

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-75-79>



5q– как единственная цитогенетическая аномалия при миелодиспластическом синдроме с избытком бластных клеток

М.Н. Паутова¹, Л.Е. Колоскова², А.В. Колосков¹, В.Н. Марченко³

¹СПб ГБУЗ «Городская больница № 26»; Россия, 196247 Санкт-Петербург, ул. Костюшко, 2;

²ООО «МедЛаб СПб»; Россия, 192029 Санкт-Петербург, пр-кт Обуховской обороны, 71, лит. А, пом. 4Н;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Марина Николаевна Паутова paytova.marinaa@gmail.com

Цитогенетические исследования обязательны для диагностики миелодиспластических новообразований (МДС): в классификации Всемирной организации здравоохранения 2022 г. МДС разделены на группу с определенными генетическими аномалиями и на те, которые определены морфологически. Дополнительно модифицирована терминология, уточняющая различие между МДС с низким (<5 %) и повышенным (5–9 % для МДС с избытком бластных клеток 1 и 10–19 % для МДС с избытком бластных клеток 2) количеством бластных клеток в костном мозге. В статье приведено описание клинического наблюдения пациента с МДС с повышенным количеством бластных клеток и изолированной делецией 5q.

Ключевые слова: 5q–, делеция хромосомы 5, миелодиспластический синдром, дисплазия, цитогенетическая аномалия, синдром 5q–

Для цитирования: Паутова М.Н., Колоскова Л.Е., Колосков А.В., Марченко В.Н. 5q– как единственная цитогенетическая аномалия при миелодиспластическом синдроме с избытком бластных клеток. Онкогематология 2025;20(2):75–9. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-75-79>

5q– as the only cytogenetic abnormality in myelodysplastic syndrome with blast excess

M.N. Pautova¹, L.E. Koloskova², A.V. Koloskov¹, V.N. Marchenko³

¹City Hospital No. 26; 2 Kostyushko St., Saint Petersburg 196247, Russia;

²Medical Laboratory SPb; 4H, lit. A, 71 Obukhovskoy Oborony Prospekt, Saint Petersburg 192029, Russia;

³I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Marina Nikolaevna Pautova paytova.marinaa@gmail.com

Cytogenetic studies are required for the diagnosis of myelodysplastic neoplasms (MDS) because the World Health Organization 2022 classification divides MDS into a group with defined genetic abnormalities and MDS that are defined morphologically. Additionally, this paper modifies the terminology to clarify the distinction between MDS with low (<5 % in bone marrow) and increased blast cell counts (5–9 % for MDS with blast excess 1 and 10–19 % for MDS with blast excess 2).

This article describes the clinical observation of a patient with blast excess MDS and isolated 5q deletion.

Keywords: 5q–, deletion of chromosome 5, myelodysplastic syndrome, dysplasia, cytogenetic abnormality, 5q– syndrome

For citation: Pautova M.N., Koloskova L.E., Koloskov A.V., Marchenko V.N. 5q– as the only cytogenetic abnormality in myelodysplastic syndrome with blast excess. Onkogematologiya = Oncohematology 2025;20(2):75–9. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-75-79>

Введение

Синдром 5q— диагностируется, когда у пациентов выявлены делеция хромосомы 5q (del(5q)) как единственная кариотипическая аномалия и <5 % бластных клеток в костном мозге [1, 2]. Синдром 5q— был впервые описан Н. Van den Berghe и соавт. в 1974 г. и представляется наиболее отчетливым из подтипов миелодиспластических синдромов (МДС) с четкой связью генотипа и фенотипа [3]. Это новое гематологическое заболевание годом позже было описано G. Sokal и соавт.; также продемонстрировано, что у пациентов с del(5q) наблюдались макроцитарная анемия, нормальное или слегка сниженное количество лейкоцитов и нормальное или повышенное количество тромбоцитов. В костном мозге преобладала гипоплазия эритроидных клеток, но «наиболее яркая аномалия касалась мегакариоцитов и особенно их ядер, которые обычно были маленькими, круглыми или овальными и нелобулярными» [4].

До этого времени единственной специфической хромосомной аберрацией при гематологических заболеваниях была филадельфийская хромосома, связанная с хронической миелоидной лейкемией [5, 6]. G. Sokal и соавт. пришли к выводу, что del(5q) представляет собой новую специфическую хромосомную аномалию, связанную с рефрактерной анемией, хотя у них не было объяснения, как связать аномальную хромосому 5 с гематологическими проявлениями.

Аберрации в хромосоме 5 встречаются более чем у 25 % пациентов с МДС, но частота первоначально описанного синдрома 5q— гораздо ниже [7]. Классический синдром 5q— характеризуется макроцитарной анемией и отсутствием циркулирующих миелобластов в периферической крови [3]. Отличительными морфологическими признаками костного мозга являются эритроидная гипоплазия, мегакариоцитарная дисплазия с небольшими олиго- или мононуклеарными формами и <5 % миелобластов [8]. Del(5q) при МДС не обязательно соответствует клинически описанному синдрому 5q—. По определению, синдром 5q— является отдельной сущностью с упомянутыми клиническими характеристиками. Несмотря на это, в литературе остается необоснованное отождествление изолированной аномалии del(5q) с синдромом 5q—, что затрудняет их различение.

Макроцитарная анемия часто единственное клинически значимое гематологическое изменение, которое приводит к длительной зависимости от гемотрансфузий у большинства пациентов. С учетом того, что уровни лейкоцитов и тромбоцитов обычно соответствуют референсным значениям, пациенты с изолированной del(5q) имеют низкую частоту инфекционных осложнений, которые вызывают значительную заболеваемость и смертность у пациентов с другими подтипами МДС.

В целом del(5q) как единственная цитогенетическая аберрация при МДС представляет собой отдельную цитогенетическую подгруппу миелодисплазий,

которая гетерогенна в отношении классификации, прогноза и лечения. Основная цель лечения — перевод данных пациентов от частых переливаний эритроцитов до достижения трансфузионной независимости.

Далее приведено описание клинического случая пациента с МДС с избытком бластных клеток 1 и изолированной del(5q).

Клинический случай

Пациент М., 80 лет, при поступлении предъявлял жалобы на выраженную общую слабость, головокружение, одышку при минимальной физической нагрузке. Данные симптомы развились в течение нескольких месяцев. В клиническом анализе крови выявлены анемия (уровень гемоглобина 40 г/л, средний объем эритроцитов 99,5 фл), панцитопения (количество эритроцитов $1,24 \times 10^{12}/л$, лейкоцитов $3 \times 10^9/л$, тромбоцитов $39 \times 10^9/л$). Результаты дополнительных лабораторных исследований: содержание ферритина 896 мкг/л (нормальные значения 20–200 мкг/л), С-реактивного белка 2,7 мг/л (нормальные значения 0–5 мг/л), лактатдегидрогеназы 143 Ед/л (нормальные значения 135–214 Ед/л).

Результаты цитологического исследования аспирата костного мозга: повышенная клеточность, увеличенное количество бластных клеток (5,4 %), расширение и омоложение гранулоцитарного роста с гипогранулярностью цитоплазмы клеток, лимфоцитоз и повышенное содержание плазматических клеток, сужение эритроидного роста, выраженные диспластические изменения мегакариоцитов (40 %): малые двоядерные и монолобулярные формы (рис. 1).

При цитогенетическом исследовании аспирата костного мозга проанализировано 20 метафаз, получен результат: 46,XY,del(5)(q15)[20] (рис. 2).

На основании полученных данных в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения

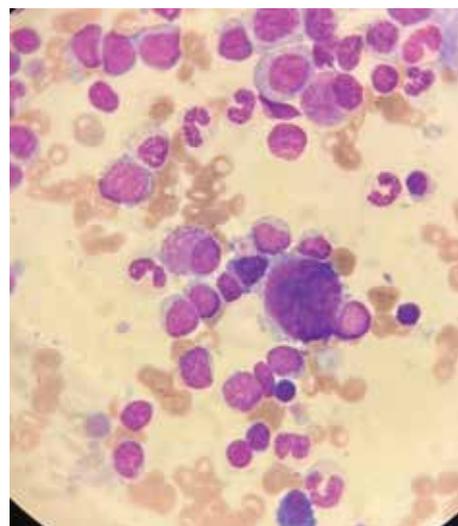


Рис. 1. Результаты цитологического исследования аспирата костного мозга

Fig. 1. Bone marrow aspirate cytology

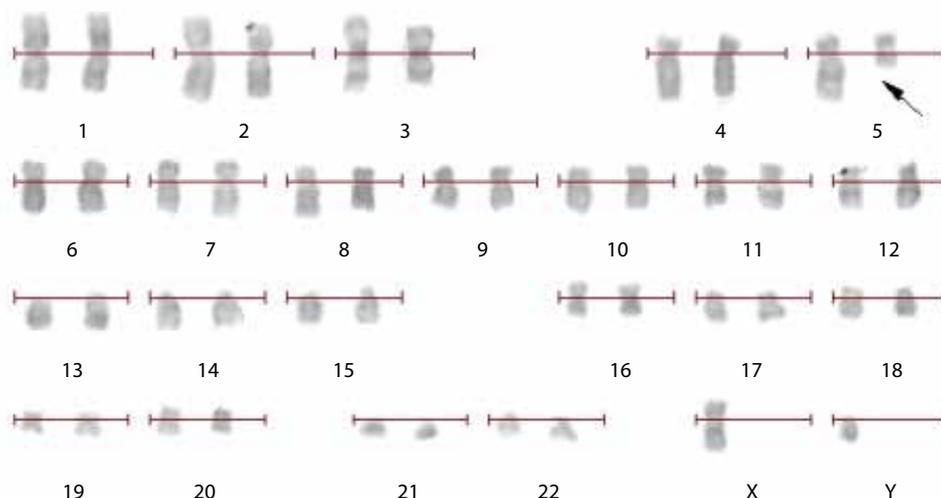


Рис. 2. Результаты цитогенетического исследования аспирата костного мозга. Делеция хромосомы 5 (стрелка)
Fig. 2. Bone marrow aspirate cytogenetics. Chromosome 5 deletion (arrow)

2022 г. верифицирован диагноз: МДС с избытком бластных клеток 1. По Международной прогностической балльной системе (International Prognostic Scoring System) данного пациента можно отнести к группе очень высокого риска.

Обсуждение

«Идеальный» синдром 5q⁻, кроме изолированной del(5q), имеет четко очерченную клинко-гематологическую картину: пожилой возраст, преобладание женщин, наличие макроцитарной анемии, умеренной лейкопении, нормальное или высокое количество тромбоцитов, наличие гиполобулярных мегакариоцитов, низкий риск трансформации в острый лейкоз [3, 9–11].

Наличие избытка бластных клеток в костном мозге и/или дополнительных морфологических признаков дисплазии сопровождается повышением вероятности трансформации в острый миелобластный лейкоз и снижением выживаемости и является основанием для верификации одного из соответствующих морфологическим находкам вариантов МДС, но не синдрома 5q⁻ [12–15].

Хромосомные моносомии и делеции часто наблюдаются при МДС. Цитогенетические аномалии присутствуют примерно в 50 % случаев МДС *de novo* и 80 % случаев МДС, связанных с терапией [15]. Делеция в длинном плече хромосомы 5 является одной из наиболее распространенных кариотипических аномалий, зарегистрированных при МДС *de novo*, и встречается примерно у 10–20 % пациентов с этим заболеванием [15].

В патогенезе развития синдрома 5q⁻ существуют несколько кооперативных событий. Активация p53, вторичная по отношению к гаплонедостаточности RPS14, лежит в основе анемии, наблюдаемой у пациентов с синдромом 5q⁻. Потеря генов miRNA *miR-145* и *miR146a*, по-видимому, играет роль в развитии мегакариотарных аномалий, наблюдаемых при этом

расстройстве. Таким образом, молекулярные аномалии, связанные с основными признаками синдрома 5q⁻, теперь идентифицированы в ряде генов, которые сопоставлены с CDR [11, 16].

В исследовании А.А. Giagounidis и соавт. представлен подробный анализ клинических и лабораторных признаков группы пациентов с МДС с del(5q). Обычно костный мозг пациентов с МДС является гиперклеточным, тогда как в этом исследовании показано, что при синдроме 5q⁻ 20 % костного мозга были гипоклеточными, 40 % – нормоклеточными и 40 % – гиперклеточными. Примерно у половины всех пациентов наблюдался гипопластический эритропоэз, определяемый по содержанию эритроидных предшественников менее 20 % в костном мозге. Дисплазия в эритроцитарной линии встречалась редко, только у 15 % пациентов наблюдалась эритроидная дисплазия в более чем 10 % эритроидных предшественников. Дисплазия в гранулоцитарной линии наблюдалась только у 10 % пациентов. У всех пациентов были мононуклеарные мегакариоциты со сферическими ядрами [17].

В данном клиническом наблюдении, кроме кариотипической аномалии, изолированной делеции хромосомы 5, имелись сходные с синдромом 5q⁻ морфологические находки: сужение эритроидного ростка с отсутствием дисплазии и диспластические изменения мегакариоцитов в виде мононуклеарных форм.

В случаях, соответствующих классическому описанию синдрома 5q⁻, прогноз описывался как благоприятный с длительной медианой выживаемости и более низкой частотой трансформации в острый миелобластный лейкоз по сравнению с другими формами МДС. У пациентов, которым неправильно определен синдром 5q⁻ (т. е. с дополнительными аномалиями кариотипа или избытком бластных клеток), прогноз неблагоприятный [13]. Также показано, что

наличие гранулоцитарной дисплазии является независимым неблагоприятным прогностическим фактором [18–20].

Заключение

Таким образом, МДС с избытком бластных клеток I с хромосомной аномалией 5q– у мужчины пред-

ставляет собой интересное наблюдение для клиницистов, требующее мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению.

В представленном клиническом наблюдении, несмотря на группу высокого риска, состояние пациента остается относительно стабильным в течение 6 мес после постановки диагноза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Vardiman J.W., Harris N.L., Brunning R.D. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100(7):2292–302. DOI: 10.1182/blood-2002-04-1199
- Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114(5):937–51. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262
- Van den Berghe H., Cassiman J.J., David G. et al. Distinct haematological disorder with deletion of long arm of no. 5 chromosome. *Nature* 1974;251(5474):437–8. DOI: 10.1038/251437a0
- Sokal G., Michaux J.L., Van Den Berghe H. et al. A new hematologic syndrome with a distinct karyotype: the 5q-chromosome. *Blood* 1975;46(4):519–33.
- Nowell P.C. The minute chromosome (Ph1) in chronic granulocytic leukemia. *Blut* 1962;8:65–6. DOI: 10.1007/BF01630378
- Rowley J.D. Letter: a new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973;243(5405):290–3. DOI: 10.1038/243290a0
- Kantarjian H., O'Brien S., Ravandi F. et al. The heterogeneous prognosis of patients with myelodysplastic syndrome and chromosome 5 abnormalities: how does it relate to the original lenalidomide experience in MDS? *Cancer* 2009;115(22):5202–9. DOI: 10.1002/cncr.24575
- Nimer S.D., Golde D.W. The 5q– abnormality. *Blood* 1987;70(6):1705–12.
- Khoury J.D., Solary E., Abela O. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022;36(7):1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1
- Boulwood J., Lewis S., Wainscoat J.S. The 5q– syndrome. *Blood* 1994;84(10):3253–60. DOI: 10.1182/blood.V84.10.3253.3253
- Pellagatti A., Boulwood J. Recent advances in the 5q– syndrome. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2015;7(1):e2015037. DOI: 10.4084/MJHID.2015.037
- Boulwood J., Fidler C., Strickson A.J. et al. Narrowing and genomic annotation of the commonly deleted region of the 5q– syndrome. *Blood* 2002;99(12):4638–41. DOI: 10.1182/blood.v99.12.4638
- Giagounidis A.A., Germing U., Aul C. Biological and prognostic significance of chromosome 5q deletions in myeloid malignancies. *Clin Cancer Res* 2006;12(1):5–10. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1437
- Schanz J., Tuchler H., Sole F. et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol* 2012;30(8):820–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.6394
- Bernasconi P., Klersy C., Boni M. et al. Incidence and prognostic significance of karyotype abnormalities in *de novo* primary myelodysplastic syndromes: a study on 331 patients from a single institution. *Leukemia* 2005;19(8):1424–31. DOI: 10.1038/sj.leu.2403806
- Chari P.S., Chander S., Sundareshan T.S., Prasad S. 5q deletion myelodysplastic syndrome. *Indian J Pathol Microbiol* 2017;60(2):301–3. DOI: 10.4103/0377-4929.208396
- Giagounidis A.A., Germing U., Haase S. et al. Clinical, morphological, cytogenetic, and prognostic features of patients with myelodysplastic syndromes and del(5q) including band q31. *Leukemia* 2004;18(1):113–9. DOI: 10.1038/sj.leu.2403189
- Chen D., Hoyer J.D., Ketterling R.P. et al. Dysgranulopoiesis is an independent adverse prognostic factor in chronic myeloid disorders with an isolated interstitial deletion of chromosome 5q. *Leukemia* 2009;23(4):796–800. DOI: 10.1038/leu.2008.279
- Holtan S.G., Santana-Davila R., Dewald G.W. et al. Myelodysplastic syndromes associated with interstitial deletion of chromosome 5q: clinicopathologic correlations and new insights from the pre-lenalidomide era. *Am J Hematol* 2008;83(9):708–13. DOI: 10.1002/ajh.21245
- Washington L.T., Doherty D., Glassman A. et al. Myeloid disorders with deletion of 5q as the sole karyotypic abnormality: the clinical and pathologic spectrum. *Leuk Lymphoma* 2002;43(4):761–5. DOI: 10.1080/10428190290016863

Вклад авторов

М.Н. Паутова: разработка дизайна исследования, анализ данных литературы по теме статьи, написание текста статьи;
Л.Е. Колоскова: предоставление материалов, анализ данных литературы по теме статьи, написание текста статьи;
А.В. Колосков, В.Н. Марченко: анализ данных литературы по теме статьи, окончательное одобрение текста статьи.

Authors' contributions

M.N. Pautova: research design development, analysis of literature data on the article topic, article writing;
L.E. Koloskova: provision of materials, analysis of literature data on the article topic, article writing;
A.V. Koloskov, V.N. Marchenko: analysis of literature data on the article topic, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Н. Паутова / M.N. Pautova: <https://orcid.org/0009-0004-7215-791X>
Л.Е. Колоскова / L.E. Koloskova: <https://orcid.org/0000-0002-5221-8832>
А.В. Колосков / A.V. Koloskov: <https://orcid.org/0000-0002-5249-4255>
В.Н. Марченко / V.N. Marchenko: <https://orcid.org/0000-0002-2440-7222>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.