

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 časně 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)

