

ОСТРЫЙ МЕГАКАРИОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ С ПРИОБРЕТЕННОЙ ТРИСОМИЕЙ 21 И СТРУКТУРНЫМИ ХРОМОСОМНЫМИ ПЕРЕСТРОЙКАМИ У РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА

Ассесорова Ю.Ю.^{1,*}, Исламов М.С.¹, Мустафина Л.К.¹, Клевлеева А.Р.²

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан

² Центр детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Введение. Выделяют две основные подгруппы острого мегакариоцитарного лейкоза (ОМКЛ): с синдромом Дауна (СД) и без СД. ОМКЛ у детей без СД — редкое заболевание, которое часто ассоциируется с перестройками генов *NUP98*, *KMT2A* (*MLL*), спорадическими транслокациями, идентифицируемыми и как единственные аномалии, и в составе комплексного кариотипа, ранним началом заболевания и крайне неблагоприятным клиническим исходом.

Цель: представить клиническое наблюдение ОМКЛ у девочки без СД с приобретенной трисомией 21, *der(5)t(1;5)(q23-25;q35)* и *t(3;8)(q21;q24)*.

Основные сведения. У больной в возрасте 1 год 5 месяцев был диагностирован ОМКЛ без СД, сопровождавшийся гепатоспленомегалией, лимфаденопатией, с быстро прогрессирующим течением и отсутствием ответа на химиотерапию. При стандартном цитогенетическом исследовании выявили приобретенную трисомию 21, а также клональные вторичные хромосомные перестройки — *der(5)t(1;5)(q23-25;q35)* и *t(3;8)(q21;q24)*. Выявленные структурные аберрации до настоящего времени не описаны у детей, больных ОМКЛ. Представленное наблюдение свидетельствует, что *der(5)t(1;5)(q23-25;q35)* и *t(3;8)(q21;q24)* в сочетании с приобретенной трисомией 21 у детей раннего возраста, больных ОМКЛ, могут быть факторами плохого прогноза.

Ключевые слова: острый мегакариоцитарный лейкоз, стандартное цитогенетическое исследование, трисомия 21, дополнительные хромосомные перестройки

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена при поддержке Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Для цитирования: Ассесорова Ю.Ю., Исламов М.С., Мустафина Л.К., Клевлеева А.Р. Острый мегакариоцитарный лейкоз с приобретенной трисомией 21 и структурными хромосомными перестройками у ребенка раннего возраста. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(1):104–111. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-104-111>

ACUTE MEGAKARYOCYTIC LEUKEMIA WITH ACQUIRED TRISOMY 21 AND STRUCTURAL CHROMOSOMAL REARRANGEMENTS IN A YOUNG CHILD

Assesorova Yu.Yu.^{1,*}, Islamov M.S.¹, Mustafina L.K.¹, Klevleeva A.R.²

¹ Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

² Pediatric Hematology Department of the Center for Pediatric Hematology, Oncology and Clinical Immunology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

ABSTRACT

Introduction. There are two main subgroups of acute megakaryocytic leukemia (AMKL): with and without Down syndrome (DS). In children, AMKL without DS is a rare disease that is often associated with a rearrangement of the *NUP98*, *KMT2A* (*MLL*) genes, sporadic translocations identified both as the only abnormalities and as part of a complex karyotype, early onset of the disease and extremely unfavorable clinical outcome.

Aim: to present a clinical case of AMKL in a girl without DS with acquired trisomy 21, *der(5)t(1;5)(q23-25;q35)* and *t(3;8)(q21;q24)*.

Main findings. A clinical case of a patient who was diagnosed with AMKL without DS at the age of 1 year and 5 months, accompanied by hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, with a rapidly progressive course and lack of response to chemotherapy is described. A standard cytogenetic study revealed acquired trisomy 21, as well as clonal secondary chromosomal rearrangements — *der(5)t(1;5)(q23-25;q35)* and *t(3;8)(q21;q24)*. The revealed structural aberrations have not yet been described in children with AMKL. The presented observation shows that *der(5)t(1;5)(q23-25;q35)* and *t(3;8)(q21;q24)* in combination with acquired trisomy 21 in young children with AMKL may be factors of poor prognosis.

Keywords: acute megakaryocytic leukemia, standard cytogenetic examination, trisomy 21, additional chromosomal rearrangements

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study was supported by the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

For citation: Assesorova Yu.Yu., Islamov M.S., Mustafina L.K., Klevleeva A.R. Acute megakaryocytic leukemia with acquired trisomy 21 and structural chromosomal rearrangements in a young child. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2024; 69(1):104–111 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-104-111>

Введение

Острый мегакариоцитарный лейкоз (ОМКЛ) является подтипом острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), при котором бластные клетки имеют мегакариоцитарные признаки и характеризуются аномальной экспрессией специфичных для тромбоцитов поверхностных гликопротеинов [1, 2]. ОМКЛ редко встречается у взрослых, составляя 0,6–1 % всех случаев ОМЛ [1, 3, 4], в то время как частота данного подтипа ОМЛ у детей составляет 4–15 % [5–7]. ОМЛ-M7, связанный с мутацией гена *GATA1*, часто встречается у детей с синдромом Дауна (СД) и имеет относительно благоприятный прогноз [8]. ОМКЛ у детей без СД является

редким заболеванием, которое часто ассоциируется с миелофиброзом, перестройкой гена *KMT2A* (*MLL*), сложным кариотипом, ранним началом заболевания (<1 года) и крайне неблагоприятными исходом [6, 9, 10]. Полная ремиссия у данных больных достигается в 50 % случаев, а общая выживаемость составляет 4–10 месяцев [3].

У детей раннего возраста ОМКЛ, не связанный с СД, часто проявляется такими клиническими симптомами, как гепатомегалия, спленомегалия и поражения кожи (кожный лейкоз). Печеночная недостаточность, желтуха, асцит и плевральный выпот также распространены,

в то время как лимфаденопатия встречается реже. Примерно у 50 % больных выявляют инфильтрацию бластными клетками центральной нервной системы. Однако в случаях, когда в периферической крови и костном мозге содержится очень мало лейкозных клеток и бластные клетки трудно идентифицировать в многочисленной незрелой физиологической популяции, диагностика ОМКЛ затруднена. В этой ситуации заболевание может быть диагностировано, если малое количество лейкозных клеток в костном мозге связано с наличием рекуррентных цитогенетических нарушений [11, 12].

Частота перестроек *KMT2A* у детей до 2-х лет с ОМЛ составляет около 55 % случаев [12], однако не всегда удается установить цитогенетического партнера по слиянию гена. Кроме перестроек гена *KMT2A*, в этиологии ОМКЛ принимают участие слитные гены *RBM15::MKL1*, *CBFA2T3::GLIS2*, *NUP98::KDM5A*, а также перестройки гена *HOX* [1, 6]. Среди других цитогенетических изменений, встречающихся в данной подгруппе больных, известны моносомия 7, дополнительные копии 21-й хромосомы, $t(6;9)(p23;q34)$, более редкие транслокации, включая $t(1;22)(p13;q13)$ [13, 14], $t(7;12)(q36;p13)$ [15, 16], которые могут идентифицироваться и как единственные аномалии, и в составе комплексного кариотипа. В 17 % случаев ОМКЛ отмечают нормальный кариотип [10, 17].

ОМКЛ без СД является гетерогенным злокачественным новообразованием. Однако в связи с низкой заболеваемостью данным подтипом ОМЛ до настоящего времени не определены генетические критерии, которые позволили бы выделить подгруппы с различными клиническими исходами, что необходимо для диагностической и прогностической стратификации заболевания, а также для определения тактики лечения.

Цель настоящего сообщения — представить клиническое наблюдение ОМКЛ у девочки без СД с приобретенной трисомией 21, $der(5)t(1;5)(q23-25;q35)$ и $t(3;8)(q21;q24)$.

Клиническое наблюдение

Больная К.М., возраст 1 год и 5 месяцев (дата рождения — 14.02.2022), впервые госпитализирована в гематологическое отделение Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОиКИ) Минздрава Республики Узбекистан 19.06.2023 с жалобами на повышение температуры тела до 39 °С, капризность, вялость, отсутствие аппетита, боли в животе, многократную рвоту и жидкий стул. До госпитализации у больной была диагностирована катаральная ангина, лечение которой было неэффективным. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) во время беременности матери было выявлено увеличение печени и селезенки плода. Родоразрешение осуществляли путем кесарева сечения. Ребенок родился

в срок 39 недель в состоянии асфиксии и в течение 10 дней после рождения находился в отделении реанимации и интенсивной терапии. Со слов матери, в последующем девочка болела не часто, однако у нее был постоянно увеличен живот. Плановые прививки ребенка получил в срок.

При поступлении в ЦДГОиКИ общее состояние больной оценено как тяжелое. Сознание ясное, подковожно-жировой слой развит умеренно. Наблюдались бледность кожи и видимых слизистых, а также единичные синяки на нижних конечностях. Зев был гиперемирован, миндалины не увеличены. Отмечено увеличение и болезненность периферических лимфатических узлов. При пальпации были увеличены селезенка (на 5 см выступала из-под реберной дуги) и печень (2,0 см из-под реберной дуги). В легких аускультативно выслушивалось жесткое дыхание. Пульс составлял 153 в 1 мин, артериальное давление — 74/54 мм рт. ст.

При УЗИ органов брюшной полости выявили гепатоспленомегалию и паренхиматозные изменения печени и селезенки. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки была выявлена лимфаденопатия подмышечных лимфатических узлов; признаки патологических изменений в паренхиме легких не установлены. При МСКТ брюшной полости обнаружили лимфаденопатию забрюшинных лимфатических узлов, имевших вид конгломерата, и гепатоспленомегалию.

Гемограмма при поступлении: гемоглобин — 72,0 г/л, эритроциты — $2,23 \times 10^{12}/л$, тромбоциты — $110,0 \times 10^9/л$, лейкоциты — $22,9 \times 10^9/л$, бластные клетки — 42 %, лимфоциты — 39 %, СОЭ — 50 мм/ч. Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время — 26 сек, протромбиновый индекс — 75 %, фибриноген плазмы — 2,6 г/л; время свертывания крови — 6 мин 30 сек, длительность кровотечения по Дьюку — 1 мин 30 сек. Миелограмма: пунктат костного мозга содержал достаточное количество клеточных элементов, бластные клетки — 82,4 %, омоложение гранулоцитарного ростка кроветворения, промиелоциты — 65,4 %, лимфоциты — 7,0 %, уменьшение количества клеток красного ростка кроветворения, мегакариоциты — 3 %. Биохимический анализ крови: общий белок — 58,4 г/л, билирубин общий — 12,6 мкмоль/л, билирубин непрямого — 12,6 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза — 25,0 ед/л, аспартатаминотрансфераза — 42,0 ед/л, мочевины — 2,2 мкмоль/л, креатинин — 57,8 мкмоль/л, лактатдегидрогеназа — 2050 ед/л.

Биоматериал (костный мозг) больной был направлен в лабораторию иммунофенотипирования, молекулярной генетики и цитогенетики РСНПМЦГ МЗ РУз для дальнейшего исследования методами проточной цитофлуориметрии, флуоресцентной гибридизации *in situ* и стандартного цитогенетического исследования (СЦИ). Исследования показали, что иммунофено-

тип бластных клеток костного мозга был представлен экспрессией миелоидных маркеров CD117 — в 45 %, CD13 — в 16 %, CD33 — в 55 %, CD36 — в 68 %, тромбоцитарного гликопротеина CD41 — в 65 %. В 55 % клеток отмечена экспрессия CD 38 и в 64 % — аберрантная коэкспрессия Т-линейного маркера CD7. Молекулярно-цитогенетическое исследование с использованием ДНК-зондов, специфичных к *BCR::ABL*, *MLL*, *cMYC*, *IGH*, *IKZF1* и *CBFB*, генетических перестроек не выявило. СЦИ G-окрашенных метафазных пластинок ($n = 23$) при увеличении $\times 1000$ (микроскоп AXIO Scope.A1, «Zeiss») выявило два цитогенетических клона лейкозных клеток с кариотипами 47,XX,+21,der(5)t(1;5)(q23-25;q35) и 47,XX,+21,t(3;8)(q21;q24) (рис. 1, 2). При СЦИ Т-лимфоцитов крови ($n = 20$), стимулированных митогеном фитогемагглютинином (ФГА), установлен нормальный женский кариотип (46,XX) (рис. 3). На основании результатов проведенных исследований больной был установлен клинический диагноз: «острый мегакариоцитарный лейкоз (ОМЛ-М7)». С учетом диагноза, возраста (младше двух лет), лейкоцитоза и результатов цитогенетического исследования больная была отнесена к группе высокого риска.

С 19.06.2023 больной была начата химиотерапия по протоколу «AML-BFM-2002». Курс индукции «AIE» с учетом поверхности тела $0,57 \text{ м}^2$ включал:

цитарабин 26 мг интратекально — 1, 8-й дни, 50 мг внутривенно капельно — 1, 2-й дни 48 часов, по 50 мг 2 раза внутривенно капельно — 3–8-й дни; идарубицин 6 мг внутривенно капельно 4 часа — 3, 5, 7-й дни; этопозид 80 мг внутривенно капельно — 6–8-й дни.

В миелограмме, выполненной на 15-й день после начала химиотерапии, установлена малоклеточность пунктата костного мозга; бластные клетки составили 35,6 %, лимфоциты — 10 %, гранулоцитарный и красный ростки были редуцированы, мегакариоциты не определялись.

После окончания химиотерапии у больной развился миелотоксический агранулоцитоз, трехростковая цитопения, сепсис (прокальцитонин — 16,35 нг/мл, С-реактивный белок — больше 200 мг/л), энтеропатия, бронхопневмония, появились признаки дыхательной недостаточности. Больная была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии. Несмотря на проводимое лечение, состояние больной прогрессивно ухудшалось, и через 22 дня после установления диагноза и госпитализации (10.07.2023 г.) наступила смерть в результате острой дыхательной недостаточности, острой сердечно-сосудистой недостаточности, специфической инфильтрации внутренних органов и головного мозга, отека мозга, опухолевого агранулоцитоза, сепсиса, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

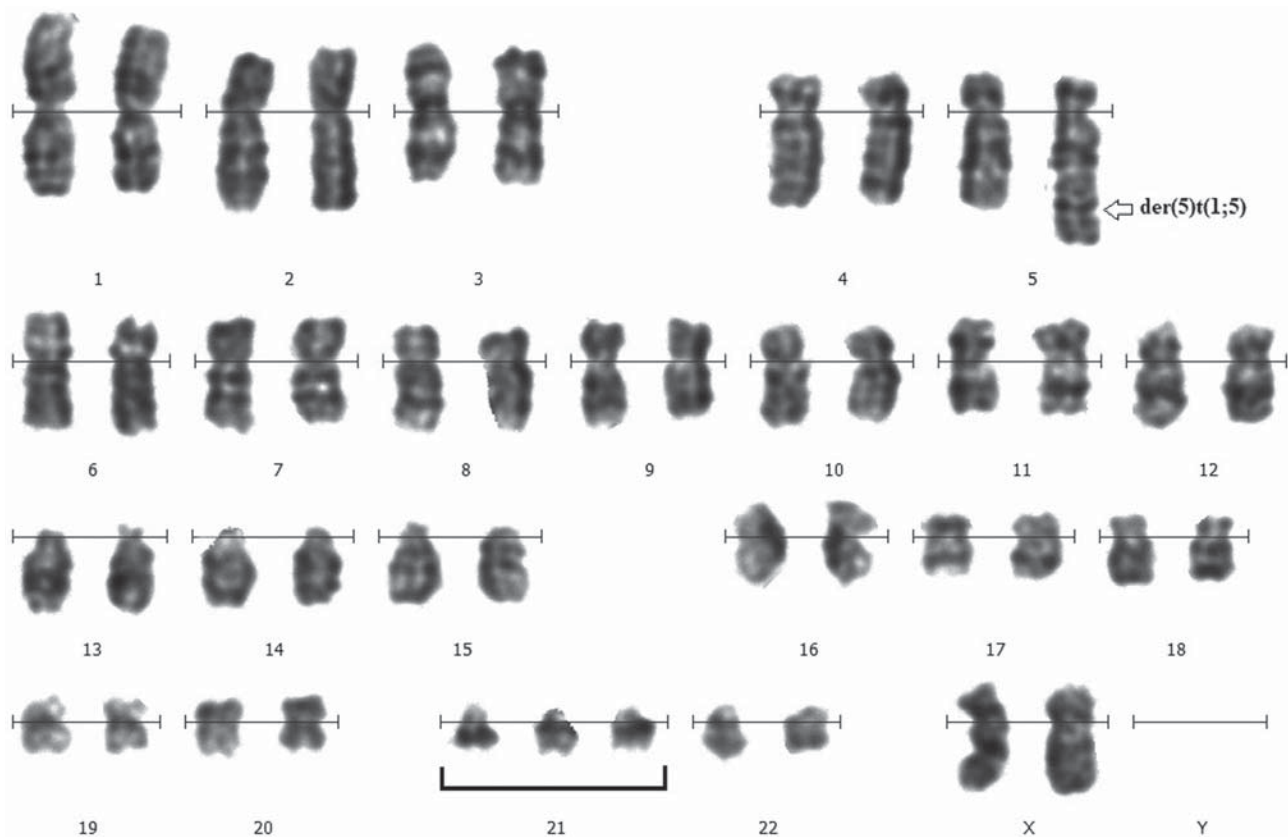


Рисунок 1. Кариотип лейкозного клеточного клона больной ОМЛ с трисомией 21 и несбалансированной хромосомной перестройкой, в результате которой образовалась производная хромосома: der(5)t(1;5)(q23-25;q35). G-окрашивание (GTG). Увеличение $\times 1000$

Figure 1. The karyotype of the leukemic cell clone of the patient with AMKL with trisomy 21 and an unbalanced chromosomal rearrangement, as a result of which a derivative chromosome was formed: der(5)t(1;5)(q23-25;q35). G-painting (GTG). Magnification $\times 1000$

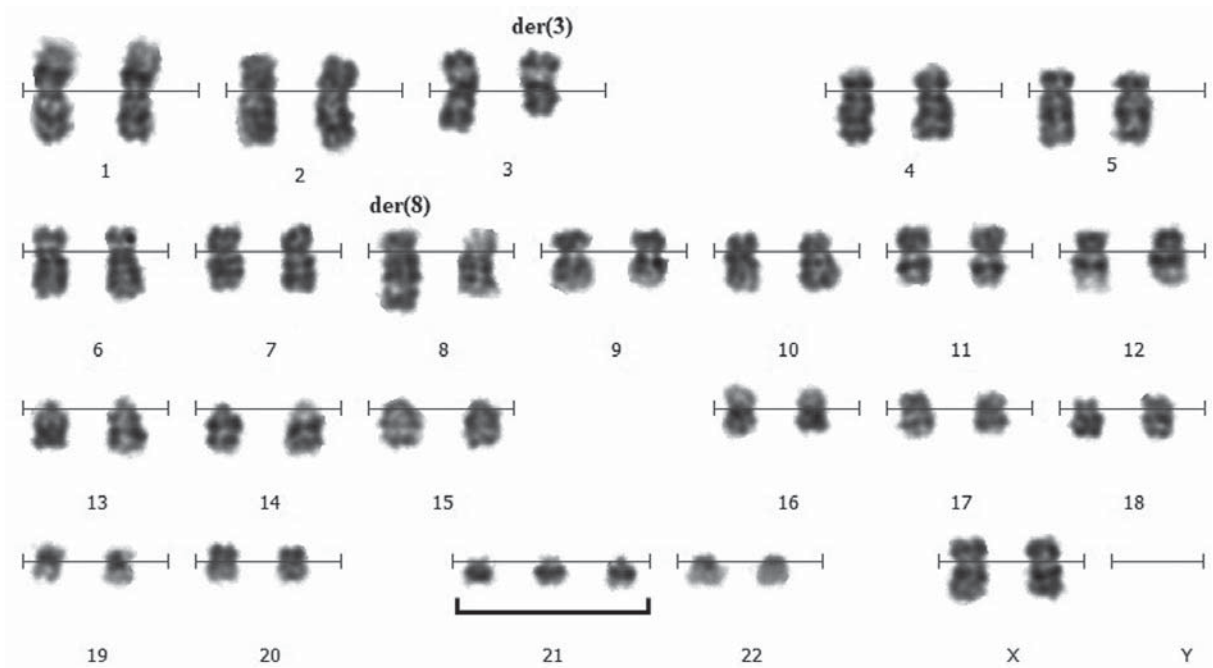


Рисунок 2. Кариотип лейкозного клеточного клона больной ОМКЛ с трисомией 21 и $t(3;8)(q21;q24)$. Измененные хромосомы, участвующие в перестройке, обозначены как $der(3)$ и $der(8)$. G-окрашивание (GTG). Увеличение $\times 1000$

Figure 2. The karyotype of the leukemic cell clone of a patient with AMKL with trisomy 21 and $t(3;8)(q21;q24)$. The altered chromosomes involved in the rearrangement are designated as $der(3)$ and $der(8)$. G-painting (GTG). Magnification $\times 1000$



Рисунок 3. Нормальный женский кариотип (46,XX) стимулированных фитогемагглютинином Т-лимфоцитов больной ОМКЛ. G-окрашивание (GTG). Увеличение $\times 1000$

Figure 3. The normal female karyotype (46,XX) of phytohemagglutinin-stimulated T-lymphocytes of a patient with AMKL. G-painting (GTG). Magnification $\times 1000$

Обсуждение

На основании данных анамнеза, физикального обследования, лабораторных исследований больной К.М. был установлен ОМКЛ с коэкспрессией CD7. С помощью СЦИ в кариотипе 100 % [23/23] лейкозных клеток была выявлена трисомия 21 (рис. 1, 2). Наличие дополнительной копии 21-й хромосомы при отсутствии клинических проявлений, характерных для СД, указывало на необходимость проверки конституционального кариотипа. Для выяснения природы происхождения трисомии по 21-й хромосоме было проведено СЦИ Т-лимфоцитов, деление в которых было стимулировано митогеном ФГА. Анализ кариотипа двадцати Т-лимфоцитов не выявил цитогенетической патологии: как показано на кариограмме (рис. 3), конституциональный кариотип больной был представлен нормальным набором аутосом и половых хромосом (46,XX). На основании данного исследования было сделано заключение, что +21 является приобретенной хромосомной аномалией, присутствующей исключительно в лейкозных клетках.

В педиатрии ОМЛ-М7 делится на две основные подгруппы: ОМКЛ у больных с СД и ОМКЛ у больных без СД. Вероятность развития ОМКЛ у детей с СД более чем в 100 раз выше, чем у детей без СД [17], что подтверждает уникальную взаимосвязь между трисомией 21, лейкемогенезом и специфическим фенотипом лейкоза. Хотя для возникновения острого лейкоза необходимы множественные генетические события, трисомия 21, по-видимому, является самостоятельным триггером для запуска изменений в кроветворении. На 21-й хромосоме расположено множество генов, связанных с кроветворением и, в частности, с мегакариопозом; не исключено, что изменение количества копий этих генов способствует аномальному развитию предшественников крови. Показано, что гемопоэтические стволовые клетки плода с трисомией 21 продуцируют повышенное количество пролиферативно активных мегакариоцитов и эритроидных предшественников [18, 19], что может привести к дополнительным возможностям для приобретения трансформирующих мутаций. При этом пролиферативно-активные мегакариоциты были идентифицированы у плодов с трисомией 21 и в отсутствие мутаций в *GATA1* [20, 21]. Клетки с трисомией 21, как правило, приобретают морфологические характеристики, свойственные опухолевым клеткам, включая хромосомную нестабильность, более высокие показатели повреждения геномной и митохондриальной ДНК, а также нарушение механизмов репарации одноцепочечных разрывов и удаления оснований, что способствует возникновению и сохранению лейкозогенных мутаций [22].

В настоящем клиническом наблюдении трисомия 21 не являлась врожденной аномалией, связанной с СД, однако присутствовала во всех лейкозных клетках

больной. Не представляется возможным определить, является ли в данном случае +21 иницирующей лейкоз аномалией или ей предшествовали молекулярные мутации, но приобретение дополнительных копий 21-й хромосомы является достаточно распространенным генетическим событием при остром лейкозе и, возможно, определяет те же фенотипические эффекты, которые были установлены для людей с врожденной трисомией 21, в частности хромосомную нестабильность. Подтверждением данного предположения может служить факт выявления у больной К.М. двух цитогенетических клонов лейкозных клеток, в которых присутствовали и структурные аномалии хромосом.

В одном из клонов, доля которого составила 65 %, кроме +21, был выявлен дериват, сформировавшийся в результате несбалансированной транслокации между хромосомами 1 и 5. В хромосоме 5 точка разрыва находилась в локусе q35. После разрыва ДНК произошла потеря ацентрического фрагмента 5q35→qter и присоединение к локусу разрыва на хромосоме 5 ацентрического фрагмента длинного плеча дополнительной хромосомы 1 (1q23-25→qter). При этом оставшийся центрический фрагмент дополнительной хромосомы 1, вероятно, был элиминирован. На кариограмме видно (рис. 1), что в результате данной несбалансированной перестройки образовалась производная хромосома der(5)t(1;5)(q23-25;q35), возможные фенотипические проявления которой обусловлены частичной моносомией 5 по q-плечу и частичной трисомией 1 по q-плечу. der(5)t(1;5)(q;q) является аннотированной хромосомной перестройкой [23], которую находили при миелоидных злокачественных новообразованиях, остром лимфобластном лейкозе, В- и Т-клеточных лимфомах и спорадических случаях других видов рака. При этом точки разрыва могут варьировать с 1q12 по 1q25 на хромосоме 1 и с 5q13 по 5q35 на хромосоме 5. По сообщениям, der(5)t(1;5) может быть как единственной аномалией кариотипа, так и сопровождаться присутствием других цитогенетических изменений, среди которых количественные изменения хромосом (+8, -7), дополнительные несбалансированные перестройки хромосомы 1, t(9;22) и другие.

Несмотря на цитогенетическую гетерогенность, основным следствием der(5)t(1;5) является геномный дисбаланс, возникающий в результате увеличения числа копий, а следовательно, гиперэкспрессии генов, расположенных на 1q, и сопутствующей частичной потерей генов на 5q. По некоторым данным [24], генетический дисбаланс, связанный с дупликациями 1q, достаточно часто встречается при миелоидном лейкозе у детей раннего возраста с СД и очевидно связан с плохим прогнозом. Делеция генов, расположенных на длинном плече хромосомы 5, является хорошо известной хромосомной аномалией, поэтому цитогенетический вариант der(5)t(1;5), также приводящий к по-

тере генетического материала 5q, может быть вовлечен в неопластическую трансформацию и/или прогрессию заболевания. Являясь вторичным генетическим событием при гематологических злокачественных новообразованиях, $\text{der}(5)t(1;5)$ предшествует или сопровождает развитие заболевания и, по-видимому, сопряжен с неблагоприятным прогнозом [23].

Во втором клоне лейкозных клеток, доля которого составила 35 %, кроме +21, была обнаружена сбалансированная перестройка между хромосомами 3 и 8 — $t(3;8)(q21;q24)$, цитогенетические проявления которой — дериватные хромосомы (der) видны на кариограмме (рис. 2).

Известно о 3 случаях лейкоза с данной транслокацией, причем все они имели место у больных ОМЛ: 9-летней девочки с ОМЛ-М4, 48-летнего больного ОМЛ-М5 и 74-летней больной ОМЛ, связанным с терапией, возникшем после лечения рака молочной железы. До настоящего времени не представлено данных о прогнозе лейкозов, связанных с $t(3;8)(q21;q24)$, так же как и неизвестны вовлеченные в перестройку гены [25].

Выявленные у больной К.М. структурные хромосомные перестройки являются редкими и малоизученными. Поскольку $\text{der}(5)t(1;5)(q23-25;q35)$ и $t(3;8)(q21;q24)$ присутствовали не во всех лейкозных клетках, а в независимых клеточных клонах, можно предположить, что данные перестройки были вторичными по отношению к +21. Тот факт, что клеточные клоны с кариотипами 47,XX,+21, $\text{der}(5)t(1;5)(q23-25;q35)$ и 47,XX,+21, $t(3;8)(q21;q24)$ вытеснили лейкозные клетки с кариотипом

47,XX,+21, которые, по-видимому, имели место первоначально, может свидетельствовать об усилении злокачественного фенотипа клеток и прогрессии заболевания, обусловленных данными хромосомными аномалиями.

С учетом течения и исхода заболевания, $\text{der}(5)t(1;5)(q23-25;q35)$ и $t(3;8)(q21;q24)$, выявленные у не достигшей двухлетнего возраста больной ОМКЛ без СД, но с приобретенной трисомией 21, по-видимому, являются цитогенетическими аномалиями и факторами неблагоприятного прогноза.

Таким образом, исследование кариотипа является важной частью алгоритма обследования детей, больных ОМКЛ, поскольку позволяет уточнить количество копий хромосомы 21 и установить природу анеуплоидии (конституциональная, приобретенная) при наличии +21. Кроме того, СЦИ дает возможность выявить и идентифицировать дополнительные перестройки, которые могут иметь прогностическое значение. СЦИ, проведенное у больной ОМКЛ без СД, позволило выявить приобретенную трисомию 21, а также сочетавшиеся с ней в самостоятельных клеточных клонах вторичные хромосомные перестройки: $\text{der}(5)t(1;5)(q23-25;q35)$ и $t(3;8)(q21;q24)$. Обе выявленные аберрации ассоциированы с ОМЛ, но до настоящего времени не были описаны у детей, больных ОМКЛ. Представленное наблюдение свидетельствует, что $\text{der}(5)t(1;5)(q23-25;q35)$ и $t(3;8)(q21;q24)$ в сочетании с приобретенной трисомией 21 у детей раннего возраста с ОМКЛ могут быть факторами плохого прогноза.

Литература / References

- Qi H., Mao Y., Cao Q., et al. Clinical Characteristics and Prognosis of 27 Patients with Childhood Acute Megakaryoblastic Leukemia. *Med Sci Monit.* 2020; 26: e922662. DOI: 10.12659/MSM.922662.
- Li J., Kalev-Zylinska M.L. Advances in molecular characterization of pediatric acute megakaryoblastic leukemia not associated with Down syndrome; impact on therapy development. *Front Cell Dev Biol.* 2023; 11: 1170622. DOI: 10.3389/fcell.2023.1170622.
- Dima D., Oprita L., Rosu A.M., et al. Adult acute megakaryoblastic leukemia: rare association with cytopenias of undetermined significance and p210 and p190 BCR-ABL transcripts. *Onco Targets Ther.* 2017; 10: 5047–51. DOI: 10.2147/OTT.S146973.
- Giri S., Pathak R., Prouet P., et al. Acute megakaryocytic leukemia is associated with worse outcomes than other types of acute myeloid leukemia. *Blood.* 2014; 124(25): 3833–4. DOI: 10.1182/blood-2014-09-603415.
- Schweitzer J., Zimmermann M., Rasche M., et al. Improved outcome of pediatric patients with acute megakaryoblastic leukemia in the AML-BFM 04 trial. *Ann Hematol.* 2015; 94(8): 1327–36. DOI: 10.1007/s00277-015-2383-2.
- de Rooij J.D., Branstetter C., Ma J., et al. Pediatric non-Down syndrome acute megakaryoblastic leukemia is characterized by distinct genomic subsets with varying outcomes. *Nat Genet.* 2017; 49(3): 451–6. DOI: 10.1038/ng.3772.
- Zhang A., Liu L., Zong S., et al. Pediatric non-Down's syndrome acute megakaryoblastic leukemia patients in China: A single center's real-world analysis. *Front Oncol.* 2022; 12: 940725. DOI: 10.3389/fonc.2022.940725.
- Gruber T.A., Downing J.R. The biology of pediatric acute megakaryoblastic leu-

- kemia. *Blood.* 2015 Aug; 126(8): 943–9. DOI: 10.1182/blood-2015-05-567859.
- Maarouf N., Mahmoud S., Khedr R., et al. Outcome of Childhood Acute Megakaryoblastic Leukemia: Children's Cancer Hospital Egypt 57357 Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019; 19(3): e142–52. DOI: 10.1016/j.clml.2018.12.011.
- Huang J., Hu G., Suo P., et al. Unmanipulated haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for pediatric *de novo* acute megakaryoblastic leukemia without Down syndrome in China: A single-center study. *Front Oncol.* 2023; 13: 1116205. DOI: 10.3389/fonc.2023.1116205.
- Creutzig U., van den Heuvel-Eibrink M.M., Gibson B., et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2012; 120(16): 3187–205. DOI: 10.1182/blood-2012-03-362608.
- Calvo C., Fenneteau O., Leverger G., et al. Infant Acute Myeloid Leukemia: A Unique Clinical and Biological Entity. *Cancers (Basel).* 2021; 13(4): 777. DOI: 10.3390/cancers13040777.
- Inaba H., Zhou Y., Abal O., et al. Heterogeneous cytogenetic subgroups and outcomes in childhood acute megakaryoblastic leukemia: a retrospective international study. *Blood.* 2015; 126(13): 1575–84. DOI: 10.1182/blood-2015-02-629204.
- Feng J., Leung A.W.K., Cheng F.W.T., et al. $t(1;22)(p13;q13)$ Acute Megakaryoblastic Leukemia Complicated by Hepatic Fibrosis: Antifibrosis Therapy? *J Pediatr Hematol Oncol.* 2021; 43(8): e1164–7. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001986.

15. Tosi S., Mostafa Kamel Y., Owoka T., et al. Paediatric acute myeloid leukaemia with the t(7;12)(q36;p13) rearrangement: a review of the biological and clinical management aspects. *Biomark Res.* 2015; 3: 21. DOI: 10.1186/s40364-015-0041-4.
16. Ragusa D., Dijkhuis L., Pina C., Tosi S. Mechanisms associated with t(7;12) acute myeloid leukaemia: from genetics to potential treatment targets. *Biosci Rep.* 2023; 43(1): BSR20220489. DOI: 10.1042/BSR20220489.
17. McNulty M., Crispino J.D. Acute Megakaryocytic Leukemia. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020 Feb 3; 10(2): a034884. DOI: 10.1101/cshperspect.a034884.
18. Chou S.T., Opolinska J.B., Yao Y., et al. Trisomy 21 enhances human fetal erythro-megakaryocytic development. *Blood.* 2008; 112(12): 4503–6. DOI: 10.1182/blood-2008-05-157859.
19. Tunstall-Pedoe O., Roy A., Karadimitris A., et al. Abnormalities in the myeloid progenitor compartment in Down syndrome fetal liver precede acquisition of GATA1 mutations. *Blood.* 2008; 112(12): 4507–11. DOI: 10.1182/blood-2008-04-152967.
20. De Vita S., Devoy A., Groet J., et al. Megakaryocyte hyperproliferation without GATA1 mutation in foetal liver of a case of Down syndrome with hydrops foetalis. *Br J Haematol.* 2008; 143(2): 300–3. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07332.x.
21. Rougemont A.L., Makrythanasis P., Finci V., et al. Myeloid proliferation without GATA1 mutations in a fetus with Down syndrome presenting in utero as a pericardial effusion. *Pediatr Dev Pathol.* 2010; 13(5): 423–6. DOI: 10.2350/09-11-0743-CR.1.
22. Nizetić D., Groet J. Tumorigenesis in Down's syndrome: big lessons from a small chromosome. *Nat Rev Cancer.* 2012; 12(10): 721–32. DOI: 10.1038/nrc3355.
23. Soad Al Bahar, Zamecnikova A. *der(5)t(1;5)(q12-q25;q13-q35)*. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* 2016-02-01. Online version: [http://atlasgeneticsoncology.org/haematological/1646/der\(5\)t\(1;5\)\(q12-q25;q13-q35\)](http://atlasgeneticsoncology.org/haematological/1646/der(5)t(1;5)(q12-q25;q13-q35)).
24. Moassass F., Wafa A., Liehr T., et al. Down syndrome associated childhood myeloid leukemia with yet unreported acquired chromosomal abnormalities and a new potential adverse marker: dup(1)(q25q44). *Mol Cytogenet.* 2018; 11: 22. DOI: 10.1186/s13039-018-0370-8.
25. Jean-Loup Huret. *t(3;8)(q21;q24)* in myeloid malignancies. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* 2008-06-01. Online version: [http://atlasgeneticsoncology.org/haematological/1249/t\(3;8\)\(q21;q24\)-in-myeloid-malignancies](http://atlasgeneticsoncology.org/haematological/1249/t(3;8)(q21;q24)-in-myeloid-malignancies).

Информация об авторах

Ассесорова Юлиана Юрьевна*, кандидат биологических наук, врач-лаборант лаборатории молекулярной генетики и цитогенетики Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, e-mail: yuliana-as@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2345-100X>

Исламов Миралишер Садриддинович, доктор медицинских наук, директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, e-mail: miralisher.islamov@gmail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6259-7297>

Мустафина Лия Камилевна, врач-лаборант лаборатории молекулярной генетики и цитогенетики Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, e-mail: mustafinaliya73@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9894-2554>

Клевлеева Альбина Рустамовна, врач детского гематологического отделения Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, e-mail: gema112687@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7800-4522>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 28.07.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Information about the authors

Yuliana Yu. Assesorova*, Cand. Sci. (Biol.), laboratory doctor, Molecular Genetics and Cytogenetics Lab, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, e-mail: yuliana-as@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2345-100X>

Miralisher S. Islamov, Dr. Sci. (Med.), director of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, e-mail: miralisher.islamov@gmail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6259-7297>

Liya K. Mustafina, laboratory doctor, Molecular Genetics and Cytogenetics Lab, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, e-mail: mustafinaliya73@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9894-2554>

Albina R. Klevleeva, physician, Pediatric Hematology Department of the Center for Pediatric Hematology, Oncology and Clinical Immunology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, e-mail: gema112687@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7800-4522>

* Corresponding author

Received 28 Jul 2023

Accepted 20 Dec 2023