

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.

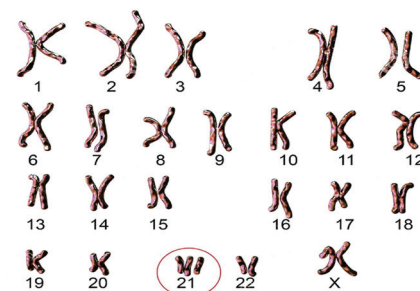
V dalším průběhu narůstá plicní hypertenze, proto bylo ve věku třech měsíců přistoupeno k operační korekci srdeční vady. Operace proběhla bez komplikací, v pooperačním průběhu se stav rychle zlepšoval, tři měsíce poté bylo možné kompletně vysadit kardiologickou medikaci.

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,