

УДК: 616-006-053.2:316-055.52
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.10

НЕОНАТАЛЬНА ЛЕЙКЕМІЯ: ПИТАННЯ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ

*С.М. Цвіренко, Н.С. Артёмова,
О.О. Калюжка, Н.І. Гасюк, Л.А. Жук*

Полтавський державний медичний університет
(м. Полтава, Україна)

Резюме. Захворювання, які виникають в періоді новонародженості, мають обмежену варіативність клінічних проявів і лабораторних синдромів, проте етіологія цих патологічних станів є різноманітною та вимагає від лікаря-неонатолога та педіатра, який займається курацією пацієнтів неонатального періоду, значних резервів теоретичного базису та напрацювань клінічного досвіду щодо проведення диференціальної діагностики. Неонатальні лейкомі відносяться до злоякісних процесів зі швидким прогресивним перебігом, який внаслідок інтенсивного розвитку патологічного процесу може набувати характеру інкурабельного та високозагрозливого для життя новонародженого. Саме тому питання диференціальної діагностики неонатальних лейкомі є актуальним, навіть не дивлячись на низьку частоту зустрічності цієї патології серед когорти неонатальних пацієнтів.

У представленій статті розглянуті основні клінічні та лабораторні синдроми неонатальних лейкомі, які можуть мати місце в якості клінічних проявів інших захворювань неонатального періоду, вказані особливості та індивідуальні характеристики кожного з синдромів при різних патологіях. Визначення комбінацій клінічних та лабораторних синдромів при генералізованих інфекціях в періоді новонародженості, незлоякісних гематологічних захворювань та неопластичних процесах дозволяє використовувати зазначені дифеніції в діагностичному алгоритмі неонатальних станів з обранням подальшої терапевтичної тактики ведення педіатричного пацієнта.

Ключові слова: неонатальна лейкомія; синдром чорничного кекса; диференціальна діагностика; неонатальна патологія.

Лейкемія – патологічна подія в неонатальному періоді достатньо нечаста, клінічні прояви якої виникають до 28 доби життя. Переважна більшість лейкомі є вродженою [1-3], тобто таким станом, при якому перша мутація, що призводить до виникнення клітини-родоначальниці пухлинного клону, виникає ще внутрішньоутробно. Мембрани цих клітин пухлинного клону не реагують на контролюючу стимуляцію клітин мікрооточення, а вже сформована нова стовбутова лінія клітин продовжує незалежно та інтенсивно збільшувати темпи ділення, уникаючи відстеження та контролюючий вплив імунної системи та намагаються забезпечити достатнє кровотворення для подальшого росту і розвитку [3,4]. Позаяк розвиток та наростання пухлинної маси має хвилеподібний характер і залежить від характеристик стовбурової лінії пухлинних клітин, у разі виникнення такого сценарію розвитку патології дитина вже при народженні буде мати яскраві клінічні та гематологічні симптоми лейкомі, на відміну від тих лейкомі, які маніфестують в ранньому дитячому віці, - в цих випадках первинні мутації «мовчазні» протягом певного періоду часу, а розгортання патологічного стану буде відбуватися тільки після додаткового тригерного моменту [5].

Неонатальний лейкоз є одним з найпоширеніших видів раку у новонароджених після тератоми та нейробластоми, проте без проведення спеціального лікування – хіміотерапії, майже завжди призводить до летального результату. Патологія та прогноз лейкомі у цій віковій групі відрізняються від таких у випадках, що виникають у пізнішому віці. Хоча етіологія невідома, наявність лейкомі при народженні передбачає можливий внутрішньоутробний вплив медикаментів або

інших токсинів, генетичних аномалій, при цьому мутація гену КМТ2А була виявлена в 25-40% випадків. Незважаючи на недавні багатоцентрові клінічні випробування, прогноз неонатальних лейкомі залишається дуже поганим, із загальною виживаністю за 2 роки від моменту діагностики лише 23-25% [3, 5].

Неонатальний лейкоз клінічно характеризується шкірним синдромом – появою інфільтратів у верхніх шарах шкіри, а також гепато- та спленомегалією, тоді як лімфаденопатія зустрічається достатньо рідко [6-8]. Обмежена клінічна симптоматика та неспецифічні прояви ускладнюють діагностику неонатальних лейкомі. Ураження шкіри зазвичай проявляється фіолетовими чи голубовато-сірими непрозорими папулами і вузликами, особливо на голові, шиї і тулубі, що має назву «синдрому чорничного кекса» [7 8]. Однак цей шкірний синдром не є специфічним і також може виявлятися у новонароджених із вродженими інфекціями [9] або бути викликаний дермальним еритропоезом у немовлят з гемолітичними захворюваннями новонароджених та/або неопластичними інфільтраціями у разі дисемінованої нейробластоми, рабдіоміосаркоми, гістіоцитозі з клітин Лангерганса [10-12].

Найчастішими клінічними ознаками є гепатомегалія, спленомегалія та шкірні елементи. Жовтяниця, асцит і плевральний випіт також досить поширені, а лімфаденопатія – рідше. Печінкова недостатність, яка може супроводжувати неонатальну лейкомію як ускладнення, може призвести до смерті, незважаючи на регрес лейкомі на фоні лікування. У цілому нині інфільтрація центральної нервової системи виникає приблизно у 56% всіх випадків неонатальних лейкомі, проявля-

ється випинанням великого тім'ячка, набряком зорового сосочка та множинними крововиливами в сітківку, змінами рівня свідомості (що може бути пов'язані з лейкостазом, внаслідок гіперлейкоцитозу). У немовлят з гіперлейкоцитозом часто виникає респіраторний дистрес з важкою гіпоксією та ацидозом, серцева недостатність та ниркова недостатність [12-15].

Лабораторні прояви

Стійкою гематологічною ознакою лейкемії новонароджених є гіперлейкоцитоз з кількістю до $800 \times 10^9/\text{л}$ [16]. Новонароджені з неонатальною лейкемією мають анемію та тромбоцитопенію вже при народженні. Ці гематологічні ознаки зазвичай дуже швидко прогресують протягом перших кількох годин або діб життя. Саме з цих причин неонатальну лейкемію зазвичай легко диференціювати від реактивних змін, що спостерігаються як у зв'язку з материнським хоріоамніонітом [17], так і при наявності тяжкої інфекції, особливо у передчасно народжених з низькою та екстремально низькою масою тіла (<26 тижнів вагітності при народженні). У периферичній крові пацієнтів з неонатальною лейкемією вже одразу після народження можуть виявляти циркулюючі бластні клітини та гіперлейкоцитоз ($> 50 \times 10^9/\text{л}$). Порушення коагуляції можуть бути наслідком інфільтрації печінки або дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові [16, 19-21].

Отже, слід більш детально розглядати кожен із зазначених клінічних та лабораторних синдромів у неонатальних пацієнтів, особливо тих, які мають складний прегравідарний фон та важкий клінічний стан при народженні.

«Синдром чорничного кекса (маффіна)» клінічно має прояви розповсюдженої макулопапульозної висипки багряно-синюшного або пурпурного кольору, елементи якої куполоподібно підвищуються над неушкодженими тканинами. Зазначені зміни виникають внаслідок стійкого тривалого шкірного еритропоезу. Відомо, що під час нормального ембріологічного розвитку екстрамедулярне кровотворення виникає у багатьох органах, у тому числі, в дермі, така активність зберігається до 20 тижня вагітності. Екстрамедулярне кровотворення відіграє важливу роль під час внутрішньоутробного розвитку – забезпечує виживання плоду до утворення функціонально активного пулу гемопоетичних клітин кісткового мозку [12, 22]. У відповідь на інфекційний процес екстрамедулярне кровотворення відбувається в селезінці та печінці, відбувається мієлопоез з утворенням фагоцитуючих та антигенпрезентуючих клітин [21, 22-24]. Так, наприклад, у разі виникнення внутрішньоутробних інфекцій чи гематологічних дискразій виникає постнатальний прояв нормального екстрамедулярного кровотворення плода. Серед причин, які можуть індукувати патологію, виділяють [8, 9, 23, 25]:

1. Інфекційні стани (вроджені інфекції): токсоплазмоз, червоничка, цитомегаловірус, вірус Коксакі, хламідіоз, вітряна віспа, вірус Ебштейна-Барр, ВІЛ, Т-лімфотропний вірус людини, сифіліс [22, 24].

2. Незлоякісні гематологічні стани: сфероцитоз, аллоімунна гемолітична анемія, синдром

трансфузії близнюків, синдром материнсько-пłodової трансфузії [26].

3. Неопластичні стани: неонатальний монобластний лейкоз, нейробластома, вроджена альвеолярна рабдіоміосаркома, інфільтрація шкіри бластними клітинами [26, 27].

4. Порушення обміну речовин: мевалонова гіперацидурия, некетоцична гіпергліцинемія, хвороба Гоше.

5. Вроджені стани, які пов'язані з патологією судин.

6. Інші стани (вроджений червоний вовчак, гістіоцитоз з клітин Лангерганса) [21, 28].

Для визначення приналежності синдрому «чорничного кекса» до проявів одного з вищезазначених захворювань необхідне детальне вивчення анамнезу вагітності та вивчення результатів пренатальних лабораторних досліджень з детальною увагою до інфекційного статусу новонародженого, а також дослідження групи крові та визначення антитіл. У разі відсутності неопластичної етіології цього синдрому гістопатологічне дослідження утворень на шкірі буде свідчити про наявність агрегатів попередників еритроцитів з відсутністю клітин мієлоїдного та/або мегакаріоцитарного типу. У переважній більшості випадків такі утворення будуть регресувати без ускладнень протягом 4-8 тижнів на фоні терапії основного захворювання [10, 29]. У разі відсутності позитивної динаміки у вигляді зворотного розвитку шкірних елементів або у разі прогресування та збільшення їх кількості, слід переглянути тактику ведення пацієнта з виключенням неопластичного процесу, навіть у разі наявності даних, які будуть свідчити на користь активного інфекційного процесу та генералізованої інфекції.

Гепато- та спленомегалія не є специфічними при неонатальному лейкозі. Гіперспленізм (гіперспленічний синдром) слід відрізнити від спленомегалії. Він визначається значним зниженням клітинного складу одного або декількох видів паростків в периферійній крові (еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів) у поєднанні зі спленомегалією та компенсаторним розширенням проліферації відповідних клітин-попередників у кістковому мозку. Основна відмінність полягає в тому, що гіперспленізм – це функціональна аномалія селезінки, а спленомегалія – структурна аномалія [23, 30]. Гіперспленізм також є частим проявом у пацієнтів з вродженою порталною гіпертензією, крім того, це може бути пов'язано з хронічним внутрішньосудинним гемолізом, який може призвести до активації тромбоцитів та тромбозу судин селезінки. Імуноопосередковане руйнування еритроцитів, лейкоцитів або тромбоцитів в подальшому призводить до цитопенії (аутоімунна гемолітична анемія, імуноопосередкована нейтропенія, синдром Фелті, вторинна імунона тромбоцитопенія). У разі наявності злоякісних новоутворень, які мають походження з гемопоетичних клітин (гострі лейкемії, мієлопроліферативні захворювання) інфільтрують селезінку, викликаючи спленомегалію. До захворювань неонатального віку, які характеризуються гепатомегалією також відносяться вроджені патологічні стани, які супроводжуються холестазом, пухлини, вроджені та набуті судинні аномалії. Рання діагностика з

використанням скануючих методик візуалізації (ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія) важлива для запобігання затримок в лікуванні [30, 31].

Жовтяниця, асцит та присутність плевральної випітної рідини у разі неонатальної лейкемії достатньо розповсюджене явище та є ознакою декомпенсації стану та прологованого перебігу процесу, лімфаденопатія у новонароджених зустрічається не часто, на відміну від лейкемій, які виникають в ранньому дитячому віці [28, 32].

У немовлят з неонатальною лейкемією при народженні (вроджений лейкоз) також спостерігається респіраторний дистрес внаслідок наявності лейкемічної інфільтрації в легенях, або через ателектази [24, 26]. Проте, у тих випадках, коли захворювання розвивається протягом першого місяця (не при народженні), симптоми погано виражені із субфебрильною температурою, діареєю, гепатомегалією та відсутністю прибавки маси тіла.

На відміну від клінічних, лабораторні синдроми є суворо специфічними, що дозволяє чітко диференціювати неонатальну лейкемію від інших патологій, які мають місце в неонатальному періоді. Найбільш яскравоспецифічною рисою лейкемій є зменшення чи взагалі відсутність нормальних гемопоетичних елементів. Анемія, яка має місце у пацієнтів нормоцитарна, за рахунок гіоплазії червоноклітинного паростку кількість ретикулоцитів нижче очікуваного рівня. Наявне зниження рівня гемоглобіна від мінімальних до вкрай низьких цифр. Присутня також тромбоцитопенія, яка зазвичай відповідає ступеню геморагічного синдрому (у пацієнтів з наявними петехіальними елементами, які виникають мимовільно, кількість тромбоцитів становить $< 20\ 000/\text{мкл}$), проте не слід забувати, що разом з тромбоцитопенією може мати місце коагулопатія з наступним розвитком синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВСЗ) [32, 33]. Існує два варіанти лабораторних змін відносно кількості лейкоцитів в периферичній крові може бути лейкопенія або лейкоцитоз, іноді можна спостерігати гіперлейкоцитоз зі збільшенням кількості лейкоцитів більше ніж $50 - 80 \times 10^9/\text{л}$ ($>50-80\ 000/\text{мкл}$) і саме аналіз лейкоцитарного складу є важливою діагностичною складовою під час проведення диференціальної діагностики неонатальної лейкемії: зазвичай у разі наявності розгорнутої клінічної картини в периферичних мазках кількість зрілих нейтрофілів зазвичай знижено, присутні недиференційовані бласти, примітивні гранулоцити або попередники моноцитів. У біохімічних дослідженнях сироватки крові внаслідок посилення проліферації клітин та їх руйнування наявне збільшення рівня сечової кислоти та лактатдегідрогенази [12, 18, 34]. Гіпокальціємія, гіперкаліємія та лактатацидоз є характерними ознаками загрозливого стану для життя новонародженого – синдрому лізису пухлини. Тести для визначення коагуляційного профілю пацієнта під час первинної діагностики є обов'язковими в діагностичному алгоритмі, оскільки необхідне раннє виявлення лабораторних ознак ДВСЗ.

Візуалізуючі діагностичні маніпуляції не містять знахідки, які є специфічними для неонаталь-

них лейкемій, але вони є надзвичайно корисними для виявлення наявний ускладнень захворювання. З метою виключення наявності пухлинної маси середостіння рутинно використовують рентгенографію органів грудної клітки, особливо, якщо у новонародженого присутні респіраторні синдроми; у разі наявності вираженого абдомінального синдрому рентгенографічне дослідження застосовують з метою виключення перфорації полого органу. При проведенні рентгенографії кісток часто виявляють утворення періосту, метафізарні утворення в дистальних відділах стегнових кісток, вогнищевий лізис кісток та патологічні переломи.

Найбільш оптимальними візуалізуючими методами на сьогодні є комп'ютерна томографія (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ), яка може стати гарним доповненням до загальнорекомендованого діагностичного алгоритму та уникнути розбіжностей у твердженнях фахівців. Так, виявлення потовщення та набряку стінок кишківника свідчить про наявність тифліту [21, 26, 31]. У разі ж наявності неврологічної симптоматики данні діагностичні методи є незамінними для виключення внутрішньочерепних крововиливів, інфільтруючих утворень, ураження хребта, кісток черепа та скелету.

Але у будь-якому випадку, фінальну крапку у проведенні диференціально-діагностичного пошуку поставити тільки дослідження кісткового мозку. При проведенні мієлограми характерними рисами неонатальних лейкемій (як і лейкемій, які виникають в більш старшому дитячому віці) є саме наявність високого вмісту недиференційованих клітин та низький вміст зрілих гемопоетичних елементів. Біоптати кісткового мозку демонструють характерну субституцію нормальних клітинних елементів лейкемічними бластними клітинами. При наявності значної інфільтрації кісткового мозку бластнами або у разі значного фіброза кісткового мозку використовують пункційну біопсію, з метою оцінки клітинності [30, 34].

Висновки

Захворювання, які виникають в періоді новонародженості мають обмежену варіативність клінічних проявів і лабораторних синдромів, проте етіологія цих патологічних станів є різноманітною та вимагає від лікаря-неонатолога та педіатра, який займається курацією пацієнтів неонатального періоду, значних резервів теоретичного базису та напрацювань клінічного досвіду щодо проведення диференціальної діагностики. Неонатальні лейкемії відносяться до злоякісних процесів зі швидким прогресивним перебігом, який внаслідок інтенсивного розвитку патологічного процесу може набувати характеру інкурабельного та високо загрозливого для життя новонародженого. Саме тому питання диференціальної діагностики неонатальних лейкемій є актуальним навіть не дивлячись на низьку частоту зустрічаємості цієї патології серед когорти неонатальних пацієнтів. Основні клінічні та лабораторні синдроми неонатальних лейкемій, можуть мати місце в якості клінічних проявів інших захворювань неонатального періоду, вказані особливості та індивідуальні характеристики кожного з синдромів при різ-

них патологіях. Визначення комбінацій клінічних та лабораторних синдромів при генералізованих інфекціях в періоді новонародженості, незлоякісних гематологічних захворювань та неопластичних процесах дозволяє використовувати зазначені дифеніції в діагностичному алгоритмі неонаталь-

них станів з обранням подальшої терапевтичної тактики ведення педіатричного пацієнта.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Джерела фінансування: самофінансування.

Література

1. Roberts I, Fordham NJ, Rao A, Bain BJ. Neonatal leukaemia. *Br J Haematol.* 2018;182(2):170-84. doi: 10.1111/bjh.15246
2. Oliver R, Juergens AL 2nd, Hatch D, Lucia D, DeLario M. Neonatal acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Emerg Care* [Internet]. 2020[cited 2022 Jan 10];36(2):e102-3. Available from: https://journals.lww.com/pec-online/Abstract/2020/02000/Neonatal_Acute_Lymphoblastic_Leukemia.26.aspx doi: 10.1097/PEC.0000000000001956
3. Zhang Q, Ren Z, Yang J, Yin A. Analysis of 59 cases of congenital leukemia reported between 2001 and 2016. *J Int Med Res.* 2019;47(10):4625-35. doi: 10.1177/0300060519872899
4. Green K, Tandon S, Ahmed M, Toscano W, O'Connor D, Ancliff Ph, et al. Congenital acute myeloid leukemia: challenges and lessons. A 15-year experience from the UK. *Leuk Lymphoma.* 2021;62(3):688-95. doi: 10.1080/10428194.2020.1845335
5. Cenariu D, Iluta S, Zimta AA, Petrushev B, Qian L, Dirzu N, et al. Extramedullary Hematopoiesis of the Liver and Spleen. *J Clin Med* [Internet]. 2021[cited 2022 Jan 8];10(24):5831. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/24/5831> doi: 10.3390/jcm10245831
6. Furusawa J, Mizoguchi I, Chiba Y, Hisada M, Kobayashi F, Yoshida H, et al. Promotion of Expansion and Differentiation of Hematopoietic Stem Cells by Interleukin-27 into Myeloid Progenitors to Control Infection in Emergency Myeloipoesis. *PLoS Pathog* [Internet]. 2016[cited 2022 Jan 10];12(3):e1005507. Available from: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1005507> doi: 10.1371/journal.ppat.1005507
7. Wagner R, Bellettini SV, Bandeira M, Gubert EM, Schmitz Fereira Santos ML. Mevalonic aciduria as a differential diagnosis of blueberry muffin baby. *J Neonatal Biol*[Internet]. 2016[cited 2022 Jan 12];5(3):1000225. Available from: <https://www.walshmedicalmedia.com/open-access/mevalonic-aciduria-as-a-differential-diagnosis-of-blueberry-muffin-baby-2167-0897-1000225.pdf>
8. Shah VH, Rambhia KD, Mukhi JI, Singh RP. Blueberry Muffin Baby with Cytomegalovirus Hepatitis. *Indian Dermatol Online J.* 2019;10(3):327-29. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_291_18
9. Cyr J, Langley A, Demellawy DE, Ramien M. A neonate with Langerhans cell histiocytosis presenting as blueberry muffin rash: Case report and review of the literature. *SAGE Open Med Case Rep* [Internet]. 2020[cited 2022 Jan 10];8:1-7. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2050313X20919616> doi: 10.1177/2050313X20919616
10. Rosanio FM, D'Acunzo I, Mozzillo F, Di Pinto R, Tornincasa C, Amabile S, et al. Perinatal-lethal Gaucher disease presenting with blueberry muffin lesions. *Pediatr Dermatol.* 2021;38(5):1357-8. doi: 10.1111/pde.14735
11. Taj FT, Sarin V. Blueberry muffin baby (dermal erythropoiesis) with non-ketotic hyperglycinemia. *Indian J Paediatr Dermatol.* 2013;14(1):30-2. doi: 10.4103/2319-7250.116855
12. Артьомова НС, Соловійова ГО, Калюжка ОО, Фастовець ММ, Гасюк НІ. Біль у педіатричного пацієнта з онкодіагнозом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(3):4-9. doi: 10.31718/2077-1096.20.3.4
13. Артьомова НС, Цвіренко СМ, Похилько ВІ, Калюжка ОО, Вернигора СІ. Клінічний випадок неонатального гострого лімфобластного лейкозу. Здоров'я ребенка. 2019;14(5):317-22. doi: 10.22141/2224-0551.14.5.2019.177408
14. Brown P, Pieters R, Biondi A. How I treat infant leukemia. *Blood.* 2019;133(3):205-14. doi: 10.1182/blood-2018-04-785980
15. Pieters R, De Lorenzo P, Ancliffe P, Aversa LA, Brethon B, Biondi A, et al. Outcome of infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukemia treated with the Interfant-06 protocol; Results from an international phase III randomized study. *J Clin Oncol.* 2019;37(25):2246-56. doi: 10.1200/JCO.19.00261
16. Bader P, Salzmann-Manrique E, Balduzzi A, Dalle J-H, Woolfrey AE, Bar M, et al. More precisely defining risk peri-HCT in pediatric ALL: Pre- vs. post-MRD measures, serial positivity, and risk modeling. *Blood Adv.* 2019;3(21):3393-405. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000449
17. Bhojwani D, Sposto R, Shah NN, Rodrigues V, Yuan C, Stetler-Stevenson M, et al. Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2019;33(4):1061-2. doi: 10.1038/s41375-019-0426-8
18. Rafei H, Kantarjian HM, Jabbour EJ. Targeted therapy paves the way for the cure of acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2020;188(2):207-23. doi: 10.1111/bjh.16207
19. Schlegel S, Hamm H, Reichel A, Kneitz H, Ernestus K, Andres O, et al. Neonatal Acute Lymphoblastic Leukemia with t(9;11) Translocation Presenting as Blueberry Muffin Baby: Successful Treatment by ALL-BFM Induction Therapy, Allogeneic Stem Cell Transplantation from an Unrelated Donor, and PCR-MRD-Guided Post-Transplant Follow-Up. *Am J Case Rep* [Internet]. 2020[cited 2022 Jan 10];21:e927153. Available from: <https://www.amjcaserep.com/abstract/full/idArt/927153> doi: 10.12659/AJCR.927153
20. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC; 2017. Baumann I, Bennett JM, Neimeyer CM, Thiele J. Juvenile myelomonocytic leukaemia; p. 89-92.
21. Bolouri H, Farrar JE, Triche T Jr, Ries RE, Lim EL, Alonzo TA, et al. The molecular landscape of pediatric acute myeloid leukemia reveals recurrent structural alterations and age-specific mutational interactions. *Nat Med.* 2018;24(1):103-12. doi: 10.1038/nm.4439
22. Hara Y, Shiba N, Ohki K, Tabuchi K, Yamato G, Park M-J, et al. Prognostic impact of specific molecular profiles in pediatric acute megakaryoblastic leukemia in non-Down syndrome. *Genes Chromosomes Cancer.* 2017;56(5):394-404. doi: 10.1002/gcc.22444
23. Chisholm KM. Infant leukaemias, Congenital leukaemias, Neonatal leukaemias. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* 2020;24(7):278-83. doi: 10.4267/2042/70770

24. Meyer C, Burmeister T, Gröger D, Tsaur G, Fehina L, Renneville A, et al. The MLL recombinome of acute leukemias in 2017. *Leukemia*. 2018;32(2):273-84. doi: 10.1038/leu.2017.213
25. Cooper TM, Ries RE, Alonzo TA, Gerbing RB, Loken MR, Brodersen LE, et al. Revised risk stratification criteria for children with newly diagnosed acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jan 10];130(1):407. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/130/Supplement%201/407/72764/Revised-Risk-Stratification-Criteria-for-Children>
26. Guest EM, Aplenc R, Sung L, Raimondi SC, Hirsch BA, Alonzo TA, et al. Gemtuzumab ozogamicin in infants with AML: results from the Children's Oncology Group trials AAML03P1 and AAML0531. *Blood*. 2017;130(7):943-45. doi: 10.1182/blood-2017-01-762336
27. Cruickshank MN, Ford J, Cheung LC, Heng J, Singh S, Wells J, et al. Systematic chemical and molecular profiling of MLL-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia reveals efficacy of romidepsin. *Leukemia*. 2017;31(1):40-50. doi: 10.1038/leu.2016.165
28. Garrido Castro P, van Roon EHJ, Pinhanços SS, Trentin L, Schneider P, Kerstjens M, et al. The HDAC inhibitor panobinostat (LBH589) exerts in vivo anti-leukaemic activity against MLL-rearranged acute lymphoblastic leukaemia and involves the RNF20/RNF40/WAC-H2B ubiquitination axis. *Leukemia*. 2018;32(2):323-31. doi: 10.1038/leu.2017.216
29. Cooper TM, Sison EAR, Baker SD, Li L, Ahmed A, Trippett T, et al. A phase 1 study of the CXCR4 antagonist plerixafor in combination with high-dose cytarabine and etoposide in children with relapsed or refractory acute leukemias or myelodysplastic syndrome: a Pediatric Oncology Experimental Therapeutics Investigators' Consortium study (POE 10-03). *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2017[cited 2022 Jan 10];64(8):e26414. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.26414> doi: 10.1002/pbc.26414
30. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):439-48. doi: 10.1056/NEJMoa1709866
31. Mejstříková E, Hrusak O, Borowitz MJ, Whitlock JA, Brethon B, Trippett TM, et al. CD19-negative relapse of pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia following blinatumomab treatment. *Blood Cancer J*. 2017;7(12):659. doi: 10.1038/s41408-017-0023-x
32. Qasim W, Zhan H, Samarasinghe S, Adams S, Amroliya P, Stafford S, et al. Molecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN gene-edited CAR T cells. *Sci Transl Med* [Internet]. 2017[cited 2022 Jan 16];9(377):aam9292. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41408-017-0023-x> doi: 10.1126/scitranslmed.aam9292
33. Kerstjens M, Driessen EM, Willekes M, Pinhanços S, Schneider P, Pieters R, et al. MEK inhibition is a promising therapeutic strategy for MLL-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia patients carrying RAS mutations. *Oncotarget*. 2017;8(9):14835-46. doi: 10.18632/oncotarget.11730
34. Tomizawa D, Miyamura T, Imamura T, Watanabe T, Saito AM, Ogawa A, et al. A risk-stratified therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia: a report from the JPLSG MLL-10 trial. *Blood*. 2020;136(16):1813-23. doi: 10.1182/blood.2019004741

NEONATAL LEUKEMIA: ASPECTS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

S.N. Tsvirenko, N.S. Artomova, E.A. Kaliuzhka, N.I. Hasiuk, L.A. Zhuk

Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

Summary: Diseases emerging in the neonatal period can manifest themselves only with a limited number of variants of clinical manifestations and laboratory syndromes. Despite this, the etiology of pathological conditions that occur in the neonatal period is very diverse and requires significant reserves of the theoretical base from a neonatologist and a pediatrician who is involved in clinical support and observation of patients of the neonatal period, as well as clinical experience regarding differential diagnosis. Neonatal leukemias refer to malignant processes with a rapid progressive course, which, due to the intensive development of the pathological process, can acquire an incurable character and threaten newborn's life. Therefore, the issues of differential diagnosis of neonatal leukemias are relevant even despite the low incidence of this pathology among the cohort of neonatal patients.

The presented article discusses the main clinical and laboratory syndromes of neonatal leukemia, which can occur as clinical manifestations of other diseases of the neonatal period; specifies the features, as well as the individual characteristics of each of the syndromes in different pathological conditions. Determination of combinations of clinical and laboratory syndromes in generalized infections in the neonatal period, non-malignant hematological diseases and neoplastic processes makes it possible to use these diphenifications in the diagnostic algorithm of neonatal conditions with the definition of further therapeutic tactics for managing a pediatric patient.

Keywords: Neonatal Leukemia; Blueberry Muffin Syndrome; Differential Diagnosis; Neonatal Pathology.

Контактна інформація:

Цвіренко Світлана Миколаївна - кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського державного медичного університета (м. Полтава, Україна)
e-mail: elajsa@ukr.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2304-9136>
Scopus Author ID: 6602431937

Contact Information:

Tsvirenko Svitlana - PhD, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics No. 1 with Propaedeutics and Neonatology, Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)
e-mail: elajsa@ukr.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2304-9136>
Scopus Author ID: 6602431937

© С.М. Цвіренко, Н.С. Артьомова,
 О.О. Калюжка, Н.І. Гасюк, Л.А. Жук, 2022

© S.N. Tsvirenko, N.S. Artomova,
 E.A. Kalyuzhka, N.I. Gasyuk, L.A. Zhuk, 2022

Надійшло до редакції 14.12.2021 р.
 Підписано до друку 12.02.2022 р.