

\*BARTOSZ CHYŻYŃSKI, MICHAŁ MATYSIAK

# Przejściowy zespół mieloproliferacyjny – praca pogładowa

Transient myeloproliferative disorder – review

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak

## Summary

Children with Down syndrome (DS) are at increased risk of hematological disorders, in particular hematopoietic neoplastic diseases. A disorder characteristic for patients with DS is transient myeloproliferative disorder (TMD) occurring in about 30% of newborns with DS. The development of TMD occurs as a result of the cooperation of two genetic disorders – trisomy 21 (T21) and mutation of the GATA1 transcription factor gene. The clinical course of TMD varies from clinically silent to symptomatic with the occurrence of life-threatening complications. Most patients have spontaneous remission within 3 months without treatment. Patients who develop life-threatening complications may require cytostatic treatment. About 10-20% of patients who develop TMD during the neonatal period in the first 4 years of life will develop acute myeloid leukemia in Down syndrome (myeloid leukemia of Down syndrome – ML-DS). Due to the high risk of developing ML-DS, patients who have been diagnosed with TMD during the neonatal period should be under close hematological care up to 4 years of age.

## Keywords

transient myeloproliferative disorder, transient abnormal myelopoiesis, TMD, TAM, down syndrome, myeloid leukemia of Down syndrome

## WSTĘP

Zespół Downa (ang. *Down syndrome* – DS) jest zespołem wad wrodzonych spowodowanym obecnością dodatkowego chromosomu 21 (trisomia 21 – T21). DS jest najczęstszą aneuploidią, której częstość występowania szacuje się na ok. 1/800-1000 żywo urodzonych dzieci. Wśród dzieci z DS obserwowane jest zwiększone ryzyko wystąpienia chorób nowotworowych układu krwiotwórczego w porównaniu do populacji ogólnej. Ryzyko zachorowania na ostrą białaczkę szpikową (AML) jest ~150 razy większe niż w populacji ogólnej, a na ostrą białaczkę limfoblastyczną B-komórkową (ALL-B) ~33 razy większe (1, 2). Zaburzeniem hematologicznym spotykanym dość często u chorych z DS jest ostra białaczka szpikowa w zespole Downa (ang. *myeloid leukemia of Down syndrome* – ML-DS), która często poprzedzona jest przejściowym zespołem mieloproliferacyjnym (ang. *transient myeloproliferative disorder* – TMD), niekiedy zwanym przejściową białaczką (ang. *transient leukemia* – TL). TMD jest klonalnym zespołem mieloproliferacyjnym występującym u ok. 5-30% noworodków z DS (3).

Do rozwoju TMD dochodzi w życiu płodowym lub w krótkim okresie po urodzeniu w wyniku kooperacji zarówno T21, jak i nabytej mutacji w genie czynnika transkrypcyjnego GATA1 (4, 5). Zespół ten może przebiegać jako forma utajo-

na (ang. *silent TMD*), która charakteryzuje się jedynie obecnością niewielkiej ilości komórek o charakterze blastów we krwi obwodowej, a niekiedy jedynym odchyleniem świadczącym o tym zaburzeniu jest obecność mutacji GATA1. Zdecydowanie częściej TMD przebiega w postaci jawnej klinicznie (ang. *overt TMD*) w obrazie, w której oprócz zwiększonej liczby blastów we krwi obwodowej może być obserwowana znacznego stopnia hepatomegalia oraz inne powikłania narządowe (2).

W większości przypadków TMD ulega spontanicznej remisji w ciągu 3 miesięcy, a u ok. 20% pacjentów, u których w okresie noworodkowym stwierdzony zostaje TMD, w ciągu pierwszych 5 lat życia dojdzie do rozwoju ML-DS.

Śmiertelność w przebiegu TMD sięga 20%, a najczęstszą przyczyną zgonów jest ostra niewydolność wątroby wynikająca z włóknienia wątroby w przebiegu infiltracji komórek nowotworowych (6).

## EPIDEMIOLOGIA

Częstość występowania TMD szacuje się na 5-30% wszystkich żywo urodzonych dzieci z DS. Duża rozpiętość w częstości występowania tłumaczona jest różnymi kryteriami rozpoznania przyjętymi w poszczególnych opracowaniach, jak również zależna jest od czułości metody zastosowanej celem oznaczenia mutacji GATA1 (2).

Obecnie najbardziej czułą metodą oznaczenia GATA1 jest NGS (ang. *new generation sequencing*), dzięki której możliwe jest wykrycie klonu komórek na poziomie 0,3%.

Wartym odnotowania jest fakt, że wśród pacjentów, u których wykryto mutację GATA1 przy wykorzystaniu NGS, około połowa była niema klinicznie (2).

## PATOGENEZA

Rozwój TMD jest wynikiem współdziałania dwóch zaburzeń genetycznych – T21 oraz mutacji GATA1 (4, 5).

Obecność dodatkowego chromosomu 21 w macierzystych komórkach hematopoetycznych wątroby płodu zaburza prawidłową hematopoezę, powodując zaburzenia wzrostu oraz różnicowanie. Prowadzi to do ekspansji oraz zwiększonej klonogenności progenitorów linii megakariocytarno-erytrocytarnej (ang. *megakaryocytic-erythrocytic progenitors* – MEP) (6-8). Dodatkowo obecność T21 w sposób nie do końca wyjaśniony zwiększa częstość występowania mutacji genu czynnika transkrypcyjnego GATA1 w komórkach hematopoetycznych. Mutacje dotyczące tego kluczowego dla hematopoezy czynnika transkrypcyjnego należą do bardzo heterogenicznej grupy zaburzeń genetycznych, wśród których występują zarówno delecje, insercje, jak i mutacje punktowe występujące głównie w eksonie 2. Niezależnie od rodzaju mutacji efektem jest powstanie czynnika transkrypcyjnego GATA1s skróconego na końcu N-terminalnym (2, 9).

W wyniku syntezy skróconego białka GATA1s dochodzi do spadku aktywności GATA1 w procesie regulacji końcowego różnicowania się megakariocytów. W efekcie doprowadza to do akumulacji niezróżnicowanych progenitorów linii megakariocytarnej. W klasycznym przebiegu TMD w momencie zanikania hematopoezy wątrobowej dochodzi do stopniowej samoistnej remisji, przejawiającej się zanikaniem klonu komórek z obecnością mutacji GATA1 (9).

## OBRAZ KLINICZNY

Przebieg kliniczny TMD jest zróżnicowany, od niemego klinicznie do bardzo ciężkiego, z towarzyszącymi powikłaniami narządowymi, kończącego się zgonem włącznie. W większości przypadków do rozwoju objawów TMD dochodzi bezpośrednio po lub w krótkim czasie po urodzeniu.

W klasycznym przebiegu TMD najczęściej obserwowanymi zaburzeniami hematologicznymi są: podwyższona leukocytoza ze zwiększonym odsetkiem blastów we krwi obwodowej (> 20%), niekiedy neutrofilia, bazofilia oraz stosunkowo rzadko eozynofilia.

Zaburzenia dotyczące układu megakariocytarnego są stosunkowo rzadkie i nie obserwuje się różnicy w częstości ich występowania w porównaniu do pacjentów z DS bez TMD (6).

U większości pacjentów z klasycznym przebiegiem TMD nie stwierdza się odchyień w badaniu przedmiotowym, a jedynie u niewielkiego odsetka obserwuje się hepatomegalię, splenomegalię oraz zmiany skórne (3, 10).

U około 19% pacjentów TMD może przybrać formę jawną klinicznie z towarzyszącymi objawami niewydolności narządowej. Najczęściej TMD przybiera jedną z dwóch form:

- TMD z niewydolnością wątroby – przebieg ten cechuje się szybko postępującą niewydolnością wątroby z towarzyszącą żółtaczką cholestatyczną. W badaniu histopatologicznym obserwuje się cechy masywnego włóknienia wątroby z towarzyszącymi naciekami komórek o charakterze megakarioblastów. Za przyczynę włóknienia wątroby przyjmuje się wydzielanie przez megakarioblasty płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. *platelet-derived growth factor* – PDGF). Śmiertelność w tej postaci TMD sięga ok. 50% (10, 11),
- TMD z zespołem sercowo-płucnym – w tej postaci dominują objawy niewydolności krążeniowo-oddechowej. W badaniach dodatkowych stwierdzany jest wysięk w worku osierdziowym, cechy zagrażającej tamponady serca oraz cechy obrzęku płuc. Często obserwowane jest także wodobrzusze. Mechanizm powstawania wysięków w jamach ciała w przebiegu TMD nie jest do końca poznany. W badaniach histopatologicznych obserwowane są infiltracje komórek nowotworowych w mięśniu sercowym, a obecność tych komórek stwierdza się w badaniu płynu z jam ciała (10).

W rzadkich przypadkach pełnoobjawowy TMD może rozwinąć się już w okresie życia wewnątrzmacicznego. W większości tych przypadków TMD kończy się śmiercią wewnątrzmaciczną lub krótko po urodzeniu w wyniku niewydolności krążeniowej z cechami obrzęku płodu (10, 12).

Około 20% noworodków z DS posiada mutację GATA1, która jest niema zarówno klinicznie, jak i hematologicznie, a przebieg ten określany jest jako *silent TMD* (2, 3, 6). U pacjentów tych nie stwierdza się odchyień w badaniu przedmiotowym i badaniach laboratoryjnych, które byłyby w stanie odróżnić tę populację od pacjentów nieposiadających mutacji GATA1. W tych przypadkach wykrycie klonu komórek posiadających GATA1 możliwe jest niejednokrotnie tylko przy użyciu bardzo czułych metod diagnostycznych, takich jak NGS (2).

## PRZEBIEG TMD

W większości przypadków (> 80%) TMD ulega spontanicznej remisji w ciągu 3 miesięcy.

U 30% dzieci, u których stwierdzono *overt TMD*, dojdzie do rozwoju ML-DS w ciągu pierwszych 5 lat życia (2). Pacjenci z *silent TMD* cechują się mniejszym ryzykiem rozwoju ML-DS, szacowanym na ~3% (3).

Do tej pory nie określono specyficznego markera, na podstawie którego można by oszacować ryzyko rozwoju ML-DS w przyszłości u pacjentów po przebyciu TMD (2). Wartym odnotowania jest także fakt, że chorzy, u których zastosowano leczenie cytoredukcyjne z powodu TMD, nie wykazują zmniejszonego ryzyka rozwoju ML-DS w porównaniu do grupy, u których tego leczenia nie zastosowano (13, 14).

Biorąc pod uwagę różnorodność przebiegu klinicznego TMD oraz wysoki odsetek pacjentów, u których ostatecznie dojdzie do rozwoju ML-DS, wydawałoby się racjonalnym oznaczenie mutacji GATA1 u każdego noworodka z DS celem wyodrębnienia populacji pacjentów będących w grupie

zwiększonego ryzyka ML-DS i wymagających stałego monitorowania (2). Jednak jak dotąd nie udowodniono korzyści klinicznych wynikających z takiego postępowania. Należy podkreślić, że nie udowodniono również korzyści z regularnego monitorowania mutacji GATA1 w trakcie obserwacji chorych z TMD, dlatego też obecnie opieka nad pacjentami w tej grupie oraz wczesne wykrywanie zaburzeń związanych z potencjalnym rozwojem ML-DS opiera się na badaniu klinicznym i ocenie hematologicznej (3).

## ROZPOZNANIE

Rozpoznanie TMD jawnego klinicznie opiera się na stwierdzeniu mutacji GATA1 u noworodka z T21 oraz obecności zwiększonego odsetka blastów we krwi obwodowej i/lub objawów klinicznych mogących sugerować TMD (tab. 1) (3).

Należy jednak pamiętać, że u części noworodków zespół ten przebiegać może w sposób utajony lub skąpoobjawowy z obecnością blastów < 10% (2, 3, 6).

Biorąc pod uwagę niskie ryzyko rozwoju ML-DS w przyszłości u pacjentów z *silent TMD* oraz brak udowodnionych korzyści z rutynowego oznaczania GATA1 w tej grupie pacjentów, obecnie nie rekomenduje się zastosowania tego badania w diagnostyce *silent TMD* (3). Wartym odnotowania jest fakt, że nie zaleca się rutynowego wykonywania biopsji szpiku w diagnostyce TMD (3).

## LECZENIE

Biorąc pod uwagę, że u większości pacjentów TMD ulegnie spontanicznej samoistnej remisji, a wprowadzenie leczenia chemioterapeutycznego nie zapobiega rozwojowi w przyszłości ML-DS, większość dzieci z TMD nie będzie wymagało leczenia. Leczenie cytoredukcyjne zarezerwowane jest dla chorych, u których dochodzi do powikłań stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia (3).

Zgodnie z zaleceniami grupy niemieckiej BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) wskazaniami do wprowadzenia leczenia chemioterapeutycznego są: nasilona małopłytko-

wość (< 100 x 10<sup>3</sup>/ul), cechy cholestazy (bilirubina sprzężona > 15 mg/dl), niewydolność wątroby (transaminazy > 2 x GGN, hepatomegalia > 3 cm poniżej łuku żeberowego w badaniu USG) oraz wysoka leukocytoza (> 50 x 10<sup>3</sup>/ul) (3, 13).

Klon komórek nowotworowych w TMD wykazuje bardzo wysoką wrażliwość na cytarabinę. Obecnie zalecanym przez grupę BFM schematem leczenia jest leczenie cytoredukcyjne z zastosowaniem cytarabiny w dawce 0,5-1,5 mg/kg m.c. przez 3-12 dni (13).

## MONITOROWANIE

W początkowym okresie nasilonych objawów TMD pacjenci powinni znajdować się pod ścisłą kontrolną lekarską z regularną oceną morfologii i rozmazu ręcznego krwi obwodowej oraz wykładników funkcji wątroby, aż do uzyskania całkowitej remisji TMD.

Biorąc pod uwagę, że ok. 10-20% chorych z TMD w przyszłości rozwinie ML-DS, do 4. roku życia wymagają oni regularnej oceny hematologicznej (3, 15).

W pierwszych 2 latach od osiągnięcia remisji zaleca się kontrolę co ~3 miesiące z oceną morfologii oraz rozmazu ręcznego krwi obwodowej i wykładników funkcji wątroby (3). Przy braku odchyień w badaniach laboratoryjnych oraz braku cech klinicznych rozwoju ML-DS dalsza kontrola zalecana jest w odstępach 6-miesięcznych, aż do osiągnięcia 4. roku życia (3).

## PODSUMOWANIE

Dzieci z zespołem Downa wykazują ok. 150 razy większe ryzyko rozwoju ostrej białaczki szpikowej zwanej ML-DS w porównaniu do populacji ogólnej. Rozwój ML-DS w większości przypadków następuje do 5. roku życia i poprzedzony jest wystąpieniem w okresie noworodkowym klonalnego zaburzenia zwanego przejściowym zespołem mieloproliferacyjnym. Zespół ten występuje prawie wyłącznie u pacjentów z DS i cechuje się charakterystycznymi zaburzeniami genetycznymi (6).

W rozwoju TAM można wyróżnić dwa etapy. Pierwszy związany jest z obecnością T21 w komórkach hematopoetycznych wątroby płodu, prowadzącą do zaburzeń wzrostu i dojrzewania linii megakariocytarno-erytrocytarnej. W drugim etapie dochodzi do powstania nabytej mutacji czynnika transkrypcyjnego GATA1, co doprowadza do klonalnego rozwoju młodych form linii megakarioblastycznej (4-6).

Przebieg kliniczny TMD jest różnorodny, od całkowicie bezobjawowego po jawny klinicznie, niekiedy zagrażający życiu. W większości przypadków TMD ulegnie spontanicznej remisji w ciągu pierwszych 3 miesięcy życia. Natomiast u ok. 10-20% po różnie długim okresie utajenia dojdzie do rozwoju ML-DS do 4. r.ż. Pacjenci, u których w okresie noworodkowym stwierdzono TMD, wymagają stałej i regularnej kontroli hematologicznej celem wczesnego wykrycia objawów transformacji do ML-DS (3, 10).

**Tab. 1.** Objawy kliniczne towarzyszące TMD (3)

Hepatomegalia 40%
Splenomegalia 30%
Rash 11%
Żółtaczka z hepato-/splenomegalią 70%
Żółtaczka izolowana ~20%
Wysięk w opłucnej/osierdziu 9%
Skaza krwotoczna 10-25%
Zaburzenia funkcji wątroby 25%

**Konflikt interesów**  
**Conflict of interest**

Brak konfliktu interesów  
None

**Adres do korespondencji**

\*Bartosz Chyżyński  
Katedra i Klinika Pediatrii,  
Hematologii i Onkologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Żwirki i Wigury 63a, 02-091 Warszawa  
tel. +48 (22) 317-96-21  
bartosz.chyzyński@spdsk.edu.pl

nadesłano: 6.11.2018  
zaakceptowano do druku: 27.11.2018

**Piśmiennictwo**

1. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M: Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 2000; 355(9199): 165-169.
2. Roberts I, Izraeli S: Haematopoietic development and leukaemia in Down syndrome. *Br J Haematol* 2014; 167(5): 587-599.
3. 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(2): 200-211.
4. Mateos MK, Barbaric D, Byatt SA et al.: Down syndrome and leukemia: insights into leukemogenesis and translational targets. *Transl Pediatr* 2015; 4(2): 76-92.
5. Gurbuxani S, Vyas P, Crispino JD: Recent insights into the mechanisms of myeloid leukemogenesis in Down syndrome. *Blood* 2004; 103(2): 399-406.
6. Bhatnagar N, Nizery L, Tunstall O et al.: Transient Abnormal Myelopoiesis and AML in Down Syndrome: an Update. *Curr Hematol Malig Rep* 2016; 11(5): 333-341.
7. Roberts I, O'Connor D, Roy A et al.: The impact of trisomy 21 on foetal haematopoiesis. *Blood Cells Mol Dis* 2013; 51(4): 277-281.
8. Roy A, Cowan G, Vyas P, Roberts I: The impact of trisomy 21 on early human hematopoiesis. *Cell Cycle* 2013; 12(4): 533-534.
9. Roy A, Roberts I, Norton A, Vyas P: Acute megakaryoblastic leukaemia (AMKL) and transient myeloproliferative disorder (TMD) in Down syndrome: a multi-step model of myeloid leukaemogenesis. *Br J Haematol* 2009; 147(1): 3-12.
10. Zipursky A: Transient leukaemia – a benign form of leukaemia in newborn infants with trisomy 21. *Br J Haematol* 2003; 120(6): 930-938.
11. Al-Kasim F, Doyle JJ, Massey GV et al.: Incidence and treatment of potentially lethal diseases in transient leukemia of Down syndrome: Pediatric Oncology Group Study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24(1): 9-13.
12. Zipursky A, Rose T, Skidmore M et al.: Hydrops fetalis and neonatal leukemia in Down syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 1996; 13(1): 81-87.
13. Klusmann JH, Creutzig U, Zimmermann M et al.: Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. *Blood* 2008; 111(6): 2991-2998.
14. Flasiński M, Scheibke K, Zimmermann M et al.: Low-dose cytarabine to prevent myeloid leukemia in children with Down syndrome: TMD Prevention 2007 study. *Blood Adv* 2018; 2(13): 1532-1540.
15. Gams AS, Alonzo TA, Gerbing RB et al.: Natural history of transient myeloproliferative disorder clinically diagnosed in Down syndrome neonates: a report from the Children's Oncology Group Study A2971. *Blood* 2011; 118(26): 6752-6759; quiz 6996.