

# Screening op transiënte leukemie bij kinderen met Down syndroom

*M. Blink, J.P. van Wouwe, E.R. van Wering, V.H.J. van der Velden, C.M. Zwaan*

## Samenvatting

Kinderen met Down syndroom (DS) hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van leukemie. Deze leukemieën verschillen in karakteristieken vergeleken met leukemie bij kinderen zonder DS.

Ongeveer 10% van de pasgeborenen met DS ontwikkelt een tijdelijke ophoping van leukemiecellen in het bloed die wordt aangeduid als 'transient myeloproliferative disease' of 'transiënte leukemie' (TL). Transiënte leukemie blijkt te ontstaan tijdens de foetale hematopoïese (bloedvorming) in de lever. De meeste kinderen met TL hebben geen klachten waardoor de diagnose makkelijk gemist kan worden. Als er klachten zijn (symptomatische TL) wordt de diagnose meestal in de eerste 2 levensweken gesteld. Twintig procent van de TL patiënten ontwikkelt vervolgens myeloïde leukemie. Om de behandeling en overleving van kinderen met TL te verbeteren, en om te bestuderen of overgang naar myeloïde leukemie voorkomen kan worden met tijdige behandeling van TL, is in Nederland vorig jaar een studie- en behandelprotocol gestart.

## Inleiding

Als verloskundige bent u bekend met de meest voorkomende afwijkingen die bij het syndroom van Down aanwezig kunnen zijn, zodat u bij verdenking op DS de ouders adequaat kunt informeren. Een aspect wat meestal onvoldoende aandacht krijgt is dat kinderen met DS ook een verhoogde kans hebben op het krijgen van leukemie. Dat gaat zowel om acute myeloïde als om acute lymfatische leukemie, die vaak pas na het eerste levensjaar optreden. Daarnaast kan bij pasgeborenen met Down syndroom een tijdelijke ophoping van

leukemiecellen in het bloed voorkomen die wordt aangeduid als 'transient myeloproliferative disease' of 'transiënte leukemie' (TL). De meeste kinderen met TL hebben geen symptomen. Echter, in geval van ernstige symptomatologie is behandeling met lage doses chemotherapie noodzakelijk; een klein deel van de patiënten overlijdt zelfs aan de ziekte. Tot op heden worden pasgeborenen met Down syndroom niet standaard gescreend op TL. Om deze transiënte leukemie nader te bestuderen is in Nederland vorig jaar een studie- en behandelprotocol gestart, in samenwerking met de Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION).

## Downsyndroom en transiënte leukemie

Bij neonaten met Down syndroom kan een tijdelijke ophoping van leukemiecellen in het perifere bloed voorkomen die wordt aangeduid als 'transient myeloproliferative disease' (TMD) of 'transiënte leukemie' (TL). Transiënte leukemie blijkt te ontstaan in de lever waar voor de geboorte het bloed wordt aangemaakt. Bij kinderen met Down syndroom wordt de bloedaanmaak gekenmerkt wordt door een afwijkende toename van de voorlopercellen van de bloedplaatjes en rode bloedcellen. Bij een deel van de kinderen mondt dit uit in een clonale expansie (vorming van een grote groep cellen uit één enkele cel) die TL genoemd wordt. In die gevallen blijkt er een mutatie te zijn opgetreden in het GATA1-gen. Dit GATA1-gen reguleert de ontwikkeling van de bloedplaatjes en rode bloedcellen en is gelegen op het X-chromosoom<sup>[1,2]</sup>. Deze mutaties zijn specifiek voor TL (en ML-DS, zie verder)<sup>[3,4]</sup> en zijn uniek voor iedere patiënt. De frequentie van TL wordt geschat op 10%, echter dit is alleen onderzocht in een geselecteerde ziekenhuispopulatie<sup>[5]</sup>. De daadwerkelijke frequentie ligt derhalve waarschijnlijk hoger.

## Klinische verschijnselen

De meeste kinderen met TL hebben geen klachten waardoor de diagnose makkelijk gemist kan worden. Als er symptomen zijn wordt de diagnose meestal in de eerste twee levensweken gesteld. In een recente studie van Klusmann et al.<sup>[6]</sup>, worden als meest voorkomende symptomen beschreven: vergrote lever (60%), vergrote milt (42%), vochtophopingen in borst- of buikholte in

---

*M. Blink is werkzaam op de afdeling Kinderoncologie / Hematologie van het Erasmus MC- Sophia te Rotterdam*  
*J.P. van Wouwe is verbonden aan de Werkgroep Down Syndroom NVK, TNO-KvL, Leiden*  
*E.R. van Wering is werkzaam bij de Stichting Kinderoncologie Nederland, Den Haag*  
*V.H.J. van der Velden is werkzaam op de afdeling Immunologie, Erasmus MC, Rotterdam*  
*C.M. Zwaan is werkzaam op de afdeling Kinderoncologie / Hematologie van het Erasmus MC- Sophia te Rotterdam*  
 Correspondentie-adres: M. Blink, m.blink@erasmusmc.nl

resp 23% en 12% en hydrops foetalis in 7%. In deze studie was er bij 66% van de kinderen met TL sprake van spontaan herstel. Negen procent (9%) van de patiënten is overleden aan complicaties gerelateerd aan TL, en 19% werd behandeld met lage doses cytarabine (chemotherapie). De vijfjaars ziektevrije overleving was 85%. Ongeveer 20% van de kinderen met TL ontwikkelt later 'echte acute leukemie' (Myeloid Leukemia of Down Syndrome, ML-DS), meestal op de leeftijd van één tot vier jaar<sup>41</sup>.

Deze vorm van leukemie is een specifieke vorm die alleen voorkomt bij kinderen met Down syndroom en verschilt in karakteristieken met acute leukemie die voorkomt bij non-DS patiënten<sup>71</sup>. Het is niet bekend of ML-DS voorkomt zonder voorafgaande TL.

#### Onderzoeksvragen

Een belangrijke en tot op heden onbeantwoorde vraag is of behandeling van kinderen met TL de ontwikkeling van ML-DS op latere leeftijd kan voorkomen. Tot op heden worden pasgeborenen met Down syndroom echter niet standaard gescreend op TL. In Nederland is daarom per 1 januari 2008 een protocol geopend waarin:

- We er naar streven van alle pasgeborenen met Down syndroom in de eerste vier weken na de geboorte een bloedmonster te analyseren op de aanwezigheid van TL. Het doel is om ongeveer 900 kinderen te screenen.
- Indien TL wordt vastgesteld, wordt geadviseerd de betreffende patiënt naar een kinderoncologisch centrum te verwijzen, waar beoordeeld zal worden of er een behandelindicatie bestaat. Dat hangt enerzijds af van de symptomen die door de TL veroorzaakt zijn, en anderzijds van het verdwijnen van de TL cellen uit het bloed. Bij kinderen met weinig symptomen en snel verdwijnen van de TL cellen zal worden afgewacht. De patiënten met evidente symptomatologie en ook de patiënten met persistente TL cellen in het bloed (zgn MRD- minimale restziekte) zullen behandeld worden (ook indien deze laatste categorie geen symptomen heeft). Deze MRD-bepaling vindt plaats op week 8.

Alle kinderen met TL zullen ook gevolgd worden op het ontwikkelen van latere ML-DS. Een van de vragen die wij daarmee ook hopen te beantwoorden is of de kinderen met TL die behandeld zijn minder vaak ML-DS ontwikkelen dan de onbehandelde kinderen. Als dit het geval is, wordt screening op en behandeling van transiënte leukemie mogelijk standaard in de toekomst.

Wij willen daarom uw medewerking vragen door bij elke pasgeborene met Down syndroom aandacht te schenken aan deze studie. Idealiter wordt de bloedafname die hiervoor nodig is gecombineerd met de bevestiging van de diagnose Down syndroom en daarbij is vroeg informeren dus van belang.

#### Stand van zaken

Sinds de start van deze studie in januari 2008 zijn er inmiddels 85 patiënten geïncludeerd en gescreend door de SKION. Er zijn 200 kinderen met syndroom van Down aangemeld bij het NSCK (Nederlands signaleringscentrum Kindergeneeskunde).

#### Voorlopige resultaten

Van de eerste 85 gescreende kinderen bleken er 13 transiënte leukemie te hebben. Dit percentage is waarschijnlijk te hoog, omdat screening meer plaats vindt als er symptomen zijn.

#### behandelde patiënten:

- 1 patiënt (asymptotisch) is behandeld ivm hoge MRD (minimale restziekte) op week 8. Follow up op week 10 toonde opnieuw hoge MRD, maar door comorbiditeit (hartchirurgie) is een 2e kuur chemotherapie niet gegeven. Een (extra) controle-sample op week 19 toonde geen MRD meer.
- 2 patiënten zijn behandeld ivm symptomen met goede respons.

Week 8 follow-up MRD van de patiënten was onder de behandelgrens.

#### 6 onbehandelde patiënten:

- Van 1 patiënt is er geen sample ontvangen op week 8, echter bij een latere controle (week 19) had deze patiënt nog hoge MRD.
- 5 patiënten hadden lage MRD op week 8 en dus geen indicatie voor behandeling.
- 1 patiënt is niet geïncludeerd, het week 8 sample volgt.

#### 3 kinderen overleden:

- 2 patiënten zijn overleden na behandeling voor symptomatische TL. Echter, de doodsoorzaak was niet gerelateerd aan de TL. In een van deze patiënten zijn bij een leverbiopsie postmortem afwijkingen gevonden passend bij TL.
- 1 patiënt overleed 1 dag postpartum (deels door TL-gerelateerde complicaties: hydrops foetalis).

Concluderend lijkt het protocol aan de verwachtingen te voldoen. Symptomatische patiënten worden nu tijdig behandeld met een uniforme behandelrichtlijn en enkele niet symptomatische patiënten zijn geïncludeerd.

Echter het percentage TL-patiënten is hoger dan verwacht. Dit heeft waarschijnlijk te maken dat wel alle symptomatische kinderen worden geïncludeerd, maar het percentage gescreende asymptotische kinderen nog te laag is. ■

**De literatuurverwijzingen treft u aan op pag. 16a van de digitale versie van dit tijdschrift.**

**Bronnen pag. 15-16****Screening op transiënte leukemie****bij kinderen met Down syndroom**

1. Hitzler JK, Zipursky A. Origins of leukemia in children with Down syndrome. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(1):11-20.
2. Li Z, Godinho FJ, Klusmann JH, Garriga-Canut M, Yu C, Orkin SH. Developmental stage-selective effect of somatically mutated leukemogenic transcription factor GATA1. *Nat Genet* 2005; 37(6):613-619.
3. Mundschau G, Gurbuxani S, Gamis AS, Greene ME, Arceci RJ, Crispino JD. Mutagenesis of GATA1 is an initiating event in Down syndrome leukemogenesis. *Blood* 2003; 101:4301-4304.
4. Hitzler JK, Cheung J, Li Y, Scherer SW, Zipursky A. GATA1 mutations in transiënt leukemia and acute megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. *Blood* 2003; 101: 4298-4300.
5. Kivivuori SM, Rajantie J, Siimes MA. Peripheral blood cell counts in infants with Down's syndrome. *Clin Genet* 1996; 49(1):15-19.
6. Klusmann JH, Creutzig U, Zimmermann M, et al. Treatment and prognostic impact of transiënt leukaemia in neonates with Down's syndrome. *Blood* 2008 Mar 15;111(6):2991-8.
7. Zeller B, Gustafson G, Forestier E, Abrahamsson J, Clausen N, Heldrup J et al. Acute leukemia in children with Down syndrome: a population based Nordic study. *Br J Haematol* 2005; 128(6):797-804.