

## Down syndroom en leukemie

Kinderen met Down syndroom hebben een grotere kans op het ontwikkelen van leukemie dan kinderen zonder Down syndroom. Dat betreft zowel myeloïde (AML) als lymfatische leukemie (ALL). Kinderen met Down syndroom hebben echter geen verhoogde kans op het krijgen van kanker, omdat ze minder solide tumoren of hersentumoren krijgen. De oorzaak hiervan is nog niet opgehelderd.

In dit stuk wordt ingegaan op myeloïde leukemie bij kinderen met Down syndroom. Deze leukemie wordt vaak voorafgegaan door een voorloper-leukemie die bij pasgeborenen optreedt, de transiënte myeloproliferatieve ziekte. Zowel in de voorloper leukemie als in de AML cellen komt een genetische verandering voor in het *GATA1*-gen die bewijst dat er sprake is van een (voorloper)-leukemie. Deze genetische verandering zien we alleen bij kinderen met Down syndroom. Dit type leukemie is dan ook een unieke ziekte die alleen bij kinderen met Down syndroom voorkomt, en gelukkig heel goed behandelbaar is.

### Transiënte Myeloproliferatieve Ziekte(TMZ)

TMZ is een voorloper-leukemie die alleen voorkomt bij kinderen met Down syndroom. De SKION biedt aan alle pasgeborenen met Down syndroom aan om diagnostiek te doen naar TMZ, vanwege de kans op klachten daardoor en omdat de ouders dan geïnformeerd zijn over het risico op leukemie op langere termijn, zoals hieronder verder wordt uitgelegd.

Bij de meeste kinderen gaat TMZ gelukkig vanzelf weer over. Helaas gaat bij ongeveer 15-20% van de kinderen de aanwezigheid van TMZ cellen wel gepaard met (ernstige) klachten. In zulke gevallen is behandeling met laag-gedoseerde chemotherapie (cytostatica) noodzakelijk. Het kan bij deze klachten gaan om vochtophoping achter de longen, leverproblemen (sommige vormen van geelzucht), of klachten die te maken hebben met het aanwezig zijn van heel veel TMZ cellen in het bloed.

Daarnaast blijkt dat bij 20% van de kinderen die TMZ hebben doorgemaakt later (meestal tussen de leeftijd van 6 maanden en 4 jaar) alsnog een echte leukemie (AML) ontstaat. Mogelijk kan AML ook ontstaan bij kinderen die geen TMZ hebben doorgemaakt, maar dat is niet goed bekend.

Bloedcellen worden tijdens de zwangerschap en bij een pasgeborene in de lever gemaakt, maar daarna in het beenmerg. Beenmerg zit in alle botten van het lichaam. Normaal gesproken ontstaan de bloedcellen eerst als onrijpe cellen en rijpen ze vervolgens uit, om daarna losgelaten te worden in het bloed. Via het bloed kunnen de cellen vervolgens door het hele lichaam vervoerd worden om hun functies uit te voeren. De verschillende soorten normale bloedcellen in het menselijk lichaam zijn: rode bloedcellen (erythrocyten), witte bloedcellen (leukocyten) en bloedplaatjes (trombocyten). De zieke cellen heten blasten. Bij TMZ en AML bij kinderen met Down syndroom gaat het meestal om cellen die afkomstig zijn van de voorlopers van bloedplaatjes.

Als de definitieve diagnose TMZ is gesteld is de eerste vraag die beantwoord moet worden of er bij uw kind klachten zijn die behandeling noodzakelijk maken. Dat zal bij ongeveer 15-20% van de kinderen het geval zijn. Als er geen klachten zijn krijgt uw kind geen behandeling. Dat heet afwachtend beleid. Wel wordt uw kind regelmatig op de polikliniek gecontroleerd. Er wordt dan ook bloed geprikt om vast te stellen of de blasten uit het bloed verdwijnen.

Groep 1: Ongeveer 80% van de kinderen met een TMZ hoeft niet behandeld te worden. Zij hebben geen klachten, en we zien dat de TMZ cellen voldoende verdwenen zijn op de leeftijd van 8 weken.

Groep 2: Ongeveer 15-20% van de kinderen heeft ziekteverschijnselen. Deze kinderen moeten behandeld worden. Hierbij wordt altijd het middel cytarabine gebruikt. In het huidige protocol ligt precies vast hoe kinderen met TMZ en klachten behandeld moeten worden, zodat we beter kunnen beoordelen hoe effectief de behandeling is.

### Acute Myeloïde Leukemie

Acute myeloïde leukemie bij kinderen met Down syndroom ontstaat meestal uit voorlopers van de bloedplaatjes. De zieke (kwaadaardige) bloedcellen heten blasten. Als ze uit voorlopers van de bloedplaatjes ontstaan heten het megakaryoblasten. Deze blasten kunnen niet goed uitrijpen en blijven dus jong, onrijp. Eerst stapelen ze zich op in het beenmerg, zodat daar minder ruimte overblijft om gezonde bloedcellen te maken. Later verspreiden de blasten zich ook verder in het lichaam, bijvoorbeeld in het bloed, lever, milt en lymfeklieren en soms ook in het hersenvocht. De blasten hebben geen functie, maar ze staan de aanmaak van gezonde bloedcellen in de weg.

De leukemiecellen bij kinderen met Down syndroom zijn gevoeliger voor de anti-kanker medicijnen (chemotherapie, ook wel cytostatica genoemd) dan bij kinderen zonder Down syndroom. Goede gevoeligheid voor chemotherapie betekent goede overlevingskansen, in de orde van ongeveer 90-95% kans op genezing.

De keerzijde van de grote gevoeligheid van leukemiecellen bij kinderen met Down syndroom, is echter dat er ook een grotere kans bestaat op bijwerkingen. Kinderen met Down syndroom die behandeld worden met chemotherapie zijn namelijk ook gevoeliger voor het optreden van (ernstige) infecties of slijmvlies beschadiging dan kinderen zonder Down syndroom. Daarom blijven deze kinderen na de chemotherapie kuur opgenomen ter observatie om tijdig de complicaties te kunnen opvangen.

Om die reden zijn er aparte behandelprotocollen voor kinderen met AML met Down syndroom. Een protocol is een handboek voor de behandelend kinderoncoloog met richtlijnen voor behandeling en onderzoek. Het protocol voor kinderen met AML en Down syndroom schrijft minder chemotherapie voor dan gewoonlijk gegeven wordt aan kinderen met AML die niet het syndroom van Down hebben. Het doel van de behandeling is de juiste balans te vinden tussen anti-leukemische werking en bijwerkingen: kinderen moeten voldoende medicijnen krijgen om te genezen, maar ook niet zoveel zodat er te veel ernstige bijwerkingen ontstaan. De Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION), het samenwerkingsverband van de Nederlandse kinderartsen die zorgen voor kinderen met kanker, heeft besloten kinderen met AML en Down syndroom voortaan zo te behandelen. Het huidige protocol bestaat uit 4 kuren chemotherapie met ongeveer de helft van de medicijnen die kinderen met AML zonder Down syndroom zouden krijgen.

### **Diagnose**

Bij de verdenking op leukemie zal eerst bloedonderzoek gedaan worden door de bloedcellen onder de microscoop te bekijken. Hierbij wordt onder meer het aantal bloedcellen van de verschillende soorten bepaald. Daarna wordt een beenmergprik (beenmergpunctie) verricht om vast te stellen of er leukemie is en zo ja, van welk type leukemie er sprake is. Om de uitbreiding van de ziekte te beoordelen wordt ook een ruggenprik (lumbaalpunctie) verricht om te onderzoeken of er leukemiecellen aanwezig zijn in het hersenvocht (liquor). Tevens wordt er een longfoto gemaakt en wordt ook een echo van de buik gemaakt ter beoordeling van orgaanvergroting in de buik.

Tijdens de behandeling vinden bloedafnames en infuustherapie plaats. Daarom wordt bij de meeste kinderen een speciaal infuussysteem ingebracht. Dit systeem wordt ook wel een lange infuuslijn of een centraal veneuze katheter genoemd. Er zijn twee systemen: een Port-A-Cath (PAC), die onder de huid wordt geplaatst en door de huid heen moet worden aangeprikt, of een broviac-catheter, die door de huid naar buiten komt. De kinderoncoloog bespreekt met u of dit nodig is en welk systeem voor uw kind het beste is. Beide systemen zijn om de toediening van medicijnen en het afnemen van bloed te vergemakkelijken.

### **Behandeling**

De huidige behandeling voor AML bij kinderen met het syndroom van Down is gebaseerd op de resultaten van protocollen die eerder met name in Duitsland werden toegepast bij kinderen met Down syndroom en AML. Deze behandeling biedt naar de huidige inzichten de beste kans op genezing en bestaat uit vier achtereenvolgende kuren chemotherapie met combinaties van geneesmiddelen, die de groei en de vermeerdering van kwaadaardige cellen stoppen.

Na het onderzoek bij diagnose, wordt tijdens de behandeling voor iedere kuur een beenmergpunctie verricht om te beoordelen of de behandeling het gewenste resultaat heeft. De artsen zullen in overleg met u zorgen voor een zo goed mogelijke pijnbestrijding voor uw kind tijdens de beenmergpuncties en lumbaalpuncties. Indien mogelijk gebeurt dit onder narcose.

### **Bijwerkingen**

Chemotherapie kan helaas gepaard gaan met ernstige bijwerkingen. Daarom wordt de gezondheidstoestand van uw kind nauwlettend in de gaten gehouden. Behalve de leukemiecellen, kunnen ook normale bloedcellen worden aangetast. Als gevolg hiervan zal er geregeld sprake zijn van een sterk verminderd aantal normale bloedcellen. Daardoor bestaat een verhoogde kans op infecties en/of bloedingen. Zo nodig vinden transfusies plaats met rode bloedcellen of bloedplaatjes om een gebrek hieraan op te vangen.

Andere bijwerkingen zijn verminderde eetlust, misselijkheid, braken, obstipatie of diarree, kaalheid, mondslijmvlies beschadiging en koorts. Als uw kind onvoldoende kan eten wordt eventueel sondevoeding (met een slangetje door de neus in de maag) gegeven, of voeding via het infuus.

De toediening van sommige cytostatica kan gepaard gaan met een overgevoeligheidsreactie, hart- en leverfunctiestoornissen, branderige ogen, of (zeer zelden) neurologische klachten. Mogelijke gevolgen van de behandeling op lange termijn zijn een verminderde vruchtbaarheid en vertraging van de groei. Er is een geringe kans op het optreden van een tweede gezwel of hartafwijkingen op latere leeftijd. Deze hartafwijkingen zijn echter anders van aard dan de aangeboren hartafwijkingen die veelvuldig bij kinderen met het syndroom van Down voorkomen.

De mogelijke bijwerkingen kunnen per kind verschillen. Voor meer informatie over de verschillende soorten medicijnen verwijzen we u naar de dagboekagenda van de Vereniging Ouders, Kinderen en Kanker (VOKK) die u bij het begin van de behandeling krijgt.