

Παροδική Λευχαιμία σε νεογνό με Σύνδρομο Down. Περιγραφή Περίπτωσης και Ανασκόπηση της Βιβλιο- γραφίας.

Εμμανουήλ Δηλανάς¹, Βασίλειος Παπαδάκης², Κων/νος Τσίτσικας², Κων/νος Παπαγαρουφάλης¹, Σοφία Πολυχρονοπούλου²

¹Νεογνολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Μαιευτήριο «Έλενα Βενιζέλου»

²Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας - Ογκολογίας, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία»

Αλληλογραφία: Εμμανουήλ Δηλανάς

Αγήνορος 3-5 TK 15773 Ζωγράφου, Αθήνα

Τηλ.: 6937491827

E-mail: dilanas@hotmail.com

Περίληψη

Η παροδική λευχαιμία (ΠΛ) είναι νόσος μοναδική για τα νεογνά με σύνδρομο Down (ΣD). Περιγράφουμε την περίπτωση ασθενούς με ΣD και σχετικά άτυπη μορφή της νόσου, που έγινε εισαγωγή στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών λόγω πρώιμης μικροβιαμίας. Η θρομβοπενία ως μεμονωμένο αρχικώς εύρημα, αργότερα συνδυάστηκε με ηπατική δυσλειτουργία, αιμορραγική διάθεση, και σπασμούς. Αντιθέτως, λευχαιμοειδής αντίδραση, μολονότι αποτελεί την πλέον τυπική αιματολογική διαταραχή, δε διαπιστώθηκε. Η διάγνωση τεκμηριώθηκε με την αναγνώριση μεγακαρυοβλαστών στο περιφερικό αίμα. Η σταδιακή αποκατάσταση της θρομβοπενίας και η εξαφάνιση των βλαστών σε συνδυασμό με τη μη ανίχνευση μετάλλαξης του γονιδίου GATA - 1, που παρουσιάζεται αποκλειστικά στους βλάστες στοιχειοθέτησαν την αυτόματη ύφεση της λευχαιμίας. Υψηλός δείκτης υποψίας για κάθε αιματολογική διαταραχή σε νεογνά με ΣD επιβάλλεται από την δυνητική ετερογένεια της ΠΛ. Η ανίχνευση της μετάλλαξης του γονιδίου GATA-1 μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο της ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου.

Λέξεις κλειδιά: σύνδρομο Down, θρομβοπενία, παροδική λευχαιμία, οξεία μυελογενής λευχαιμία, πρωτεΐνη GATA -1.

Εισαγωγή

Το σύνδρομο Down (ΣD) είναι η συχνότερη χρωμοσωμική ανωμαλία με επίπτωση 1: 600 - 1000. Ο κίνδυνος ανάπτυξης λευχαιμίας σε παιδιά με ΣD είναι έως εικοσαπλάσιος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Ειδικά η οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ) αποτελεί το συχνότερο τύπο λευχαιμίας την πρώτη τετραετία της ζωής. Περίπου 5- 10%¹ των νεογνών με ΣD αναπτύσσουν προλευχαιμικό κλώνο από προγονικά κύτταρα της μυελικής σειράς στο

εμβρυικό ήπαρ. Η προλευχαιμική αυτή κατάσταση ονομάζεται ΠΛ². Η κλινική εικόνα ποικίλει από τελείως ασυμπτωματικά νεογνά, ενδεχομένως ακόμη και χωρίς αιματολογική διαταραχή, με μόνο εύρημα την αναγνώριση μεγακαρυοβλαστών στο περιφερικό αίμα ως και εμβρυικό ύδρωπα ή ενδομήτριο θάνατο³. Αν και σε επίπεδο μορφολογίας και ανοσοφαινοτύπου των βλαστών δεν υπάρχει σαφής διαφοροποίηση από την ΟΜΛ, η φυσική πορεία

των δύο οντοτήτων διαφέρει. Αντίθετα με τη ΟΜΛ στην οποία επιβάλλεται θεραπεία, στην πλειονότητα των περιπτώσεων ΠΛ παρατηρείται αυτόματη υποστροφή^{3,4}. Εντούτοις, 10 -20% των ασθενών καταλήγουν εξαιτίας ηπατικής ανεπάρκειας, διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης, σήψης ή πολλαπλής οργανικής ανεπάρκειας. Επιπλέον, 10 - 20% των βρεφών με ΠΛ με ή χωρίς τη μεσολάβηση μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (ΜΣ) τελικά αναπτύσσουν ΟΜΛ εντός 4ετίας^{3,4}.

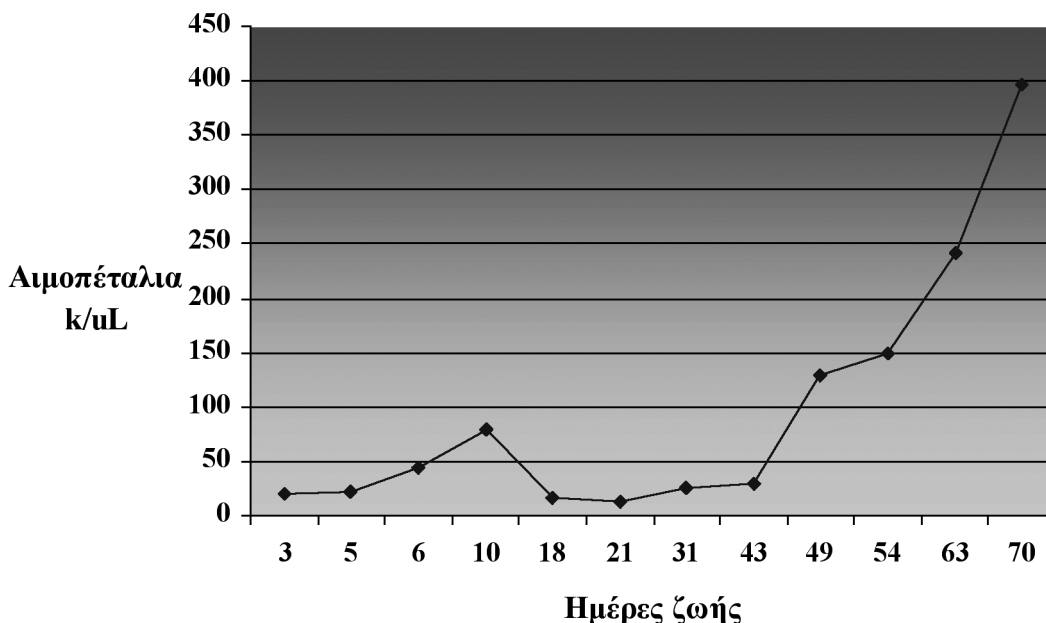
Περιγραφή περίπτωσης

Νεογνό θήλυ με φαινότυπο ΣD ηλικίας κύησης 36⁺5 εβδομάδες, γεννηθέν από δευτερότοκο μητέρα με καισαρική τομή λόγω προηγηθείσας και σακχαρώδη διαβήτη κύησης, την 3η ημέρα ζωής παρουσίασε ταχύπνοια, κυάνωση και μείωση του κορεσμού οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα. Η ακτινογραφία θώρακος έδειξε υπεραερισμό και αμφοτερόπλευρες μικροκοκκιδώδεις διηθήσεις του πνευμονικού παρεγχύματος. Με το υπερηχογράφημα καρδιάς διαγνώστηκε ευρεία μεσοκοιλιακή επικοινωνία με συνοδό πνευμονική υπέρταση. Στην καλλιέργεια

αίματος αναπτύχθηκε E coli ESBL (+). Η εξέταση του ΕΝΥ ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Έτσι, τέθηκε σε οξυγονοθεραπεία, έλαβε μεροπενέμη επί δεκαήμερου και χορηγήθηκαν διουρητικά, διγοξίνη. Βασικό εύρημα του εργαστηριακού ελέγχου αποτέλεσε η σοβαρή και ανθεκτική θρομβοπενία (Πίνακας, Διάγραμμα 1). Την 6η ημέρα ζωής διαπιστώθηκε χολόσταση χωρίς επίπτωση στην ηπατική λειτουργία (Πίνακας). Στο ενδιάμεσο η κυτταρογενετική μελέτη έδειξε τρισωμία 21.

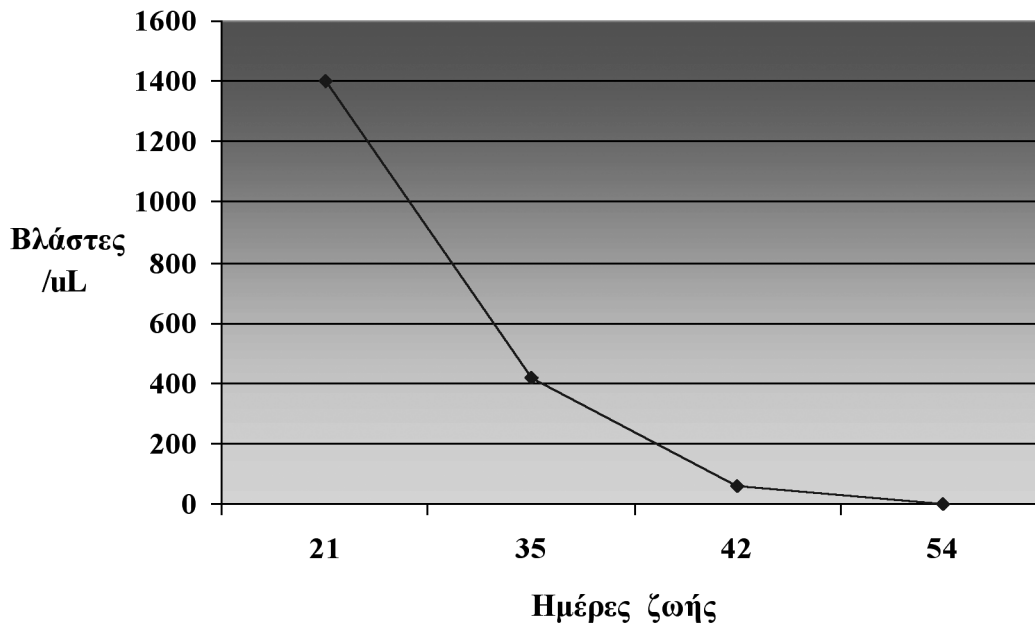
Το νεογνό παρέμενε σε σταθερή κλινική εικόνα υπό οξυγονοθεραπεία λόγω της καρδιοπάθειας. Αν και ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξήθηκε πρόσκαιρα μέχρι την 10η ημέρα ζωής, ακολούθως, η θρομβοπενία επιδεινώθηκε προοδευτικά (Διάγραμμα 1, Πίνακας). Την 21η ημέρα ζωής το νεογνό με τα αιμοπετάλια στο ναδίρ εμφάνισε αιμορραγική διάθεση από τους επιπεφυκότες, μικροσκοπική αιματουρία, πετεχειώδεις εξάνθημα και γενικευμένους τονικοκλονικούς σπασμούς (Διάγραμμα 1, Πίνακας). Χορηγήθηκε μετάγγιση αιμοπεταλίων και υπεράνοσος γ σφαιρίνη για το ενδεχόμενο θρομβοπενίας μέσω ανοσολογικού μηχανισμού. Η εξέταση του ΕΝΥ και το υπερηχογράφημα εγκε-

Διάγραμμα 1
Μεταβολή του Αριθμού των Αιμοπεταλίων



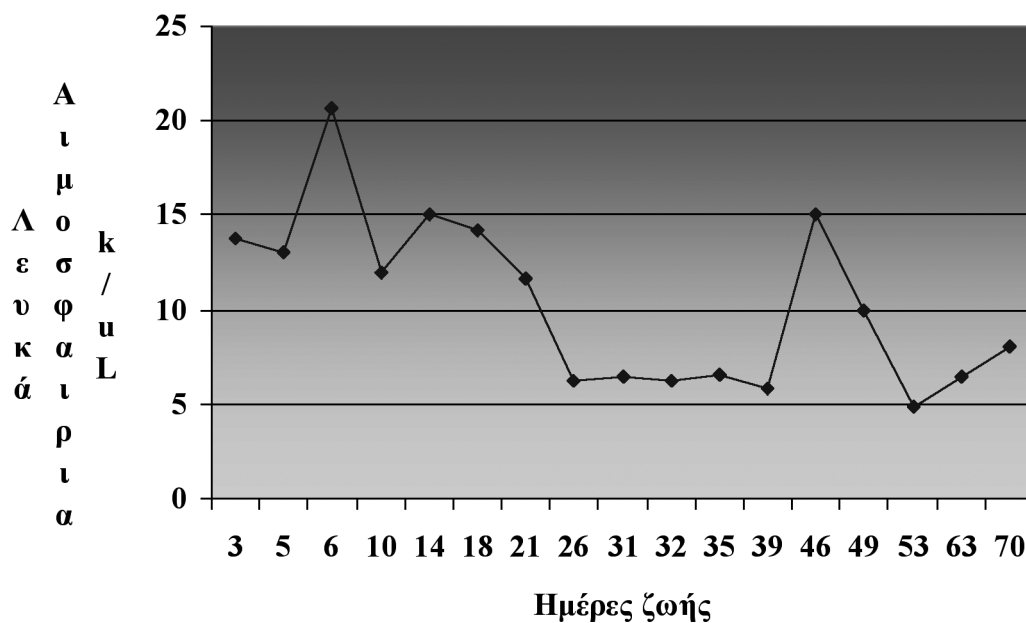
Διάγραμμα 1: Η θρομβοπενία του νεογνού αποκαταστάθηκε την 54η ημέρα ζωής, ενώ ο μέσος χρόνος αποκατάστασης της γενικής αίματος ασθενών με ΠΛ είναι 84 ημέρες (εύρος 2 - 201 ημέρες)³.

Διάγραμμα 2
Μεταβολή του Απόλυτου Αριθμού Βλαστών



Διάγραμμα 2: Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία ο μέσος χρόνος εξάλειψης των βλαστών είναι 58 ημέρες (εύρος 2- 194 ημέρες)³. Αντίστοιχα την 54η ημέρα ζωής της ασθενούς μας δεν ανιχνεύθηκαν βλάστες στο περιφερικό αίμα.

Διάγραμμα 3
Αριθμός Λευκών Αιμοσφαιρίων



Διάγραμμα 3: Στις δύο προοπτικές μελέτες παιδιών με ΠΛ η λευκοκυττάρωση αποτέλεσε βασικό εύρημα (διάμεση τιμή λευκών αιμοσφαιρίων 28.8 k/UL με εύρος 4.6 -218 k/UL⁽³⁾ και 40.3 k/UL με εύρος 3.9 - 556 k/UL⁽⁴⁾). Αντίθετα στην ασθενή μας το μεγαλύτερο διάστημα δε διαπιστώθηκε λευκοκυττάρωση στο περιφερικό αίμα.

Πίνακας: Εργαστηριακές Παράμετροι										
Ημέρα Ζωής	3η	6η	10η	18η	21η	31η	43η	49η	63η	70η
Hb (g/dl)	14,6	14,5	10,8	13	12	15,2	9,3	7,5	11,1	11,5
Αιμοπετάλια (k/ UL)	21	44	80	16	13	25	30	130	241	397
Λευκά										
Αιμοσφαίρια (k/ UL)	13,8	20,78	12,1	14,16	11,7	6,3	4,75	9,98	6,54	7,97
ALP (U/L)			196	234	244	407	342			203
γ GT (U/L)						1543		1301		1115
Χολερυθρίνη (mg/dl)		18	10,1		10,8					
Άμεση										
Χολερυθρίνη (mg/dl)		2,9			6,2					
SGOT (U/L)		40	25	47	42	131	57	68		43
SGPT (U/L)		9	13	21	27	71	42	47		47
LDH (U/L)						811	905			
Ολικά Λευκώματα										
(mg/dl)			5,9	5,8	6,1	7,4		6,5		6,2
Αλβουμίνη (mg/dl)			3,6		3,9	3,9		3,8		3,8
Κρεατινίνη (mg/dl)		0,9	0,7	0,4	0,5	0,5		0,6		0,5
APTT (sec)		34,1								
PT (sec)		10,9								

φάλου ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Ο έλεγχος για συγγενείς λοιμώξεις ήταν αρνητικός και ο βυθός φυσιολογικός. Στη μικροσκοπική μορφολογική εξέταση του επιχρίσματος περιφερικού αίματος αναγνωρίστηκαν βλάστες σε ποσοστό 12% (Εικόνες 1,2). Ο ανοσοφαινότυπος έδειξε ότι οι βλάστες ήταν CD34(-) DR(-) CD 33+ CD 56+ CD7+ CD 41+ . Έκτοτε, ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξήθηκε σταδιακά και το νεογνό παρέμεινε κλινικά σταθερό. Χωρίς αλλαγή της κλινικής εικόνας, την 31η ημέρα ζωής παρουσίασε επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας (αύξηση τρανσαμινασών και γGT), η οποία στη συνέχεια σταδιακά αποκαταστάθηκε (Πίνακας). Από την 54η ημέρα ζωής δεν διαπιστώθηκαν βλάστες στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος (Διάγραμμα 2). Ταυτόχρονα αποκαταστάθηκε η θρομβοπενία (Διάγραμμα 1). Δυο μέρες αργότερα ο έλεγχος για τη μετάλλαξη του γονιδίου GATA -1 στο εξόνιο 2 απέβη αρνητικός. Την 83η ημέρα ζωής το βρέφος παραπέμφθηκε για χειρουργική σύγκλιση της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας. Η ασθενής μας σε ηλικία 10 μηνών παραμένει σε ύφεση χωρίς αιματολογική διαταραχή και με πλήρη αποκατάσταση των δεικτών ηπατικής λειτουργίας.

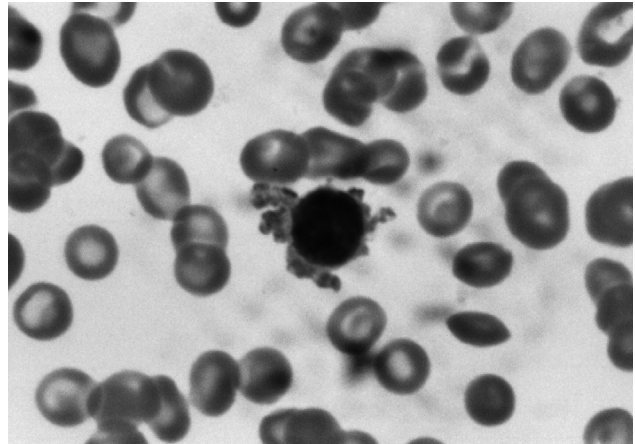
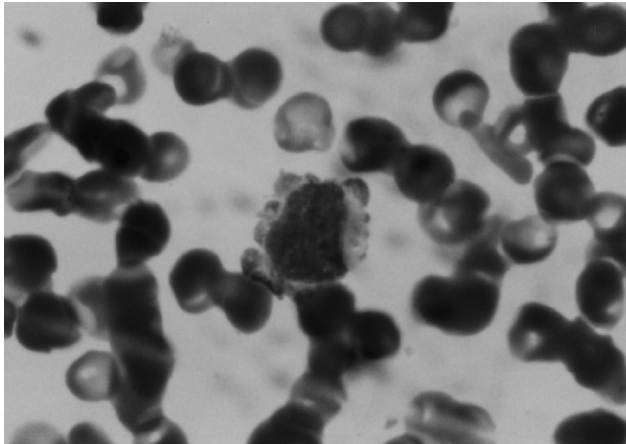
Συζήτηση

Η διάγνωση της ΠΛ στην ασθενή μας δεν ήταν εύκολη. Κι αυτό, γιατί η νόσος παρουσίασε σχετικά

άτυπες εκδηλώσεις. Επιπλέον η εμφάνιση των βλαστών στο περιφερικό αίμα ήταν καθυστερημένη. Παρόλ' αυτά η ΠΛ πιστοποιήθηκε την 21η ημέρα ζωής της ασθενούς. Το διάστημα που μεσολάβησε από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι τη διάγνωση ήταν 18 ημέρες. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία η μέση ηλικία διάγνωσης της ΠΛ είναι 13 ημέρες (εύρος 1-65 ημέρες) και ο μέσος χρόνος που μεσολαβεί από την εμφάνιση των συμπτωμάτων έως τη διάγνωση 6 ημέρες (εύρος 0 - 32 ημέρες)³.

Η αρχικώς μεμονωμένη θρομβοπενία της ασθενούς σχετίστηκε με την μικροβιαμία που αποτελεί κατεξοχήν αιτία θρομβοπενίας. Εξάλλου, η λοίμωξη κατά την έναρξη της ΠΛ είναι εξαιρετικά ασυνήθιστο εύρημα³, που στην προκειμένη περίπτωση αποπροσανατόλισε. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων, αν και σταδιακά αυξήθηκε μέχρι τη 10η ημέρα ζωής (Διάγραμμα 1, Πίνακας), στη συνέχεια μειώθηκε εκ νέου. Στο διάστημα αυτό, δεδομένων τόσο της απουσίας λευχαιμοειδούς αντίδρασης (Διάγραμμα 3, Πίνακας), που αποτελεί εύρημα χαρακτηριστικό της ΠΛ, όσο και της σταθερότητας της κλινικής εικόνας του νεογνού, η εμμένουσα θρομβοπενία αποδόθηκε στο ΣD.

Η θρομβοπενία είναι η δεύτερη σε συχνότητα αιματολογική διαταραχή νεογνών με ΣD, μετά την ουδετεροφιλία⁵. Έως 28% των νεογνών με ΣD παρουσιάζουν θρομβοπενία, η οποία υποχωρεί εντός 3 εβδομάδων^{6,7}. Συνήθως είναι ήπια χωρίς συνοδό



Εικόνες 1,2. Στο περιφερικό αίμα αναγνωρίστηκαν βλάστες με κυτταροπλασματικές προσεκβολές, τυπικό εύρημα μεγακαρυοβλαστών.

αιμορραγία. Αντίθετα, η ΠΛ χαρακτηρίζεται από σημαντικό εύρος του αριθμού των αιμοπεταλίων^{3,4}. Εντούτοις, έως και 41% των νεογνών με ΠΛ παρουσιάζουν θρομβοπενία. Πιθανώς αντανακλά τη διήθηση του μυελού από βλάστες και την επακόλουθη καταστολή της αιμοποίησης⁴. Επίσης, η θρομβοπενία αυξάνει τον κίνδυνο της ασθενούς μας για απώτερη εμφάνιση ΟΜΛ⁴. Άλλες παράμετροι που έχουν σχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΟΜΛ όπως οι ανωμαλίες του καρτύπου πέραν αυτών που χαρακτηρίζουν το ΣΔ³ και η πλευριτική συλλογή⁴ δεν αφορούν την ασθενή μας. Ειδικά οι πάσχοντες από ΟΜΛ και ιστορικό ασυμπτωματικής ΠΛ έχουν δυσμενέστερη πρόγνωση με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής σε σχέση με όσους εμφανίζουν συμπτώματα στο πλαίσιο της ΠΛ⁴.

Η χολόσταση της ασθενούς αρχικά αποδόθηκε στη λοίμωξη και την καρδιακή ανεπάρκεια. Η πορεία της νόσου και η επίμονη αύξηση της γGT σε συνδυασμό με την πρόσκαιρη αύξηση των τρανσαμινασών δείχνουν ότι η ηπατική δυσλειτουργία πιθανότατα σχετιζόταν με τη ΠΛ. Βιοψία ήπατος σε ασθενείς με ΠΛ φανέρωσε ίνωση, χολόσταση, εξωμυελική αιμοποίηση και διήθηση από μεγακαρυοβλάστες. Η χολόσταση και η επιδεινούμενη ηπατική λειτουργία σχετίζονται με πρώιμη θνητότητα^{3,4}.

Πρόσθετοι επιβαρυντικοί παράγοντες για πρώιμο θάνατο στην ασθενή μας ήταν η αιμορραγική διάθεση⁴, η σχετική προωρότητα⁴ (ηλικία κύησης μικρότερη από 37 εβδομάδες) και το βάρος γέννησης (<3kg)⁴. Άλλα ευρήματα απόντα στο νεογνό μας που όμως συνδέονται με πρώιμη θνητότητα είναι ο εμβρυϊκός ύδρωπας⁴, ο ασκίτης⁴ ή άλλες συλλογές ορογόνων³, η έντονη λευκοκυττάρωση (>100x

10³/mm³)^{3,4}, αριθμός αιμοπεταλίων μεγαλύτερος από 100x10³/mm³ (⁴), οι διαταραχές πήξης⁴, η μη αποκατάσταση των αιματολογικών διαταραχών³ και κυρίως η σταθερή παρουσία βλαστών στο περιφερικό αίμα^{3,4}.

Οι σπασμοί της ασθενούς μας δεν αποδόθηκαν σε συγκεκριμένη αιτία. Ο έλεγχος ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Στη βιβλιογραφία δεν έχουν αναφερθεί σπασμοί στο πλαίσιο της ΠΛ.

Αν και δεν ελήφθη δείγμα μυελού, η αναγνώριση βλαστών με μορφολογικά και ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά μεγακαρυοβλαστών στο περιφερικό αίμα την 21η ημέρα ζωής σε συνδυασμό με τη ηλικία της ασθενούς και το ΣΔ επαρκούν για τη διάγνωση της ΠΛ. Η ΠΛ παρουσιάζεται συνήθως το 1ο τρίμηνο ζωής και ποτέ μετά το 1ο εξάμηνο. Αντίθετα, το ΜΣ που χαρακτηρίζεται από μεμονωμένη ή συνδυασμένη κυτταροπενία (αναιμία, θρομβοπενία) με ή χωρίς βλάστες στο περιφερικό αίμα ή το μυελό των οστών εμφανίζεται μετά τη νεογνική ηλικία. Παρομοίως, η ΟΜΛ συμβαίνει μετά το 1ο εξάμηνο ζωής. Επίσης, η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία επί ΣΔ παρουσιάζεται στην παιδική ηλικία με μέση ηλικία εμφάνισης μεγαλύτερη των τεσσάρων ετών⁸. Τέλος, η συγγενής λευχαιμία είναι εξαιρετικά σπάνια και με δυσμενέστατη πρόγνωση. Αναπτύσσεται κατά τη νεογνική ηλικία, σχετίζεται συνήθως με τη μυελοειδή σειρά και η κλινική εικόνα περιλαμβάνει λευκοκυττάρωση, εξάνθημα, ηπατοσπληνομεγαλία, λεμφαδενοπάθεια, και μηνιγγική διήθηση⁸.

Σύμφωνα με τη μελέτη που περιλαμβάνει τη μεγαλύτερη σειρά βρεφών με ΠΛ παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς με ΠΛ

επί ΣD όπως η λευκοκυττάρωση, η προωρότητα, ο ασκίτης και η αιμορραγική διάθεση καθώς και η μη αυτόματη υποστροφή αποτελούν ενδείξεις για χορήγηση χημειοθεραπείας (χαμηλή δόση αρασιτίνης)⁴. Παρά τη σχετική προωρότητα και την αιμορραγική διάθεση της ασθενούς μας, αποφασίστηκε η υποστηρικτική και μόνο αγωγή. Κι αυτό, επειδή η νόσος φάνηκε να υφίσταται μετά την οριστική διάγνωση. Υπάρχει σε εξέλιξη μελέτη που ερευνά τη δυνατότητα χρήσης χημειοθεραπείας με στόχο την εξάλειψη του κλώνου και την αποτροπή όψιμης OML⁴. Οι βλάστες στην ΠΛ χαρακτηρίζονται από τη μετάλλαξη του φυλοσύνδετου γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη GATA-1. Πρόκειται για βασικό παράγοντα μεταγραφής απαραίτητο για τη φυσιολογική ανάπτυξη της ερυθράς και της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς. Μεταλλάξεις του φυλοσύνδετου γονιδίου GATA -1 με εντόπιση στην συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων στο εξώνιο 2 και σπανιότερα στο εξώνιο 3 ανιχνεύονται ουσιαστικά στο σύνολο των περιπτώσεων ασθενών με ΠΛ και OML επί εδάφους ΣD¹. Πιθανολογείται ότι οι συγκεκριμένες μεταλλάξεις δίνουν στους βλάστες συγκριτικό πλεονέκτημα πολλαπλασιασμού χωρίς όμως συνήθως να εξασφαλίζουν τη διαιώνισή τους¹⁰. Η ευαισθησία ανίχνευσης της μετάλλαξης είναι συνάρτηση του ποσοστού των βλαστών στο περιφερικό αίμα. Η μετάλλαξη παρουσιάζεται από τη γέννηση και είναι θεμελιώδης στην αλληλουχία των γεγονότων που συνδέει την ΠΛ με τη OML¹⁰. Η μη ανίχνευση της μετάλλαξης στο εξώνιο 2 του γονιδίου GATA-1 στην ασθενή μας θα μπορούσε να αποδοθεί στην εν γένει μειωμένη ευαισθησία της χρησιμοποιούμενης μεθόδου, στην αδυναμία ανίχνευσης μετάλλαξης στο εξώνιο 3 ή και στη μείωση του ποσοστού των βλαστών τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή¹¹. Όμως, σε συνδυασμό με την αποκατάσταση της θρομβοπενίας και τη μη ανίχνευση βλαστών στο περιφερικό αίμα καθιστά την πλήρη εξάλειψη του κλώνου των βλαστικών κυττάρων ως την πλέον πιθανή εκδοχή¹². Εξάλλου, η αυτόματη υποχώρηση της ΠΛ συμβαίνει συνήθως εντός τριμήνου (ο μέσος χρόνος εξάλειψης βλαστών και αποκατάστασης της γενικής αίματος είναι 58 και 84 ημέρες αντίστοιχα)³. Σημαντικά αναπάντητα ερωτήματα αφορούν την σαφή παθογένεια, την ακριβή επίπτωση και αλληλουχία των γεγονότων με κατάληξη την OML καθώς και τη βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση. Μολονότι, η λοίμωξη και το ΣD σχετίζονται με θρομβοπενία, υψηλός δείκτης υποψίας χρειάζεται για κάθε αιματολογική διαταραχή νεογνών με ΣD. Η ΠΛ με επίπτωση έως 10% πρέπει να αποκλεισθεί.

Επομένως όλα τα νεογνά με ΣD χρειάζονται έλεγχο τουλάχιστο με γενική αίματος και μικροσκοπική εξέταση επιχρίσματος περιφερικού αίματος. Επιπλέον, η ανίχνευση της μετάλλαξης του GATA-1 φαίνεται να δίνει υποσχέσεις τόσο ως προληπτικός δείκτης, για την αναγνώριση νεογνών με υποκλινική ΠΛ επί ΣD και αυξημένο κίνδυνο όψιμης εμφάνισης OML^{1,4,10}, όσο και για την παρακολούθηση της ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου σε ασθενείς με ΠΛ^{10,12}.

Transient leukemia in newborn with Down syndrome - case report and review of the literature

Dilanas E.¹, Papadakis V.², Tsitsikas K.², Papagaroufalos K.¹, Polychronopoulou S.²

¹Neonatology Department "Helena Venizelou" General and Maternity district Hospital

²Pediatric Haematology & Oncology Department "Aghia Sophia" Children's Hospital Athens

Correspondence: E. Dilanas

3-5 Aginoros str., 15773 Zografou, Athens

Tel.: 6937491827

E-mail: dilanas@hotmail.com

Summary

Transient leukemia (TL) is a unique disease to neonates with Down syndrome (DS). We describe the case of a patient with DS and a relatively atypical disease expression, who was admitted in Neonatal Intensive Care Unit due to early onset bacteremia. Thrombocytopenia as an isolated primarily finding was combined later with hepatic dysfunction, bleeding diathesis, and seizures. On the contrary, leukemoid reaction, though is the most typical hematological abnormality, was never observed. The diagnosis was documented by the identification of megakaryoblasts in the peripheral blood. The gradual resolution of thrombocytopenia and the disappearance of the blasts, in conjunction with the undetected mutation of GATA -1 gene, which presents exclusively in the blast cells, evidenced the spontaneous regression of leukemia. High index of suspicion for every hematological abnormality in neonates with DS is imposed by the

possible heterogeneity of TL. The detection of the mutation of GATA -1 gene can be utilized in monitoring minimal residual disease.

Key words: Down syndrome, thrombocytopenia, transient leukemia, acute myeloid leukemia, protein GATA-1.

Βιβλιογραφία

1. Pine SR, Guo Q, Yin C, Jayabose S, Druschel CM, and Sandoval C. Incidence and clinical implications of GATA1 mutations in newborns with Down syndrome. *Blood* 2007;110:2128-2131
2. Hitzler JK, Zipursky A. Origins of leukaemia in children with Down syndrome. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(1):11-20.
3. Massey GV, Zipursky A, Chang MN, Doyle JJ, Nasim S, Taub JW et al. 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;107:4606-4613
4. Klusmann J-H, Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M, Jorch N, Langebrake C et al. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. *Blood* 2008;111:2991-2998.
5. Henry E, Walker D, Wiedmeier S.E, and Christensen R.D. Hematological Abnormalities During the First Week of Life Among Neonates With Down Syndrome: Data From a Multihospital Healthcare System. *Am J Med Genet* 2007 Part A; 143A (1):42-50.
6. Hord JD, Gay JC, Whitlock JA. Thrombocytopenia in neonates with trisomy 21. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149:824-825.
7. Miller M, Cosgriff JM. Hematological abnormalities in newborn infants with Down syndrome. *Am J Med Genet*. 1983;16:173-177.
8. Ross JA, Blair CK, Olshan AF, Robison LL, Smith FO, Heerema NA et al. Epidemiology of leukemia in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44:8-12.
9. Bresters D, Reus AC, Veerman AJ, Van Wering ER, Van der Does-Van den Berg A, Kaspers GJ. Congenital leukaemia: the Dutch experience and review of the literature. *Br J Haematol*. 2002 Jun;117(3):513-24.
10. Ahmed M, Sternberg A, Hall G, Thomas A, Smith O, O'Marcaigh A et al. Natural history of GATA1 mutations in Down syndrome. *Blood* 2004;103: 2480-2489.
11. Magalhães IQ, Splendore A, Emerenciano M, Figueiredo A, Ferrari I, Pombo-de-Oliveira MS. GATA1 mutations in acute leukemia in children with Down syndrome. *Cancer Genet Cytogenet*. 2006;166(2):112-6.
12. Pine SR, Guo Q, Yin C, Jayabose S, Levendoglu-Tugal O, Ozkaynak MF et al. GATA1 as a new target to detect minimal residual disease in both transient leukemia and megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. *Leuk Res*.2005; 29(11):1353-6.