

Aspecte particulare ale leucemiei acute la copiii cu sindrom Down – analiza cazuisticii Clinicii de Pediatrie din Institutul Clinic Fundeni 2010-2018

Particular aspects of acute leukaemia in children with Down syndrome – caseload analysis of the Paediatric Department of Fundeni Clinical Institute 2010-2018

Asist. Univ. Dr. Andreea ȘERBĂNICĂ¹, Dr. Radu OBRIȘCĂ², Asist. Univ. Dr. Letiția RADU¹, Asist. Univ. Dr. Cristina JERCAN¹, Dr. Andra MARCU², Dr. Ana-Maria BICĂ², Dr. Petruța VASILACHE², Dr. Valentina PAVEL², Dr. Minodora ASAN³, Dr. Anca GHEORGHE³, Șef Lucr. Dr. Codruța POPA^{1,3}, Asist. Univ. Dr. Cerasela JARDAN^{1,3}, Prof. Dr. Constantin ARION^{1,2}, Conf. Anca COLIȚĂ^{1,2}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

²Clinica de Pediatrie, Institutul Clinic Fundeni, București

³Laborator, Institutul Clinic Fundeni, București

REZUMAT

Introducere. Sindromul Down (SD) reprezintă o importantă problemă medicală, deoarece este una dintre cele mai frecvente boli genetice la copii, în ciuda screening-ului neonatal temeinic, incidența fiind de aproximativ 1:10-1.000 nou-născuți vii, la nivel mondial (1,3,4). Un aspect esențial este acela că pacienții cu SD au un risc de 10-15 ori mai mare decât populația pediatrică generală de a dezvoltă hemopatie malignă, 20-30% dezvoltă leucemie acută (LA) (5).

Studiile recente relevă un răspuns bun la tratamentul chimioterapic al LA la cei cu SD, mortalitatea este dată de asocierea complicațiilor multiple prin existența morbidităților asociate, ceea ce face din managementul acestor patologii o adevărată provocare în adaptarea chimioterapiei, ceea ce a determinat interesul pentru analiza cazuisticii clinicii. Am efectuat un studiu pe o perioadă de 8 ani, în Clinica de Pediatrie a IC Fundeni, București, România.

Obiective. Analiză aspectelor particulare diagnostice și terapeutice ale pacienților cu SD și LA, LAL și LAM, aflați în evidența Clinicii de Pediatrie, IC Fundeni în perioada 2010- 2018.

Materiale și metodă. Studiu retrospectiv, observațional, analitic, ce a urmărit cohorta din mai multe puncte de vedere: incidența, epidemiologie, vârsta la diagnostic, tipul LA, clinica la debut, rata de supraviețuire, mortalitatea globală, mortalitatea prin complicații (TRM = treatment related mortality), identificarea recăderii și atitudinea terapeutică complexă atât a patologiei de bază, cât și a leucemiei, cu evaluarea ratei de răspuns la tratamentul chimioterapic.

Concluzii. Abordarea complexă a patologiei hematologice asociate SD a condus la un procent crescut de obținere a remisiei complete, 91,6%, fără identificarea niciunei recăderi pe parcursul studiului. Valorile scăzute de supraviețuire, OS la 8 ani = 50% și EFS la 3 ani = 50%, demonstrează o mortalitate crescută pe

Autor de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Andreea Șerbănică, Clinica de Pediatrie, Institutul Clinic Fundeni, București
E-mail: munteanuandreeanicoleta@yahoo.com

parcursul tratamentului chimioterapic ca urmare a complicațiilor generate de acesta (TRM 41,6%), ceea ce evidențiază dificultatea managementului unui astfel de copil ce prezintă două afecțiuni grave, SD și LA. Profilul genetic specific SD produce sensibilitatea crescută la toxicitatea chimioterapiei și afectare organică multiplă, ceea ce crește morbiditatea și mortalitatea acestor pacienți independent de mortalitatea dată de hemopatia malignă.

Cuvinte cheie: leucemie acută, sindrom Down, tratament, supraviețuire, mortalitate

ABSTRACT

Introduction. Down syndrome (DS) is an important medical problem because it is one of the most frequent genetic diseases in children despite thorough neonatal screening, with an incidence of approximately 1:10 to 1.000 live births worldwide (1,3,4).

An essential aspect is that patients with DS have a 10-15 higher risk than the general paediatric population to develop malignant hemopathy, 20-30% develop acute leukaemia (AL) (5).

Recent studies reveal a good response of AL to chemotherapy in patients with DS, mortality is due to multiple complications associated with associated morbidity, which makes the management of these pathologies a real challenge especially in adapting chemotherapy, which has determined the interest for the clinic's caseload analysis. We conducted an 8-year study at the Paediatric Department of Fundeni Clinical Institute of Bucharest, Romania.

Objectives. Analysis of the particular diagnostic and therapeutic aspects of patients with DS and acute leukaemia (AL), ALL and AML, on the records of the Paediatric department of Fundeni Clinical Institute during 2010-2018.

Material and method. The retrospective, observational, analytical study monitored the cohort from the following points of view: incidence, epidemiology, age at diagnosis, AL type, clinical symptoms at onset, survival rate, overall mortality, treatment related mortality (TRM), identification of relapse and the complex therapeutic attitude of both the underlying pathology and of leukaemia with the assessment of the response rate to chemotherapy.

Conclusions. The complex approach of DS-associated hematologic pathology led to an increased percentage of complete remission, 91.6%, without identifying any relapse during the study. Low values of overall survival rate over 8 years and EFS at 3 years = 50% demonstrates an increased mortality rate during the chemotherapy due to the complications generated by this one (TRM 41.6%), which demonstrates the difficulty of managing such a child with two serious diseases, DS and AL. The DS-specific genetic profile produces increased sensitivity to chemotherapy toxicity and multiple organic impairment, which increases the morbidity and mortality rate in these patients, regardless the mortality due to malign hemopathy.

Keywords: acute leukemia, Down syndrome, treatment, survival, mortality

INTRODUCERE

Sindromul Down (SD) reprezintă o importantă problemă medicală, deoarece este una dintre cele mai frecvente boli genetice la copii, reprezentând 8% dintre anomaliile genetice (1). În ciuda screening-ului neonatal, incidența este în creștere continuă, cu peste 30% față de perioada 1979-2003, una dintre cauze fiind vârsta înaintată a mamei în momentul concepției (2,9). În prezent, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) raportează o incidență de aproximativ 1:10-1000 nou-născuți vii, la nivel mondial (3, 4,5).

Calitatea vieții, morbiditatea și mortalitatea acestor pacienți sunt date de patologia complexă individuală progresivă (boala congenitală cardiacă, retard, epilepsie, leucemie, afectare tiroidiană ș.a.) pe care o asociază copilul cu trisomie

21 (5,6,7). Speranța de viață a crescut mult în ultimele decenii, în prezent fiind peste 50 de ani, prin abordarea multidisciplinară a acestei patologii și prin includerea bolnavilor în programele naționale specifice, dar cu un consum important de resurse medicale și financiare (2,8).

Un aspect esențial, particular, este predispoziția crescută a pacienților cu SD de a dezvolta hemopatie malignă, în special leucemie acută mieloidă (LAM), dar și leucemie acută limfoblastică (LAL), asociind un risc de 10-15 ori mai mare decât populația pediatrică generală. Studiile evidențiază un procent de aproximativ 20-30% leucemie acută (LA) la pacienții cu SD (1,5,9). Asocierea unei astfel de patologii hematologice afectează supraviețuirea pe termen lung a acestor pacienți, mai ales la cei ce prezintă afectare cardiacă și neurologică importantă. Deși studiile

recente relevă un răspuns bun la tratamentul chimioterapic al LA la cei cu SD, mortalitatea este dată de complicațiile multiple prin existența morbidităților asociate, ceea ce face din managementul acestor patologii o adevărată provocare, mai ales în ceea ce privește adaptarea chimioterapiei. În ciuda tuturor acestor riscuri, unele studii raportează o supraviețuire actuală (event free survival – EFS și overall survival – OS) a celor cu SD și LA cu celula B comparabilă cu cea a copiilor cu LAL cu celula B, standard risc, fără SD, ceea ce a determinat interesul pentru analiza cazuisticii clinicii (10,11). Am efectuat un studiu pe o perioadă de 8 ani, în Clinica de Pediatrie a IC Fundeni, București, România.

OBIECTIVE

Analiza aspectelor particulare diagnostice și terapeutice ale pacienților cu SD și LA, LAL și LAM, aflați în evidența Clinicii de Pediatrie, IC Fundeni în perioada 2010- 2018.

MATERIALE ȘI METODĂ

Studiul retrospectiv, observațional, analitic a urmărit cohorta din mai multe puncte de vedere: incidență, epidemiologie, vârsta la diagnostic, tipul și subtipul LA, clinica la debut, rata de supraviețuire, mortalitatea globală, mortalitatea prin complicații (TRM = treatment related mortality), identificarea recăderii și atitudinea terapeutică complexă atât a patologiei de bază, cât și a leucemiei, cu evaluarea ratei de răspuns la tratamentul chimioterapic.

S-au înrolat pacienții diagnosticați și tratați în Clinica de Pediatrie Fundeni în perioada 2010-2018, cu diagnosticul de LA și SD. Diagnosticul și monitorizarea SD până la momentul declanșării proliferării blastice leucemice a fost efectuat în alte clinici de pediatrie din București și din țară.

Diagnosticul LA s-a efectuat conform protocolului Clinicii de Pediatrie IC Fundeni și a cuprins:

- 1) Hemograma (HLG) plus frotiu sânge periferic (FSP);
- 2) Examenul morfologic al măduvei osoase (MO);
- 3) Identificarea imunofenotipică a blaștilor prin flowcitometrie (FCM) din MO – a utilizat citometrul în flux Navios, iar interpretarea datelor a fost efectuată cu softul Kaluza.
- 4) Identificarea anomaliilor citogenetice și moleculare a blaștilor prin metoda reacției de

polimerază în lanț (polymerase chain reaction, PCR/ real time PCR: RT-PCR) din aspirat medular.

- 5) Ecografie abdominală – pentru identificarea organomegaliei;
- 6) Radiografie toracică – pentru identificarea unei eventuale mase tumorale;
- 7) Consult cardiologic – pentru evaluare cardiacă.
- 8) Consult neurologic cu sau fără evaluare psihiatrică.

Criteriile pentru încadrarea pe grupe de risc și monitorizarea tratamentului au fost conform protocolului ALL-IC-BFM 2000-2002-2009 pentru cei diagnosticați cu LAL-B și AML-IC-BFM 2004 pentru cei cu LAM (11).

Monitorizarea toxicității neurologice și cardiace secundară chimioterapiei s-a efectuat prin consult înaintea începerii tratamentului, oricând simptomatologia îl impunea și la sfârșitul tratamentului chimioterapic.

Menționăm că toate datele necesare s-au extras din: anamneza detaliată a pacienților (date cu referire la patologia SD – diagnostic și monitorizarea anterioară debutului LA), examinarea clinică, din fișele de observație clinică și paraclinică și din sistemul informatic Hipocrate al clinicii IC Fundeni. Acestea s-au introdus în Excel 2010, iar calculele statistice au fost efectuate cu softul SPSS.

REZULTATE

Am inclus 12 pacienți cu SD și care au fost diagnosticați cu LA, după vârsta de un an.

Faciesul mongoloid patognomonic SD a fost prezent la toți pacienții.

În ceea ce privește patologia neurologică asociată SD, toți cei 12 pacienți au prezentat diferite grade de retard mintal (RM): RM ușor 6/12; RM mediu 4/12; RM sever 2/12 (vezi figura 1).

Patologia cardiacă asociată SD – 4/12 pacienți au prezentat malformații cardiace asociate: defect de sept ventricular, defect septal atrial, anevrism sept interventricular, persistență de canal arterial (DSV, DSA, Anevism sept IV, PCA etc.), corectate chirurgical anterior prezentării în clinica de hematologie (vezi figura 2).

Patologia oftalmologică asociată SD: 2/12 - Cataractă 1/12; Exoftalmie 1/12

Distrofia dentară s-a întâlnit la 8/12, iar dintre aceștia 6/8/12 au prezentat hipotrofie ponderală ușoară, cu indicele ponderal cuprins în intervalul 0,85-0,78.

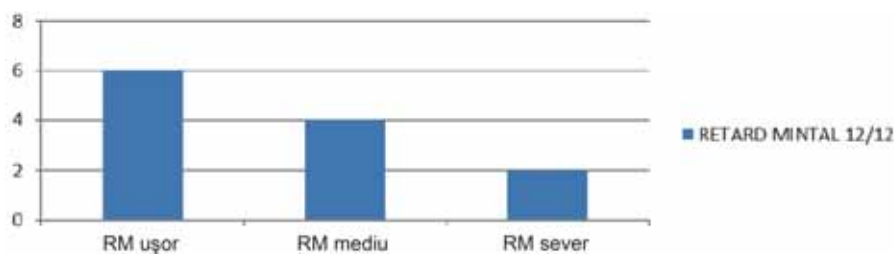


FIGURA 1. Reprezentarea grafică a retardului mintal / număr de cazuri de SD

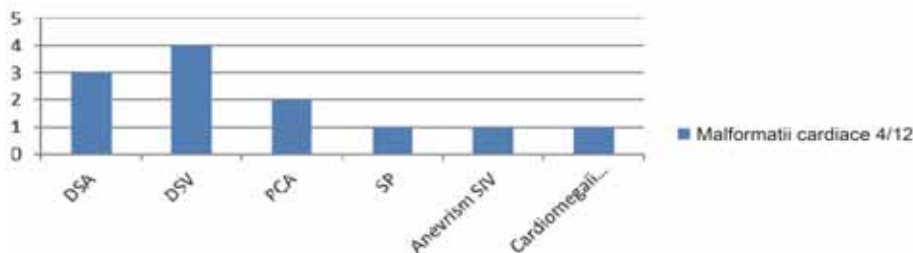


FIGURA 2. Reprezentarea grafică a malformațiilor cardiace prezente la pacienții cu SD incluși în studiu

*Defect septal atrial = DSA; Defect septal ventricular = DSV; Persistență de canal arterial = PCA; Stenoza pulmonară = SP; Sept interventricular = SIV

Patologia hematologică asociată SD: toți cei 12 pacienți incluși în studiu au fost diagnosticați cu SD și LA 12/12: forma LAL cu celulă B s-a întâlnit în 9/12 cazuri, tip morfologic L1 (conform clasificării FAB) cu celulă B, iar forma LAM-M7(FAB) a fost identificat în 3/12 cazuri (vezi tabelul 1) (5,12,13).

Datele epidemiologice ce reies din studiul cohorței relevă o frecvență mai mare a copiilor cu SD și LA, 7/12 proveniți din mediul urban vs. cei proveniți din cel rural 5/12.

Repartiția cohorței pe sexe este în concordanță cu incidența SD și relevă o rată mai crescută de LA la copii cu SD de sex feminin 7/12 comparativ cu sexul masculin 5/12.

Vârsta de debut a patologiei hematologice studiate la copii cu LA și SD a urmărit același interval de vârstă ca al celor cu LA din populația

pediatrică fără SD asociat. În intervalul 1-6 ani: 10/12 pacienți, iar peste vârsta de 6 ani: 2 pacienți. Vârsta medie de debut a LA la copiii cu SD este 3,7 ani cu limite: 1 an – 12 ani.

La debutul LA-SD s-a identificat tabloul clinic clasic: sindrom febril 8/12, hepatosplenomegalia (HSmegalia) 7/12, adenopatii 4/12, inapetență 6/12 asociată cu scădere ponderala 5/12 și apatie 3/12 (vezi figura 3).

Paraclinic la diagnosticul LA a predominat debutul cu nr. leucocite < 20.000/mm³ (8/12) asociat cu bicitopenie/pancitopenie (vezi figura 4).

Majoritatea copiilor cu SD au prezentat la debutul LA anemie 9/12, probabil și în contextul patologiei cronice asociate SD. De remarcat formele severe de anemie în 4/12 cazuri, aceștia au necesitat substituție cu masă eritrocitară de-

TABELUL 1. Rezultatele obținute din studiul cohorței: Clasificare, date epidemiologice, vârsta de debut

Date pacienți incluși în studiu SD+LA => nr total: 12	LAL- B Nr total pacienți cu LAL-B= 9/12	9/12	LAM Nr total pacienți cu LAM = 3/12	3/12
Diagnos c	LAL-L1(FAB)- celula: B comun	8/9	LAM-M7(FAB) 3/12	
	LAL-L1(FAB)- celula: preB	1/9		
Date epidemiologice M.U/ M.R = 1,4	Mediu urban (M.U)	4/9	Mediu urban	3/3
	Mediu rural (M.R)	5/9	Mediu rural	0/3
Distribuția pe sexe 2:1	Masculin	3/9	Masculin	2/3
	Feminin	6/9	Feminin	1/3
Vârsta la debut	Vârsta 1-6ani	7/9	Vârsta 1-6ani	3/3
	Vârsta > 6ani	2/9	Vârsta>6ani	0/3
	Pick 2-4 ani	7/9	Pick 2-4ani	3/3

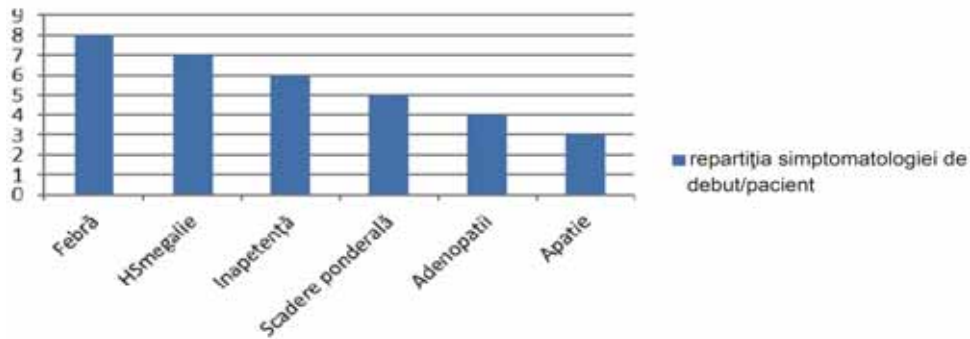


FIGURA 3. Repartiția simptomatologiei de debut/pacient

oarece valoarea Hb a fost sub 6,5g/dl (vezi fig. 5).

Diagnosticul LA a inclus, pe lângă HLG și FSP, ce a evidențiat blaști în 11/12 cazuri, cu valori cuprinse între 3-90%, doar un singur caz nu a prezentat celule maligne în periferie.

Examenul morfologic al MO – a stabilit diagnosticul de certitudine, evidențiind procentul și tipul blaștilor: limfoblaști tip L1 în 9/12 cazuri și mieloblaști tip M7 în 3/12 cazuri.

Imunofenotiparea efectuată prin FCM a identificat subtipul limfoblaștilor, 9/12 cazuri au prezentat LAL cu celula B comun.

Genetica celulei leucemice a evidențiat la toți pacienții incluși prezența trisomiei 21(SD) alături de alte anomalii genetice de tip: monosomii, trisomii, hiperdiploidii, duplicații etc. (vezi figura 6).

Testele moleculare efectuate pentru identificarea unor mutații genice specifice LAL/LAM sunt enumerate în tabelul 2.

TABELUL 2. Anomaliile moleculare căutate la debutul fiecărui tip de LA (5,12,14)

Anomalii structurale căutate pentru LAL	Anomalii structurale căutate pentru LAM
• E2A-PBX1 - t(1;19) (q23;p13)	• AML1-ETO - t(8;21) (q22;q22)
• MLL-AF4 - t(4;11) (q21;q23)	• CBFβ-MYH11 - inv(16) (p13;q22)
• BCR-ABL p190 - t(9;22) (q34;q11)	• PML-RARA - t(15;17) (q22;q21)
• BCR-ABL p210 - t(9;22) (q34;q11)	• MLL-AF9 - t(9;11)(p22;q23)
• TEL-AML1 - t(12;21) (p13;q22)	• FLT3-ITD - duplicație în tandem
• SIL-TAL 1 - del(1) (p32;p32)	

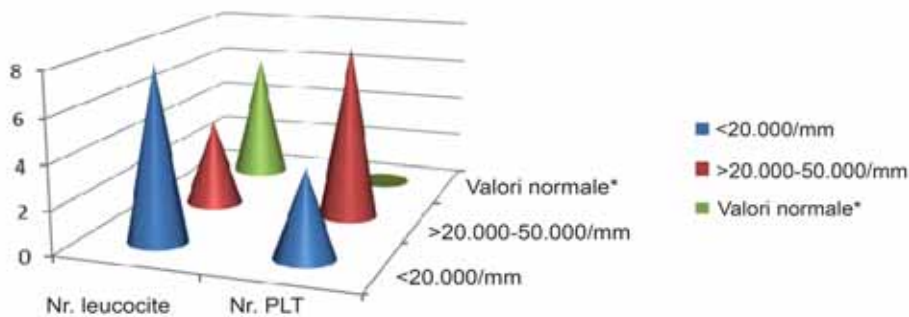


FIGURA 4. Reprezentare grafică a valorilor leucocitelor și trombocitelor (PLT) determinate la diagnosticul LA
Valori normale*: Leucocite = 4.000-9.000/mm³; Trombocite (PLT) =150.000-300.000/mm³

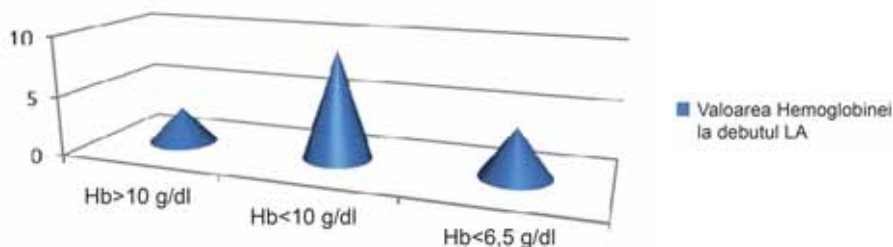


FIGURA 5. Valoarea hemoglobinei (Hb) la momentul diagnosticului LA

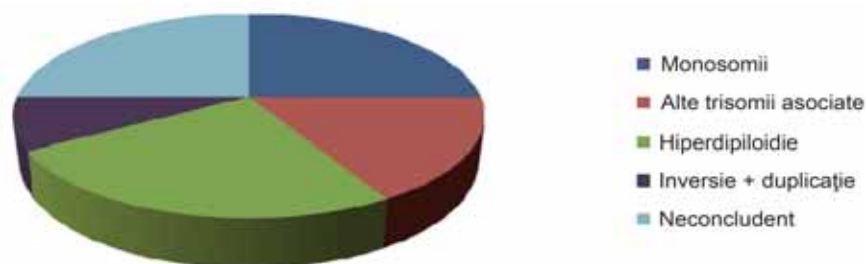


FIGURA 6. Reprezentarea grafică a anomaliilor genetice asociate prezente la cei cu SD (trisomie 21) determinate prin analiza citogenetică efectuată la diagnosticul LA

Testele de biologie moleculară nu au identificat alte anomalii genetice asociate.

Datele statistice cele mai importante obținute în urma studiului nostru se referă la supraviețuire, rata remisiunii complete, mortalitatea globală a cohorței, mortalitatea dată de sumarea tuturor complicațiilor (treatment related mortality = TRM), supraviețuirea fără evenimente (event free survival = EFS), mortalitatea dată de progresia bolii și rata recăderii LA.

Dinrte cei 12 pacienți incluși în studiu, 6/12 au supraviețuit până la finalul studiului, 5 cazuri LAL și 1 caz LAM (vezi tabelul 3).

11/12 pacienți au obținut remisiune completă (RC1) (vezi tabelul 3).

Au decedat 6/12 pacienți: 4 cu LAL-L1(FAB), cu celulă B comun și 2 LAM-M7(FAB) (vezi tabelul 3).

5/12 pacienți au decedat de cauze multiple, altele decât progresia bolii (TRM= 5/12). În cazul LAL-SD, decesul a fost determinat de șoc septic cu insuficiență multiplă de organe în 3 cazuri și enteropatie neutropenică și infecție cu *Clostridium difficile* - 1 caz. În cazul LAM-SD, decesul a survenit prin progresia bolii – 1 caz și prin toxicitate pulmonară cu insuficiență respiratorie – 1 caz (vezi tabelul 3).

Un singur pacient cu LAM-M7(FAB) a decedat din cauza progresiei bolii hematologice, la 3

zile după diagnostic. Factorii de risc asociați au fost vârsta mică la diagnosticul LAM, 1 an și patologia subiacentă cardiacă – cardiomegalie globală, DSA+DSV+SP+SvPulm – necorectate chirurgical anterior debutului LA.

Niciun pacient nu a prezentat recădere pe parcursul celor 8 ani de studiu, 0/12 (vezi tabelul 3).

S-a calculat supraviețuirea globală (overall survival=OS) a celor 6/12 pacienți ce au trăit până la finalul studiului.

Supraviețuirea fără evenimente (EFS), calculând numărul de luni de la diagnostic până la apariția primului eveniment trigger, este următoarea: la peste 12 luni de la diagnostic, erau în viață 8/12 pacienți; la peste 24 luni, de la diagnostic, supraviețuiau 7/12 pacienți (58,3%), iar la peste 36 luni supraviețuiau 6/12 pacienți (50%).

Supraviețuirea mediană pentru cele două loturi LAL-SD și LAM-SD a fost de 30 luni CI 95% (0; 61,2).

Supraviețuirea mediană pentru pacienții cu LAL a fost de 30 luni CI (interval de încredere) 95% (3,9;55,9), mai mare față de pacienții cu LAM care au avut o supraviețuire de 10 luni CI 95% (0; 25,8). Între cele două loturi nu există însă diferențe în ceea ce privește supraviețuirea (p= 0,44) și un factor limitant al inferenței statistice îl reprezintă numărul mic de pacienți.

TABELUL 3. Rezultatele finale ale studiului

Diagnostic	Grupul LAL-SD		Grupul LAM-SD		Rezultate finale/cohortă LAL+LAM
	Nr. total	%	Nr. total	%	
Nr. total pacienți cu diagnosticul:	9/12	75%	3/12	25%	12
Supraviețuire globală	5/9	55,5%	1/3	33,3%	50%
Rata obținerii remisiunii complete	9/9	100%	2/3	66,6%	91,6%
EFS-12luni	7/9	77,7%	2/3	66,6%	66,6%
EFS-24 luni	6/9	66,6%	0	0%	58,33%
Mortalitate globală	4/9	44,4%	2/3	66,6%	50%
Mortalitate dată de complicații (TRM)	4/9	44,4%	1/3	33,3%	41,6%
Mortalitate dată de progresia bolii	0/9	0%	1/3	33,3%	8,33%
Rata de recădere	0/12	0%	0/3	0%	0%

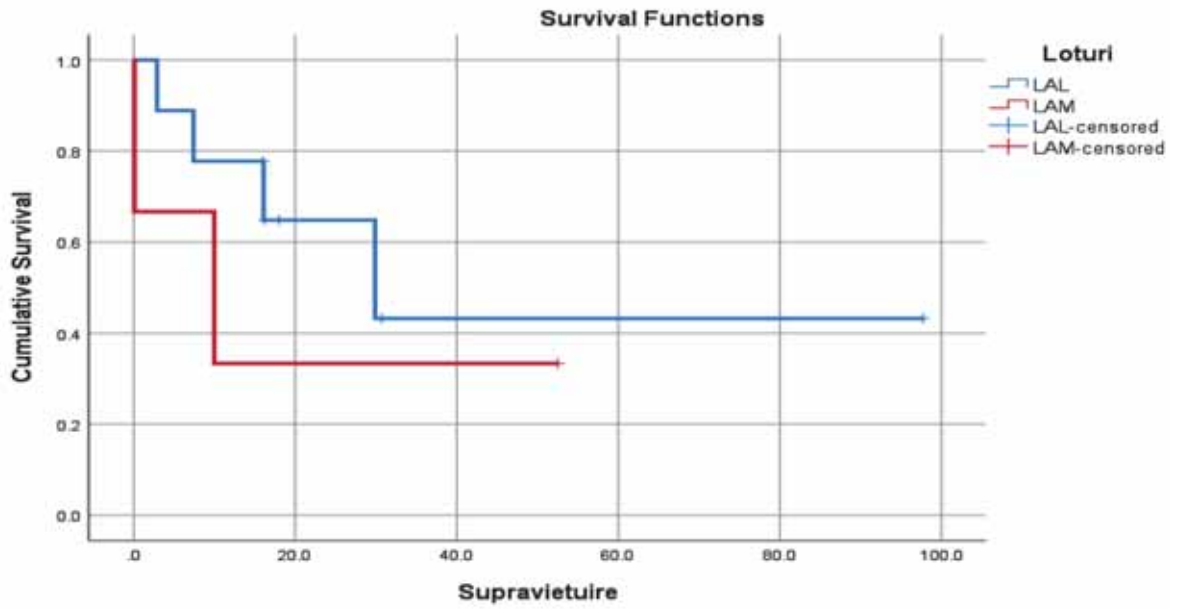


FIGURA 7. Supraviețuire (rata de supraviețuire la începutul intervalului e aceeași cu event free survival).

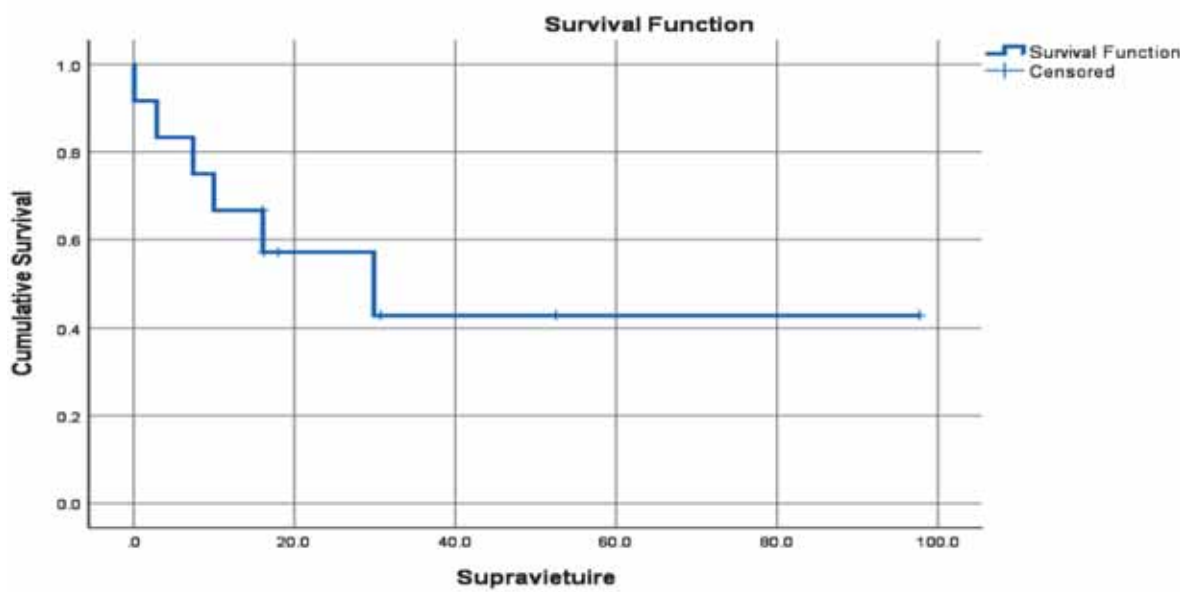


FIGURA 8. Supraviețuire (rata de supraviețuire la începutul intervalului e aceeași cu event free survival).

TABELUL 4. Supraviețuire (rata de supraviețuire la începutul intervalului e aceeași cu event free survival).

Nr. luni	Nr. pacienți (în viață la începutul intervalului)	Rata de supraviețuire la începutul intervalului
0	12	100%
12	8	66,7%
24	4 (7)	56,4% (58,3%)
36	2 (6)	40,2% (50%)

*Diferențele se datorează sistemul informatic care calculează numărul de luni sub limita impusă

DISCUȚII

Chiar dacă există o predispoziție genetică a pacienților cu Down de a dezvolta patologie hematologică, mai frecvent LAM vs. LAL, studiul nostru a identificat un număr mai mare de pacienți cu LAL, cu un raport LAL:LAM 3:1 (1,8,15).

Numărul de cazuri de LAL respectiv LAM obținut din analiza celor 12 pacienți cu SD, raportat la numărul total de pacienți diagnosticați în perioada 2010-2018 cu LAL fără SD (aproximativ 290 cazuri/ 8 ani) respectiv cu LAM fără SD (68

cazuri/8 ani) a dus la calculul incidenței: LAL-SD 3,1%, ceea ce este în concordanță cu metanaliza efectuată de Carla L. Pennella, 2018. Incidența LAM-SD 4,41% este sub valoarea evidențiată de alte studii (1,16).

Deoarece SD este mai frecvent la copilul de sex feminin, implicit și numărul cazurilor de LA identificat a fost mai frecvent la fete comparativ cu sexul masculin. Incidență inversă față de LA fără SD. (17)

Distribuția epidemiologică a coortei a relevat un număr mai mare de LA-SD la cei proveniți din mediul urban vs. cei din rural, ceea ce este în concordanță cu datele epidemiologice ale LA la cei fără SD (3,17).

Vârful intervalului de vârstă la care a debutat LA este la fel și la copiii cu LA fără SD, între 2 și 5 ani (18).

Clinica la debutul LA-SD este în concordanță cu simptomatologia de la diagnosticul LA (fără SD asociat) și include prezența: sindromului febril, organomegaliei, adenopatiilor, apatiei / fatigabilității, inapetenței / scăderii ponderale, cu mențiunea că asociază și prezența simptomatologiei, dată de complicațiile SD (12,19). Nu s-au putut cuantifica prezența / absența durerilor articulare și a cefaleei (cauzată de prezența blastilor în LCR – afectare SNC) sau alte tulburări neurologice, posibil cauzate de afectarea SNC prin LA; ceea ce nu a afectat calculul, deoarece niciun pacient nu a prezentat infiltrare blastică la nivelul LCR. Patologia cardiacă posibil agravată la debutul LA și mai ales cea neurologică asociată retardului mintal pot îngreuna diagnosticul clinic precoce al debutului (20).

D.p.d.v. paraclinic: formele de LAL întâlnite la copiii cu SD au debutat mai frecvent cu bicitopenie și leucocite $< 20.000/\text{mm}^3$ (8/12) sau chiar pancitopenie (8/12), la majoritatea pacienților cu LA din cadrul studiului, comparativ cu LAL fără SD, când debutul cu leucocitoză este frecvent pentru majoritatea cazurilor, peste 50% dintre cei cu LAL prezintă leucocitoză și peste 20% au leucocite $> 50.000/\text{mm}^3$ (12,21).

Anemia întâlnită la diagnosticul LA poate fi urmarea infiltrării blastice masive a MO ce supresează producția normală de eritrocite, în concordanță cu literatura de debut a LA fără SD, dar și urmarea patologiei cronice asociate (12, 22).

Genetica SD este extrem de complicată și poate include mutații specifice precum: GATA-1, ce determină o stare preleucemică pe linia mieloidă (TMD = transient myeloproliferative disorder) întâlnită în 3,8-6% dintre cazurile de SD, JAK2, mutație întâlnită în aproximativ 20% din-

tre cazurile de LAL-SD, prezența acestora conduce la premisele prognosticului pe termen lung, răspunsul la tratament, sensibilitatea la toxicitate, dar și creșterea riscului de recădere și mortalitate (4,16,23,24,25,26). În studiul nostru nu au fost identificate mutațiile genice specifice.

Tratamentul acestor pacienți reprezintă o adevărată provocare prin dificultatea adaptării chimioterapiei individualizate pe grupă de risc și patologie asociată. Majoritatea pacienților cu LAL-SD au răspuns favorabil la tratament, dar prognostic rezervat din cauza riscului crescut de recădere și a valorii crescute de mortalitate, TRM, comparabil cu LA fără SD, substratul fiind prezența anomaliilor genetice specifice celor cu SD (27).

Deși literatura citează un prognostic rezervat la cazurile de LAM vs. LAL în populația pediatrică, la cei cu SD prognosticul LAM-SD este favorabil comparativ cu cei cu LAL-SD, ceea ce studiul nostru nu a relevat (1,4,10).

Ajustarea tratamentului la pacienții cu LA-SD se impune din cauza morbidității mari asociate (patologia cardiacă, neurologică etc.), mortalității mari date de existența profilului imun specific SD, ceea ce ridică valoarea TRM, și de sensibilitatea crescută la toxicitatea chimioterapiei (4,16,25).

Protocolul de tratament administrat pacienților incluși în studiu a variat în funcție de anul de diagnostic. Toate cazurile au fost tratate conform ALL-BFM respectiv AML-BFM, terapie individualizată la grupa de risc și la patologia asociată SD, respectând ajustările citate de literatură și impuse de protocol și de statusul hematologic al pacientului (11).

Sensibilitatea crescută la antraciline, legată de profilul genetic specific SD, a demonstrat un risc ridicat de cardiotoxicitate, ridicând valoarea TRM prin cardiomiopatii, insuficiență cardiacă, precum este demonstrat și de Ana C. Xavier, 2010 ceea ce a impus ajustarea dozelor de Doxorubicină (25,28,29). S-a adaptat doza în funcție de patologia cardiacă asociată fiecărui pacient, cu o monitorizare atentă asupra funcției cardiace. Menționăm că nici un pacient nu a decedat de cauza cardiacă.

Patologia neurologică asociată, dificil de evaluat clinic la un copil cu RM, și predispoziția celor cu Down de a prezenta tulburări metabolice, mai ales în ceea ce privește riscul crescut de Diabet zaharat pe parcursul tratamentului, precum e demonstrat și de studiul efectuat de Amy M. Lynabery, 2015, a condus la ajustarea dozelor de asparaginază și cortizon, atunci când s-a impus (29,30).

Toate tulburările metabolice prezente pe parcursul terapiei au fost controlabile terapeutice, astfel încât niciun pacient nu a avut complicații metabolice severe care să afecteze mortalitatea sau prognosticul pe termen lung.

Adaptarea tratamentului cu metotrexat (MTX), efectuată în concordanță cu protocolul ALL-SD-BFM, a condus la scăderea dozei, comparativ cu LAL fără SD, și la modificarea ritmului administrării (prin creșterea intervalului dintre administrări) din cauza existenței tulburărilor de metabolism al acestui chimioterapic specific profilului genetic ce implică cromozomul 21 cu creșterea sensibilității la toxicitate prin mielosupresie severă cu creșterea mortalității (TRM) prin: mucozită grad II-IV, infecții și hepatită toxică etc. (29,31,32).

În ciuda aplicării acestor principii, valoarea TRM 41,6% obținută în cadrul cohortei demonstrează o mortalitate crescută dată de complicații (25).

Supraviețuirea globală (overall survival) la 8 ani obținută este aceeași valoare ca și EFS-ul la 3 ani, 50%, mult sub valorile menționate în alte studii de acest tip. Ceea ce se traduce cu o rată de mortalitate crescută identificată pe parcursul chimioterapiei (primii 3 ani de la diagnostic). Acest rezultat este urmarea procentului mare de mortalitate dat de complicațiile asociate tratamentului, infecția fiind principala cauză de TRM. Studiile demonstrează o supraviețuire fără evenimente la 8 ani de aproximativ 64% și o rată de supraviețuire globală de aproximativ 74%, în ciuda riscului crescut de complicații apărute în cadrul tratamentului polichimioterapic (TRM = treatment related mortality) și a riscului mare de recădere, 26%, în comparație cu populația pediatrică cu leucemie acută, fără sindrom

Down (1,33,35,36).

Nu s-a identificat nicio recădere, în cadrul cohortei, acest fapt fiind posibil datorită monitorizării pe o perioadă scurtă, sub 24 luni, a peste 50% dintre pacienți (6/12 diagnosticați după 2016). În ciuda acestei limitări a monitorizării asociate existenței unui număr mic de pacienți incluși în studiu, rezultatul este unul pozitiv, dar nu este în concordanță cu riscul de recădere de 26%, cita 33).

CONCLUZII

Abordarea complexă a patologiei hematologice asociate SD a condus la un procent crescut de obținere a remisiei complete, 91,6%, fără identificarea niciunei recăderi pe parcursul studiului.

Valorile scăzute ale supraviețuirii globale, la 8 ani, 50% și implicit a mortalității globale, la 8 ani, de 50% sunt urmarea creșterii mortalității prin complicații (TRM 41,6%) ceea ce demonstrează dificultatea managementului unui astfel de copil ce prezintă două afecțiuni grave, cu profil genetic specific ce produce afectare de la nivel celular, tradusă și prin sensibilitatea crescută la toxicitatea chimioterapiei până la afectare organică multiplă.

Rata de supraviețuire fără evenimente la 3 ani (EFS la 3 ani) este 50%, infecția reprezentând evenimentul major și cauza principală a mortalității prin TRM, ceea ce impune în continuare atenție sporită pentru ajustarea tratamentului suportiv, paliativ și curativ, adaptarea la condiții speciale de sepsie și asepsie în încercarea creșterii supraviețuirii prin scăderea riscului dat de complicațiile asociate.

BIBLIOGRAFIE

1. Carla L Pennella, Jorge G Rossi, Edgardo M Baialardo et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: Comparative analysis versus patients without syndrome. *Arch Agent Pediatr* 2018; 116(4): e500-e507.
2. <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/downsyndrome/data.html> Occurrence of Down syndrome in the United States.
3. Mohammed Al-Biltagi. Down Syndrome from Epidemiologic Point of View. www.econicom.com
4. Karen M Chisholm. ALL in Down syndrome / myeloid proliferation in Down Syndrome. Atlas Genetics Oncology, june 2017. <http://atlasgeneticsoncology.org/Anomalies/LymphoidLeukDownSyndrome>
5. Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Lyon, Oct 2007.
6. Dennis J, Archer N, Ellis J et al. Recognising heart disease in children with Down syndrome. *Arch Dis Child Educ Pract* Ed 95:98–104, 2010.
7. Robert M Kliegman, Bonita F Stanton et al. Nelson textbook of pediatrics. 20th Edition. Elsevier. 2016.
8. Hickey F, Hickey E, Summar KL et al. Medical update for children with Down syndrome for the pediatrician and family practitioner. 2012 *Advances in Pediatrics*. 59 (1): 137–57. https://en.wikipedia.org/wiki/Down_syndrome
9. Yoon PW, Freeman SB, Sherman SL et al. Advanced maternal age and the risk of Down syndrome characterized by the meiotic stage of the chromosomal error: A population-based study. *Am. J. Hum. Genet.* (1996), 58, 628–633.
10. Neil Osterweil. Children with Down syndrome and ALL have good outcomes

- today. Mdedge May 2018, *Hematology News*, www.mdedge.com
11. M Dworzak, J Kappelmayer et al. A randomized trial of the I-BFM-SG for the management of childhood non-B acute lymphoblastic leukemia. ALL-IC BFM 2009.
 12. Ching-Hon Pui. *Childhood leukemias*. 2nd Edition. Cambridge University Press; 2012
 13. Stuart H. Orkin, David E. Fisher, A. Thomas Look, Samuel E. Lux, David Ginsburg, David G. Nathan. *Oncology of infancy and childhood*. 1st Edition. *Elsevier*. 2009
 14. Maloney KW, Carroll WL, Carroll AJ et al. Down syndrome childhood acute lymphoblastic leukemia has a unique spectrum of sentinel cytogenetic lesions that influences treatment outcome: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2010.
 15. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M et al. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 2000; 355(9199):165–169.
 16. Marion K. Mateos, Draga Barbaric, Sally-Anne Byatt et al. Down syndrome and leukemia: insights into leukemogenesis and translational targets. *Translational Pediatrics*, aprilie 2015, 4(2): 76–92;
 17. Colita A, Colita Andrei et al. *Leucemia acuta limfoblastica la copii*, Ed Univ. Carol Davila 2014, cap. 2, pg. 19.
 18. Estey EH et al. *Hematologic malignancies: Acute lymphoblastic leukemias*. Springer Berlin Heidelberg; 2008.
 19. Colita A, Colita Andrei et al. *Leucemia acuta limfoblastica la copii*, Ed Univ. Carol Davila 2014, cap 6, pg81-87; cap 8, pg 100-110.
 20. Pintel D, Woo S. Prevention and treatment of meningeal leukemia in children. *Blood*, 1994; 84: 355–66.
 21. Jelena Roganovic et al. Acute lymphoblastic leukemia in children, May 2013, DOI: 10.5772/55655; <https://www.intechopen.com/books/leukemia/acute-lymphoblastic-leukemia-in-children>.
 22. Ariel Tenenbaum, Sarah Malkiel, Isaiah D. Wexler et al. Anemia in children with Down syndrome, *International Journal of Pediatrics*, sept. 2011.
 23. Gregory H. Reaman, Franklin O. Smith. *Childhood Leukemia – A Practical Handbook*, Springer 2011.
 24. Cave H, Cacheux V, Raynaud S, Brunie G, Bakkus M, Cochaux P et al. ETV6 is the target of chromosome 12p deletions in t(12;21) childhood acute lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1997, 11:1459–1464
 25. Ana C. Xavier, Jeffrey W. Taub et al. Acute leukemia in children with Down syndrome. *Haematologica*. 2010 Jul; 95(7): 1043–1045.
 26. Marshall GM, Carter DR, Cheung BB et al. The prenatal origins of cancer. *Nat Rev Cancer* 2014;14:277-89.
 27. Shai Izraeli, Ajay Vora, C.M. Zwaan et al. How I treat ALL in Down's Syndrome: pathobiology and management. *Blood* 2014, 123:35-40
 28. Zwaan CM, Kaspers GJ, Pieters R 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 99:245-251.
 29. Amy M Linabery, Wenchao Li, Michelle A Roesler et al. Immune-Related Conditions and Acute Leukemia in Children with Down Syndrome: A Children's Oncology Group Report, *Cancer Epidemiology. Biomarkers & Prevention*, Feb 2015.
 30. Sonabend RY, McKay SV, Okcu MF et al. Hyperglycemia during induction therapy is associated with poorer survival in children with acute lymphocytic leukemia. *J Pediatr*. 2009;155(1):73-8.
 31. Jackson RC. Biological effects of folic acid antagonists with antineoplastic activity. *Pharmacol Ther*, 1984; 25: 61–82.
 32. Levitt GA, Stiller CA, Chessells JM. Prognosis of Down's syndrome. *Haematologica*, 2010, 95(7). with acute leukaemia. *Arch Dis Child*. 1990; 65(2):212-6.
 33. Trudy D. Buitenkamp, Shai Izraeli et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: A retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood* 2014 123:70-77
 34. Kazuko Kudo. Myeloid leukemia associated with Down syndrome, aprilie 2012. www.intechopen.com
 35. Angie Duong, Ryan M Jones, Christine G Roth et al. Pathology of myeloid proliferations related to down syndrome, updated Feb 2018. emedicine.medscape.com.