

Tranzientní abnormální myelopoéza a akutní leukemie u dětí s Downovým syndromem

Danica Zapletalová, Martin Baláž, Hana Bernatíková, Terézia Tureková

Klinika dětské onkologie, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Downův syndrom je jednou z nejznámějších a nejčastějších chromozomálních aberací. Přítomnost nadbytečného genetického materiálu chromozomu 21 způsobuje multiorganové postižení. Z onkologického hlediska je důležitá zejména predispozice těchto jedinců k hematologickým malignitám v dětském věku. Samotná trizomie chromozomu 21 způsobuje narušení hematopoézy a je prvním krokem při vývinu tranzientní abnormální myelopoézy, unikátnímu klonálnímu onemocnění, které se vyskytuje pouze v přítomnosti trizomie chromozomu 21. Jedná se o preleukemickou fázi s variabilní klinickou manifestací od zcela bezpříznakového průběhu po život ohrožující stav, se schopností spontánní regrese, ale i transformace do myeloidní leukemie. Prognóza těchto dětí je při redukováných chemoterapeutických režimech respektujících jejich zvýšenou senzitivitu k toxicitě léčby velmi dobrá. Akutní lymfoblastická leukemie asociovaná s Downovým syndromem je naopak heterogenní skupinou onemocnění s ne zcela objasněnou etiopatogenezí a horší prognózou ve srovnání s pediatrickými pacienty se stejnou diagnózou, ale bez přítomnosti Downova syndromu.

Klíčová slova: Downův syndrom, tranzientní abnormální myelopoéza, myeloidní leukemie, akutní lymfoblastická leukemie, GATA1 mutace.

Transient abnormal myelopoiesis and acute leukemia in children with Down syndrome

Down syndrome is one of the best known and most common chromosomal aberrations. The presence of excess genetic material of chromosome 21 causes multiorgan impairment. From an oncological point of view, the predisposition of these individuals to hematological malignancies in childhood is especially important. Trisomy of chromosome 21 itself leads to perturbed hematopoiesis and it is the first step in the development of transient abnormal myelopoiesis, a unique clonal disease that occurs only in the presence of trisomy of chromosome 21. It is a preleukemic phase with variable clinical manifestations from a completely asymptomatic course to a life-threatening condition, with ability of spontaneous regression but also transformation into myeloid leukemia. The prognosis of these children is very good with reduced chemotherapy regimens respecting their increased sensitivity to the toxicity of the treatment. Acute lymphoblastic leukemia associated with Down syndrome, on the other hand, is a heterogeneous disease with not really elucidated etiopathogenesis and a worse prognosis compared to pediatric patients with the same diagnosis but without the presence of Down syndrome.

Key words: Down syndrome, transient abnormal myelopoiesis, myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, GATA1 mutation.

Úvod

Downův syndrom (DS) je nejčastěji způsoben trizomií 21. chromozomu a patří mezi nejznámější chromozomální aberace v dětském věku. Incidence je kolem 1 : 800 novorozenců, přičemž chlapci a dívky jsou postiženi stejně. Novorozenci s Downovým syndromem mají

především zvýšené riziko rozvoje tranzientní abnormální myelopoézy (TAM) a později akutní leukemie (1).

Tranzientní abnormální myelopoéza je klonální onemocnění, vyskytující se přibližně u 20–30 % novorozenců s Downovým syndromem. Charakteristickým rysem je přítomnost

nezralých megakaryoblastů a dysplastických změn v periferní krvi a kostní dřeni, které jsou způsobeny přítomností trizomie chromozomu 21 a mutací hematopoetického transkripčního faktoru GATA1 (2).

Děti s DS mají 10 až 20× vyšší riziko rozvoje akutní lymfoblastické leukemie, zatímco riziko

vzniku myeloidní leukemie je až 150× vyšší než ve zdravé populaci (3).

Vlastní kazuistika

Dívka z prvních nekomplikovaných gravidit, porozena v termínu po disrupci plodových obalů, spontánně záhlavím, s porodní hmotností 3 000 g a délkou 50 cm, Apgar skóre 9/9/9. Klinicky byly hned po porodu patrné fenotypické známky Downova syndromu. Pro lehce sníženou saturaci kyslíku bylo provedeno kardiologické vyšetření s nálezem kompletního defektu atrio-ventrikulárního septa. Genetické vyšetření nachází karyotyp 47,XX+21 v 90 mitózách a 46,XX v 10 mitózách, nález potvrzuje mozaikovou formu morbus Down – vrozená chromozomální aberace, která vzniká náhodně v časném stadiu mitotického dělení blastogeneze.

Klinicky byla přítomna typická facies s prvky stigmatizace, lehký subikterus, bez organomegalie.

V krevním obraze byla nalezena leukocytóza $69 \times 10^9/l$, dále anémie s hemoglobinem 32 g/l a trombocytopenie $61 \times 10^9/l$. V biochemii byl zachycen zvýšený celkový bilirubin 209,8 $\mu\text{mol/l}$ při hladině přímého bilirubinu 10,2 $\mu\text{mol/l}$, nález tedy spíše v rámci neonatálního ikteru. Zánětlivé parametry byly nízké. Dle mikroskopického vyšetření krevního obrazu bylo v periferní krvi patrné vysoké procento blastů, morfologicky dvou populací. Až na výjimky byly blasty náležící k oběma populacím bez průkazu peroxidázy (POX) v cytochemickém barvení. Tento nález je kompatibilní s podezřením na TAM u Downova syndromu, kde je původ blastů megakaryocytární. Flowcytometrické vyšetření periferní krve detekovalo populaci blastů s dominující expresí CD34+38+, část jsou myeloblasty CD13-33+34+cMPO+, část zřejmě megakaryoblasty CD 32+34+36+41+cMPO-. Celkově blasty tvořily 42 % všech leukocytů.

V aspirátu kostní dřeně nalezeno pod 20 % blastů, hodnocení reakce POX bylo v buněčně hyperplastické dřeni obtížně hodnotitelné, hematologem bylo vysloveno podezření na megakaryocytární původ většiny blastů. To potvrdilo i flowcytometrické vyšetření kostní dřeně. Stav byl tedy uzavřen jako tranzientní abnormální myelopoéza při Downově syndromu.

U dívky byla nasazena dvoukombinace antibiotik gentamicin a ampicilin a pro pokles plicní cévní rezistence a narůstání plicního průtoku zahájena terapie digoxinem a furosemidem. V průběhu následujících dní dochází spontánně k postupnému zlepšování parametrů krevního obrazu, klesá leukocytóza i počet blastů v periférii, přetrvává trombocytopenie. Pacientka byla v dobrém klinickém stavu předána do dalšího sledování do onkologické ambulance.

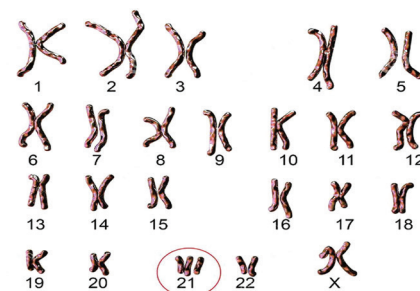
V dalším průběhu narůstá plicní hypertenze, proto bylo ve věku třech měsíců přistoupeno k operační korekci srdeční vady. Operace proběhla bez komplikací, v pooperačním průběhu se stav rychle zlepšoval, tři měsíce poté bylo možné kompletně vysadit kardiologickou medikaci.

Ve věku čtyřech měsíců již nebyly blasty v periferním krevním obraze zachyceny, přetrvávala trombocytopenie $50\text{--}90 \times 10^9/l$. Klinicky byla dívka v dobrém stavu, z krvácivých projevů měla pouze petechie v obličejí při křiku, prospívala, pokračovala v pravidelných kontrolách na onkologické ambulanci.

Při kontrole v deseti měsících byl zjištěn opět nárůst blastů v periferní krvi, přetrvávala trombocytopenie. V aspirátu kostní dřeně bylo morfologicky přítomno 17 % blastů myeloidního původu. Dle počtu blastů zatím nesplňuje kritéria akutní myeloidní leukemie (AML), ale vzhledem k základní diagnóze a k dynamice blastů není absolutní počet pro diagnózu rozhodující. Flowcytometr potvrdil atypické buňky charakteru AML typu M7, typického imunofenotypu při morbus Down s aberantní expresí CD7 a CD56. Cytogeneticky byl přítomen karyotyp 47,XX+21 dle molekulárního vyšetření nalezen fuzní gen FLT3/ITD. Dívka byla v dobrém klinickém stavu, bez krvácivých projevů, bez organomegalie. V kontrolním aspirátu kostní dřeně po měsíci bylo již zachyceno 29,6 % blastů, navíc četné jaderné stíny a holá jádra.

Byla zahájena léčba dle aktuálně platného protokolu pro léčbu myeloidní leukemie u morbus Down (ML-DS 2006). Po indukci dívka dosáhla molekulární remise onemocnění. Léčba probíhala s četnými infekčními komplikacemi. Dívka zůstává nadále ve sledování onkologické ambulance, remise onemocnění trvá již 15 let.

Obr. 1. Karyotyp Downova syndromu u dívky (Available from: <https://www.dreamstime.com/stock-illustration-down-syndrome-karyotype-female>)



Diskuze

Downův syndrom patří mezi nejznámější genetické syndromy způsobené chromozomální aberací. Přibližně v 95 % případů je DS způsoben prostou trizomií 21. chromozomu s karyotypem 47,XX+21 nebo 47,XY+21 způsobenou nondisjunkcí nejčastěji na straně matky. Jelikož takto postižení jedinci netvoří normální gamety, není tato forma Downova syndromu dědičná (1) (Obr. 1).

Méně často bývá DS způsoben translokační trizomií, tzv. robertsonovskou translokací. Při té dochází k translokaci chromozomu 21 a dalšího chromozomu, nejčastěji 13, 14 a 15. Fenotypicky tyto jedinci mohou vykazovat všechny typické znaky DS, ale mohou být i zcela zdraví nebo mohou být zdravými přenašeči. Tato forma je tedy dědičná. V případě fúze tzv. akrocentrického chromozomu 21 a dalšího chromozomu 21 jsou všechny gamety patologické. Pokud má jedinec s touto translokací 45 chromozomů (tzv. balancovaná translokace), nemá žádné známky DS, protože místo 2 chromozomů 21 má jen jeden, který ale obsahuje dvojitou genovou dávku. Všichni potomci ovšem budou postiženi DS (1).

Přibližně 1–3 % případů DS tvoří forma mozaiky, kde trizomii chromozomu 21 obsahuje pouze část buněk. Stupeň postižení u takového pacienta je závislý od procenta buněk s trizomickým karyotypem (4).

Pro klinický obraz je typické postižení četných orgánových systémů, zejména pak muskuloskeletálního, kardiologického a neurologického. U pacientů s DS bylo popsáno přes 120 typických klinických znaků. V rámci dysmorfie tváře je typický kulatý obličej, nazální oploštění, přítomnost epikantických řas, mongoloidní postavení očních štěrbin,

hypertelorismus a makroglosie. Vzhledem k přítomnosti růstové retardace bývá postava nízká, často se vyskytuje obezita. Již u novorozenců bývá patrná hypotonie. Na rukou nacházíme krátké prsty, typická je příčná rýha na dlani (Obr. 2).

Součástí DS je mentální retardace různého stupně, nejčastěji je lehká až střední. Přibližně u poloviny dětí s DS jsou zjištěny vrozené vady srdce, nejčastěji se jedná o kompletní defekt AV septa. Dále mohou být přítomny abnormality gastrointestinálního traktu, endokrinopatie, zejména hypotyreóza, poruchy zraku a sluchu a také komplexní poruchy imunity (1, 4).

Z onkologického hlediska mají pacienti s DS v dětském věku nízké riziko vzniku solidních nádorů jako například neuroblastomu nebo meduloblastomu, naopak vyšší je riziko vzniku testikulárních nádorů nejspíše vzhledem k často přítomnému kryptorchizmu. Pacienti s DS jsou v dětském věku především ohroženi vznikem hematologických malignit – od TAM u novorozenců až po akutní lymfoblastickou a myeloidní leukemii u starších dětí (1).

Tranzientní abnormální myelopoéza vzniká pouze v buňkách s přítomnou trizomií chromozomu 21 a to buď konstituční, nebo získanou. Novorozenci s DS mají tak unikátní predilekci k tomuto onemocnění. Samotná trizomie chromozomu 21 způsobuje abnormální hematopoézu. Ve druhém trimestru těhotenství lze pozorovat ve fetálních játrech plodů s DS výrazné zmnožení jak hematopoetických kmenových buněk, tak progenitorů pro megakaryocyty a erytrocyty, jež mají zvýšenou proliferační aktivitu. Současně dochází k narušení diferenciace v megakaryocytární linii. Tyto nálezy naznačují, že prvním krokem při vývinu TAM je samotná přítomnost trizomie 21 (5).

Transkripční faktor GATA1 je klíčový regulátor vývoje krevních buněk, a to zejména megakaryopoézy a erytropoézy. Nejčastější mutace v exonu 2 vede k expresi kratší izoformy proteinu GATA1 bez transaktivní domény v N-terminální oblasti. Role proteinu GATA1 v patogenezi TAM zatím nebyla zcela objasněna. Výzkumy na zvířecích modelech popisují výraznou expanzi progenitorů pro megakaryocyty v přítomnosti tohoto proteinu

a také narušení diferenciace v megakaryocytární linii. V blastech přítomných při TAM ale i při myeloidních neoplaziích asociovaných s DS je pak kromě trizomie 21 přítomná i somatická mutace GATA1 (6) (Obr. 3).

V důsledku těchto změn následně dochází ke klonální proliferaci zejména megakaryoblastů ve fetálních játrech, odkud blasty mohou infiltrovat okolní jaterní tkáň, expandovat do periferní krve a infiltrovat další orgány, jako jsou plíce, srdce, kůže, ale i kostní dřeň. To se nejčastěji projeví hepatomegalií, hepatopatií s elevací jaterních transamináz a konjugovanou hyperbilirubinemií, koagulopatií, pleurálními a/nebo perikardiálními výpotky, změnami v krevním obraze – leukocytózou, trombocytopenií a méně často anémií (7).

Klinická manifestace TAM je velmi variabilní. Může se prezentovat prenatálně jako hydrops fetalis. Může se prezentovat pouze přítomností do 10% cirkulujících megakaryoblastů s prokázanou mutací GATA1 u novorozence bez jakýchkoliv klinických známek TAM (tzv. tichá forma). Nebo se může také prezentovat přítomností těžké hyperleukocytózy, jaterní fibrózy a multiorgánového selhání (2).

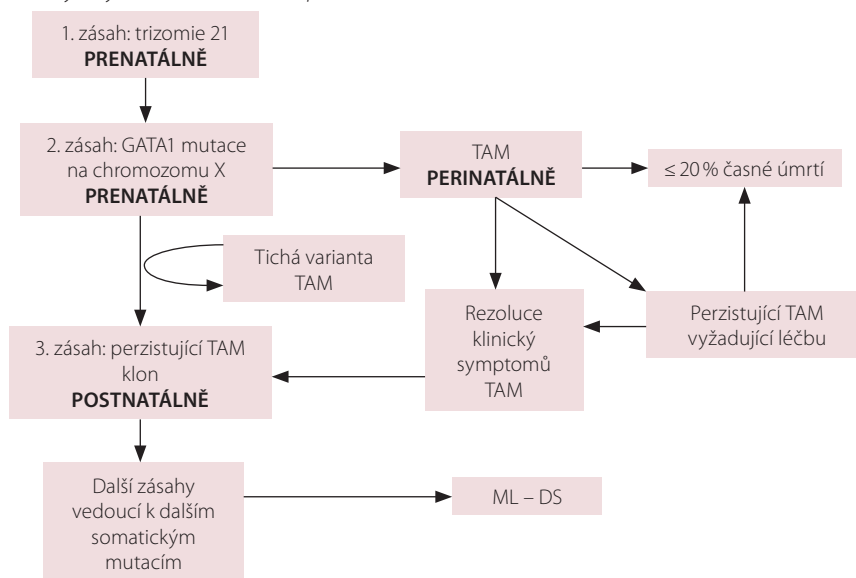
Ačkoliv u velké části pacientů s TAM dochází ke spontánnímu vymizení blastů většinou do 3 měsíců věku, přibližně u 20% novorozenců dochází k časnému úmrtí v důsledku komplikací TAM. Dominantní příčinou úmrtí je progresse hepatopatie s cholestázou, která

Obr. 2. Příčná rýha ve dlani u Downova syndromu (Zdroj: archiv KDO FN, Brno)



vede k fulminantní jaterní fibróze, rozvoji diseminované intravaskulární koagulopatie a následně k multiorgánovému selhání. Z dalších příčin je to poté kardiopulmonální selhání na podkladě maligních pleurálních a perikardiálních výpotků často v kombinaci s vrozenou srdeční vadou, renální selhání, infekce nebo vrozené vady nesouvisející přímo s TAM. Za rizikové faktory časné mortality jsou považovány prematurita (37. gt. a méně), leukocytóza nad $100 \times 10^9/l$, hepatopatie s konjugovanou hyperbilirubinemií $> 83 \text{ } \mu\text{mol/l}$ a/nebo s vysokou hladinou jaterních transamináz, výrazná hepatomegalie, diseminovaná intravaskulární koagulopatie, přítomnost masivních výpotků a perzistující přítomnost blastů i po 3 měsících (2, 8).

Obr. 3. Patogeneze tranzientní abnormální myelopoézy (TAM) a myeloidní leukemie asociované s Downovým syndromem (ML-DS) (Upraveno dle 6)



Diagnostické kritéria TAM nejsou jednoznačná, patří mezi ně pozitivita GATA1 mutace a buď přítomnost klinických známek onemocnění (organomegalie, hepatopatie, kožní postižení, pleurální a perikardiální výpotky) a/nebo blastů v periferní krvi. V současnosti neexistuje mezinárodní shoda, jaké procento blastů je pro TAM definující. Nejčastěji se uvádí hranice 10 %. U novorozenců s DS a podezřením na TAM je vzhledem k tendenci k spontánnímu poklesu blastů důležité provést mikroskopické vyšetření krevního nátěru co nejdříve, ideálně do 3 dnů po porodu. Morfologicky jsou blasty nejčastěji megakaryocytárního původu nebo se jedná o myeloblasty s minimální diferenciací. Flowcytometrické vyšetření periferní krve může pomoci odlišit klonální populaci od nezralých blastů vyskytujících se ve zvýšené míře například u septických stavů. Molekulární genetické vyšetření je důležité pro stanovení GATA1 mutace a může být přínosem i u dětí s nízkým počtem blastů, jelikož poukazuje na riziko rozvoje myeloidní leukemie do budoucna.

Z dalších laboratorních vyšetření je vhodné doplnit hladinu bilirubinu včetně konjugovaného, hladiny jaterních transamináz, renální funkce, koagulace. Vzhledem k riziku výpotků doplňujeme rentgenologické vyšetření hrudníku, ultrazvuk břicha a echokardiografii. Vyšetření kostní dřeně není u zřejmých případů TAM nutné, může ale pomoci k odlišení již rozvíjející se myeloidní leukemie (2).

Léčba u většiny novorozenců s TAM není nutná. U pacientů s vysokým rizikem časné mortality podle výše uvedených kritérií se používá cytarabin v nízkých dávkách 1 až 1,5 mg/kg/den většinou po dobu 5 až 7 dnů. V případě akutního ohrožení hyperleukocytózou lze využít výměnnou transfuzi, neměla by to ale být léčba definitivní a po stabilizaci stavu by měl být podán následně cytarabin (2).

Přibližně u 20 % dětí s TAM dochází k transformaci do myeloidní leukemie asociované s DS (ML-DS). Peak incidence je kolem 2 let života, přičemž výskyt ML po 4. roku života je vzácný.

Vzhledem k tomuto riziku je pravidelné sledování dětí s TAM i po navození remise onemocnění nutností. Frekvence kontrol krevního obrazu klesá s věkem, iniciálně jsou nutné časté kontroly spolu s monitorací jaterních funkcí s ohledem na klinický stav dítěte, po navození remise onemocnění se interval pohybuje kolem 3 měsíců, po 2 letech života jej lze rozvolnit na 6 měsíců. Sledování lze ukončit po 4. roku života (2).

K transformaci TAM do ML-DS je nutné získání další somatické mutace nejčastěji ve skupině kohezinových genů, v signální dráze JAK/STAT a epigenetických regulátorů, ale vyskytují se i pro AML častější mutace jako FLT3 a TP53 (3, 9). ML-DS má často indolentní průběh obrazem podobný myelodysplastickému syndromu, s progredující pancytopenií a nízkým počtem cirkulujících blastů. Nezřídka bývá prvním a také jediným příznakem incipientní ML-DS prohlubující se trombocytopenie (2). Morfologicky se řadí mezi akutní megakaryoblastové leukemie, M7 dle FAB klasifikace. Obdobně jako u TAM jsou blasty ML-DS velmi dobře citlivé na léčbu cytarabinem. Na druhou stranu vzhledem k přítomné trizomii 21 jsou pacienti s DS více senzitivní k chemoterapii jako takové, mají zvýšenou toxicitu léčby a vyšší míru pozdních následků. V léčbě ML-DS se využívají redukované chemoterapeutické režimy založené zejména na cytarabinu a redukovaných dávkách antracyklinů (10). Prognóza pacientů s ML-DS diagnostikovaných do 4 let věku je velmi dobrá, pohybující se kolem 90 % v 5letém přežití, což je výrazně lepší než u dětí s AML M7 bez DS. Jinou kohortu představují pacienti s DS, kteří vyvinou AML po 4. roku života. V blastech se téměř nevyskytuje GATA1 mutace, naopak jsou přítomny cytogenetické aberace typické pro sporadickou formu AML vyžadující více intenzivní léčby. Také mají výrazně horší prognózu, 5leté přežití se pohybuje kolem 33 % (11).

Incidence akutní lymfoblastické leukemie u dětí s DS (DS-ALL) je 1 : 300. Jedná se o heterogenní skupinu leukemií převážně z pre-

kurzorových B buněk postihující nejčastěji děti kolem 5 let věku. Až 40 % dětí s DS-ALL má normální karyotyp kromě konstituční trizomie chromozomu 21. Frekvence cytogenetických abnormalit typických pro dětské ALL je u těchto pacientů nižší, a to jak těch příznivých (např. translokace ETV6:RUNX1 nebo hyperdiploidie), tak i těch nepříznivých (např. translokace BCR:ABL nebo přestavby MLL genu) (1). Na druhou stranu přibližně u 20 % případů DS-ALL se vyskytuje mutace v JAK2 a u 60 % aberantní exprese CRLF2, která se často pojí s mutací v IKZF1 genu (12, 13). Přibližně u třetiny pacientů je přítomná mutace genů rodiny RAS. Všechny tyto změny mohou negativně ovlivňovat prognózu dětí s DS-ALL, která je horší ve srovnání s dětmi bez DS (14). Podílí se na tom také zvýšená závažná toxicita léčby, a tím i zvýšená mortalita a vyšší míra relapsů onemocnění (13).

Závěr

Downův syndrom patří mezi nejznámější a nejčastější chromozomální aberace s multiorgánovým postižením způsobeným přítomností nadbytečného genetického materiálu chromozomu 21. Z onkologického hlediska mají děti s DS nižší riziko solidních nádorů vyjma testikulárních, na druhou stranu mají výrazně vyšší riziko hematologických malignit od tranzientní abnormální myelopoézy v novorozeneckém věku po myeloidní leukemii a akutní lymfoblastickou leukemii. K této predispozici přispívá samotná trizomie chromozomu 21, která vede k narušení hematopoézy. K rozvoji hematologické malignity jsou ale nutné další získané somatické mutace. Rutinní onkologická dispenzarizace dětí s DS není nutná, výjimku tvoří pacienti s anamnézou TAM a/nebo prokázanou GATA1 mutací, kteří mají vysoké riziko transformace do ML-DS. Při léčbě maligního onemocnění u dětí s DS je nutno pamatovat na zvýšenou míru toxicity a intenzitu tak adekvátně redukovat.

LITERATURA

1. Bajčiová V. Dědičné nádorové syndromy v dětské onkologii. Praha: Current Media; 2020.
2. Tunstall O, Bhatnagar N, James B, et al. Guidelines for the investigation and management of Transient Leukaemia of Down Syndrome. Br J Haematol. 2018;182:200-211. <https://doi.org/10.1111/bjh.15390>.
3. Grimm J, Heckl D, Klusmann JH. Molecular Mechanisms of

the Genetic Predisposition to Acute Megakaryoblastic Leukemia in Infants With Down Syndrome. Front Oncol. 2021 Mar 11;11:636633. doi: 10.3389/fonc.2021.636633. PMID: 33777792; PMCID: PMC7992977.

4. Plaiasu V. Down Syndrome – Genetics and Cardiogenetics. Maedica (Bucur). 2017 Sep;12(3):208-213. PMID: 29218069; PMCID: PMC5706761.

5. Watanabe, K. Recent advances in the understanding of transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome. Pediatrics International. 2019;61:222-229. <https://doi.org/10.1111/ped.13776>.

Další literatura u autorky a na www.onkologiecs.cz