

ОСТРЫЙ МЕГАКАРИОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НОВООБРАЗОВАНИЙ И СВЯЗАННЫХ С НИМИ ОСЛОЖНЕНИЙ

Шиндяпин Вадим Валерьевич¹, Морозова Дарья Сергеевна²

Факультет Фундаментальной Медицины, ¹6 курс, ²4 курс

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»

Научный руководитель: заведующая кафедрой онкологии и лучевой терапии МГМСУ имени А.И.Евдокимова, профессор, д.м.н. Генс Гелена Петровна

ACUTE MEGAKARYOBLASTIC LEUKEMIA: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF NEOPLASMS AND RELATED COMPLICATIONS

Shindyapin V.V.¹, Morozova D.S.²

Актуальность: острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) представляет собой группу злокачественных образований костного мозга из миелоидных предшественников лейкоцитов. Острый мегакариобластный лейкоз (ОМЛ-М7) - это редкий тип ОМЛ у детей. Он представляет приблизительно 1% всех лейкозов у педиатрических пациентов с заболеваемостью 0,5 на миллион в год. У детей с синдромом Дауна до 5 лет ОМЛ-М7 является наиболее распространенным типом ОМЛ. Симптомы могут быть неспецифичными: астения, бледность, лихорадка, головокружение и респираторные симптомы. Более специфическими симптомами являются ушибы и/или кровотечения, нарушения свертываемости крови, неврологические нарушения и гиперплазия десны. Методы диагностики включают анализ крови, аспирацию костного мозга для цитохимического, иммунологического и цитогенетического анализа и исследования спинномозговой жидкости. Лечение включает в себя интенсивную многократную химиотерапию и аллогенную трансплантацию костного мозга. Тем не менее, общая выживаемость составляет 35-60%. У пациентов с ОМЛ-М7 прогноз неблагоприятный, исключая детей с синдромом Дауна.

ОМЛ-М7 у детей с синдромом Дауна характеризуется основной мутацией GATA1, которая взаимодействует с трисомией 21, и последующим приобретением дополнительных соматических мутаций. Напротив, не связанный с синдромом Дауна ОМЛ, характеризуется химерными проонкогенами, которые, как известно, играют роль в нормальном гемостазе.

Ключевые слова: острый лейкоз, дифференциальная диагностика новообразований, острый миелобластный лейкоз, редкая форма онкологических заболеваний.

Relevance: acute myeloid leukemia (AML) is a group of malignant bone marrow from myeloid leukocyte precursors. Acute megakaryoblastic leukemia (AML-M7) is a rare type of AML in children. It represents approximately 1% of all leukemia in pediatric patients with an incidence of 0.5 per million per year. In children with Down syndrome up to 5 years old, AML-M7 is the most

common type of AML. Symptoms may be nonspecific: asthenia, pallor, fever, dizziness, and respiratory symptoms. More specific symptoms are bruises and / or bleeding, bleeding disorders, neurological disorders, and gingival hyperplasia. Diagnostic methods include blood tests, bone marrow aspiration for cytochemical, immunological and cytogenetic analyzes and cerebrospinal fluid tests. Treatment includes intensive multiple chemotherapy and allogeneic bone marrow transplantation. However, overall survival is 35-60%. In patients with AML-M7, the prognosis is poor, excluding children with Down syndrome.

AML-M7 in children with Down syndrome is characterized by the main mutation GATA1, which interacts with trisomy 21, and the subsequent acquisition of additional somatic mutations. In contrast, AML not associated with Down syndrome is characterized by chimeric pro-oncogenes, which are known to play a role in normal hemostasis.

Цель: определение наиболее распространенных синдромов и заболеваний, при которых должна повышаться онконастороженность с уклоном дифференциальной диагностики в сторону острого мегакариобластного лейкоза.

Задачи: проанализировать опубликованные работы в базах данных; выявить группы риска ОМЛ-М7 для постановки диагноза на ранних этапах.

Материалы и методы: был проведен систематический поиск и анализ статей по теме с 1960 по 2019 гг. в электронных базах данных. Анализ данных проводился с StatsDirect версии обновления 2.6.6 (Altrincham, Trafford, UK: WWW. STATSDIRECT.COM).

Результаты и выводы: был проведен анализ статей, в которых особое внимание было уделено проведенным генетическим анализам у пациентов, в которых доказывалась взаимосвязь таких факторов как трисомия по 21 хромосоме и изменения в профилях экспрессии генов GATA, GLIS1-3, RUNX1-EVI1, RUNX1/AML1 и других. Оценены молекулярные основы нарушений работы в JAK-STAT сигнальной системе, вызывающие неконтролируемую пролиферацию и цитокин-независимый рост мегакариобластов. В связи с тем, что данный тип острого миелоидного (ОМЛ-М7) является самым частым у детей с синдромом Дауна (с относительным риском развития до 153 в возрасте до 4 лет), значительная часть работ посвящена данной когорте пациентов. Подавляющее количество как моноцентровых исследований, так и мета-анализов посвящены дифференциальной диагностике ОМЛ-М7 и эффективности терапии и анализу выживаемости (с миелодиспластическим синдромом, юношеский хронический миеломоноцитарный лейкоз).

Также встречались отдельные кейс-репорты с неоднозначной дифференциальной диагностикой с неходжкинской лимфомой и саркомой Юинга. Иммуногистохимически диагностика ОМЛ-М7 является достаточно достоверной и включает в себя антитела к специфическим рецепторам мегакариоцитов и тромбоцитов. Лабораторные проявления неспецифические: тромбоцитопения, удлиненное протромбиновое и тромбиновое время, а также нормоцитарная нормохромная анемия, особенно у пациентов с синдромом Дауна,

анемией Фанкони, атаксией телеангиэктазией, нейрофиброматозом 1 типа, синдромом Кляйнфельтера и др. Этот факт направляет ход диагностики к аспирации костного мозга и дальнейшему иммунофенотипированию. Клинические проявления также неспецифичны: кожно-геморрагический синдром, часто тяжелые бактериальные инфекции, неврологические признаки, сходные с миелоидной саркомой. Частым осложнением ОМЛ-М7 является ДВС, в то время как почечная недостаточность встречается редко.

Заключение: несмотря на то, что ОМЛ-М7 является редкой формой онкологических заболеваний, высокую распространенность среди педиатрических пациентов, а также трудности дифференциальной диагностики и лечения, трудно переоценить. В перспективе может понадобиться разработка нового прогностического алгоритма для детей с наследственными синдромами.