

С. И. Лазаренко, Д. О. Трубеко
**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И
ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ У ДЕТЕЙ С
СИНДРОМОМ ДАУНА**

*Научный руководитель: канд. биол. наук, доц. С. А. Жадан
Кафедра патологической физиологии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

S. I. Lazarenko, D. O. Trubeko
**MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC AND CYTOGENETIC
SYMPTOMS OF ACUTE LEUKOSES AT CHILDREN WITH THE DOWN
SYNDROME**

*Tutor: PhD, Associate Professor S. A. Zhadan
Department of Pathological Physiology
Belarusian State Medical University, Minsk*

Резюме. Работа посвящена изучению морфологических признаков и цитогенетических различий в перестройке генов при остром миелоидном и остром лимфоидном лейкозах, также определению схожих профилей экспрессии генов в зависимости от нарушений, связанных с синдромом Дауна. В ходе исследования установлен общий для данных лейкозов цитогенетический признак - перестройка гена MLL при транслокации 21-ой хромосомы, а также ряд различий.

Ключевые слова: острый лимфоидный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, дети, синдром Дауна, цитогенетические перестройки.

Resume. The work is devoted to the study of morphological features and cytogenetic differences in the restructuring of genes at acute myeloid and acute lymphoid leukemias, as well as the definition of similar gene expression profiles depending on disorders associated with Down syndrome. In the course of the study, a common cytogenetic trait for these leukemias was found - the restructuring of the MLL gene during translocation of the 21st chromosome, as well as a number of differences.

Keywords: acute lymphoid leukemia, acute myeloid leukemia, children, Down syndrome, cytogenetic restructuring.

Актуальность. Изучение морфологических особенностей клеток костного мозга, периферической крови, а также генов у пациентов детского возраста с синдромом Дауна имеет большое теоретическое и клиническое значение, поскольку лечение и особенности заболевания зависят не только от генных перестроек, связанных с лейкозом, но так же и от нарушений, возникающих при транслокации 21-ой хромосомы. В дальнейшем это позволит корректировать лечение и верифицировать диагноз на ранних стадиях болезни в зависимости от вида лейкоза. Практическое значение цитогенетического исследования в данной группе патологий в настоящее время является общепризнанным, поскольку его результаты имеют решающее значение в диагностике, динамическом наблюдении и определении прогноза.

На современном этапе продолжается поиск новых неслучайных хромосомных перестроек при острых лейкозах и выявление их взаимосвязей с течением и прогнозом заболевания, эффективностью применяемой терапии. Накопление данных о прогностической и диагностической роли генетических aberrаций при острых лейкозах в условиях использования интенсивных схем лечения, в том числе

и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, является актуальным для адекватного выбора современных методов лечения.

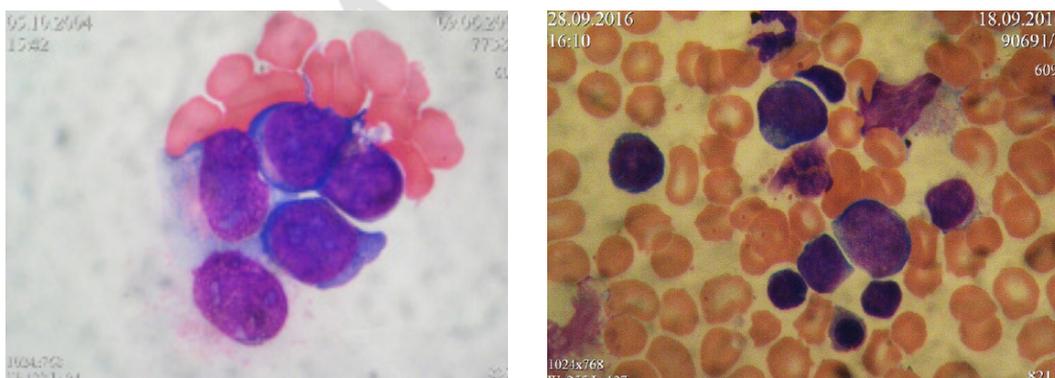
Цель: изучить морфологическую характеристику клеток и цитогенетические признаки генных перестроек при острых лейкозах у детей с синдромом Дауна.

Задачи:

1. Изучить морфологические признаки клеток костного мозга и периферической крови при ОМЛ и ОЛЛ.
2. Вывести цитогенетические различия в перестройке генов при ОМЛ и ОЛЛ.
3. Установить наличие схожих профилей экспрессии генов в зависимости от нарушений, связанных с синдромом Дауна.

Материал и методы. В ходе исследования проанализированы 11 историй болезни пациентов с синдромом Дауна, находящихся на стационарном лечении ГУ «РНПЦ ДОГИ» с 1997 по 2019 года. Диагноз ОЛЛ или ОМЛ устанавливался на основании стандартных морфологических показателей, дополненных биохимическими исследованиями. Для цитогенетического анализа использовались клетки костного мозга и периферической крови. Кариотипирование проводилось в соответствии с международной номенклатурой хромосом человека.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что морфологический субстрат как ОЛЛ, так и ОМЛ составляют молодые клетки (клетки-предшественники 2 и 3-го класса и бластные формы 4-го класса). Изучение качественного и количественного состава ядросодержащих клеток костного мозга (КМ) и периферической крови (ПК) позволило выявить, что пунктат костного мозга при ОМЛ (M1 по FAB классификации) беден клеточными элементами, мегакарициты отсутствуют, обнаружено мало свободно лежащих тромбоцитов, бласты - от мелких до крупных с ровными контурами, в ядре у некоторых бластов просматриваются 1-2 ядрышка, цитоплазма интенсивно базофильная, порой с крупной зернистостью (рисунок 1).



А)

Б)

Рис. 1 – Пунктат КМ при ОМЛ (M1) (А) и мазок периферической крови при ОМЛ (M1) (Б)

При исследовании морфологической картины костного мозга и периферической крови при ОМЛ (M7 по FAB классификации) выявлено, что в пунктате костного мозга присутствует большое количество клеточных элементов, а также мегакарицитов, однако многие из них имеют атипичные черты. Бласты составляют 30,75% от общей клеточности. Клетки средних размеров, с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, иногда просматриваются 1-2 ядрышка и контуры цитоплазмы (рисунок

2).

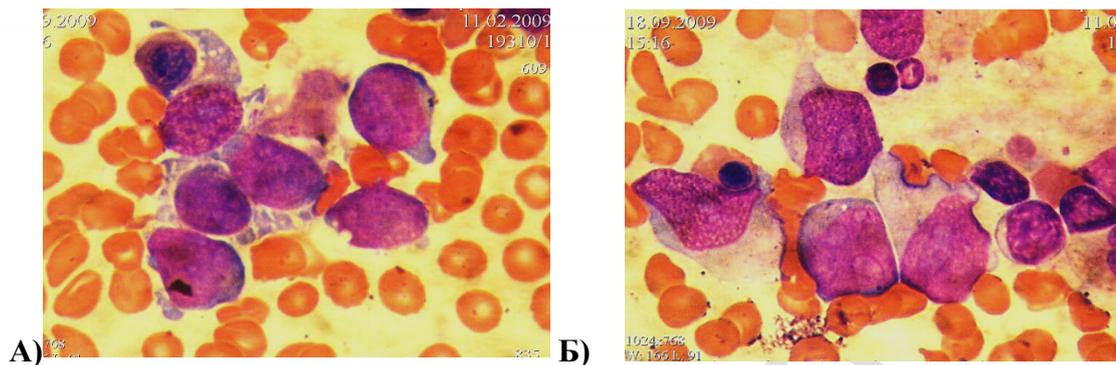


Рис. 2 – Пунктат КМ при ОМЛ (M7) (А) и мазок периферической крови при ОМЛ (M7) (Б)

Анализ морфологических признаков при ОМЛ (M2 по FAB классификации) показал, что пунктат костного мозга гиперклеточен, бласты составляют 52,25% от общей клеточности, встречаются палочки Ауэра, достаточное количество мегакариоцитов, однако функционирующие мегакариоциты не найдены, снижено количество свободно лежащих тромбоцитов (рисунок 3).

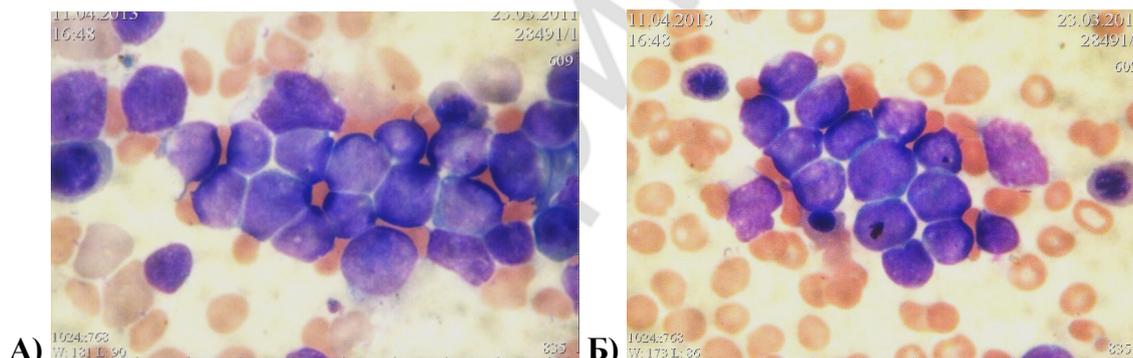


Рис. 3 – Пунктат КМ при ОМЛ (M2) (А) и мазок периферической крови при ОМЛ (M2) (Б)

В ходе исследования были выявлены морфологические особенности, характерные для ОЛЛ (L2 по FAB классификации): гиперплазия КМ (бласты 73%), отсутствие мегакариоцитов, небольшое количество свободно лежащих тромбоцитов (рисунок 4).

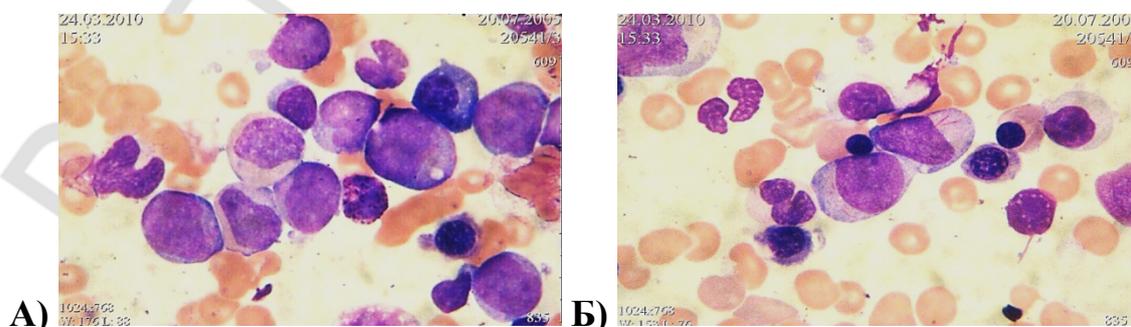


Рис. 4 – Пунктат КМ при ОЛЛ (L2) (А) и мазок периферической крови при ОЛЛ (L2) (Б)

Анализ историй болезни пациентов с трисомией 21-ой хромосомы позволил выявить ряд перестроек генов AML1 при остром миелоидном лейкозе, гена TEL при

остром лимфоидном лейкозе, а перестройка гена MLL выявлялась в двух изучаемых лейкозах. В то же время лейкоз, при котором обнаружена перестройка MLL гена, несет отдельные генетические характеристики острого лимфоидного лейкоза и острого миелоидного лейкоза. Кроме того имеется ряд различий в профилях экспрессии генов у детей с транслокацией 21 хромосомы при ОМЛ и ОЛЛ. В группе пациентов с ОЛЛ (4 ребенка), выявлен 1 пациент с L2 лейкозом 47 XY,+21c[11],nuc ish (7pTELx2)[100] и 1 пациент с L1 лейкозом 49,XX,+X,+17,21c[3]/47,XX,+21c[19], nuc ish(MLL2x2) [100]. Анализ кариотипов этих пациентов показал отсутствие общих генетических перестроек, кроме транслокации 21-ой хромосомы. В группе пациентов с ОМЛ (63,6%), выявлен пациент с M7 лейкозом 47,XX,inv(9)(p13q22),+21c[4]/47,XX,inv(9)(p13q22),del(13)(q12q22),+21c[3], пациент с M0 лейкозом 47,XY,inv(12)(q15q24),+21[4] nuc ish(AML1x3),(ETOx2)[192/200], nuc ish (MLL2x2)[150] и пациент с M1 лейкозом nuc ish(AML1x3),(ETOx2)[35/400], трисомия 21-ой хромосомы, что позволяет сделать заключение об общем нарушении в виде транслокации 21-ой хромосомы и (AML1x3),(ETOx2), а так же различных нарушениях в соответствии с видом ОМЛ. В приведённой ниже таблице наглядно продемонстрированы выявленные различия и сходства в генетических нарушениях у изучаемых лейкозов, позволяющие верифицировать диагноз. Найденные перестройки являются особенным цитогенетическим признаком для конкретного вида лейкоза и позволяют выдвинуть теорию о дальнейшем использовании в качестве диагностических критериев (таблица 1).

Табл. 1. Цитогенетический анализ клеток периферической крови при ОМЛ и ОЛЛ

ОМЛ	ОЛЛ
inv(12)(q15q24) при M0	
inv(9)(p13q22) при M7	
del(13)(q12q22) при M7	
nuc ish (MLL2x2) при M0	nuc ish(MLL2x2) при L1
nuc ish(AML1x3),(ETOx2) при M1 и M0	
	nuc ish (7pTELx2) при L2

Выводы:

- 1 Морфологическим субстратом как ОЛЛ, так и ОМЛ являются молодые клетки (клетки-предшественники 2-го и 3-го класса и бластные формы 4-го класса).
- 2 Выявлен ряд неслучайных различий в профилях экспрессии генов у детей с транслокацией 21-ой хромосомы при ОМЛ и ОЛЛ.
- 3 Общим цитогенетическим признаком как для ОЛЛ, так и для ОМЛ является перестройка гена MLL.

Литература

1. Аксель, Е. М. Злокачественные новообразования у детей. Статистика / Е. М. Аксель // Онкопедиатрия. – 2015. – Т. 2, № 2. – С. 154-157.
2. Алексеев, Н. А. Гематология и иммунология детского возраста / Н. А. Алексеев. – СПб. : «Гиппократ», 2009. – 1039 с.
3. Висмонт, Ф. И. Патологическая физиология : учебник / Ф. И. Висмонт [и др.]; под ред. проф. Ф. И. Висмонта. – 2-е изд., стер. – Минск : Вышэйшая школа, 2019. – 640 С. : ил.
4. Висмонт, Ф. И. Общая патофизиология: учеб. пособие / Ф. И. Висмонт, Е.В. Леонова, А. В. Чантурия.

– Минск : Высшэйшая школа., 2011. – 364 с.

5. Дурнов, Л. А. Злокачественные новообразования кроветворной и лимфоидной ткани у детей. Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2001. – 272 с.

Воробьев А. И. Руководство по гематологии. – М.: Медицина, 1985.– 166 с.

6. Леонова, Е. В., Чантурия А. В., Висмонт Ф. И. Патология системы крови. Учебное пособие. 2-е изд. пер. и доп. – Мн.: Выш. шк. 2013. – 144 с.

7. Менткевич, П. Л. Лейкозы у детей / Под. ред. П. Л. Менткевича, С. А. Маяковой. Практическая медицина. М.: 2009. – 381 с.

8. Miller M., Cosgriff J. M. Hematologic abnormalities in newborns with Down's syndrome / M. Miller, J. M. Cosgriff // Journal of Medical Genetics. – 1973. – Vol. 16. – P. 173-179.

9. Weinstein, H. S. Congenital leukemia and the neonatal myeloproliferative disorders associated with Down's syndrome / H. S. Weinstein // Clinical Hematology. –1978. – № 7. – P. 147-156.

10. Verschuur, A. C. Acute megakaryoblastic leukemia / A. C. Verschuur // Orphanet Encyclopedia.