

# Hematologische afwijkingen bij kinderen met downsyndroom

## Hematologic abnormalities in children with Down syndrome

dr. B.F. Goemans<sup>1</sup>, dr. W.J.W. Kollen<sup>2</sup>, dr. V. de Haas<sup>3</sup> en dr. C.M. Zwaan<sup>4</sup>

### Samenvatting

Downsyndroom (DS) wordt veroorzaakt door een trisomie 21. Naast alle wel bekende dysmorphieën, mentale retardatie en congenitale afwijkingen, hebben kinderen met DS ook vaker hematologische afwijkingen. Als neonaat hebben alle kinderen met DS een afwijkend bloedbeeld, waarbij bij een deel van de kinderen sprake is van transiënte myeloproliferatieve ziekte (TMZ). TMZ komt alleen voor bij kinderen met DS, en wordt gekenmerkt door mutaties in het *GATA1*-gen. TMZ verdwijnt spontaan bij de meerderheid van de kinderen. Daarnaast hebben kinderen met DS een 20 keer verhoogde kans op zowel acute myeloïde leukemie (AML) als acute lymfatische leukemie (ALL). DS myeloïde leukemie (DS-ML) wordt net als TMZ gekenmerkt door *GATA1*-mutaties en komt voor bij kinderen jonger dan 5 jaar. Kinderen met leukemie en DS hebben een groter risico op bijwerkingen van chemotherapie, met name infecties en mucositis. DS-ML is een unieke ziekte met verhoogde chemotherapiegevoeligheid en kan dus met dosisreductie worden behandeld, met een uitstekende prognose tot gevolg. DS-ALL daarentegen komt voor op wat hogere leeftijd, de bekende prognostisch gunstige cytogenetische afwijkingen worden minder vaak gezien en de ongunstige vaker dan bij niet-DS-kinderen met ALL. Daardoor is er geen goede mogelijkheid voor dosisreductie en is de behandelingsgerelateerde sterfte relatief hoog. De prognose van kinderen met DS-ALL is hierdoor slechter dan die van andere kinderen met ALL.

De uitdaging is daarom een aangepaste therapie voor deze groep kinderen te ontwikkelen.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2016;13:3-9)

### Summary

Down syndrome (DS) is characterized by a constitutional trisomy 21. In addition to all well-known dysmorphic features, mental retardation and congenital abnormalities, children with DS also more often have hematologic problems. All neonates with DS have abnormal blood counts and some of these children suffer from transient myeloproliferative disease (TMD). TMD occurs only in children with DS and is characterized by a mutation in the *GATA1* gene. In most children TMD resolves spontaneously. Children with DS have a 20 fold increased risk of developing acute myeloid or acute lymphoblastic leukemia (ALL). DS myeloid leukemia (DS ML) is characterized by the same *GATA1* mutations as TMD and is diagnosed in children below 5 years of age. DS ML has an excellent prognosis when treated with DS specific ML protocols. In contrast, DS ALL is seen in older children and adolescents and is characterized by a low frequency of good risk cytogenetic abnormalities. In addition, DS patients are more sensitive to the side effects of ALL treatment and the treatment related mortality in DS ALL patients is relatively high. The outcome of children with DS ALL is significantly less than the outcome for other children with ALL.

<sup>1</sup>kinderarts, fellow kinderoncologie, afdeling Kinderoncologie, Sophia Kinderziekenhuis-Erasmus MC, <sup>2</sup>kinderarts, hemato-oncoloog, afdeling IHOBA, Willem-Alexander Kinderziekenhuis-LUMC, <sup>3</sup>kinderarts, hemato-oncoloog, hoofd Centraal Laboratorium, SKION, <sup>4</sup>kinderarts, hemato-oncoloog, afdeling Kinderoncologie, Sophia Kinderziekenhuis-Erasmus MC. Correspondentie graag richten aan mw. dr. B.F. Goemans, afdeling Kinderoncologie, Kamer Na1603, Sophia Kinderziekenhuis-Erasmus MC, Postbus 2060, 3000 CB Rotterdam, tel.: 010 703 66 91, e-mailadres: b.goemans@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** acute lymfatische leukemie (ALL), acute myeloïde leukemie (AML), downsyndroom, hematologie, transiënte myeloproliferatieve ziekte (TMZ)

**Keywords:** acute lymphoblastic leukemia (ALL), acute myeloid leukemia (AML), Down syndrome, hematology, transient myeloproliferative disorder (TMD)

## Inleiding

Downsyndroom (DS) wordt veroorzaakt door een constitutionele trisomie 21 of bij een kleiner deel van de patiënten een ongebalanceerde translocatie van chromosoom 21. De prevalentie van DS in Nederland is 16 per 10.000 levendgeborenen.<sup>1</sup> DS wordt gekenmerkt door specifieke dysmorphieën, mentale retardatie en een verhoogde kans op een aantal congenitale afwijkingen. Naast deze welbekende afwijkingen komt een aantal hematologische afwijkingen en aandoeningen vaker voor bij kinderen met DS. Neonataal zijn er specifieke benigne hematologische afwijkingen bij DS-patiënten.<sup>2</sup> Daarnaast hebben kinderen met DS een sterk verhoogd risico op het ontwikkelen van acute leukemie. DS-kinderen hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van zowel acute lymfatische leukemie (ALL) als acute myeloïde leukemie (AML).<sup>3</sup> Opvallend is dat het risico op het ontwikkelen van solide tumoren verlaagd is bij kinderen en volwassenen met DS.<sup>3</sup> In dit overzichtsartikel worden de verschillende benigne en maligne hematologische afwijkingen bij DS nader toegelicht.

## Downsyndroom en hematopoëse

Analyse van de foetale lever van kinderen met DS met een amenorroeduur van 15-37 weken heeft laten zien dat de normale foetale leverhematopoëse is verstoord vergeleken met foetussen zonder DS.<sup>4</sup> Er is sprake van expansie van erytroïde en megakaryocytaire voorlopers in de foetale lever, met in het perifere bloed dysmegakaryopoëse en dyserythropoëse.

In een recente prospectieve studie van 200 pasgeborenen met DS bleken alle neonaten een afwijkend bloedbeeld te hebben.<sup>2</sup> Er was vaker sprake van polycythemie, een verhoogd aantal circulerende erythroblasten en een afwijkende morfologie van de erythrocyten. De trombocytenaantallen waren gemiddeld lager en bij 50% van de DS-neonaten was er sprake van trombopenie. De trombocytenmorfologie was afwijkend bij >95% van de patiënten (reuzetrombocyten, circulerende megakaryocyten en/of megakaryocytfragmenten). Het totale aantal lymfocyten was verlaagd. 95% van de DS-neonaten had circulerende erytro- en/of megakaryoblasten.

Bij grotere kinderen en volwassenen met DS is minder bekend over de hematologie. Bekend is dat kinderen met DS gevoeliger zijn voor respiratoire infecties en bacteriëmie.<sup>5</sup> Analyse van foetale en neonatale hematopoëse laat zien dat er met name defecten zijn in de vroege B-celontwikkeling.<sup>5</sup> In de kinderjaren blijven de aantallen B-cellen, met name naïeve B-cellen, onder het 10<sup>de</sup> percentiel. Er is sprake van hypogammaglobulinemie,

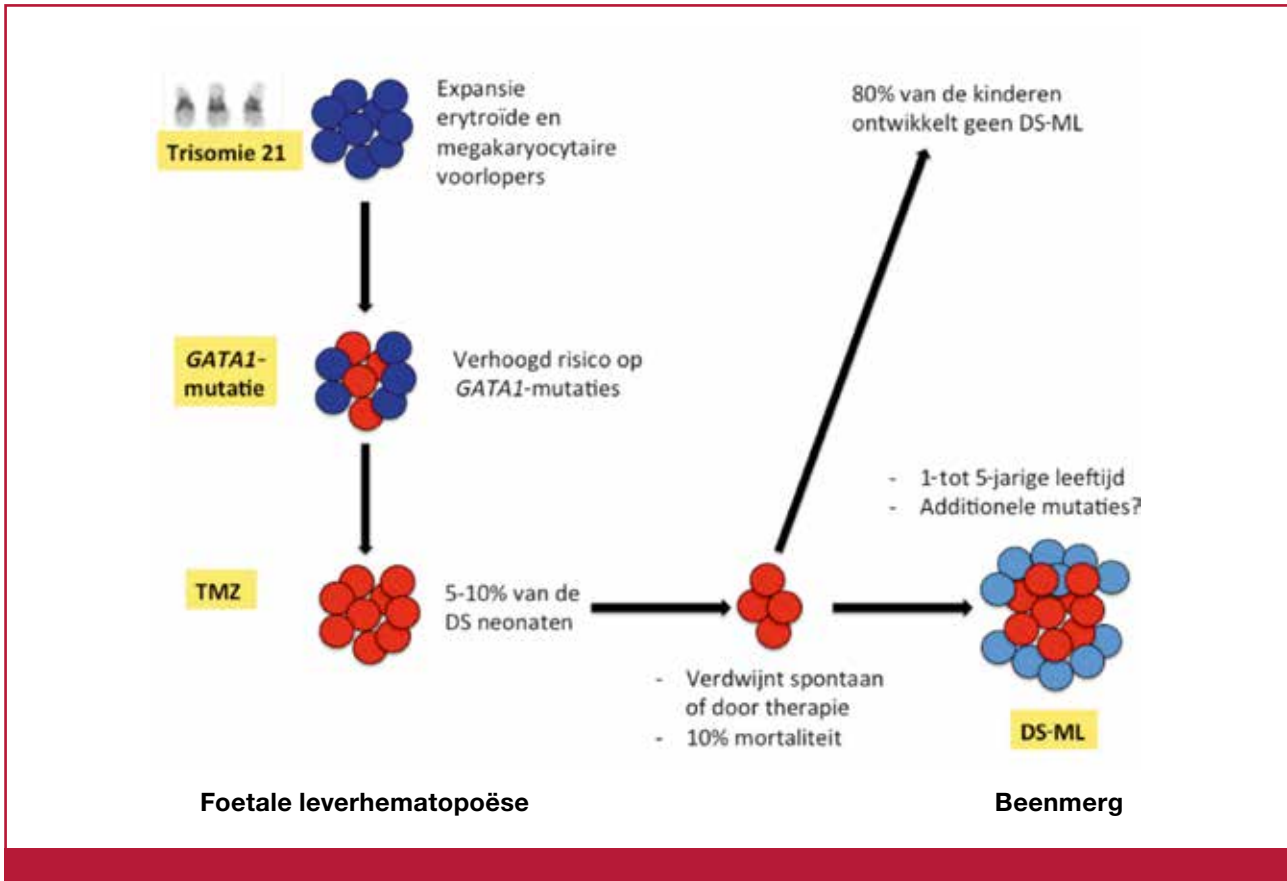
verlaagd IgA in het speeksel en verminderde vaccinatie-respons. Ook de T-celfunctie is verminderd bij kinderen met DS. De huidige NVK-richtlijn 'Een update van de multidisciplinaire richtlijn voor de medische begeleiding van kinderen met Downsyndroom' adviseert het gewone vaccinatieschema voor kinderen met DS en geen routine immunologische diagnostiek ([www.nvk.nl](http://www.nvk.nl)).

Er is weinig literatuur over hematologische afwijkingen bij volwassenen met DS. Er is één artikel dat 9 volwassen DS-patiënten beschrijft die werden verwezen naar een polikliniek hematologie.<sup>6</sup> Een van deze patiënten had een myelodysplastisch syndroom, terwijl er bij 7 van de 9 patiënten sprake was van macrocytose. Onderzoek bij grotere groepen volwassenen met DS ontbreekt.

## Transiënte myeloproliferatieve ziekte (TMZ)

Naast de hierboven beschreven afwijkingen in het bloedbeeld van kinderen met DS, komt bij pasgeborenen met DS eveneens een tijdelijke accumulatie van leukemische blasten in het perifere bloed voor, die wel wordt aangeduid als transiënte leukemie (TL) of als 'transiënte myeloproliferatieve ziekte' (TMZ).<sup>7</sup> In de WHO-classificatie van myeloïde neoplasmata en leukemieën is een aparte categorie 'myeloid proliferations related to Down syndrome' waar TMZ (Engelse literatuur TMD, 'transient myeloproliferative disorder', of TAM, 'transient abnormal myelopoiesis') als specifieke entiteit wordt benoemd.<sup>8</sup> De incidentie van TMZ bij pasgeborenen met DS wordt geschat op 5-10%.<sup>7</sup> TMZ wordt meestal gediagnosticeerd op de leeftijd van 3-7 dagen (range 0-65 dagen).<sup>7</sup> Na 4 weken is bij ongeveer 80% van de kinderen de TMZ verdwenen uit het bloed, na 8 weken bij ongeveer 90%. Diagnostiek wordt dus bij voorkeur snel na de geboorte ingezet. In principe is TMZ een aandoening die vanzelf overgaat bij het overgrote deel van de patiënten, omdat deze leukemische cellen uit zichzelf in apoptose gaan, zoals dat bijvoorbeeld ook bij stadium 4S-neuroblastoom kan worden gezien, al is de genese daarvan onvoldoende begrepen. De regressie van TMZ valt samen met het overgaan van leverhematopoëse naar beenmerghematopoëse, zodat 'homing' van TMZ-cellen naar het beenmerg wellicht een rol speelt.

TMZ wordt veroorzaakt door een mutatie in het *GATA1*-gen.<sup>9</sup> *GATA1* is een transcriptiefactor van belang in normale erytro- en megakaryopoëse. Bij kinderen met TMZ worden *GATA1*-genmutaties gevonden die resulteren in een verkort eiwit, het zogenoemde *GATA1s*. Deze *GATA*-mutaties blijken al in utero op te treden in hematopoëtische cellen in de foetale lever bij kinderen



**Figuur 1.** Invloed van trisomie 21 op de hematopoëse, de ontwikkeling van transiënte myeloproliferatieve ziekte (TMZ) en downsyndroom myeloïde leukemie (DS-ML).

met DS.<sup>4</sup> De door trisomie 21 optredende expansie van erythroïde en megakaryocytair voorlopers in de foetale lever geeft hiervoor waarschijnlijk de gelegenheid.<sup>4</sup> Expressie van GATA1s in foetale leverprogenitorcellen veroorzaakt een verdere expansie van megakaryocytair voorlopercellen.<sup>10</sup> Hoe dit effect tot stand komt, is nog niet geheel duidelijk.

Recentelijk beschreven Roberts et al. dat 8,5% van de neonaten met DS een GATA1-mutatie had wanneer gebruik werd gemaakt van Sanger-‘sequencing’ en dH-PLC.<sup>2</sup> Al deze kinderen hadden >10% blasten in het perifere bloed. Wanneer met behulp van ‘targeted next generation sequencing’ opnieuw werd gezocht naar GATA1-mutaties bij de negatieve patiënten, werd bij 20% (n=18) van deze kinderen alsnog een GATA1-mutatie gevonden.<sup>2</sup> Er waren geen klinische of hematologische kenmerken die deze kinderen onderscheiden van de kinderen zonder GATA1-mutatie. Desondanks ontwikkelde een van deze 18 positieve kinderen alsnog een DS myeloïde leukemie (ML), waarmee is aangetoond dat ook subklinische TMZ met een aangetoonde GATA1-mutatie later klonale uitgroei kan induceren.

TMZ is niet altijd een ‘goedaardige’ ziekte. Bij ruim 20% van de kinderen ontstaat ernstige symptomatologie, zoals pleurale of pericardiale effusies en hydrops foetalis, massale hepatosplenomegalie, pulmonale klachten door hyperleukocytose, lage bloedplaatjesaantallen met bleedingsneiging en leverfibrose, die zich meestal uit door persisterende cholestase.<sup>7</sup> Blasten hoeven niet altijd aantoonbaar te zijn in het bloed, maar kunnen soms worden aangetoond in pleura- of pericardvocht of in een leverbiopt. Zo nodig moet dus agressieve diagnostiek plaatsvinden om TMZ te diagnosticeren. Ongeveer 10% van de kinderen overlijdt in de eerste levens maanden als gevolg van de TMZ.

Gezien de soms ernstige symptomatologie van TMZ en het verhoogde risico op DS-ML, wordt het informeren van ouders en screening op TMZ in de neonatale periode geadviseerd. De Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION, [www.skion.nl](http://www.skion.nl)) verricht de screening op TMZ, in samenwerking met de laboratoria immunologie en kinderoncologie van het Erasmus MC. Initieel wordt morfologisch en immunologisch onderzoek op perifere bloed verricht. Indien sprake is van TMZ wordt ook

*GATA1*-mutatiescreening ingezet. Bij de meerderheid van de kinderen treedt spontane TMZ-regressie op en daarom wordt behandeling alleen geadviseerd bij kinderen met ernstig symptomatische TMZ. Hiervoor is een behandelingsadvies beschikbaar via SKION, waarin wordt geadviseerd deze kinderen te behandelen met een of meerdere kuren lage dosis cytarabine (AraC) gedurende 1 week (1,5 mg/kg/dag x 7 dagen). Behandeling van ernstig symptomatische TMZ verbetert de prognose van deze kinderen.<sup>7</sup>

Ongeveer 20% van de kinderen met TMZ ontwikkelt, enkele maanden tot maximaal 4 jaar later, DS-ML. Er blijkt geen relatie te zijn tussen het type *GATA1*-mutatie en het risico op het ontwikkelen van DS-ML.<sup>11</sup> Behandeling van TMZ met behulp van lage dosis AraC kan het ontstaan van DS-ML niet voorkomen.<sup>7</sup>

### Myeloïde leukemie bij downsyndroom (DS-ML)

DS-ML is een bijzondere leukemie die zich meestal ontwikkelt uit een myelodysplasie-achtig beeld met een toenemende trombopenie en anemie.<sup>12</sup> Het ontstaat bij jonge kinderen (1-4 jaar oud) en meestal is er sprake van megakaryoblastaire leukemie (FAB-type M7) die moleculair wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van een *GATA1*-mutatie. Deze *GATA1*-mutatie is patiënt-specifiek en identiek aan de *GATA1*-mutatie die deze kinderen hadden in hun TMZ-blasten. De mechanismen verantwoordelijk voor het ontwikkelen van DS-ML uit TMZ zijn onbekend.<sup>13</sup> Mogelijk ontstaan er in een subklinisch persisterende TMZ-kloon additionele mutaties die uiteindelijk leiden tot DS-ML. Daarnaast wordt wel gedacht dat bij kinderen bij wie de TMZ-cellen zich in het beenmerg kunnen nestelen bij de switch van lever- naar beenmerghematopoëse, uiteindelijk DS-ML kan ontstaan.

Tot begin jaren 90 van de vorige eeuw werd gedacht dat DS-ML een slechte prognose had, maar in 1992 bleek uit een studie van de 'Pediatric Oncology Group' dat wanneer kinderen met DS-ML werden behandeld met hoge doses AraC, zij een zeer goede prognose hadden.<sup>14</sup> Inmiddels is duidelijk dat DS-ML-cellen zeer gevoelig zijn voor cytarabine en daunorubicine, in vitro en in vivo.<sup>15</sup> Kinderen 4 jaar en jonger met DS-ML hebben een excellente prognose wanneer zij worden behandeld met een aangepast protocol. In de Engelse MRC10- en 12-protocollen werden kinderen met DS-ML behandeld volgens het reguliere protocol waarbij slechts 3% niet in remissie kwam of recidiveerde, maar er wel 27% behandelingsgerelateerde sterfte was.<sup>16</sup> De Duitse BFM-groep

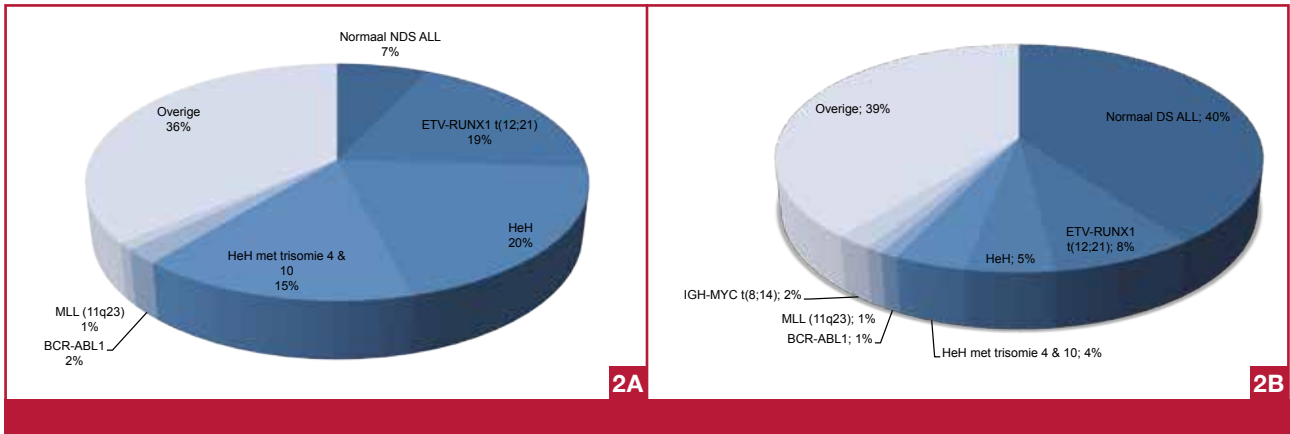
toonde in hun AML-BFM-98-protocol dat met een gereduceerde behandeling voor kinderen met DS-ML de zeer goede prognose werd gehandhaafd (driejaars-overleving 90%, cumulatieve recidiefrequentie 3% en 4,5% behandelingsgerelateerde sterfte).<sup>17</sup>

In Nederland wordt het internationale DS-ML-2006-protocol gehanteerd. In dit protocol is ervoor gekozen de intensiteit van de behandeling verder te reduceren. Er worden 4 kuren gegeven in plaats van de 5 kuren in het in Nederland op dit moment voor kinderen met AML gebruikte NOPHO-DBH-AML-2012-protocol ([www.skion.nl](http://www.skion.nl)). De totale dosis AraC is gereduceerd van 36-45 gr/m<sup>2</sup> (afhankelijk van welke randomisatie) naar 27 gr/m<sup>2</sup>. De cumulatieve anthracyclinedosis is sterk gereduceerd van 370-480 mg/m<sup>2</sup> naar 100 mg/m<sup>2</sup>. Van groot belang is daarnaast dat er uitgebreide adviezen ten aanzien van 'supportive care' worden gedaan en dat er pas een volgende kuur wordt gestart wanneer het kind volledig is hersteld van de vorige. Met deze maatregelen wordt geprobeerd de behandelingsgerelateerde sterfte verder te reduceren.

Resistente ziekte of recidieven van DS-ML zijn zeldzaam, maar wanneer dit optreedt is de prognose slecht.<sup>18</sup> In een Amerikaanse studie was de overleving na recidief bij kinderen met DS-ML slechts 12%, ondanks intensieve behandeling inclusief stamceltransplantatie.<sup>19</sup>

### Acute lymfatische leukemie (ALL) bij downsyndroom

Kinderen met DS hebben een 24 keer verhoogd risico op het ontwikkelen van acute lymfatische leukemie.<sup>3</sup> In tegenstelling tot TMZ en DS-ML, is DS-ALL op zeer jonge leeftijd (infant ALL) juist zeer zeldzaam.<sup>20</sup> De gemiddelde leeftijd van kinderen met DS-ALL ligt juist wat hoger dan bij kinderen zonder DS met ALL, en DS-ALL komt ook nog voor in de adolescentie en op jongvolwassen leeftijd. Kinderen en adolescenten met DS en ALL worden behandeld door een kinderoncoloog, terwijl volwassen DS-patiënten met ALL worden behandeld door een hematoloog voor volwassenen, soms in overleg met een kinderoncoloog. Er is vrijwel altijd sprake van een voorloper B-ALL, T-ALL is zeer zeldzaam (<1% vs. 10-15% bij non-DS-ALL (NDS-ALL)).<sup>21</sup> Terwijl DS-ML een moleculair biologisch uniforme ziekte is, gekenmerkt door de pathognomonische *GATA1*-mutatie, is er bij DS-ALL sprake van een genetisch meer heterogene ziekte, zonder een voor de ziekte kenmerkende specifieke genetische afwijking zoals *GATA1* bij DS-ML. Er is vaker dan bij NDS-ALL sprake van een normaal karyotype (40% vs. 7%), en bekende prognostisch gunstige cyto-



**Figuur 2.** De incidentie van de verschillende cytogenetische afwijkingen in n=653 BCP-NDS-ALL-patiënten (A) en n=444 DS-ALL-patiënten (B).<sup>21</sup>

BCP=B-celprecursor, ALL=acute lymfatische leukemie, NDS=non-downsyndroom, DS=downsyndroom, HeH= hyperdiploid, wat bij NDS-ALL staat voor >50 chromosomen en bij DS voor >51 chromosomen.

genetische afwijkingen, zoals hyperdiploid karyotype of ETV6-RUNX1-translocatie, komen minder vaak voor, maar als zij voorkomen hebben ze dezelfde prognostische impact als bij NDS-ALL. Bepaalde hoogrisico-mutaties zoals IKZF-deleties komen juist vaker voor bij kinderen met DS-ALL.<sup>22</sup>

In tegenstelling tot de goede prognose bij kinderen met DS-ML hebben kinderen met DS-ALL een slechtere prognose dan andere kinderen met ALL. In een grote retrospectieve studie van de Ponte di Legno-groep werd een groep van 653 DS-ALL-patiënten, die werden behandeld in grote prospectieve ALL-onderzoeken tussen 1995 en 2005, geanalyseerd.<sup>21</sup> De tienjaarsoverleving van DS-ALL-kinderen was 70% vergeleken met 85% voor NDS-ALL-patiënten. Deze slechte uitkomst was een combinatie van een verhoogd recidiefrisico (DS vs. NDS-ALL is 26 vs. 15%) en een toegenomen behandelingsgerelateerde sterftekans (behandelingsgerelateerde sterfte DS vs. NDS-ALL is 7,7 vs. 2,3%).<sup>21</sup>

Kinderen met DS-ALL hebben een verhoogd recidiefrisico, onder andere doordat zij minder vaak cytogenetische afwijkingen hebben met een laag recidiefrisico en frequenter genetische afwijkingen met een hoog risico. Een deletie in het IKZF-gen bijvoorbeeld, is een genetische afwijking met een hoog risico en deze komt voor bij 15% NDS-voorloper-B-ALL-patiënten.<sup>23</sup> Kinderen met DS-ALL hebben significant vaker IKZF-deleties (35% van de patiënten) en deze kinderen hebben een slechtere prognose dan andere DS-ALL-patiënten.<sup>22</sup> Een overzicht van en een vergelijking tussen de bekende cytogenetische afwijkingen bij NDS en DS-ALL is afgebeeld in *Figuur 2*.

Uit in-vitro-resistentieonderzoek is gebleken dat DS-ALL-blasten meer resistent zijn voor de meeste chemotherapeutica vergeleken met blasten van NDS-ALL-patiënten, hoewel dat niet is gecorrigeerd voor genetisch subtype.<sup>15</sup> Een belangrijke 'confounder' in de analyses van overleving van kinderen met DS-ALL is het feit dat artsen zich bij kinderen met DS-ALL vaker niet aan het protocol houden en er makkelijker wordt gekozen voor dosisreductie met angst voor toxiciteit als motivatie. Een recente studie toonde bijvoorbeeld dat DS-kinderen in de onderhoudsfase van ALL (methotrexaat (MTX) en mercaptopurine) mediaan 25% minder medicatie kregen dan NDS-ALL, bij bloedwaarden boven de gewenste waarde.<sup>24</sup> De slechtere prognose van kinderen met DS-ALL kan mogelijk dus mede worden geweten aan zowel een inherent meer therapieresistente vorm van ALL, als aan de gereduceerde dosis chemotherapie die veel kinderen met DS-ALL krijgen. Hiermee lijkt een belangrijk advies te zijn DS-ALL-patiënten te behandelen met intensieve chemotherapie en terughoudend te zijn met dosisreducties als de individuele patiënt de therapie verdraagt. Helaas is er ook sprake van een toegenomen toxiciteit van de behandeling bij kinderen met DS. In 75% van de gevallen is een ernstige infectie de oorzaak van behandelingsgerelateerde sterfte bij kinderen met DS-ALL. De immuundeficiëntie die kinderen met DS hebben zorgt voor een verhoogd risico op (ernstige) infecties.<sup>5</sup> Daarnaast leidt een veranderd metabolisme van verschillende chemotherapeutica, waaronder met name MTX, tot meer toxiciteit waaronder bijvoorbeeld mucositis. Het MTX-metabolisme is waarschijnlijk veranderd als gevolg van een verhoogde expressie van het gen



### Aanwijzingen voor de praktijk

1. Neonaten met downsyndroom (DS) hebben vrijwel altijd benigne hematologische afwijkingen.
2. Ongeveer 5-10% van de kinderen met DS heeft transiënte myeloproliferatieve ziekte (TMZ) gekenmerkt door een *GATA1*-mutatie.
3. TMZ is niet altijd een goedaardige aandoening aangezien 10% van de patiënten hieraan overlijdt en ongeveer 20% DS myeloïde leukemie (ML) ontwikkelt.
4. DS-ML heeft een goede prognose met een DS-ML-specifieke behandeling.
5. DS acute lymfatische leukemie (ALL) heeft een slechtere prognose dan non-DS-ALL door een combinatie van een verhoogd recidiefrisico en een toegenomen behandelingsgerelateerde sterfte.

voor de 'reduced folate carrier' (RFC), dat is gelegen op chromosoom 21.<sup>25</sup> Het gevolg hiervan is een verhoogde expressie van de RFC en dit veroorzaakt hogere intracellulaire MTX-spiegels, zowel in de leukemische blasten als in het normale weefsel van DS-patiënten. Gedacht wordt dat dit de ernstigere toxiciteit van kinderen met DS-ALL behandeld met hoge dosis MTX verklaart.

Ondanks de evidente MTX-toxiciteit, heeft de recente Ponte di Legno-analyse laten zien dat de hoge behandelingsgerelateerde sterfte niet alleen in de hoge dosis MTX zit, maar dat 40% van de behandelingsgerelateerde sterfte optreedt tijdens de onderhoudsfase van de behandeling.<sup>21</sup>

In Nederland worden alle kinderen met ALL, inclusief DS-ALL, behandeld volgens het ALL11-protocol ([www.skion.nl](http://www.skion.nl)). De behandeling wordt gestratificeerd op basis van minimale residuale ziekte en (cyto)genetische kenmerken. Kinderen met DS krijgen in inductie geen anthracyclines (versus 120 mg/m<sup>2</sup> daunorubicine voor alle andere kinderen). Tijdens de intensivering krijgt alleen de mediumrisicogroep (MRG) DS-ALL-patiënten met een *IKZF*-deletie wel anthracyclines en de andere DS-ALL-patiënten niet (versus 120 mg/m<sup>2</sup> voor de MRG NDS-ALL-patiënten). Normaliter worden er 4 kuren hoge dosis MTX-kuren van 5 gr/m<sup>2</sup> gegeven; voor kinderen met DS-ALL is dit viermaal 1 gr/m<sup>2</sup>. DS-ALL-patiënten die eigenlijk in de hoogrisicogroep zouden vallen, worden volgens het MRG-schema behandeld. Artsen wordt geadviseerd buiten de door het protocol geadviseerde dosisreducties zo veel mogelijk verdere reducties te vermijden, gezien de matige prognose van DS-ALL. Gezien het hoge infectierisico, tijdens alle fases van de behandeling, is alertheid op infecties van groot belang. De waarde van antibiotische en antifungale profylaxe is onduidelijk, maar wordt in Nederland wel

geadviseerd conform de SKION 'supportive care'-richtlijnen ([www.skion.nl](http://www.skion.nl)).

Kinderen met een recidief DS-ALL hebben een slechte prognose; de langetermijnoverleving is slechts ongeveer 20%.<sup>26</sup> Nieuwe geneesmiddelen op basis van antilichamen, zoals inotuzomab en blinatumomab, lijken effectieve antileukemische middelen die aanzienlijk minder mucositis geven en dus juist voor deze patiëntengroep zeer interessant zijn.<sup>27</sup> Bij kinderen met DS-ALL zou ook ruxolitinib van belang kunnen zijn in verband met de hoge expressie van *CRLF2* in een groot deel van de DS-ALL-en.<sup>22,28</sup> Helaas wordt DS regelmatig genoemd als exclusiecriteria in klinische onderzoeken en worden DS-patiënten dan soms buiten studieverband behandeld. Hierdoor blijft langer onduidelijk hoe kinderen met DS nieuwe geneesmiddelen verdragen en hoe effectief deze zijn bij deze patiëntencategorie. Ook zijn er geen specifieke studies voor kinderen met DS, behalve de TMZ- en DS-AML-behandelprotocollen.

Gezien de toxiciteit van de behandeling en de hoge behandelingsgerelateerde sterfte, wordt een stamceltransplantatie vaak niet overwogen voor kinderen met DS-ALL. Mogelijk is dit onterecht; in het Ponte di Legno-cohort werden 18 patiënten getransplanteerd, van wie er 3 overleden als gevolg van behandelingsgerelateerde sterfte (1 graft-versus-hostziekte en 2 fatale infecties), 6 kinderen werden genezen en 9 overleden als gevolg van een recidief.<sup>21</sup> Daarom is een stamceltransplantatie te overwegen voor kinderen met recidief DS-ALL die goed reageren op de inductiechemotherapie en verder in goede gezondheid zijn.

### Conclusie

Trisomie 21 blijkt een directe invloed te hebben op de foetale hematopoëse. De veranderingen hierdoor

geïnduceerd, geven op de neonatale leeftijd bloedbeeldafwijkingen, en bij een deel van de kinderen met DS die ook een *GATA1*-mutatie oploopt, TMZ. Uit deze TMZ ontwikkelt zich weer bij een deel van de kinderen voor het vijfde jaar DS-ML. Bij DS-ML zijn de leukemiecellen inherent gevoelig voor chemotherapie. Dit maakt dosisreductie mogelijk met behoud van een zeer goede prognose. Het vroeg herkennen van kinderen met een *GATA1*-mutatie en het vervolgen van deze *GATA1*-mutatie tot op MRD-niveau zal mogelijk meer inzicht geven in welke kinderen uiteindelijk DS-ML ontwikkelen. Mogelijk komen er hierdoor ook therapeutische aangrijpingspunten om de ontwikkeling van TMZ naar DS-ML te voorkomen.

Kinderen met DS hebben ook een verhoogd risico op ALL, maar het hiervoor verantwoordelijke mechanisme is minder duidelijk dan bij DS-ML. Wel is duidelijk dat kinderen met DS meer last hebben van de toxiciteit van een chemotherapeutische behandeling en een verhoogde behandelingsgerelateerde sterfte hebben, bij een relatief resistente leukemie met een hoogrisico genetisch profiel. Dit maakt de behandeling van deze kinderen gecompliceerd, aangezien dosisintensivering vaak leidt tot een verhoogde toxiciteit van de behandeling. Voor kinderen met DS-ALL zal juist het vinden van de balans tussen het geven van dosisintensieve therapie en verminderen van toxiciteit een verbetering van de overleving geven. Mogelijk dat nieuwe, meer leukemiecelspecifieke geneesmiddelen een rol kunnen spelen in het verbeteren van de prognose van deze kinderen, zonder verdere toename in de toxiciteit.

## Referenties

- Weijerman ME, et al. Prevalence, neonatal characteristics, and first-year mortality of Down syndrome: a national study. *J Pediatr* 2008;152(1):15-9.
- Roberts I, et al. *GATA1*-mutant clones are frequent and often unsuspected in babies with Down syndrome: identification of a population at risk of leukemia. *Blood* 2013;122(24):3908-17.
- Hasle H, et al. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 2000;355(9199):165-9.
- Roberts I, O'Connor D, Roy A, et al. The impact of trisomy 21 on foetal haematopoiesis. *Blood Cells Mol Dis* 2013;51(4):277-81.
- Ram G, et al. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol* 2011;164(1):9-16.
- McLean S, et al. Hematological abnormalities in adult patients with Down's syndrome. *Ir J Med Sci* 2009;178(1):35-8.
- Gamis AS, et al. Transient myeloproliferative disorder in children with Down syndrome: clarity to this enigmatic disorder. *Br J Haematol* 2012;159(3):277-87.
- Hasle H, et al. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia* 2003;17(2):277-82.
- Hitzler JK, et al. Origins of leukaemia in children with Down syndrome. *Nat Rev Cancer* 2005;5(1):11-20.
- Toki T, et al. Naturally occurring oncogenic *GATA1* mutants with internal deletions in transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome. *Blood* 2013;121(16):3181-4.
- Alford KA, et al. Analysis of *GATA1* mutations in Down syndrome transient myeloproliferative disorder and myeloid leukemia. *Blood* 2011;118(8):2222-38.
- Zwaan CM, et al. Acute leukemias in children with Down syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010;24(1):19-34.
- Roberts I, et al. Haematopoietic development and leukaemia in Down syndrome. *Br J Haematol* 2014;167(5):587-99.
- Ravindranath Y, et al. Acute myeloid leukemia (AML) in Down's syndrome is highly responsive to chemotherapy: experience on Pediatric Oncology Group AML Study 8498. *Blood* 1992;80(9):2210-4.
- Zwaan CM, et al. Different drug sensitivity profiles of acute myeloid and lymphoblastic leukemia and normal peripheral blood mononuclear cells in children with and without Down syndrome. *Blood* 2002;99(1):245-51.
- Rao A, et al. Treatment for myeloid leukaemia of Down syndrome: population-based experience in the UK and results from the Medical Research Council AML 10 and AML 12 trials. *Br J Haematol* 2006;132(5):576-83.
- Creutzig U, et al. AML patients with Down syndrome have a high cure rate with AML-BFM therapy with reduced dose intensity. *Leukemia* 2005;19(8):1355-60.
- Taga T, et al. Clinical characteristics and outcome of refractory/relapsed myeloid leukemia in children with Down syndrome. *Blood* 2012;120(9):1810-5.
- Hitzler JK, et al. Outcome of transplantation for acute myelogenous leukemia in children with Down syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(6):893-7.
- Maloney KW. Acute lymphoblastic leukaemia in children with Down syndrome: an updated review. *Br J Haematol* 2011;155(4):420-5.
- Buitenkamp TD, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood* 2014;123(1):70-7.
- Buitenkamp TD, et al. Outcome in children with Down's syndrome and acute lymphoblastic leukemia: role of *IKZF1* deletions and *CRLF2* aberrations. *Leukemia* 2012;26(10):2204-11.
- Olsson L, et al. Ikaros and leukaemia. *Br J Haematol* 2015;169(4):479-91.
- Bohnstedt C, et al. Physicians compliance during maintenance therapy in children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2013;27(4):866-70.
- Taub JW, et al. Down syndrome, drug metabolism and chromosome 21. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44(1):33-9.
- Meyr F, et al. Outcomes of treatment for relapsed acute lymphoblastic leukaemia in children with Down syndrome. *Br J Haematol* 2013;162(1):98-106.
- Hoelzer D. Targeted therapy with monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Oncol* 2013;25(6):701-6.
- Loh ML, et al. A phase 1 dosing study of ruxolitinib in children with relapsed or refractory solid tumors, leukemias, or myeloproliferative neoplasms: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study (ADVL1011). *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(10):1717-24.

Ontvangen 1 oktober 2015, geaccepteerd 3 december 2015.