

Случаи транзиторного аномального миелопоэза

М.А. Климентова, И.И. Чиквина, Л.А. Хачатрян

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

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 21.12.2019
Принята к печати 06.03.2020

Контактная информация:

Хачатрян Лили Альбертовна, канд. мед. наук, врач-гематолог, заведующая боксированным отделением гематологии/онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: lili.2510@yandex.ru

Транзиторный аномальный миелопоэз (ТАМ) – уникальный гематологический синдром, характерный для новорожденных с синдромом Дауна. Клинические и гематологические проявления ТАМ аналогичны проявлениям острого лейкоза, однако в динамике самопроизвольно разрешаются в течение нескольких недель/месяцев после рождения. Обязательным звеном в развитии данного синдрома является совокупность в клетках бластного клона трисомии 21-й хромосомы и мутации в гене *GATA1*. Презентация данного синдрома происходит в первые дни жизни, клинические проявления варьируют от бессимптомного («молчащего») ТАМ до гибели плода или новорожденного. Основным интерес в изучении данного вопроса представляет тот факт, что после спонтанной регрессии ТАМ в 20% случаев в возрасте до 5 лет развивается острый миелобластный лейкоз (ОМЛ), М7-вариант по FAB-классификации. Факторы, лежащие в основе трансформации ТАМ в ОМЛ доподлинно неизвестны. В настоящей статье представлен анализ 6 случаев ТАМ, выявленных в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с 2012 по 2019 г. Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: транзиторный аномальный миелопоэз, транзиторная лейкемия, синдром Дауна, острый мегакариобластный лейкоз, *GATA1*

Климентова М.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (3): 77–83.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-77-83

Cases of transient abnormal myelopoiesis

M.A. Klimentova, I.I. Chikvina, L.A. Khachatryan

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

Transient abnormal myelopoiesis (TAM) is a unique hematological syndrome specific for neonates with Down syndrome. Clinical and hematological manifestations of TAM are similar manifestations of acute leukemia, but they may resolve spontaneously by few weeks/months after birth. Summation trisomy 21 and *GATA1* mutation in blast clone is a required element for development TAM. Presentation of this syndrome occurs in the first days of life; clinical manifestations may be absent ("silent" TAM) or even lead to death of fetus and neonate. The main interest in the study of this issue is the fact that after spontaneous regression there in 20% of cases at the age of 3–4 years developing acute megakaryoblastic leukaemia (AMKL). The basic transformation factors TAM to AMKL are unknown. In this article we represent 6 cases of TAM identified in Dmitry Rogachev National Research Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology from 2012 to 2019. Parents of these patients gave their agreement to use personal data in research and publications.

Key words: transient abnormal myelopoiesis, transient leukemia, Down syndrome, acute megakaryoblastic leukemia, *GATA1*

Klimentova M.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (3): 77–83.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-77-83

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 21.12.2019
Accepted 06.03.2020

Correspondence:

Lili A. Khachatryan, Cand. of Sci. (Med.), hematologist, Head of Box Department of Hematology/Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology
Address: Russia, 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: lili.2510@yandex.ru

Транзиторный аномальный миелопоэз (ТАМ; транзиторное миелопролиферативное расстройство, транзиторная лейкемия) – это клональное заболевание, характеризующееся наличием циркулирующих мегакариобластов в периферической крови и диспоэза в костном мозге. Данный гематологический синдром характерен для новорожденных с синдромом Дауна [1]. Частота выявления ТАМ у таких пациентов варьирует от 5 до 30% в зависимости от используемых методов диагностики [2].

В основе патогенеза лежит приобретенная мутация в гене *GATA1*. Ген *GATA1* играет важную роль в дифференцировке мегакариоцитов. Специфическая «усекающая» N-терминальный конец белка мутация в гене *GATA1* по типу «стоп кодон» во втором (реже – третьем) экзоне гена приводит к синтезу укороченного белка *GATA1s*. Укороченный белок имеет сниженную регуляторную активность в отношении терминальной дифференцировки мегака-

риоцитов и приводит к накоплению их малодифференцированных предшественников [3–6].

Необходимо отметить, что одной лишь мутации в гене *GATA1* недостаточно для развития ТАМ. Обязательным звеном является наличие трисомии 21-й хромосомы, которая, скорее всего, играет ведущую роль в развитии данного состояния (рисунки 1). Повышает ли обусловленная трисомией 21-й хромосомы пролиферация клеток-предшественников вероятность возникновения мутаций в гене *GATA1* или придает селективное преимущество таким клеткам, но очевидно, что изменения гемопоэза, обусловленные трисомией 21-й хромосомы, являются необходимой предпосылкой для развития мутации в гене *GATA1* [8]. В литературе описаны случаи ТАМ без мутации в гене *GATA1*, что, возможно, может объясняться недостаточной чувствительностью методов диагностики или указывать на существование редких случаев ТАМ без данной мутации [9].

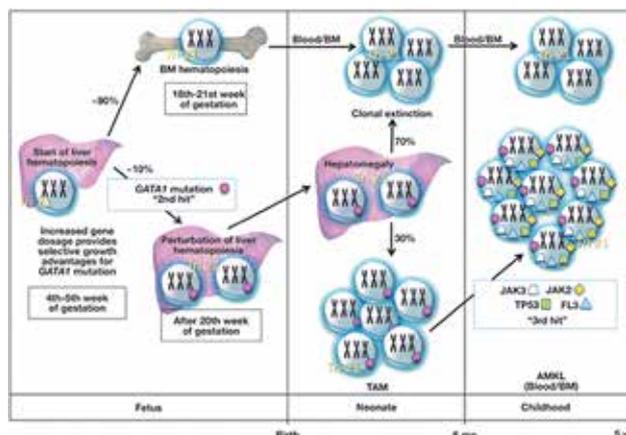
Рисунок 1

Генетические события в бластных клетках при ТАМ [7]. По последним представлениям первым звеном в развитии ТАМ является наличие трисомии 21-й хромосомы в бластных клетках (первый «удар»). В дальнейшем в печени происходит так называемый второй «удар» – бластные клетки с трисомией 21-й хромосомы приобретают мутацию в гене *GATA1*, что снижает регуляторную активность белка *GATA1* в отношении терминальной дифференцировки мегакариоцитов, тем самым приводя к накоплению малодифференцированных предшественников мегакариоцитов и развитию клинической картины ТАМ. Однако этого недостаточно для развития ОМЛ. Предполагается, что в основе его развития лежит некая третья мутация (третий «удар»). В качестве возможных рассматриваются мутации в генах *JAK2*, *JAK3*, *TP53*, *FL3* или их совокупность

Figure 1

Genetic events in blast cells in TAM [7].

According to the latest ideas, the first link in the development of TAM is the presence of trisomy 21 in blast cells (first "hit"). In the future, second "hit" occurs in the liver – blast cells with trisomy 21 acquire a mutation in the *GATA1* gene, which reduces the regulatory activity of the *GATA1* protein in relation to the terminal differentiation of megakaryocytes, thereby leading to the accumulation of poorly differentiated megakaryocyte precursors and the development of the clinical picture TAM. However, this is not enough for the development of AML. It is assumed that its development is based on a third mutation (the third "hit"). Mutations in the *JAK2*, *JAK3*, *TP53*, *FL3* genes or their combination are considered as possible



Презентация данного синдрома чаще всего происходит в первые дни жизни (медиана – 36 дней). По данным литературы, возможно обнаружение клинико-гематологических проявлений ТАМ внутриутробно, начиная с 21-й недели гестации, иногда это может приводить к внутриутробной гибели плода [10]. Клинические проявления варьируют от бессимптомного ТАМ до клинически выраженного, обусловленного лейкоэмической инфильтрацией органов. Наиболее частыми клиническими проявлениями считаются гепатоспленомегалия, желтуха, неспецифическая сыпь, плевральный/перикардиальный выпот, асцит, почечная недостаточность; гематологическими – лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до бластных клеток, нейтрофилез, тромбоцитопения, у некоторых пациентов отмечаются базофилия и эозинофилия, а также анемия, коагулопатия [11–13]. Необходимо отметить, что нет специфических для ТАМ гематологических признаков, за исключением количества бластных клеток в периферической крови – 20% и более, что всегда коррелирует с мутацией в гене *GATA1*.

Клинически выраженный ТАМ развивается у 10–30% пациентов [1].

Примерно у 20% новорожденных, имеющих трисомию 21-й хромосомы и характерную мутацию в гене *GATA1*, нет ни клинических, ни гематологических проявлений ТАМ – так называемый «молчащий» ТАМ [3].

Ретроспективные исследования показывают, что в большинстве случаев при естественном течении классический ТАМ спонтанно разрешается в течение нескольких недель/месяцев после рождения. Соответственно, дети, имеющие подтвержденный диагноз ТАМ, нуждаются в наблюдении и симптоматическом лечении [2, 14]. Однако у небольшого числа пациентов (15–20%, по данным различных источников) ТАМ протекает с тяжелыми клиническими проявлениями, и около 10% из них умирают, главным образом, от печеночной и мультиорганной недостаточности [9, 15].

Цель исследования: провести ретроспективный анализ клинических случаев с установленным диагнозом «транзиторный аномальный миелопоэз».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной статье представлено описание 6 клинических случаев ТАМ, выявленных в период с 2012 по 2019 г. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Характеристика пациентов представлена в таблице.

Всем детям диагноз был установлен в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева на основании данных анамнеза, лабораторных исследований и клинических проявлений заболевания.

Соотношение мальчики-девочки составило 2:1. Медиана возраста на момент выявления первых клинических или гематологических проявлений – 13 дней (от 1 дня до 1 месяца). Четыре пациента были госпитализированы в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева непосредственно с проявлениями ТАМ, двоим данный диагноз установлен ретроспективно.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех пациентов отмечались те или иные клинические проявления ТАМ:

- 1) гепатоспленомегалия (66%), изолированная гепатомегалия (83%);
- 2) анемический синдром (33%), выраженный бледностью, слабостью, вялостью;
- 3) геморрагический синдром был представлен петехиальной сыпью (33%), частыми носовыми кровотечениями (16%);
- 4) желтуха была выявлена у 2 пациентов;

Таблица
Характеристика пациентов
Table
Characteristics of the patients

Параметр Parameter	Пол пациентов Gender of patients					
	мальчик male	девочка female	девочка female	мальчик male	мальчик male	мальчик male
Возраст дебюта Age of debut	10 дней 10 days	1 день 1 day	8 дней 8 days	1 месяц 1 month	С первого месяца жизни – клинические проявления, первый общий анализ крови – в 1,5 года Clinical presentation has been since first month of life, first blood count has been at 18 month	1 день 1 day
Возраст постановки диагноза Age of diagnosis	25 дней 25 days	Ретроспективно в 1 год 1 year, in retrospect	2,5 месяца 2,5 months	2 месяца 2 months	Ретроспективно в 1 год 9 месяцев 1 year 9 months, in retrospect	3 месяца (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) 3 months
Диагноз при поступлении Diagnosis for admission	Врожденный лейкоз Congenital leukemia	Синдром Казабаха–Мерритт Kasabach–Merritt syndrome	Острый лейкоз Acute leukemia	Острый лейкоз Acute leukemia	Острый лейкоз Acute leukemia	ОМЛ, М7-вариант Acute leukemia (AMKL)
Клинические проявления Clinical presentation						
Печень Liver	+3 см +3 sm	+2–3 см +2–3 sm	+5 см +5 sm	+4 см +4 sm	+2 см +2 sm	+8 см +8 sm
Селезенка Spleen	+1 см +1 sm	Не увеличена normal	+5 см +5 sm	+5 см +5 sm	+2 см +2 sm	+5 см +5 sm
Анемический синдром Anemic syndrome	–	–	–	+	+	–
Геморрагический синдром Hemorrhagic syndrome	–	–	–	–	Экхимозы, петехиальная сыпь, носовые кровотечения Ecchymosis, purpura, nasal bleedings	Петехиальная сыпь Purpura
Желтуха Jaundice	+	–	–	+	–	–
Выпоты Effusions	Перикардальный Pericardial	–	–	–	–	–
Гематологические проявления Hematological features						
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л (максимум) WBC, × 10 ⁹ /l (max)	61	52	36	6,3	2,85	320
Бластные клетки в периферической крови, % (максимум) Blast cells in peripheral blood, % (max)	67	–	66	36	9	80
Гемоглобин, г/л HGB, g/l	142	208	85	79	104	90
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л (минимум) PLT, × 10 ⁹ /l (min)	39	8	23	104	130	47
Бластные клетки в костном мозге, % Blast cells in bone marrow, % (max)	80	Инициально исследование не проводилось Not performed	42	24	В дебюте заболевания исследование не проводилось Not performed in debut	89
Имунофенотипирование (ИФТ) Flow Cytometry	ОМЛ, М7-вариант AMKL	–	ОМЛ, М7-вариант с коэкспрессией CD2 AMKL	ОМЛ, М7-вариант AMKL	В дебюте заболевания исследование не проводилось Not performed in debut	ОМЛ, М7-вариант AMKL

Трисомия 21 Trisomy 21	+	+	Мозаичная форма синдрома Дауна, бластный клон с трисомией 21 Mosaic form of Down syndrome – blast clone with trisomy 21	+	+	+
<i>GATA1</i>	Мутация в экзоне 2 Mutation in exon 2	Мутация в экзоне 2 (в отсортированной мегакариобластной популяции) Mutation in exon 2 (in sorted megakaryoblastic population)	Мутация в экзоне 2 Mutation in exon 2	Исследование не проводилось по техническим причинам Not performed	Мутаций не обнаружено Not performed	Исследование не проводилось по техническим причинам Not performed
Терапия Therapy	Не проводилась Not performed	Не проводилась Not performed	Не проводилась Not performed	Не проводилась Not performed	Не проводилась Not performed	Цитозар (20–40 мг/м ²) в течение 10 дней (по месту жительства) Cytarabine (20–40 mg/m ² /day) – 10 days
Динамика Development	К 45-му дню жизни – нормализация показателей гемопоза The blood test returned to normal on the 45 th day of life	Лейкоцитоз разрешился в течение нескольких недель, однако сохранялись двухростковая цитопения (тромбоцитопения и анемия) и гепатомегалия в течение года WBC level returned to normal after 2 weeks, anemia and thrombocytopenia occurred during year	К 4 месяцам – восстановление нормального гемопоза The blood test returned to normal in 4 months	В возрасте 2,5 месяца – восстановление нормального гемопоза, нивелирование клинических проявлений The blood test returned to normal in 2.5 months	Поступил в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в возрасте 1,5 года с интоксикационным, геморрагическим синдромом. По результатам обследований данных за гемобластоз не получено. Выписан для наблюдения по месту жительства In 1.5 years diagnosis "Acute leukemia" excluded according to medical examination	Первоначально был поставлен диагноз ОМЛ, М7-вариант, проводилось лечение низкими дозами цитозара. Поступил в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, где на основании динамики заболевания к 3 месяцам отмечено нивелирование бластных клеток в костном мозге и периферической крови, сокращение печени и селезенки, был поставлен диагноз ТАМ, специфической терапии не проводилось Initial diagnosis – AMKL, therapy – low-dose cytarabine. After hospitalization in Dmitriy Rogachevs Center treatment was not performed. The blood test returned to normal in 3 month
Исход Conclusion	Данных за развитие ОМЛ нет. Период наблюдения – 9 мес Leukemia was not developed, monitoring period is 9 month	В возрасте 1 года на фоне прежних проявлений – бластные клетки в периферической крови (2%), в миеелограмме – бластные клетки 19,5%, по данным ИФТ – ОМЛ, М7-вариант. Отмечено становление острого лейкоза на фоне неполного разрешения проявлений ТАМ. Терапия по протоколу ML-DS-2006. Достигнута ремиссия In 1 year blast cells appeared in peripheral blood (2%) and bone marrow (19.5%). Diagnosis – AMKL. Treatment was carried out according to ML-DS-2006. Remission was achieved	В возрасте 10 месяцев – ухудшение соматического состояния. В гемограмме – лейкоциты 8,8 × 10 ⁹ /л, тромбоциты 18 × 10 ⁹ /л, гемоглобин 84 г/л, бластные клетки 12%. В миеелограмме 39/44% бластных клеток. Установлен диагноз ОМЛ, М7-вариант. Терапия по протоколу ML-DS-2006. Достигнута ремиссия Somatic status deteriorated in 10 month, in blood count – WBC 8,8 × 10 ⁹ /L, PLT 18 × 10 ⁹ /L, HGB 84 g/L, blast cells 12%. 39/44% blast cells in bone marrow. Diagnosis – AMKL. Treatment was carried out according to ML-DS-2006. Remission was achieved	Данных за развитие ОМЛ нет. Период наблюдения – 5 лет Leukemia was not developed, monitoring period is 5 years	В возрасте 1,9 года – бластные клетки в периферической крови 73%, в костном мозге – 96,0%. ИФТ – ОМЛ, М7-вариант. Терапия по протоколу ML-DS-2006. Достигнута ремиссия In 1.9 years blast cells appeared in peripheral blood (73%) and bone marrow (96%). Diagnosis – AMKL. Treatment was carried out according to ML-DS-2006. Remission was achieved	Данных за развитие ОМЛ нет. Период наблюдения – 5 лет Leukemia was not developed, monitoring period is 5 years

Notes. WBC – white blood cell; AMKL – acute megakaryoblastic leukaemia; PLT – platelets; HGB – Hemoglobin.

5) у 1 пациента был отмечен незначительный перикардиальный выпот.

Из гематологических проявлений были отмечены следующие:

1) лейкоцитоз (66%) с максимальным значением лейкоцитов $320 \times 10^9/\text{л}$;

2) бластные клетки в периферической крови определялись у 4 пациентов, у 2 больных исследование в дебюте не проводилось;

3) снижение уровня гемоглобина ниже возрастной нормы зафиксировано у 4 (66%) пациентов;

4) у 100% пациентов определялось снижение уровня тромбоцитов, минимально до $8 \times 10^9/\text{л}$;

5) в миелограмме (исследование костного мозга было проведено 4 пациентам) во всех случаях количество бластных клеток составляло более 20%, максимально 89%. ИФТ костного мозга во всех случаях был установлен М7-вариант острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) (рисунк 2).

Всем пациентам проведено кариотипирование, у 5 установлен диагноз «синдром Дауна», у 1 больного подтверждена мозаичная форма синдрома Дауна. У всех пациентов клон бластных клеток имел трисомию 21-й хромосомы.

Исследование мутаций в гене *GATA1* проводилось 4 пациентам (2 больным исследование не проводилось по техническим причинам), у всех обнаружена мутация исследуемого гена в экзоне 2. Стоит отметить, что у 2 пациентов мутация обнаружена не с первого раза, у 1 из них – в специально отсортированной бластной популяции. Исследование проводилось методом фрагментного анализа.

У 4 пациентов была выявлена комбинация трисомии 21-й хромосомы и мутации в гене *GATA1*, остальным пациентам диагноз поставлен на осно-

вании наличия синдрома Дауна, клинико-гематологических проявлений и характерного для данного синдрома их спонтанного регресса.

Таким образом, из 6 пациентов:

- у 4 (№1, 3, 4, 6) отмечено полное разрешение всех клинико-гематологических проявлений ТАМ в течение нескольких месяцев (средний возраст разрешения ТАМ составил 11 недель: минимальный – 6 недель, максимальный – 16 недель). При этом 3 пациента не получали специфической терапии, 1 (№6) получал лечение низкими дозами цитозара по месту жительства. В дальнейшем у пациентки №3 в возрасте 10 месяцев отмечено развитие ОМЛ, М7-вариант («светлый» промежуток от купирования симптомов ТАМ до становления лейкоза составил 6 мес); проведено лечение по протоколу ML-DS-2006, достигнута ремиссия. У остальных пациентов на момент написания статьи данных за развитие лейкоза нет, период наблюдения для пациента №1 составляет 9 мес, для пациентов №4, 6 – более 5 лет;

- у 2 (№2, 5) полного разрешения симптомов не наблюдалось, заболевание протекало по типу миелодиспластического синдрома, и в возрасте 12 и 21 месяцев соответственно зафиксировано становление лейкоза (в обоих случаях ОМЛ, М7-вариант). Оба пациента прошли лечение по протоколу ML-DS-2006, достигнута ремиссия.

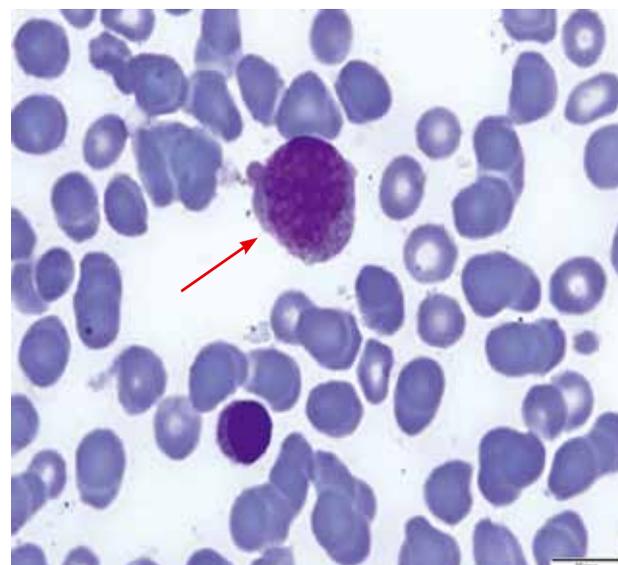
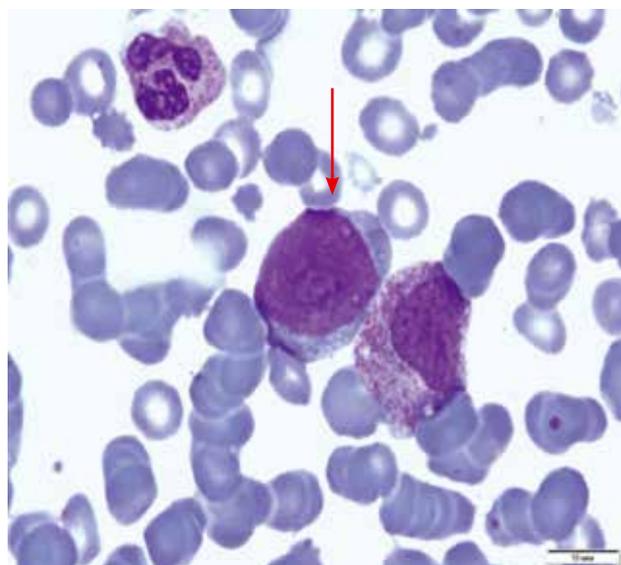
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Во всех представленных нами клинических случаях изначально диагноз был установлен неверно. Трудности диагностики данного синдрома связаны как с достаточно частой неосведомленностью врачей (новорожденным с характерными клинико-гематоло-

Рисунок 2

Картина костного мозга у пациентки №2 к моменту развития ОМЛ. Стрелкой указаны анаплазированные мегакариобластные клетки

This is picture of bone marrow (patient №2) at the time of AML development. The arrow indicates anaplastic megakaryoblastic cells



гическими проявлениями устанавливается диагноз «острый лейкоз» и проводится агрессивное лечение, в котором зачастую нет необходимости, учитывая «транзиторность» данного состояния), так и со сложностью трактовки клинических и гематологических изменений, наблюдаемых у пациентов с синдромом Дауна [16]. Это связано с тем, что многие клинические и гематологические изменения могут встречаться у детей с синдромом Дауна как при наличии ТАМ, так и без его развития [9].

К сожалению, нет специфических гематологических критериев, за исключением повышенного содержания бластных клеток в периферической крови. В любом случае данный диагноз должен быть подтвержден молекулярно-генетическим исследованием, ведь основным критерием его установки является наличие совокупности трисомии 21-й хромосомы и мутации в гене *GATA1*. Однако и по данным литературы описаны случаи существования данного синдрома без характерной мутации [9], и в описанных нами клинических случаях для выявления мутации порой требовались сортировка бластной популяции и повторное исследование. С наибольшей вероятностью это может объясняться недостаточной чувствительностью используемых методов, а также наличием небольшого клона опухолевых клеток [17]. В наших случаях исследование проводилось методом фрагментного анализа. Данный метод позволяет выявить мутацию при наличии альтернативного варианта в более чем 1%, имеет большую чувствительность по сравнению с секвенированием по Сэнгеру. Наиболее высокочувствительным методом для выявления мутаций в гене *GATA1* является секвенирование нового поколения (next generation sequencing) [17], который, однако, в настоящее время не может служить рутинным методом, в первую очередь, из-за высокой стоимости исследования. Таким образом, при получении отрицательных результатов исследования гена *GATA1* диагноз ТАМ может быть установлен на основании характерных клинико-гематологических проявлений при наличии синдрома Дауна и характерной эволюции – спонтанного разрешения.

Большой интерес представляет трансформация ТАМ в ОМЛ. По данным литературы, примерно в 20% случаев после спонтанной регрессии ТАМ в возрасте до 5 лет развивается ОМЛ, М7-вариант по FAB-классификации [9]. В 25% случаев имеют место несколько мутантных клонов, и не оставляет сомнения тот факт, что лейкоз развивается

из того же клона, что и предшествующий ТАМ, так как в обоих случаях обнаруживается аналогичная мутация [6, 18]. У 1 из описанных нами пациентов (№3) произошла трансформация ТАМ в ОМЛ через 6 мес после купирования всех симптомов ТАМ. Также описаны случаи, в которых отсутствовал «светлый» промежуток между ТАМ и ОМЛ: при рождении у детей с синдромом Дауна наблюдались признаки ТАМ, мутация в гене *GATA1*, однако в течение 6 мес не происходило регресса данного состояния. В 2 из 6 описанных нами случаев в течение нескольких недель после рождения у пациентов купировались лейкоцитоз, бластоз; однако отмечалась стойкая персистирующая двухростковая цитопения разной степени выраженности (от незначительного снижения показателей до выраженной трансфузионной зависимости). В дальнейшем в возрасте от 12 до 21 месяца отмечался дебют острого лейкоза (во всех случаях – ОМЛ, М7-вариант). Все дети получали терапию по протоколу ML-DS-2006 с достижением полной клинико-гематологической ремиссии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТАМ достаточно часто встречается у новорожденных с синдромом Дауна. Ввиду транзиторности процесса в большинстве случаев пациенты с доказанным ТАМ требуют лишь наблюдения и при тяжелом течении – симптоматической терапии. Наилучшим способом выявления пациентов группы риска является скрининг всех новорожденных с синдромом Дауна на наличие мутаций в гене *GATA1*. В дальнейшем пациенты группы риска (имеющие характерную мутацию в гене *GATA1*) должны находиться под динамическим наблюдением до 5-летнего возраста (так как в более позднем возрасте риск развития ОМЛ, ассоциированного с ТАМ, минимален).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Klimentova M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1216-817X>

Chikvina I.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-002-5067-8288>

Khachatryan L.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7265-0414>

Литература

1. Watanabe K. Recent advances in the understanding of transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome. *Pediatr Int* 2019; 61 (3): 222–9. DOI: 10.1111/ped.13776
2. Tunstall O., Bhatnagar N., James B., Norton A., O'Marcaigh A.S., Watts T., et al. Guidelines for the investigation and management of Transient Leukemia of Down Syndrome. *Br J Haematol* 2018; 182 (2): 200–11. DOI: 10.1111/bjh.15390
3. Yoshida K., Toki T., Okuno Y., Kanezaki R., Shiraishi Y., Sato-Otsubo A., et al. The landscape of somatic mutations in Down syndrome-related myeloid disorders. *Nat Genet* 2013; 45 (11): 1293–9. DOI: 10.1038/ng.2759
4. Nakashima M.O., Shetty S., Chicka M., Flagg A., Eng C., Cotta C.V. Transient abnormal myelopoiesis of a newborn not associated with chromosome 21 abnormalities or *GATA1* mutations. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62 (2): 353–5. DOI: 10.1002/pbc.25226
5. Mansini A.P. Mutation characterization in the *GATA-1* gene in patients with Down's Syndrome diagnosed with transient abnormal myelopoiesis or acute megakaryoblastic leukemia. *Arch Argent Pediatr* 2013; 111 (6): 532–6. DOI: 10.5546/aap.2013.532
6. Hoeller S., Bihl M.P., Tzankov A., Chaffard R., Hirschmann P., Miny P., et al. Morphologic and *GATA1* sequencing analysis of hematopoiesis in fetuses with trisomy 21. *Hum Pathol* 2014; 45 (5): 1003–9. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.12.014
7. Queiroz L.B., Lima B.D., Mazzeu J.F., Camargo R., Córdoba M.S., Q. Magalhães I., et al. Analysis of *GATA1* mutations and leukemogenesis in newborns with Down syndrome. *Genet Mol Res* 2013; 12 (4): 4630–8. DOI: 10.4238/2013
8. 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): 333–41. DOI: 10.1007/s11899-016-0338-x
9. Roberts I., Izraeli S. Haematopoietic development and leukaemia in Down syndrome. *Br J Haematol* 2014; 167 (5): 587–99. DOI: 10.1111/bjh.13096
10. Yin L., Lovell M.A., Wilson M.L., Wei Q., Liang X. Distinct *GATA1* Point Mutations in Monozygotic Twins With Down Syndrome and Transient Abnormal Myelopoiesis From a Triplet Pregnancy: A Case Report and Review of Literature. *Am J Clin Pathol* 2016; 146 (6): 753–9. DOI: 10.1093/ajcp/aqw190
11. Falasco B.F., Durante B., Faria D.K., Faria C.S., Rosolen D.C.B., Antonangelo L. Transient abnormal myelopoiesis with pericardial effusion in Down syndrome: Case report. *Clin Case Rep* 2019; 7 (7): 1280–4. DOI: 10.1002/ccr3.2184
12. Li M.J., Lee N.C., Yang Y.L., Yen H.J., Chang H.H., Chien Y.H., et al. Long-term outcome for Down syndrome patients with hematopoietic disorders. *J Formos Med Assoc.* 2016; 115 (2): 94–9. DOI: 10.1016/j.jfma.2015.01.009
13. Roberts I., Fordham N.J., Rao A., Bain B.J. Neonatal leukaemia. *Br J Haematol* 2018; 182 (2): 170–84. DOI: 10.1111/bjh.15246
14. Rozen L., Huybrechts S., Dedeken L., Heijmans C., Dessars B., Heimann P., et al. Transient leukemia in a newborn without Down syndrome: case report and review of the literature, *Eur J Pediatr.* 2014; 173 (12): 1643–7. DOI: 10.1007/s00431-013-2163-8
15. Bombery M., Vergilio J.A. Transient abnormal myelopoiesis in neonates: GATA get the diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138 (10): 1302–6. DOI: 10.5858/arpa.2014-0304-CC
16. Corazza F., Astolfi A., Libri V., Franzoni M., Serravalle S., Alessandroni R., et al. Transient abnormal myelopoiesis in a phenotypically normal newborn with polyclonal trisomy 21. *Int J Hematol* 2014; 99 (6): 794–7. DOI: 10.1007/s12185-014-1584-0
17. Federmann B., Fasan A., Kagan K.O., Haen S., Fend F. Transient abnormal myelopoiesis/acute megakaryoblastic leukemia diagnosed in the placenta of a stillborn Down syndrome fetus with targeted next-generation sequencing. *Leukemia* 2015; 29 (1): 232–3. DOI: 10.1038/leu.2014.258
18. Wilcock J., Devitt K., Gardner J.A. Transient Abnormal Myelopoiesis: A Clue to Trisomy 21. *J Assoc Genet Technol* 2019; 45 (2): 77–9.