



# Down Sendromlu Çocuklarda Hematolojik Maligniteler: Geçici Lösemi ve Akut Megakaryoblastik Lösemi

## Hematologic Malignancies in Children with Down Syndrome: Transient Myeloproliferative Disease and Acute Megakaryoblastic Leukemia

Tahir Atik<sup>1</sup>, Zuhal Önder Siviş<sup>1</sup>, Nihal Karadaş<sup>1</sup>, Afrooz Rashnoejad<sup>2\*</sup>, Başak Yıldız Atikan<sup>1</sup>, Deniz Yılmaz Karapınar<sup>1</sup>, Fadıl Vardar<sup>1</sup>, Özgür Çoğulu<sup>1</sup>, Ferda Özkınay<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Bioteknoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

\*Islamic Azad Üniversitesi, Genç Araştırmacılar ve Seçkinler Kulübü Kuzey Tahran Bölümü, Tahran, İran

### ÖZET

Down sendromu, 21. kromozomun tümü veya bir kısmının trizomisinden kaynaklanan ve zihinsel özürüllülüğe sebep olan önemli bir genetik hastalıdır. Down sendromlu çocuklarda hematopoetik sistemi ilgilendiren patolojiler sık görülmektedir. Down sendromlu yenidoğanların %3-10'unda geçici myeloproliferatif hastalık gelişirken, bu sendromda, normal popülasyona göre, akut megakaryoblastik lösemi riski 500 kat, akut lenfoblastik lösemi riski 20 kat artmıştır. Burada yenidoğan döneminde geçici myeloproliferatif hastalık saptanan Down sendromlu iki olgu sunulmaktadır. Bu olgulardan birinde izlemde akut megakaryoblastik lösemi gelişmiştir. *The Journal of Pediatric Research* 2015;2(1):46-8

**Anahtar Kelimeler:** Down sendromu, myeloproliferatif hastalığı, akut megakaryoblastik lösemi, akut lenfoblastik lösemi

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

### ABSTRACT

Down Syndrome (DS) is an important genetic disease resulting from partial or total trisomy of chromosome 21 and characterized by dysmorphic facial features, intellectual disabilities and multiple congenital anomalies. Children with DS are at increased risk of developing leukemia. Specifically, 3-10% of newborns with DS are diagnosed with transient myeloproliferative disease, and children with DS are 500 times more likely to develop acute megakaryoblastic leukemia (AMKL), and 20 times more likely to develop acute lymphoblastic leukemia (ALL) than children without DS. In this study, we report two children with DS presented with transient myeloproliferative disease. *The Journal of Pediatric Research* 2015;2(1):46-8

**Key words:** Down syndrome, myeloproliferative disease, acute megakaryoblastic leukemia, acute lymphoblastic leukemia

**Conflicts of Interest:** The authors reported no conflict of interest related to this article.

### Giriş

Down sendromu (DS), 21. kromozomun tümü veya bir kısmının trizomisinden kaynaklanan ve hafiften ağıra kadar değişebilen mental yetersizliğe yol açan bir kromozom

anomalisidir. DS 1/700 canlı doğum insidansı ile en sık görülen insan anöploidisidir (1). DS'li olgularda hayat boyu lösemi gelişme riski 10-20 kat daha yüksektir (2,3). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2008'de yayınlanan hematopoetik ve lenfoid doku tümörleri sınıflandırmasında, DS ile ilişkili

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Tahir Atik, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Tel.: +90 232 390 14 42 E-posta: tahiratik@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 08.05.2014 Kabul tarihi/ Accepted: 11.12.2014

myeloproliferatif hastalıklar ayrı bir antite olarak yer almaktadır (4). Sadece DS'li yenidoğan ve infantlarda karşılaşılan özel bir lösemi tipi geçici myeloproliferatif hastalık (GMH), geçici anormal myelopoez (GAM) veya geçici lösemi (GL) olarak adlandırılmıştır. Ayrıca DS'li çocuklarda, ilk 4 yaş içinde, akut megakaryoblastik lösemi (AMKL) ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) riski de artmıştır (3).

Burada, farklı hematolojik manifestasyonlar ile izlenen 2 DS'li olgu aracılığıyla, GL ve AMKL'nin DS ile ilişkisinin tartışılması amaçlanmaktadır.

## Olgu Sunumları

### Olgu 1

Solukluk ve beslenmede zorluk yakınmaları ile getirilen 40 günlük kız olgu, 1 günlükken karakteristik dismorfik yüz bulguları nedeniyle DS tanısı almıştı. Aralarında akrabalık olmayan HIV (+) anne ve babadan, ikiz gebelik sonrası 33. haftada doğan olgu 20 gün süreyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde prematürite sorunları nedeniyle izlenmişti. İkiz eşinde DS bulguları saptanmayan hasta ve ikiz eşi serolojik testleri ile HIV pozitifliği saptanarak takibe alınarak taburcu edilmişti. Başvuru sırasında ağırlığı 2300 gr (<3 P), boyu 45 cm (<3 P) saptandı. Kardiyak nabızı 150/dk, solunum sayısı 36/dk saptandı. Oksijen ihtiyacı yoktu. Fasiyal dismorfik bulguları DS ile uyumlu olan olguda, organomegali yoktu. Kardiyak muayenesinde saptanan 2/6 pansistolik üfürümü dışında sistem bakıları olağan olarak değerlendirildi. Karyotip analizi sonucu 47, XX, +21 saptanan olgunun hemogramında BKH 3340/mm<sup>3</sup>, Hb 4g/dl ve trombosit sayısı 48000/mm<sup>3</sup> olarak bulundu. Periferik yaymasında %20 blast görülürken, yapılan kemik iliği aspirasyonu GL ile uyumlu olacak şekilde (sellülaritesi olağan, heterojen, %53 myeloid, %30 eritroid, %9 lenfoid, %9 blastik hücre) saptandı. İmmunfenotiplendirmede CD13 %64,42, CD33 %90, CD 34 %57, MPO: %32,30 olarak saptandı. Derin anemisi için eritrosit süspanasyonu verilen olgu tedavisiz izleme alındı. İkiz eşinde DS bulguları saptanmayan hasta ve ikiz eşi başvuru öncesinde HIV enfeksiyonunun vertikal geçiş riski açısından değerlendirilmiş ve antikor pozitifliği saptanmıştı. Tedavi altında ve viral yükü negatif bulunan anneden doğan olgulara HIV enfeksiyonu açısından 6 hafta süreyle Zidovudin profilaksisi verildi. İzlemede anti-HIV negatif bulundu, viremi gelişmedi. İzleminin 3. ayında periferik kan bulguları tamamen normale döndü. Hastanın 1 yıldır süren izleminde remisyon hali devam etmekte.

### Olgu 2

DS nedeniyle takip edilen 2 yaşındaki erkek olgu, 1 haftadır devam eden ateş, kusma ve iştahsızlık yakınmaları ile getirildi. Otuz sekiz yaşında anneden, 35. gebelik haftasında 2020 gr. doğan olgunun, antenatal dönemde yapılan amniyosentez sonucunda karyotipinin 47, XY, +21 olarak saptandığı öğrenildi. Yenidoğan döneminde beslenme zorluğu sebebiyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlendiği, hemogramında trombositopenisinin gözlenmesi üzerine yapılan Kİ aspirasyonunun GL ile uyumlu bulunduğu öğrenildi. Olgu GL tanısı ile tedavisiz takibe alınmış ve 3 ay içinde spontan remisyon görülmüştü.

Başvuruda yapılan muayenesinde ağırlığı 10 kg (25 P) ve boyu 77 cm (25 P), vital bulguları olağandı. DS ile uyumlu fasiyal dismorfik bulgularının yanısıra hafif solukluk ve ılımlı bir hepatosplenomegalisi saptanırken, lenfadenopatiye rastlanmadı. Hemogramında BKH 5010/mm<sup>3</sup>, Hb 10,3 g/dl ve trombosit sayısı 19000/mm<sup>3</sup> bulundu. Kİ aspirasyonunda hiposelüler kemik iliğinde %34 megakaryoblastik blast, %26 myeloid, %29 lenfoid, %12 eritroid hücre saptandı. Kemik iliği biyopsi sonucu da Akut Megakaryoblastik Lösemi ile uyumlu geldi. İmmunfenotiplendirme sonucunda; CD13 %58, CD19 %57, CD33 %88, CD 34 %81, HLA DR %35, MPO %12 saptandı. Sitogenetik markerlardan t(15,17), t(8,21) ve inv(16) negatif geldi. Tanı anındaki BOS negatifti. AML BFM 2004 DS protokolüne göre tedavisi başlandı. 15. ve 28. günlerde yapılan kemik iliği aspirasyonları remisyonunda idi. DS'li hastalara uygulanan protokole göre hastaya idarubisin (5 mg/m<sup>2</sup>) ve mitoksantron (7 mg/m<sup>2</sup>) dozları azaltılmış olarak 4 kür kemoterapi (AIE, AI, haM ve HAE) sorunsuz verildikten sonra idame tedavisi (ARA-C 40 mg/m<sup>2</sup> subkutan ve 6-tioguanin 40 mg/m<sup>2</sup> oral) başlandı. Remisyonunda olan hasta halen idame tedavisi almaktadır.

## Tartışma

DS'li bir olguda lösemi gelişimi ilk kez 1930'da bildirilmiş, sonrasında bu konuyla ilgili yapılmış çalışmalar ile lösemi gelişimi açısından DS'li olguların 10-20 kat daha fazla risk altında olduğu belirlenmiştir. DS'li olgularda lösemi için kümülatif risk 5 yaşına kadar %2, 30 yaşına kadar %2,7 olarak hesaplanmaktadır (2,5).

DS'li infantların yaklaşık %10'unda megakaryoblastik lösemimin bir formu olarak düşünülen ve genellikle ilk birkaç ay içinde spontan olarak düzelen GL ortaya çıkmaktadır. Bu durum, periferik kanda çok sayıda megakaryoblast ile beraber değişen derecelerde trombositopeni ile karakterizedir. Nadir olgularda progresif hepatik fibroz veya hidrops fetalis bildirilmiştir (5). Ortalama GL gelişme yaşı 7 gündür (1-65 gün). Yüksek BKH, kanama diyatezi, karaciğer disfonksiyonu, hidrops bulguları, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı gibi risk faktörleri bulunan olgularda ağır ve hayatı tehdit eden komplikasyonlarla karşılaşabilmektedir. Remisyon gözlenmeyen veya ağır ve hayatı tehdit edebilecek komplikasyonların gözlendiği olgular bile 7 gün süreyle düşük doz sitarabin tedavisine çok iyi yanıt vermektedir (6). Her ne kadar olguların büyük çoğunluğunda spontan remisyon görülse de, hastaların %25'inde 4 yaşına kadar AMKL gelişmektedir (7,8). Burada sunulan iki olgu da infantil dönemde GL tanısı alan olgulardır. Hastaların ikisinde de tedavisiz spontan remisyon gözlenirken, birinde 2 yaşında AMKL gelişmiştir. Diğer olgunun remisyon hali devam etmektedir.

DS'li infantlarda gözlenen bu özel lösemi tipinde tam ve spontan düzelmeye sebebi hala bilinmemektedir (5,9). DS'li 5 yaş altı çocuklarda AML riski yaklaşık 150 kat artmıştır. Dört yaşından küçük AML'li DS olgularının %70'inde lösemimin tipi AMKL iken, DS olmayan AML tanılı hastalarda bu oran %3-6'dır (4,5). Massey ve ark., GL tanısı alan 48 DS'li olguyla yaptıkları prospektif çalışmada, AMKL gelişme riskinin trizomi 21'in dışında eşlik eden başka karyotipik anormalliklerin varlığı

ile korele olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca aynı araştırmacılar 21. kromozomda ifade edilen lökomojenik potansiyele sahip bazı aday genler *-FPDMM*, *AML1*, *INFAR* ve *CRF2-4*-belirlemişlerdir. Bununla beraber, lösemi riskindeki artışın basit bir şekilde artmış gen dozajı ile açıklanıp açıklanamayacağı hala net değildir (3).

Hematolojik malignite riskindeki artış ve gelişen kanser tipleri açısından tüm bu farklılıkların yanı sıra, AMKL gelişen DS'li olguların tedaviye yanıtı da DS olmayan AMKL olgularından daha iyidir. Olaysız sağ kalım DS'li AMKL olgularında %80-100 arasında bildirilirken, DS olmayan AMKL hastalarında bu oran %30'un altındadır (10). DS'li AMKL olguların neredeyse tamamında, megakaryosit, eritroid, eozinofil ve mast hücre farklılaşmasında önemli rolü olan *GATA1* geninde kazanılmış bir somatik mutasyon saptanabilmektedir. Tedaviye yanıtındaki bu sıradışı farklılıkta bu durumun rolü olduğu düşünülmektedir (11).

### Kaynaklar

- Malinge S, Izraeli S, Crispino JD. Insights into the manifestations, outcomes, and mechanisms of leukemogenesis in Down syndrome. *Blood* 2009; 113: 2619-28.
- Rabin KR, Whitlock JA. Malignancy in children with trisomy 21. *Oncologist* 2009; 14: 164-73.
- Massey GV, Zipursky A, Chang MN, Doyle JJ, Nasim S, Taub JW, Ravindranath Y, Dahl G, Weinstein HJ; Children's Oncology Group (COG). A prospective study of the natural history of transient leukemia (TL) in neonates with Down syndrome (DS): Children's Oncology Group (COG) study POG-9481. *Blood* 2006; 107: 4606-13.
- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114: 937-51.
- Manivannan P, Prasaad PR, Kar R, Basu D. Down syndrome with different hematological manifestations: a short series of 3 cases with review of literature. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2013; 29: 31-4.
- Bruwier A, Chantrain CF. Hematological disorders and leukemia in children with Down syndrome. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 1301-7.
- Zipursky A, Brown EJ, Christensen H, Doyle J. Transient myeloproliferative disorder (transient leukemia) and hematologic manifestations of Down syndrome. *Clin Lab Med* 1999; 19: 157-67, vii.
- Zipursky A, Brown E, Christensen H, Sutherland R, Doyle J. Leukemia and/or myeloproliferative syndrome in neonates with Down syndrome. *Semin Perinatol* 1997; 21: 97-101.
- Bhatt S, Schreck R, Graham JM, Korenberg JR, Hurvitz CG, Fischel-Ghodsian N. Transient leukemia with trisomy 21: description of a case and review of the literature. *Am J Med Genet* 1995; 58: 310-4.
- Ge Y, Stout ML, Tatman DA, Jensen TL, Buck S, Thomas RL, Ravindranath Y, Matherly LH, Taub JW. *GATA1*, cytidine deaminase, and the high cure rate of Down syndrome children with acute megakaryocytic leukemia. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 226-31.
- Wechsler J, Greene M, McDevitt MA, Anastasi J, Karp JE, Le Beau MM, Crispino JD. Acquired mutations in *GATA1* in the megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. *Nat Genet* 2002; 32: 148-52.