

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-75-81



Этапы лабораторной диагностики трансформации миелодиспластического синдрома в острую эритроидную лейкемию (клинический случай)

И. Е. Волгина

НДСБ «Охматдет» МОЗ Украины; Украина, 01133 Киев, ул. В. Черновола, 28/1

Контакты: Ирина Евгеньевна Волгина irinavolgina63@gmail.com

В статье описаны этапы лабораторной диагностики клинического случая острой эритроидной лейкемии. Приведенные результаты исследований позволяют наблюдать процесс формирования патологии в динамике.

Ключевые слова: острая миелоидная лейкемия, острая эритроидная лейкемия, миелодиспластический синдром, лабораторная диагностика, клинический случай

Для цитирования: Волгина И.Е. Этапы лабораторной диагностики трансформации миелодиспластического синдрома в острую эритроидную лейкемию (клинический случай). Онкогематология 2022;17(1):75–81. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-75-81.

Laboratory diagnostics stages of myelodysplastic syndrome transformation into acute erythroid leukemia (clinical case report)

I.E. Volgina

National Children's Specialized Hospital "Okhmatdet", Ministry of Health of Ukraine; 28/1 V. Chernovola St., Kiev 01133, Ukraine

Contacts: Irina Evgen'evna Volgina irinavolgina63@gmail.com

This article describes the laboratory diagnostics stages of acute erythroid leukemia clinical case. The following research results allow observing the process of disease formation in development.

Key words: acute myeloid leukemia, acute erythroid leukemia, myelodysplastic syndrome, laboratory diagnostics, case report

For citation: Volgina I.E. Laboratory diagnostics stages of myelodysplastic syndrome transformation into acute erythroid leukemia (clinical case report). Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(1):75–81. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-75-81.

Введение

Острая миелоидная лейкемия, вариант М6 по классификации FAB (франко-американо-британской), или острая эритроидная лейкемия (ОЭЛ), — крайне редко встречающийся вариант лейкемии как у взрослых, так и у детей. Субстратом опухолевой трансформации в данном случае являются незрелые клетки эритроидного ростка кроветворения. Среди наиболее частых причин возникновения ОЭЛ называют прогрессирование предшествовавшего миелодиспластического синдрома (МДС).

Особенностью ОЭЛ является возможность обнаружения в костном мозге пациентов бластных клеток 2 типов: эритробластов и миелобластов. Согласно последней редакции классификации опухолей гемопо-

этической и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения, для постановки диагноза ОЭЛ требуется наличие в костном мозге незрелых клеток, относящихся исключительно к эритроидной линии без существенных признаков миелобластного компонента. В случаях, когда присутствуют как эритробласты, так и миелобласты, предлагается классифицировать заболевание как острую миелоидную лейкемию с изменениями, связанными с миелодисплазией, если бластные клетки составляют $\geq 20\%$, независимо от количества предшественников эритроидного ряда. В том же документе не рекомендовано диагностировать истинную ОЭЛ как острую миелоидную лейкемию с изменениями, связанными с миелодисплазией, даже если в анамнезе имеются предшествующее миелоидное

новообразование, выраженная дисплазия 2 линий или определяющая цитогенетическая аномалия: для диагностики острой миелоидной лейкемии с изменениями, связанными с миелодисплазией, требуется ≥ 20 % миелобластов, тогда как неопластические клетки при истинной ОЭЛ являются эритробластами (WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edn., 2017).

Приводим описание клинического случая, в котором на этапах лабораторной диагностики нам удалось в динамике наблюдать процесс трансформации МДС в ОЭЛ.

Клинический случай

Пациент К., 1 года 9 мес, 27.06.2020 впервые поступил в гематологическое отделение областной детской клинической больницы с геморрагической сытью на коже туловища и нижних конечностей.

Анамнез заболевания. Геморрагическая сыть на коже туловища появилась у ребенка в начале июня 2020 г. В общем анализе крови, выполненном по месту жительства, было выявлено снижение уровня тромбоцитов.

В гематологическом отделении 27.06.2020 пациенту был поставлен диагноз идиопатической тромбоцитопенической пурпуры и проведен курс лечения иммуноглобулином Октагам.

В периферической крови больного 06.07.2020 были найдены бластные клетки. Выполнена стерильная пункция костного мозга, по результатам которой обнаружено 12,4 % бластных клеток.

С июля по октябрь 2020 г. пациент находился под амбулаторным наблюдением, в период которого ему трижды назначались исследования образцов периферической крови и костного мозга.

В октябре 2020 г. отмечены снижение уровня тромбоцитов в периферической крови до $20 \times 10^9/\text{л}$ и проявления кожного геморрагического синдрома. Для проведения обследования и лечения 23.10.2020 пациент вновь поступил в гематологическое отделение.

Анамнез жизни. Ребенок от 1-й беременности, протекавшей с токсокозом в I триместре. Роды – кесарево сечение на 38-й неделе, ребенок закричал сразу. Выписан из родильного дома на 4-е сутки. До 3 нед находился на грудном вскармливании. Ребенок не вакцинирован.

Информация о наследственной отягощенности отсутствует.

Данные физикального обследования. Состояние пациента средней тяжести, самочувствие удовлетворительное. Ребенок активен, лихорадка отсутствует, аппетит сохранен. Кожные покровы бледно-розового цвета, на коже геморрагические высыпания от петехий до экхимозов. Слизистые оболочки не гиперемированы, катаральные явления отсутствуют.

Периферические лимфатические узлы не увеличены.

Над легкими дыхание жесткое, патологические шумы отсутствуют. Сердцебиение ритмичное, тоны сердца звучные. Живот мягкий, безболезненный при пальпации,

печень и селезенка не увеличены. Физиологические отправления не нарушены.

Результаты и обсуждение

В связи с неоднозначностью полученных результатов, невозможностью постановки окончательного диагноза при первичном обследовании и необходимостью дифференциальной диагностики возможного дебюта острой миелоидной лейкемии с МДС по запросу лечащего врача с июля по октябрь 2020 г. в Референс-лаборатории по лабораторной диагностике онкогематологических заболеваний Украинского Референс-центра по клинической лабораторной диагностике и метрологии НДСБ «Охматдет» МОЗ Украины была выполнена серия исследований образцов периферической крови и костного мозга пациента К. Это позволило наблюдать процесс формирования у пациента редкой формы острой миелоидной лейкемии.

Материал для анализа (неокрашенные мазки периферической крови и костного мозга, жидкий аспират костного мозга) доставлялся в лабораторию из региона курьерской службой.

Результаты исследования образцов периферической крови и костного мозга в динамике представлены в табл. 1, 2.

При сравнении полученных результатов можно наблюдать постепенное снижение содержания миелобластов в костном мозге на фоне бурного расширения эритроидного ростка кроветворения (резкое увеличение суммы клеток эритроидного ряда, уменьшение лейкоэритробластического соотношения, появление эритрокариоцитов в периферической крови). При этом стоит отметить, что признаки дизэритропоэза стали отчетливыми лишь к моменту манифестации лейкемии.

Особый интерес представило изменение морфологической картины костного мозга пациента, а также иммуноцитохимических характеристик бластных клеток в динамике.

На рис. 1 представлены результаты цитоморфологического исследования препаратов костного мозга от 06.07.2020.

При высокой клеточности в препаратах костного мозга обнаружено повышенное содержание бластных клеток – 12,4 %. Бластные клетки преимущественно большого размера, с достаточно высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Ядра округлые, с нежной структурой хроматина, 1–3 ядрышками. Цитоплазма светло-базофильная, без признаков созревания. Палочки Ауэра не найдены.

Гранулоцитарный и эритроидный ряды кроветворения несколько сужены, мегакариоцитарный ряд сохранен, с пониженной функцией тромбоцитобразования. Отмечены признаки дисгранулоцитопоэза (гипогранулярность нейтрофилов) и дисмегакариоцитопоэза (гипо- и гиперлобулярные ядра, вакуолизация цитоплазмы).

Таблица 1. Основные показатели общего анализа периферической крови пациента в динамике (в лаборатории проводили только подсчет лейкоцитарной формулы в мазках, данные гемограммы приведены по материалам выписок лечащего врача)

Table 1. The main indicators of the patient's peripheral blood count in development (our laboratory personnel performed only leukocytic formula calculations, the CBC data were provided by the attending physician)

Показатель Parameter	06.07.2020	23.07.2020	19.08.2020	26.10.2020
Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /L	7,4	5,1	8,8	13,9
Эритроциты, 10 ¹² /л Erythrocytes, 10 ¹² /L	3,85	2,50	3,85	2,86
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	104	95	106	81
Тромбоциты, 10 ⁹ /л Platelets, 10 ⁹ /L	54	52	83	245
Лейкоцитарная формула Leukocyte formula				
Бластные клетки, % Blast cells, %	1	11	1	1
Палочкоядерные нейтрофилы, % Band neutrophils, %	1	1	1	1
Сегментоядерные нейтрофилы, % Segmented neutrophils, %	5	14	13	13
Моноциты, % Monocytes, %	20	7	7	9
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	70	65	76	73
Эозинофилы, % Eosinophils, %	2	1	1	1
Базофилы, % Basophils, %	1	1	1	
Плазмоциты, % Plasma cells, %				2
Эритрокариоциты на 100 лейкоцитов Erythrokarocytes per 100 leukocytes	2 (нормобласты) 2 (normoblasts)			18 (8 нормобластов, 10 мегалобластов) 18 (8 normoblasts, 10 megaloblasts)

Таблица 2. Результаты подсчета показателей миелограммы пациента в динамике

Table 2. The results of the patient's bone marrow cells count in development

Показатель Parameter	06.07.2020	23.07.2020	19.08.2020	26.10.2020
Бластные клетки (миелобласты), % Blast cells (myeloblasts), %	12,4	18,4	10,0	0
Нейтрофильные гранулоциты, %: Neutrophilic granulocytes, %:				
промиелоциты promyelocytes	4,4	1,6	1,2	1,2
миелоциты myelocytes	2,8	4,8	5,0	2,2
метамиелоциты metamyelocytes	6,4	4,8	3,4	4,6
палочкоядерные band neutrophils	13,6	12,4	8,2	3,2
сегментоядерные segmented neutrophils	4,4	8,4	10,8	2,6

Окончание табл. 2

End of table 2

Показатель Parameter	06.07.2020	23.07.2020	19.08.2020	26.10.2020
Эозинофильные гранулоциты, % Eosinophilic granulocytes, %	1,6	1,2	2,4	0,8
Базофильные гранулоциты, % Basophilic granulocytes, %	0	0	0,4	0,2
Моноциты, % Monocytes, %	9,2	8,0	4,6	3,6
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	31,6	15,2	16,4	17,8
Плазмоциты, % Plasma cells, %	0	0,4	0	0
Эритробласты и пронормобласты, % Erythroblasts and pronormoblasts, %	0,8	1,6	0,4	30,6
Нормобласты, %: Normoblasts, %:				
базофильные basophilic	0,2	2,0	9,6	1,0
полихроматофильные polychromatophilic	11,8	18,8	22,6	28,6
оксифильные orthochromatic	0,8	2,4	5,0	3,6
Сумма клеток эритроидного ряда Total amount of erythroid cells	13,6	24,8	37,6	63,8
Лейкоэритробластическое соотношение Myeloid/erythroid ratio	6,4	3,0	1,7	0,6
Мегакариоциты на 10 полей зрения Megakaryocytes per 10 FOV	11	5	Единичные в препарате Single in the preparation	—

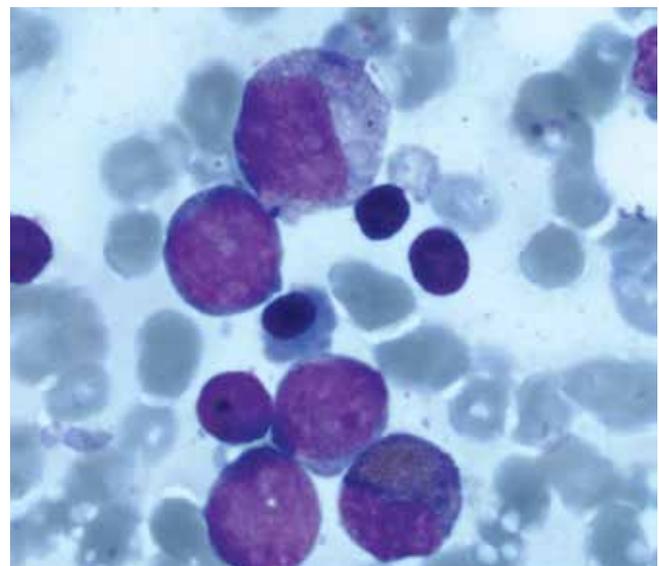
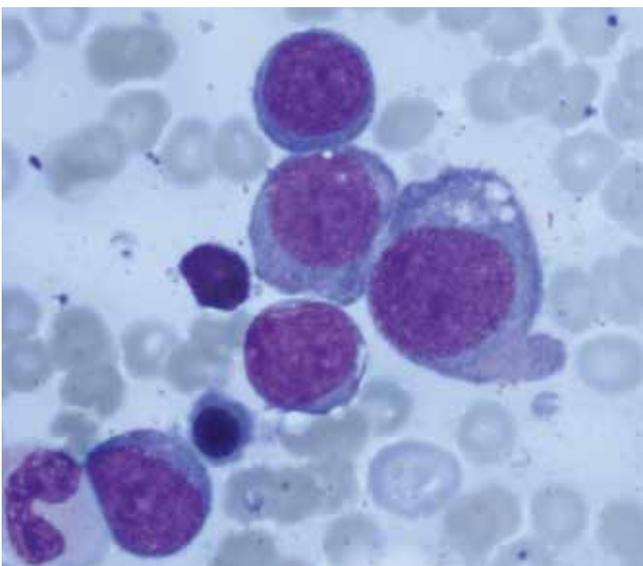


Рис. 1. Бластные клетки в препарате костного мозга (06.07.2020) (окраска по Романовскому, $\times 1000$)
Fig. 1. Blast cells in the bone marrow preparation (06.07.2020) (Romanovsky stain, $\times 1000$)

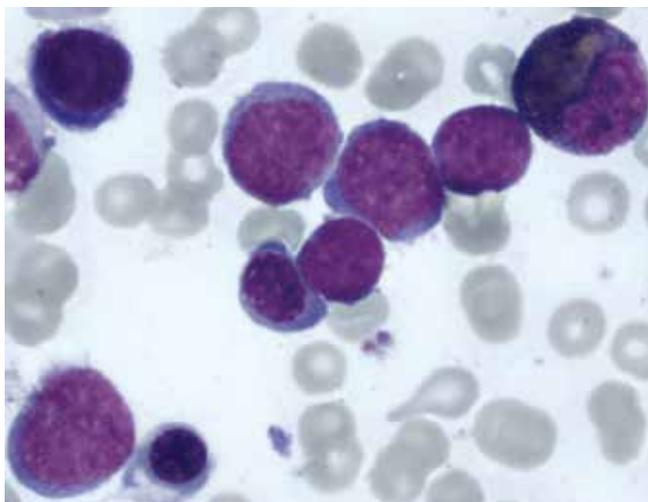


Рис. 2. Бластные клетки в препарате костного мозга (23.07.2020) (окраска по Романовскому, $\times 1000$)

Fig. 2. Blast cells in the bone marrow preparation (23.07.2020) (Romanowsky stain, $\times 1000$)

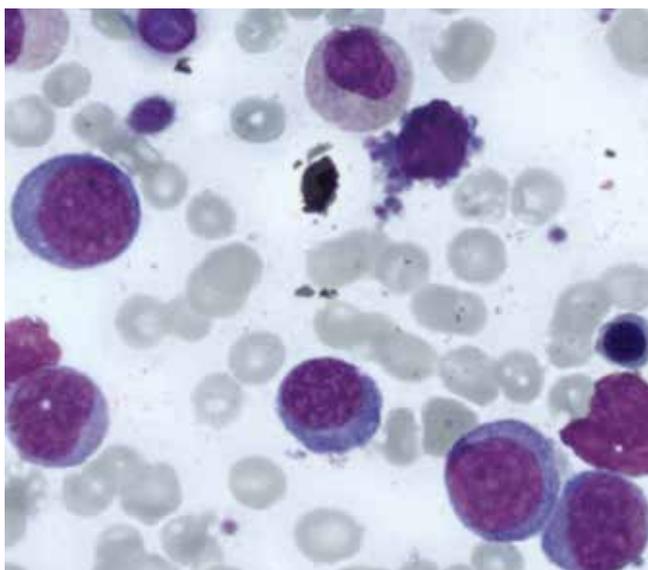


Рис. 3. Бластные клетки в препарате костного мозга (23.07.2020) (окраска по Романовскому, $\times 1000$). В поле зрения мегакариоцит в состоянии диспоза (микроформа)

Fig. 3. Blast cells in the bone marrow preparation (23.07.2020) (Romanowsky stain, $\times 1000$). In view field there is a megakaryocyte with dyspoiesis (microform)

На рис. 2, 3 представлены результаты цитоморфологического исследования препаратов костного мозга от **23.07.2020**.

При высокой клеточности в препаратах костного мозга отмечено повышенное содержание бластных клеток – 18,4 %. Палочки Ауэра не обнаружены. Гранулоцитарный ряд кроветворения несколько сужен, эритроидный и мегакариоцитарный – сохранены. Признаки диспоза заметны в гранулоцитарном и мегакариоцитарном рядах.

На рис. 4 представлены результаты цитоморфологического исследования препаратов костного мозга от **19.08.2020**.

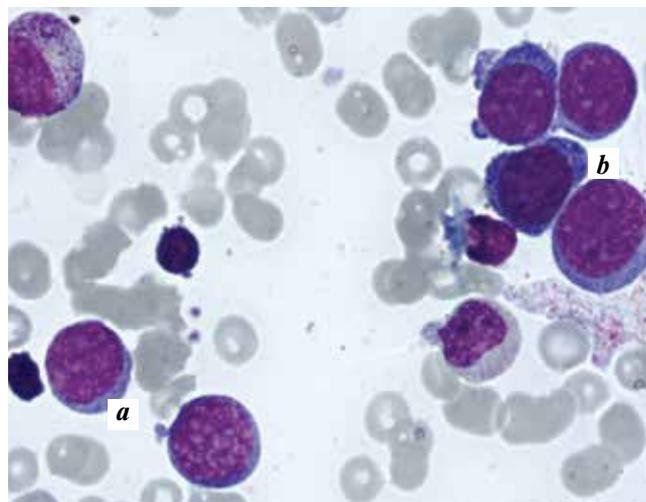


Рис. 4. Бластные клетки в препарате костного мозга (19.08.2020): a – миелобласты; b – патологические эритробласты (окраска по Романовскому, $\times 1000$)

Fig. 4. Blast cells in the bone marrow preparation (19.08.2020): a – myeloblasts; b – pathologic erythroblasts (Romanowsky stain, $\times 1000$)

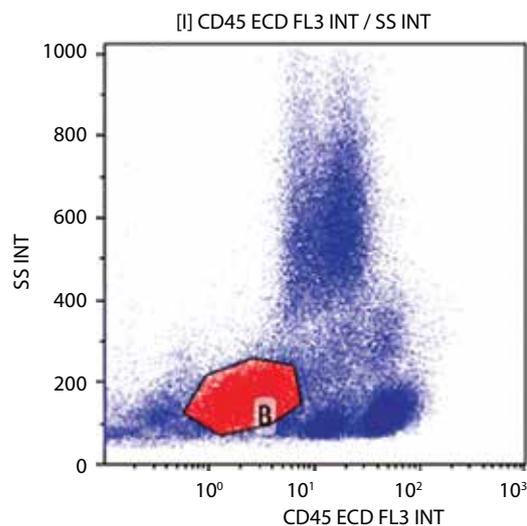


Рис. 5. Скатерограмма, полученная в результате иммунофенотипирования бластных клеток костного мозга на проточном цитофлуориметре Navios EX, Beckman Coulter (21.08.2021)

Fig. 5. Scattergram obtained as a result of bone marrow blast cells immunophenotyping on a flow cytometer Navios EX, Beckman Coulter (21.08.2021)

При высокой клеточности в препаратах костного мозга отмечено повышенное содержание бластных клеток – 10,0 %. Гранулоцитарный и мегакариоцитарный ряды кроветворения сужены, эритроидный – расширен. В гранулоцитарном ростке сохраняются признаки диспоза.

Ретроспективный просмотр препаратов после постановки окончательного диагноза позволил обратить внимание на ранее не отмеченные морфологические особенности бластных клеток в данных образцах костного мозга: наряду с миелобластами местами встречаются патологические эритробласты, отличающиеся более крупными размерами и яркой базофилией цитоплазмы

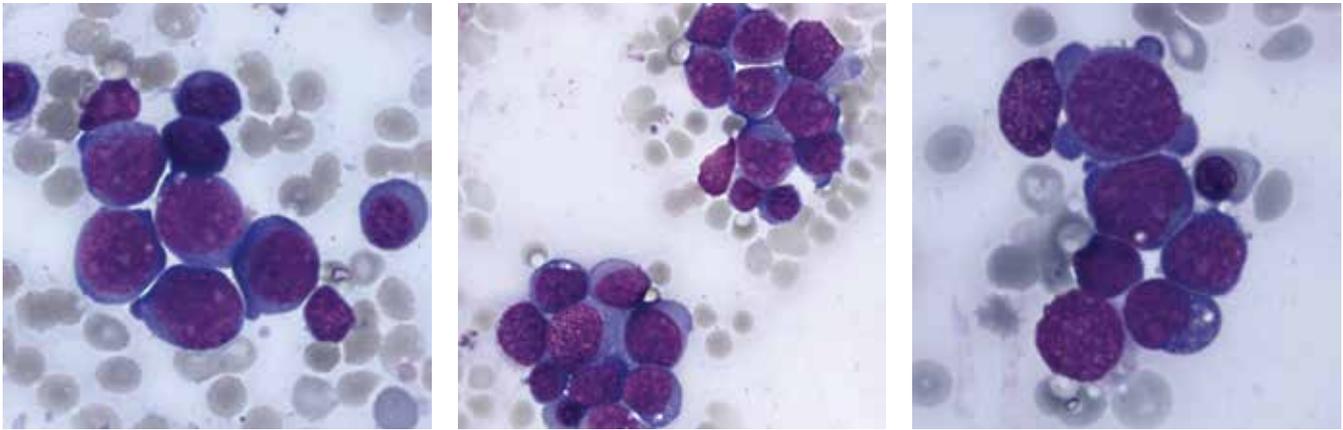


Рис. 6. Бластные клетки в препарате костного мозга (26.10.2020) (окраска по Романовскому, $\times 1000$)
 Fig. 6. Blast cells in the bone marrow preparation (26.10.2020) (Romanovsky stain, $\times 1000$)

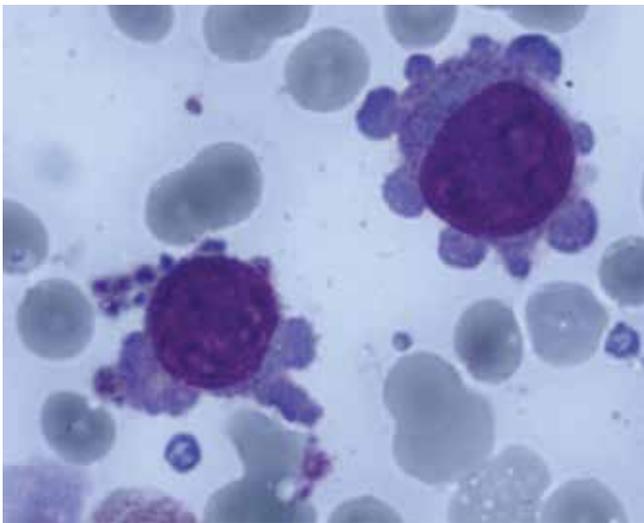


Рис. 7. Микроформы мегакариоцитов в препарате костного мозга (26.10.2020) (окраска по Романовскому, $\times 1000$)
 Fig. 7. Microforms of megakaryocytes in the bone marrow preparation (26.10.2020) (Romanovsky stain, $\times 1000$)

(см. рис. 4). При общем расширении эритроидного ряда с отсутствием выраженных признаков диспозеа их количество еще относительно невелико. Это отчасти объясняет тот факт, что при подсчете миелограммы основное внимание уделялось лишь содержанию миелобластов, а ставшие теперь очевидными признаки начавшейся трансформации МДС в ОЭЛ не были замечены.

В результате иммуноцитологического исследования обнаружена популяция бластных клеток миелоидной направленности дифференциации $CD45^+/CD13^+/CD33^+/CD4^+/iMPO^+$ (рис. 5).

На рис. 6, 7 представлены результаты цитоморфологического исследования препаратов костного мозга от 26.10.2020.

При высокой клеточности в препаратах костного мозга отмечается повышенное содержание бластных клеток — 30,6 %. Бластные клетки преимущественно большого размера, с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Ядра с дисперсной структурой

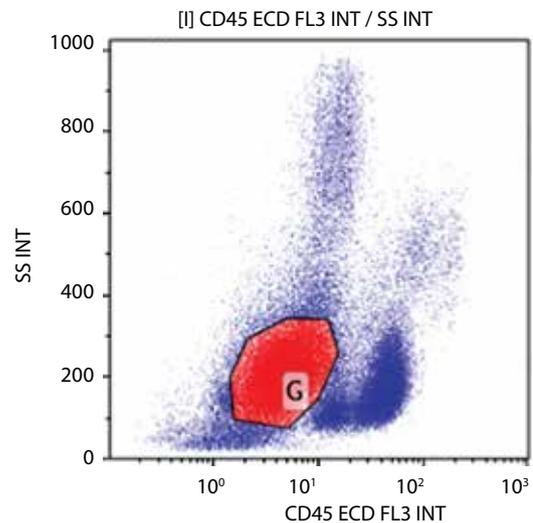


Рис. 8. Скатерограмма, полученная в результате иммунофенотипирования бластных клеток костного мозга на проточном цитофлуориметре Navios EX, Beckman Coulter (27.10.2021).

Fig. 8. Scattergram obtained as a result of bone marrow blast cells immunophenotyping on a flow cytometer Navios EX, Beckman Coulter (27.10.2021)

хроматина, содержат 2–4 ядрышка. Цитоплазма интенсивно-базофильна, может иметь отростки, единичные вакуоли. Эритроидный ряд кроветворения расширен, с выраженными признаками диспозеа (мегалобласты, многоядерные эритрокариоциты, тельца Жолли, базофильная зернистость эритроцитов). Гранулоцитарный ряд сужен, мегакариоцитарный — представлен многочисленными микроформами (диспозеа), выполняющими функцию тромбоцитобразования. Морфологическая картина позволяет предполагать наличие у пациента признаков острой миелоидной лейкемии, варианта М6 по FAB-классификации.

Бластные клетки характеризуются отрицательной реакцией на миелопероксидазу, PAS-реакцией в виде гранул и сливных блоков, слабоположительной реакцией на неспецифическую эстеразу (не ингибируется NaF).

В результате иммуноцитологического исследования обнаружена популяция бластных клеток (38 %)

эритроидной направленности дифференциации CD45⁺/CD235a⁺/CD38⁺/CD4⁺ (рис. 8).

Результат цитогенетического исследования (от 19.01.2021). Кариотип: 50,XY,t(2;5)(q21;q25),+2,+6,t(7;8)(p15;q24),+10,+19[21]/51,sl.+der(7)t(7;8)(p15;q24)[3]/49,sdl1,-der(2)t(2;5)(q21;q35)[5]/46,XY[4].

Цитогенетическое исследование флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) (от 25.01.2021). Методом FISH с центромерами (CEP) и локуспецифическими (LSI) пробами к хромосомам 7, 8 и 14 исследовано 10 метафазных пластинок. В кариотипе обнаружена транс-

локация между коротким плечом хромосомы 7 и длинным плечом хромосомы 8 с образованием дериватных хромосом.

Заключение

Описанный клинический случай позволил нам поэтапно проследить процесс трансформации МДС в ОЭЛ. Надеемся, что приведенные результаты исследований помогут специалистам лабораторной службы в диагностике этой крайне редко встречающейся формы острой миелоидной лейкемии.

Благодарность. Автор выражает благодарность заведующей Референс-лабораторией по лабораторной диагностике онкогематологических заболеваний Украинского Референс-центра по клинической лабораторной диагностике и метрологии НДСБ «Охматдет» МОЗ Украины Т.В. Трилисской, заведующей отделом иммуноцитологических исследований З.Г. Трачук за совместную работу и предоставление данных иммуноцитологических исследований.

Acknowledgment. The author is grateful for the collaboration and provision of immunocytological data to T.V. Trilisskaya (Head of Reference laboratory for laboratory diagnostics of oncohematological diseases of the Ukrainian Reference Center for clinical laboratory diagnostics and metrology of the National Children's Specialized Hospital "Okhmatdet", Ministry of Health of Ukraine) and Z.G. Trachuk (Head of the Immunocytological Department).

ORCID автора / ORCID of author

И.Е. Волгина / I.E. Volgina: <https://orcid.org/0000-0002-5842-1540>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.