) з трисомією 21-ої хромосоми, яка перебувала в Регіональному перинатальному центрі КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня – центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» міста Харкова. Дата народження 06.03.2014 р. Мати 38 років. Група крові матері

А (II), Rh – негативна. Дитина народилася від 5-ої вагітності, яка перебігала без антитілоутворення. Пологи 3, самостійні, у терміні 38 тижнів. Маса тіла новонародженого – 3200 г, довжина тіла – 50 см, окружність голови – 35 см, окружність грудної клітини – 37 см. Оцінка за шкалою Апгар на 1-5 хв. 8/9 балів. Група крові дитини О (I), Rh – негативна. Враховуючи особливості фенотипу, запідозрена хромосомна хвороба (трисомія 21-ої хромосоми) (рис.1).



Рис.1. Новонароджена І., трисомія 21-ої хромосоми.

З першої доби життя у немовляти спостерігався помірний набряковий синдром, поліцитемія. Набряковий синдром тримався впродовж 13 днів. Поліцитемія за рівнем гематокриту 65-72% – 4 доби. Проводилася операція часткового замінного переливання крові.

Клінічний аналіз крові у першу добу життя (06.03.2014 р.): гемоглобін – 229 г/л; еритроцити – $5,9 \times 10^{12}/л$; кольоровий показник – 1,16; гематокрит – 65%; тромбоцити – $47 \times 10^9/л$; лейкоцити – $49,4 \times 10^9/л$; бластні клітини – 1%, промієлоцити – 2%; метамієлоцити – 1%; паличкоядерні нейтрофіли – 18%; сегментоядерні нейтрофіли – 58%; еозинофіли – 1%; лімфоцити – 12%; моноцити – 7%. Нормобласти 130 на 100 лейкоцитів.

Клінічний аналіз крові на другу добу життя: гемоглобін – 246 г/л; еритроцити – $6,4 \times 10^{12}/л$; кольоровий показник – 1,16; гематокрит – 66%; тромбоцити – $88 \times 10^9/л$; лейкоцити – $41,0 \times 10^9/л$; бластні клітини – 1%, промієлоцити – 1% мієлоцити – 3%; метамієлоцити – 2%; паличкоядерні нейтрофіли – 15%; сегментоядерні нейтрофіли – 51%; еозинофіли – 1%; лімфоцити – 10%; моноцити – 16%. Нормобласти 75 на 100 лейкоцитів.

З урахуванням виявлених змін у клінічному аналізі крові в новонародженого із синдромом Дауна, а саме, лейкоцитоз, наявність бластних клітин, поліцитемія, тромбоцитопенія, подальша діагностична тактика була спрямована на загальне обстеження немовляти та уточнення гематологічної проблеми. Діагностичний пошук мав напрямок у бік поліцитемії, лейкозів та сепсису.

Клінічний аналіз сечі: кількість 3,0 мл, колір – жовтий, прозорість – прозора, рН – кисла. Лейкоцити – 1-2 в полі зору.

Копрограма: консистенція – кашкоподібна, колір – жовтий, жир нейтральний – небагато, слиз – небагато.

Серія бактеріологічних досліджень біологічних зразків – негативні результати.

Біохімічне дослідження крові: глюкоза крові упродовж спостереження – 3,1-5,2 ммоль/л., загальний білок – 50,0 г/л, загальний білірубін – 6,2 мкмоль/л, прямий – 3,3 мкмоль/л, непрямий – 2,9 мкмоль/л, креатинін – 30,8 мкмоль/л, лактат-дегідрогеназа – 1039,7 ОД/л, АлАТ – 40,1 ОД/л, АсАТ – 50,6 ОД/л, гамма-глутамінтрансфераза – 44,5 ОД/л, креатинфосфокіназа – 58,3 ОД/л. С-реактивний протеїн <0,8 мг/л (норма до 11 мг/л).

Цитогенетичне дослідження: каріотип 47, XX, +21, G- забарвлення, C-забарвлення 1% хромосомної нестабільності.

Консультація генетика: хвороба Дауна, регулярна форма.

Ультразвукове дослідження мозку: структури мозку диференційовані, помірне підвищення ехогенності перивентрикулярних зон. Субарахноїдальний простір – 1,4 мм. Міжпівкулева щілина – 1,4 мм. Симетрія шлуночкової системи мозку збережена – VD=VS=2,4 мм. VT=2,3 мм. Прозора перегородка – 4,0 мм. Судинні сплетіння шлуночків з рівними, чіткими контурами, ехогенність не змінена. Борозни, звивини, таламус, стовбурові структури не

змінені. Пульсація судин мозку візуально оживлена.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини: печінка – контури рівні, чіткі, збережені, паренхіма гомогенна, товщина правої частки печінки – 49 мм. Жовчний міхур – звичайної форми. Зовнішні контури чіткі, стінки не ущільнені. Вміст гомогенний. Селезінка – 50×27 мм, контури рівні, чіткі. Паренхіма не змінена. Топографія нирок не змінена, розміри в межах вікової норми (права нирка – 42×22 мм, ліва нирка – 42×21 мм). Паренхіма не змінена, структури диференційовані, малюнок чіткий.

Допплерехокардіографія: помірне збільшення порожнини правого шлуночка (14,0 мм). Розмір лівого шлуночка у межах норми (19,0 мм). Дефект міжшлуночкової перетинки (2,5 мм) у м'язовій частині; шунтування крові ліво-праве, градієнт тиску між лівим та правим шлуночком – 30 мм рт. ст. Міжпередсердне сполучення (5,4 мм) з ліво-правим шунтуванням. Функціонує відкрита артеріальна протока (2,5 мм). Середній тиск у стовбурі легеневої артерії 47 мм рт. ст. Скоротлива здатність міокарда задовільна (фракція викиду лівого шлуночка – 69%, ЧСС – 132 уд/хв.). Аберантна апікальна трабекула лівого шлуночка.

Аналіз пунктату кісткового мозку: Бластні клітини – 2,4 %. Нейтрофіли: промієлоцити – 0,2%, мієлоцити – 9,4%, метамієлоцити – 14,4%, паличкоядерні – 15,6%, сегментоядерні – 17,2%. Еозинофільні гранулоцити: промієлоцити – 0,2%, мієлоцити – 0,4%, метамієлоцити – 0,6%, паличкоядерні – 1,6%, сегментоядерні – 1,8%. Базофільні гранулоцити – 0,2%. Елементи еритропоезу: еритробласти – 1,8%, пронормоцити – 3,8%, нормоцити базофільні – 5,6%, нормоцити поліхроматофільні – 7,4%, нормоцити оксифільні – 3,4%. Елементи лімфопоезу: лімфоцити – 10,6%, плазмцити – 0,2%. Елементи моноцитопоезу: моноцити – 3,2%. Мітози елементів білого паростка 2:500, мітози елементів червоного паростку 3:500. Індеси кісткового мозку % лейко:еритро 3,5:1, визрівання нейтрофілів – 0,7, визрівання еритрокаріоцитів – 0,5.

Скринінг слуху (DPOAE): тест пройдено.

Консультації спеціалістів:

Кардіолог: Вроджена вада серця (дефект міжшлуночкової перетинки, вторинний дефект міжпе-

редсердної перетинки; функціонує артеріальна протока), СНО. Легенева гіпертензія II ст. Аберантна апікальна трабекула лівого шлуночка.

Гематолог: Даних на користь гострого лейкозу не виявлено, рекомендовано спостереження гематолога протягом 2-х років.

Невролог: Синдром тонусних порушень, дифузна м'язова гіпотонія.

Окуліст: Антимонголоїдний розріз очей, очні щілини вузькі, оптичні середовища прозорі, судинний малюнок не змінений. Рекомендовано спостереження окуліста за місцем проживання.

Лікар-педіатр катамнестичного центру: дитина знаходиться в групі високого ризику порушень розвитку. Дитину прийнято до реєстру катамнестичного моніторингу, рекомендовано планове спостереження (перший огляд через 1 місяць). Графік катамнестичного спостереження, пам'ятка з небезпечними симптомами видані мамі на руки.

Перед випискою дитини на 20-й день життя картина периферичної крові виглядала наступним чином: гемоглобін – 195 г/л; еритроцити – $5,6 \times 10^{12}$ /л; кольоровий показник – 1,0; гематокрит – 58%; тромбоцити – 127×10^9 /л; лейкоцити – $10,3 \times 10^9$ /л; промієлоцити – 0%; мієлоцити – 4%; метамієлоцити – 0%; паличкоядерні нейтрофіли – 2%; сегментоядерні нейтрофіли – 40%; еозинофіли – 4%; лімфоцити – 37%; моноцити – 13%.

Клінічний діагноз: Хвороба Дауна, регулярна форма. Вроджена вада серця: вторинний дефект міжпередсердної перетинки, СНО. Легенева гіпертензія II ступеня. Поліцитемічний синдром. Набряковий синдром. Транзиторна лейкемія.

Дитина вигодовувалася материнським молоком, отримала лікування: інфузійна терапія в режимі часткового парентерального харчування, цефуроксим, гепарин, фуросемід, уназин, амікацин, метод «Кенгуру», сенсорна стимуляція, укладка в середньфізіологічному положенні.

Дитину виписано додому з рекомендаціями стосовно проблем, які пов'язані зі станом здоров'я при трисомії 21-ої хромосоми та окремих рекомендацій Pediatric Oncology Group (2006) стосовно ведення дітей з транзиторною лейкемією: контроль клінічного аналізу крові кожні три місяці до досягнення дитини 3-х років життя та кожні півроку до досягнення дитиною 6-ти років життя.

Література

1. Lange B. The management of neoplastic disorders of haematopoiesis in children with Down's syndrome / B.Lange // Br. J. Haematol.– 2000. –Vol.110(3). – P.512.
2. Malinge S. Insights into the manifestations, outcomes, and mechanisms of in Down syndrome / S. Malinge, S. Izraeli, JD. Crispino // Blood.– 2009. –Vol.113(12). – P.2619.
3. Kivivuori SM. Peripheral blood cell counts in infants with Down's syndrome / SM. Kivivuori, J. Rajantie, MA.Siimes // Clin. Genet. – 1996. – Vol.49(1). – P.15.
4. Elevated erythropoietin levels in cord blood of newborns with Down's syndrome / JA. Widness, SM. Pueschel, JC. Pezzullo [et al.] // Biol. Neonate. – 1994. – Vol.66(1). – P.50.
5. Roizen NJ. Hematologic abnormalities in children with Down syndrome / NJ. Roizen, AP. Amarose // Am. J. Med. Genet. – 1993. – Vol.46(5). – P.510.
6. GATA1 mutation and trisomy 21 are required only in haematopoietic cells for development of transient myeloproliferative disorder / E. Carpenter, V. Valverde-Garduno, A. Sternberg [et al.] // Br. J. Haematol.– 2005.– Vol.128.–P.548-51.
7. A prospective study of the natural history of transient leukemia in neonates with Down syndrome: Children's Oncology

- Group (COG) study POG-9481 / GV. Massey, A. Zipursky, MN. Chang [et al.] // Blood. – 2006. – Vol.107(12). – P.4606.
8. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome / JH. Klusmann, U. Creutzig, M. Zimmermann [et al.] // Blood. – 2008. – Vol.111(6). – P.2991.
 9. Life-threatening complications of transient abnormal myelopoiesis in neonates with Down syndrome / S. Dormann, M. Krüger, R. Hentschel [et al.] // Eur. J. Pediatr. –2004. – Vol.163(7). – P. 374.
 10. Zipursky A Transient leukaemia--a benign form of leukaemia in newborn infants with trisomy 21 / A. Zipursky // Br. J. Haematol. – 2003. – Vol.120(6). – P. 930.
 11. Webb DK. Optimizing therapy for myeloid disorders of Down syndrome / DK. Webb // Br. J. Haematol.– 2005. – Vol.131(1). – P.3.
 12. Shivdasani RA. Molecular and transcriptional regulation of megakaryocyte differentiation/ RA. Shivdasani // Stem. Cells. – 2001. – Vol.19(5). – P. 397.
 13. Izraeli S. Leukaemia – a developmental perspective / S. Izraeli // Br. J. Haematol. – 2004. – Vol.126(1). – P.3.
 14. Hitzler JK. Origins of leukaemia in children with Down syndrome / JK. Hitzler, A. Zipursky // Nat. Rev. Cancer.– 2005. – Vol. 5(1). – P.11.
 15. GATA1 mutations in transient leukemia and acute megakaryoblastic leukemia of Down syndrome / JK. Hitzler, J. Cheung, Y. Li [et al.] // Blood.–2003.– Vol.101(11). – P.4301.
 16. Mutagenesis of GATA1 is an initiating event in Down syndrome leukemogenesis / G. Mundschau, S. Gurbuxani, AS. Gamis [et al.] // Blood. – 2003. – Vol.101(11). – P. 4298.
 17. Analysis of GATA1 mutations in Down syndrome transient myeloproliferative disorder and myeloid leukemia. International Myeloid Leukemia-Down Syndrome Study Group / KA. Alford, K. Reinhardt, C. Garnett [et al.] // Blood. – 2011. – Vol.118(8). – P. 2222.
 18. Cytogenetic findings and clinical features in acute leukemia and transient myeloproliferative disorder in Down's syndrome / Y. Hayashi, M. Eguchi, K. Sugita [et al.] // Blood. – 1988. – Vol.72(1). – P.15.
 19. Vesiculopustular eruptions in Down syndrome neonates with myeloproliferative disorders / A. Nijhawan, E. Baselga, MA. Gonzalez-Ensenat [et al.] // Arch. Dermatol. – 2001.– Vol.137(6). – P.760.
 20. Cutaneous pustular leukemoid reactions in trisomy 21 / JM. Burch, WL. Weston, M. Rogers [et al.] // Pediatr. Dermatol. – 2003. – Vol.20(3). – P. 232.
 21. Incidence and treatment of potentially lethal diseases in transient leukemia of Down syndrome: Pediatric Oncology Group Study / F Al-Kasim, JJ Doyle, GV Massey [et al.] // J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 2002. – Vol.24(1). – P. 9.
 22. Risk factors for early death in neonates with Down syndrome and transient leukaemia / H. Muramatsu, K. Kato, N. Watanabe [et al.] // Br. J. Haematol. –2008.– Vol.142(4). – P. 610.
 23. Unusual diffuse liver fibrosis accompanying transient myeloproliferative disorder in Down's syndrome: a report of four autopsy cases and proposal of a hypothesis / J. Miyauchi, Y. Ito, T. Kawano [et al.] // Blood. – 1992.– Vol.80(6). – P. 1521.
 24. High expression of platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta 1 in blast cells from patients with Down Syndrome suffering from transient myeloproliferative disorder and organ fibrosis / H. Hattori, A. Matsuzaki, A. Suminoe [et al.] // Br. J. Haematol. – 2001. – Vol.115(2). – P. 472.
 25. Hydrops fetalis and neonatal leukemia in Down syndrome / A. Zipursky, T. Rose, M. Skidmore [et al.] // Pediatr. Hematol. Oncol. – 1996. – Vol.13(1). – P. 81.
 26. Natural history of transient myeloproliferative disorder clinically diagnosed in Down syndrome neonates: a report from the Children's Oncology Group Study A2971 / AS. Gamis, TA. Alonzo, RB. Gerbing [et al.] // Blood. – 2011. – Vol.118(26). – P. 6752-6759.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРАНЗИТОРНОЙ ЛЕЙКЕМИИ У НОВОРОЖДЕННОГО С ТРИСОМИЕЙ 21-Й ХРОМОСОМЫ

*Е.А.Рига, И.Ю.Кондратова, М.А.Гончарь,
А.Д.Бойченко, А.В.Сенаторова, В.А.Комова*,
И.Ф. Грабощук **

Харьковский национальный медицинский
университет МЗ Украины,
КЗОЗ «Областная клиническая больница –
центр экстренной медицинской помощи
и медицины катастроф»
(Харьков, Украина)

Резюме. В статье представлены особенности клиники и течения транзиторной лейкемии у новорожденного с трисомией 21-ой хромосомы. Приведены современные данные исследований по этому вопросу. Представлены принципы ведения таких детей.

Ключевые слова: новорожденные, трисомия 21-ой хромосомы, транзиторная лейкемия.

CLINICAL CASE OF THE TRANSIENT LEUKEMIA IN NEWBORN WITH 21ST CHROMOSOME TRISOMY

*O.O.Riga, I.Yu.Kondratova, M.O.Gonchar,
A.D.Boychenko, A.V.Senatorova, V.O.Kotova*, I.F.
Graboschuk **

Kharkiv National Medical University
HM of Ukraine,
KZOZ «Region clinical hospital – center
of emergency medical care
and disaster medicine
(Kharkiv, Ukraine)

Summary. The clinical features and course of transient leukemia in a newborn with 21st chromosome were presents in the article. The current research data on this issue were introduced. The principles of management of such children have been presented.

Keywords: neonates, 21st chromosome trisomy, transient leukemia.