

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