

## บทความพินิจ

# ความผิดปกติทางโลหิตวิทยาที่พบบ่อยในกลุ่มอาการดาวน์

## Common Hematologic Disorders in Down Syndrome

เบญจมาศ ตันหยง และ ปิติ เตชะวิจิตร

สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### บทนำ

กลุ่มอาการดาวน์ (Down syndrome) เป็นโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากการเพิ่มขึ้นของโครโมโซมคู่ที่ 21 โดยมีลักษณะที่จำเพาะ มีสติปัญญาบกพร่อง และอาจพบร่วมกับความผิดปกติของระบบต่างๆ ในร่างกาย เช่น ระบบหัวใจและหลอดเลือด กล้ามเนื้อทางเดินอาหาร ระบบต่อมไร้ท่อ พบอุบัติการณ์ในประเทศไทยประมาณ 1 ใน 900 ของการเกิดมีชีพต่อปี ซึ่งใกล้เคียงกับที่พบในต่างประเทศ<sup>1-3</sup> ปัญหาทางโลหิตวิทยาพบได้ตั้งแต่แรกเกิดซึ่งอาจมีอาการไม่รุนแรง จนมีอาการรุนแรงเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวได้ โดยเด็กกลุ่มอาการดาวน์มีโอกาสที่จะเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน ได้สูงกว่าเด็กทั่วไป 10-20 เท่า หรือคิดเป็น 1 ใน 100-200 ของเด็กกลุ่มอาการดาวน์<sup>4,5</sup> โรคที่จำเพาะกับผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้แก่ Transient abnormal myelopoiesis (TAM) และ Myeloid leukemia associated in Down syndrome (ML-DS) โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้จะตอบสนองต่อการรักษาค่อนข้างดีมีโอกาสรอดชีวิตสูงเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ใช่กลุ่มอาการดาวน์

เป็นที่น่าสนใจว่าในระยะหลังโรคทางโลหิตเป็นสาเหตุการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์มากกว่าโรคหัวใจพิการ ซึ่งอาจอธิบายได้จากเด็กกลุ่มนี้รอดชีวิตจากโรคหัวใจพิการในช่วงแรกเกิดมากขึ้นทำให้เมื่ออายุมากขึ้นมีโอกาสตรวจพบโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น<sup>6</sup> โลหิตแพทย์จึงควรมีความรู้และเข้าใจความผิดปกติทางโลหิตวิทยาของอาการดาวน์เพื่อจะได้ให้การตรวจคัดกรอง ดูแลรักษาและส่งต่อผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม

### ความผิดปกติทางโลหิตในช่วงแรกเกิด

Complete blood count (CBC) ผู้ป่วยกลุ่มนี้ในช่วงอายุ 1 เดือนแรก อาจพบลักษณะเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือดแตกต่างจากทารกปกติโดยลักษณะที่พบจะเป็น subtle myelodysplastic features ดังนี้<sup>7-9</sup>

- มีการเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบิน ฮีมาโตคริตและเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (polychromasia) อาจพบเซลล์ erythroblast ในกระแสเลือดรวมถึงอาจพบ target cells, macrocytes หรือ basophilic stippling ซึ่งบ่งถึงภาวะ dyserythropoiesis

- ปริมาณเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น โดยที่มีเม็ดเลือดขาวทุกชนิดเพิ่มขึ้นยกเว้น lymphocyte ซึ่งอาจต่ำกว่าทารกปกติ และอาจพบมี circulating blast ได้

- ปริมาณเกล็ดเลือดลดลง อาจพบเกล็ดเลือดขนาดใหญ่ หรือ megakaryocyte ในกระแสเลือด

นอกจากนี้ยังพบลักษณะไม่จำเพาะหลายประการที่พบร่วมกันระหว่างทารกกลุ่มอาการดาวน์ ทารก Trisomy และทารกที่มีการเจริญเติบโตช้าในครรภ์ (Intrauterine growth restriction, IUGR) ได้แก่ neutropenia, thrombocytopenia, erythroblastosis และ polycythemia<sup>10</sup>

### การตรวจคัดกรองทางโลหิตทารกกลุ่มอาการดาวน์

American Academy of Pediatrics (AAP) แนะนำให้มีการตรวจ CBC ช่วงแรกเกิดถึง 1 เดือนในทารกกลุ่มอาการดาวน์ทุกคนแม้ไม่มีอาการเพื่อคัดกรองความผิดปกติ และตรวจติดตามเมื่อมีความเสี่ยง หรือมีข้อบ่งชี้ หลังจากนั้นตรวจต่อเนื่องทุกปี<sup>11</sup>

### ความผิดปกติทางโลหิตวิทยาในช่วงวัยเด็ก

ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 50 พบมี macrocytosis ร้อยละ 20 มีปัญหา neutropenia ที่ไม่ทราบสาเหตุ และร้อยละ 4 มีปัญหา thrombocytopenia<sup>7</sup> หลายการศึกษาพบว่าเด็กกลุ่มอาการดาวน์มีความผิดปกติของ T and B lymphocyte ทั้งในด้านปริมาณและหน้าที่ โดยมีปริมาณลดต่ำลงตามอายุที่เพิ่มขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่พบว่าเด็กกลุ่มอาการดาวน์ มีโอกาสติดเชื้อได้ง่ายกว่าเด็กทั่วไป รวมถึงมีความเสี่ยงที่จะเป็นโรคลกลุ่ม autoimmune มากกว่าคนทั่วไป<sup>7</sup> ส่วนอุบัติการณ์ของโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กไม่แตกต่างจากเด็กปกติ<sup>12</sup>

นอกจากนี้ ยังพบความผิดปกติเกี่ยวกับการทำงานของไขกระดูกเกิดภาวะ myelodysplastic syndrome (MDS) และมะเร็งเม็ดเลือดขาวทั้งชนิด acute myeloid leukemia (AML) และ acute lymphoblastic leukemia (ALL) โดยอายุเฉลี่ยที่ได้รับ การวินิจฉัย MDS และ AML คือน้อยกว่า 5 ปี ต่างจาก ALL ที่พบในผู้ป่วยอายุมากกว่า พบโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว

เฉียบพลันประมาณร้อยละ 1-3 ของเด็กกลุ่มอาการดาวน์ทั้งหมด<sup>7,11</sup> ซึ่งเมื่อเทียบกับประชากรเด็กทั่วไปแล้ว พบว่าเด็กกลุ่มอาการดาวน์มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวสูงกว่าเด็กทั่วไปประมาณ 10-20 เท่า<sup>5</sup>

เด็กกลุ่มอาการดาวน์มีโอกาสเกิด AML มากกว่าเด็กทั่วไปถึง 40-50 เท่าผู้ป่วยมักมีการตอบสนองต่อการรักษาดี และมีโอกาสรอดชีวิตสูงกว่าในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นกลุ่มอาการดาวน์ ในทางกลับกัน ในเด็กกลุ่มอาการดาวน์ที่เกิดโรค ALL มักจะมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดีเมื่อเทียบกับกลุ่มเด็กปกติ แม้ว่าลักษณะของพยาธิกำเนิดของ ALL ในเด็กกลุ่มอาการดาวน์ไม่แตกต่างจากเด็กทั่วไปแต่ผู้ป่วยเด็กกลุ่มอาการดาวน์มีโอกาสเกิดภาวะข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดได้มากกว่าผู้ป่วยทั่วไป และมีโอกาสที่จะกลับเป็นซ้ำได้มากกว่าผู้ป่วยเด็กทั่วไป<sup>5,12</sup>

ในบทความนี้จะกล่าวเฉพาะ Transient abnormal myelopoiesis (TAM) และ Myeloid leukemia associated with Down syndrome (ML-DS)

**Transient abnormal myelopoiesis (TAM)**

Transient abnormal myelopoiesis (TAM) หรือเดิมทีเคยเรียกว่า Transient myeloproliferative disorder (TMD) หรือ Transient leukemia (TL) เป็นภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นชั่วคราวของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (Megakaryocyte lineage) และสามารถหายได้เอง<sup>13</sup> โดยพบได้ตั้งแต่แรกเกิดถึงช่วงอายุ 2-3 เดือน ภาวะนี้เกิดขึ้นในทารกกลุ่มอาการดาวน์เป็นส่วนใหญ่มีเพียงร้อยละ 7-16 ของผู้ป่วย TAM<sup>3</sup> ที่เป็น mosaic trisomy 21 **อุบัติการณ์** พบได้ประมาณร้อยละ 5-13.5 ของทารกกลุ่มอาการดาวน์<sup>13-16</sup>

**พยาธิกำเนิดของ TAM และ ML-DS<sup>10</sup>**

ปัจจุบันมีหลักฐานแสดงว่า TAM เป็นภาวะหรือความผิดปกติ ก่อนเป็น ML-DS และเป็นตัวอย่างที่ดีในการสนับสนุนแนวความคิด prenatal origin of cancer<sup>17</sup> โดย blast cell ในภาวะทั้งสองนี้ มีลักษณะเหมือนกันทั้งรูปร่าง (morphology) การแสดงออกของ antigen บนผิวเซลล์และการกลายพันธุ์ของยีน GATA1<sup>18,19</sup> โดยมีพยาธิกำเนิดตามลำดับขั้นต่างๆ ดังต่อไปนี้ (Figure 1)

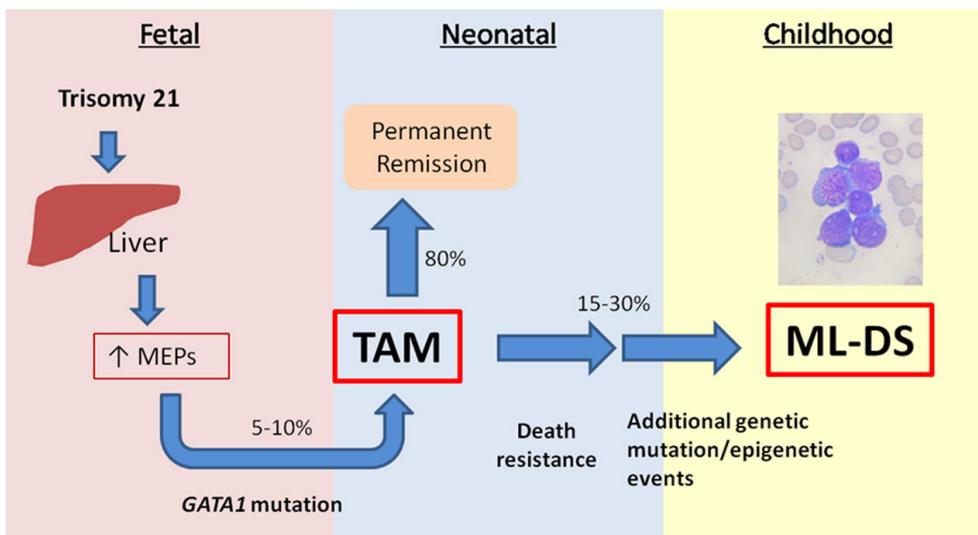
**1. Perturbation of hematopoiesis in fetal liver<sup>7,13,18</sup>**

ปัจจุบันมีหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่า Trisomy 21 น่าจะมีผลกระทบต่อกระบวนการสร้างเม็ดเลือดหลายประการ เช่นทำให้ hematopoietic stem and progenitor cell (HSPC) มีความผิดปกติทั้งทางด้าน differentiation, proliferation และ survival นอกจากนี้ยังมีการเพิ่มขึ้นของ megakaryocyte-erythroid progenitors (MEPs) ในเซลล์ตับของทารกในครรภ์โดยพบยีนที่น่าจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด TAM และ ML-DS ที่ตำแหน่ง 8.35 Mb (35-43.35) ของโครโมโซมคู่ที่ 21 ซึ่งในตำแหน่งนี้ประกอบด้วยยีน RUNX1, ERG และ ETS<sup>20</sup>

หลักฐานสนับสนุนจากการศึกษาในหนูทดลองที่มีการกลายพันธุ์ของยีน GATA1 พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงการสร้างสายเซลล์ตั้งต้นของเม็ดเลือด (Megakaryocyte lineage) เฉพาะใน fetal liver progenitors ซึ่งไม่พบหลังคลอด และมีการเพิ่มขึ้นของ MEPs<sup>13</sup>

**2. Acquisition of somatic GATA1 mutation and TAM**

GATA1 เป็น transcription factor บน chromosome Xp11.2 มีความสำคัญในกระบวนการสร้างเม็ดเลือด (hematopoiesis) ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีว่า การกลายพันธุ์ของยีน GATA1 มีการถ่ายทอดผ่านทางโครโมโซมเพศหญิง (X-linked disorder)



**Figure 1** A model of multi-step leukemogenesis in TAM and ML-DS. (MEPs: Megakaryocyte - Erythrocyte progenitors, TAM: Transient abnormal myelopoiesis, ML-DS; Acute Myeloid leukemia in Down syndrome)<sup>7,13,17-18</sup>

ทำให้เกิดโรคทางโลหิตวิทยาหลายโรค อาทิเช่น X-linked thrombocytopenia (XLT), congenital erythropoietic porphyria (CEP)<sup>21</sup>

Acquired somatic mutation of *GATA1* ทำให้เกิดโรค TAM และ ML-DS โดย blast cell ของโรคทั้งสองมีการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง N-terminal (Acquired N-terminal truncating mutations) ที่ exon 2 ทำให้สายโปรตีนจากยีนนี้สั้นลง นำไปสู่ความผิดปกติในการ proliferation และ differentiation ของ MEPS<sup>3,18,21</sup>

ทารกกลุ่มอาการดาวน์ที่มี *GATA1* mutation แต่ไม่มีอาการผิดปกติได้ประมาณร้อยละ 3.9-9.5<sup>22-24</sup> จึงสันนิษฐานว่าการเกิดโรคน่าจะมีปัจจัย postnatal genetic and epigenetic เกี่ยวข้องด้วย นอกจากนี้มีการศึกษาถ่วงถึง ยีนที่อยู่ในการควบคุมของ *GATA1* เช่น *GATA2*, *IKAROS*, *MYB* และ *MYC* เชื่อว่ายีนเหล่านี้น่าจะมีผลต่อโปรตีน *GATA1* และ Megakaryocyte ด้วยเช่นกัน<sup>18</sup>

นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วย TAM และ ML-DS หลังได้รับการรักษาและโรคสงบ จะตรวจไม่พบ *GATA1* mutation และพบว่าทารกกลุ่มอาการดาวน์ซึ่งไม่เคยได้รับการวินิจฉัย TAM ในช่วงแรกเกิด แต่มี *GATA1* mutation มีโอกาสเกิด ML-DS เมื่ออายุมากขึ้น<sup>22</sup>

### 3. Progression of TAM to ML-DS

เนื่องจาก Trisomy 21 และ *GATA1* mutation ยังไม่เพียงพอที่จะอธิบายการเกิด ML-DS จึงมีแนวคิดเรื่อง "Third Hits" กล่าวคือน่าจะมียีนหรือปัจจัยอื่นซึ่งทำให้เซลล์มีความสามารถในการคงอยู่ (sustained viability) ถึงแม้จะพบกับ death signals ตามปกติของร่างกาย ทำให้เกิดโรคมะเร็งขึ้น<sup>17</sup> โดยมีการศึกษาพบว่ามียีนและกระบวนการส่งสัญญาณในเซลล์ที่อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรค คือ *JAK3*, *JAK2*, *TP53*, *FLT3* และ *WNT*, *JAK-STAT* และ *MAPK/PI3* pathways อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีหลักฐานอธิบายได้อย่างชัดเจน<sup>13,22,25</sup>

### ลักษณะอาการทางคลินิก<sup>7,16,18,21,26-27</sup>

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยก่อนอายุ 2 เดือน อาการแสดงที่พบบ่อยที่สุดคือ ตับม้ามโต พบได้ ร้อยละ 40-60 ส่วนอาการอื่นได้แก่ ภาวะเหลือง ตับทำงานผิดปกติ หายใจลำบากจากน้ำในเยื่อหุ้มปอดหรือหัวใจและภาวะเลือดออกผิดปกติ พบได้ ร้อยละ 10-30 อาการที่พบได้ไม่บ่อย (น้อยกว่าร้อยละ 10) ได้แก่ ผื่น การทำงานของไตบกพร่องอาการอื่นที่พบน้อยแต่รุนแรง คือ hepatic fibrosis โดยอาจพบร่วมกับภาวะตับวาย

ผู้ป่วยร้อยละ 5-7 มีภาวะ Hydrops fetalis และบางรายเสียชีวิตตั้งแต่ในครรภ์อย่างไรก็ตามผู้ป่วยประมาณร้อยละ 10-25 ไม่มีอาการแม้ว่าผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบผิดปกติ

### การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ

ความผิดปกติทางโลหิตวิทยาของผู้ป่วย TAM พบได้หลายประการ ดังนี้<sup>7,16,18,26-28</sup>

- ภาวะเม็ดเลือดขาวสูงพบได้ สองในสามของผู้ป่วย TAM โดยร้อยละ 10-20 ของผู้ป่วยมีปริมาณเม็ดเลือดขาวมากกว่า  $100 \times 10^9/L$  อย่างไรก็ตามพบว่าหนึ่งในสามของผู้ป่วยมีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ
- เซลล์เม็ดเลือดขาวตัวอ่อนในกระแสเลือด (peripheral blast) เนื่องจากอาจพบภาวะนี้ได้ในทารกกลุ่มอาการดาวน์ที่แข็งแรง ทารกคลอดก่อนกำหนดและทารกคลอดครบกำหนดที่เจ็บป่วยรุนแรง จึงยังไม่มีเกณฑ์สำหรับการวินิจฉัยที่ชัดเจน อย่างไรก็ตามผู้ป่วย TAM มักมี peripheral blast มากกว่าร้อยละ 20 โดย peripheral blast ที่พบบ่อยมักเป็น dysplastic megakaryoblastic หรือ erythroblastic features ซึ่งเป็นลักษณะที่สำคัญของ TAM ส่วนใหญ่พบว่าปริมาณของ blast cell ในเลือดมากกว่าในไขกระดูก นอกจากนี้อาจพบ blast cell ได้ในน้ำช่องเยื่อหุ้มหรืออวัยวะต่างๆ
- ปริมาณฮีโมโกลบินอาจปกติ เพิ่มขึ้นหรือลดลงก็ได้ พบว่าค่าเฉลี่ยของ ฮีโมโกลบินในผู้ป่วยกลุ่มนี้ประมาณ 14-14.8 g/dL (range 4.8-25.7 g/dL)
- ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ พบได้ร้อยละ 40 ของผู้ป่วย
- ความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด พบได้ประมาณร้อยละ 22

การตรวจไขกระดูก (bone marrow examination) ปริมาณเซลล์เม็ดเลือดในไขกระดูกที่พบใน TAM พบได้ทั้งเพิ่มขึ้น ปกติหรือลดลง<sup>29</sup> มี blast cell ประมาณร้อยละ 5-25 อาจพบมีลักษณะ micromegakaryocyte, dysplastic megakaryocyte และการสร้างเม็ดเลือดแดงผิดปกติ (Dyserythropoiesis) ได้ประมาณร้อยละ 25<sup>27</sup> bone marrow immunophenotype ใน TAM และ ML-DS มีลักษณะที่เหมือนกันโดยพบดังนี้ CD33+/CD13+/-/CD38+/CD117+/CD34+/CD7+/CD56+/-/CD36+/CD71+/CD42b+/CD4dim+/TPO-R+/EPO-R-/IL-3R $\alpha$ +/IL-6R $\alpha$ - ทั้งนี้ blast cell ของผู้ป่วย TAM และ ML-DS แตกต่างกันเพียงปริมาณการติดสีของ CD34 ที่จะพบบนเซลล์ของ TAM มากกว่า แสดงให้เห็นว่าเซลล์น่าจะเป็นตัวอ่อนมากกว่า ML-DS<sup>19</sup>

Genetic testing for *GATA1* mutation analysis โดยการตรวจ DNA จากเลือดซึ่งทำได้ด้วยวิธีมาตรฐาน Sanger sequencing/denaturing high performance liquid chromatography (Ss/DHPLC) หรือ Next Generation sequencing (NGS) ทั้งนี้ การตรวจพบ *GATA1* mutation เป็นหลักฐานยืนยันในการวินิจฉัย TAM โดยพบได้ประมาณร้อยละ 88-100 ของผู้ป่วย TAM ทั้งหมด<sup>15,22</sup> ลักษณะและชนิดของ *GATA1* sequence mutation ในผู้ป่วย TMD และ ML-DS ไม่แตกต่างกัน จึงไม่สามารถนำมาทำนายการเกิด DS-AML ในผู้ป่วย TMD ได้<sup>15</sup>

### การรักษา

ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ หรืออาการเล็กน้อย ไม่จำเป็นต้องให้การรักษาจำเพาะ นอกจากปรับประคับประคองเนื่องจากส่วนใหญ่จะหายได้เองภายใน 3 เดือน โดยควรเฝ้าติดตามอาการ และภาวะแทรกซ้อน รวมถึงตรวจ CBC เป็นระยะ

ผู้ป่วยดังต่อไปนี้ จัดว่ามีปัจจัยที่สัมพันธ์การพยากรณ์โรคไม่ดี อาจจำเป็นต้องได้รับการรักษา<sup>29</sup> ได้แก่

- ผู้ป่วยที่เป็นทารกคลอดก่อนกำหนด มีน้ำในช่องท้อง (ascites) หรือ มีภาวะเลือดออก
- ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการผิดปกติมาก ได้แก่ ปริมาณเม็ดเลือดขาว  $> 100 \times 10^9/L$ , severe coagulopathy
- การดำเนินโรค ได้แก่ มีภาวะตับวายเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ หรือ อาการไม่ดีขึ้นหรือหายไปภายใน 3 เดือน

ในกรณีที่มีข้อบ่งชี้สำหรับการรักษาควรเลือกใช้ Cytosine arabinoside (Ara-C) เนื่องจาก blast cell ที่พบในผู้ป่วย TAM ตอบสนองดีมากที่สุดต่อการให้ยาในขนาดต่ำจึงเพียงพอ โดยแต่ละการศึกษาไม่แตกต่างกันมาก (Table 1) และผู้ป่วยมักมีการตอบสนองต่ออย่างรวดเร็ว แต่หากพบมีโรคตับหรือพังผืดที่ตับ (hepatic fibrosis) มักมีพยากรณ์โรคไม่ดี และไม่ตอบสนองต่อการรักษา<sup>10</sup>

### การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรค

ส่วนใหญ่จะหายได้เอง ในเวลาประมาณ 1-3 เดือน ทั้งนี้ ร้อยละ 10-30 ของผู้ป่วย จะกลายเป็น ML-DS แม้ว่าเคยมีภาวะโรคสงบแล้ว<sup>5,24,27</sup> โดยผู้ป่วยที่มี Constitutional Trisomy 21 (cT21) ร่วมกับโครโมโซมผิดปกติอื่นๆ มีโอกาสที่จะกลายเป็น ML-DS มากกว่าผู้ป่วยที่มีโครโมโซม cT21 เพียงอย่างเดียว<sup>27</sup> นอกจากนี้มีการศึกษาที่พบ *GATA1* mutation ประมาณร้อยละ 30 ในทารกกลุ่มอาการดาวน์โดยร้อยละ 1-2 ของเด็กกลุ่มนี้เกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวดังนั้น จึงอาจกล่าวได้ว่าเด็กกลุ่มอาการดาวน์ที่มี *GATA1* mutation มีโอกาสเป็น ML-DS ร้อยละ 5-10

ทารกที่เคยมีภาวะ TAM จำเป็นต้องได้รับการตรวจ CBC และสไลด์เลือด เป็นระยะในช่วงอายุ 0-5 ปี เนื่องจากพบว่ามีความเสี่ยงที่จะเกิด ML-DS ได้สูง หลังจากนั้น ตรวจติดตามปกติตามคำแนะนำของการดูแลเด็กอาการดาวน์ บางสถาบันแนะนำให้ตรวจ *GATA1* analysis<sup>18,24</sup>

### โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ในเด็กกลุ่มอาการดาวน์ (Acute Myeloid Leukemia associated with Down syndrome, ML-DS)

AML ในเด็กกลุ่มอาการดาวน์มีลักษณะจำเพาะที่แยกออกจากกลุ่มเด็กที่ไม่มีอาการดาวน์อย่างชัดเจน คือ พบในผู้ป่วยอายุน้อย (น้อยกว่า 5 ปี) มีภาวะ MDS นำมาก่อน มีลักษณะ blast cell เป็น megakaryoblast หรือ erythroblast และตอบสนองต่อการรักษา<sup>5,10</sup> โดยลักษณะ biology ของ MDS และ ML-DS มีลักษณะเหมือนกัน WHO classification 2008 จึงรวมเรียกเป็น "Myeloid leukemia associated with Down syndrome"<sup>30</sup> โดยส่วนใหญ่ร้อยละ 60-90 พบเป็น acute megakaryoblastic leukemia (AMKL) หรือ M7 ตาม FAB classification<sup>4-5</sup>

### อุบัติการณ์<sup>5,31-33</sup>

ML-DS พบได้ 1 ใน 300 ของเด็กกลุ่มอาการดาวน์ความเสี่ยงที่จะเกิด AML มากกว่าเด็กปกติถึงประมาณ 30-50 เท่า ช่วงอายุ

**Table 1** แสดงปริมาณและการบริหารยา Cytarabine arabinoside (Ara-C) สำหรับรักษา TAM ในกรณีที่มีข้อบ่งชี้

Study group	ขนาดยา และระยะเวลาการรักษาด้วย Ara-C
POG study 9481 <sup>27</sup>	10 mg/m <sup>2</sup> /dose intravenous twice a day for 7 days
AML-BFM study <sup>16</sup>	0.5-1.5 mg/kg intravenous for 3-12 days
COG A2971 <sup>26</sup>	3.33 mg/kg/day continuous infusion for 5 days , ในรายที่มีความผิดปกติของอวัยวะต่างๆ อย่างชัดเจน พิจารณาให้ยาซ้ำ ทุก 14 วัน หรือเมื่อเม็ดเลือดฟื้นตัว โดยไม่เกิน 3 รอบ

ที่ได้รับการวินิจฉัยคือ 6 เดือน ถึง 5 ปี อายุเฉลี่ยประมาณ 2 ปี มีผู้ป่วยเพียงประมาณร้อยละ 5 ที่อายุมากกว่า 4 ปี ต่างกับผู้ป่วยเด็ก AML ที่ไม่มีอาการดาวน์อายุเฉลี่ยประมาณ 7.5 ปี ไม่มีความแตกต่างระหว่างเพศชายหญิง

**ลักษณะอาการทางคลินิก**

ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 20-70 พบมีภาวะ MDS นำมาก่อน วินิจฉัยว่าเป็น AML โดยช่วงแรกจะตรวจไม่พบตับม้ามหรือต่อมน้ำเหลืองโต ระยะเวลาเป็นได้ถึง 1-18 เดือน<sup>34</sup> ต่อมาจะมีอาการ progressive thrombocytopenia และตามมาด้วย anemia มักไม่พบภาวะ neutropenia หรือการติดเชื้อ<sup>4-5,10</sup> เมื่อผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย AML แล้วพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 66-70 ตรวจร่างกายไม่พบตับม้ามโต<sup>32</sup> การวินิจฉัยแรกเริ่มจึงต้องอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นหลัก ผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็น MDS จะดำเนินโรคไปเป็น ML-DS ในที่สุดบางรายอาจมี clinical regressionชั่วคราวไม่มีหลักฐานทางการศึกษาที่แสดงว่าการให้การรักษาภาวะ MDS จะเปลี่ยนการดำเนินโรค<sup>5,33</sup>

**การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ**

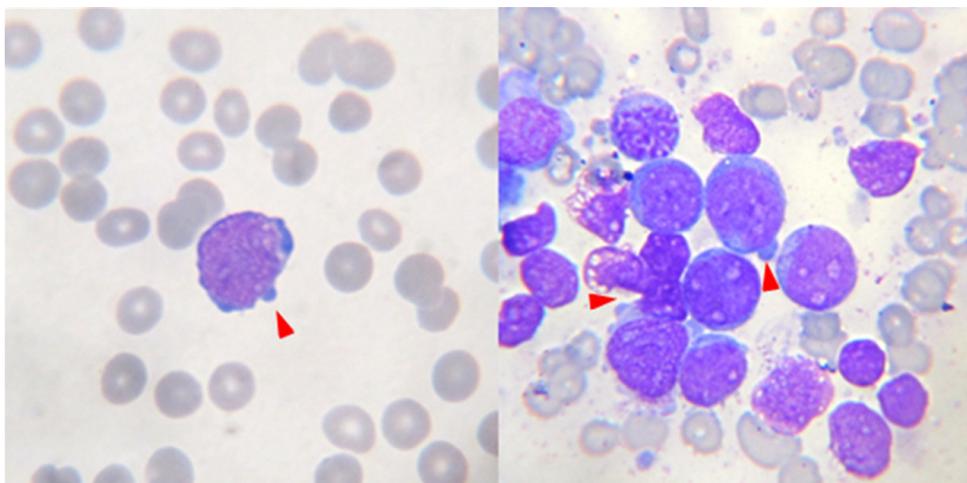
การตรวจทางโลหิตวิทยา มักพบ initial white blood cell count ต่ำกว่าผู้ป่วยเด็ก AML ที่ไม่มีอาการดาวน์ และมักไม่ค่อยพบเม็ดเลือดขาวสูงกว่า  $50 \times 10^9/L$  (เม็ดเลือดขาวโดยเฉลี่ย  $7.6-9.7 \times 10^9/L$  ในเด็กกลุ่มอาการดาวน์เปรียบเทียบกับ  $19.9-25.2 \times 10^9/L$  ในเด็กที่ไม่มีอาการดาวน์)<sup>33,35</sup> พบลักษณะ dysplastic changes ในทุก myeloid lineage<sup>10</sup> และพบ dysplastic megakaryoblast (Figure 2) ผู้ป่วยเกือบทุกรายมีภาวะ thrombocytopenia<sup>34</sup>

การตรวจไขกระดูก (bone marrow aspiration) พบเป็น hypercellularity และมักมี myelofibrosis โดยจะพบมี dysplasia โดยเฉพาะ megakaryocyte, erythroid precursor<sup>10</sup> ทั้งนี้ในผู้ป่วย TAM ที่มี bone marrow blast cell  $\geq 30\%$  หรืออายุ  $> 3$  เดือน และยังมี blast  $\geq 5\%$  จะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น ML-DS<sup>26</sup> ส่วนใหญ่ blast cell ที่พบจะมีลักษณะตาม FAB classification เป็น M7 และส่วนน้อยที่จะพบ M0, M1, M2 และ M6<sup>10,33,35</sup> bone marrow immunophenotype ตรวจพบ CD41/61 และ อาจมี lymphoid antigen ได้แก่ CD7 หรือ CD36

Blast cell ใน ML-DS อาจมี aberrant expression เช่นเดียวกับ AML ชนิดอื่นจึงจำเป็นต้องตรวจ bone marrow cytogenetics ก่อนการให้ยาเคมีบำบัด<sup>5</sup> โดย clonal abnormality นอกจาก trisomy 21 แล้ว อาจพบ trisomy 8 และ trisomy 11<sup>33</sup> ส่วน cytogenetics ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย AML ที่ไม่มีภาวะดาวน์ กลับพบได้น้อยใน ML-DS โดยเฉพาะลักษณะที่เป็น Low risk feature เช่น inv(16) และ t(8;21) พบได้เพียงร้อยละ 5<sup>3,32</sup> นอกจากนี้ลักษณะ cytogenetics ที่พบใน AMKL (*RBM15-MKL1* t(1;22) หรือ *CBFA2T3-GLIS2* fusion gene) ก็ไม่พบใน AMKL-DS เช่นกัน<sup>3,5</sup>

**การรักษา**

ยาเคมีบำบัดหลักที่ใช้รักษาในผู้ป่วย ML-DS ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นกลุ่มอาการดาวน์ แต่มีแนวทางในการรักษาแตกต่างกันอย่างมาก เนื่องจากปัญหาในการรักษาที่สำคัญ คือการติดเชื้อ และเซลล์เยื่อจมูกอักเสบ (mucositis) ดังนั้นการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ จึงมีแนวโน้มที่จะให้ขนาดยาน้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีอาการดาวน์<sup>10,36</sup>



**Figure 2** (ซ้าย) แสดงสไลด์เลือดของผู้ป่วย ML-DS ซึ่งพบ Megakaryoblast, (ขวา) แสดงเซลล์ที่พบในไขกระดูกของผู้ป่วยรายเดียวกัน, ลักษณะ Megakaryoblast ที่พบมี distinct nucleoli, basophilic cytoplasm ที่มีปริมาณน้อย และมีลักษณะ cytoplasmic blebbing (หัวลูกศร)

ยาเคมีบำบัดที่ใช้กันในการศึกษาและสถาบันต่างๆ ได้แก่ Cytarabine arabinoside (Ara-C), Daunorubicin (และ/หรือร่วมกับ Anthracycline อื่นๆ), Thioguanine, Etoposide และ L-asparaginase ร่วมด้วย<sup>32,36,37</sup> โดยใน induction course มักใช้ยา 2-4 ตัวร่วมกัน โดยยาหลักที่ใช้ในเกือบทุกการศึกษา คือ Ara-C, Daunorubicin และ Thioguanine นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่า DS-megakaryoblast ไวต่อการรักษาด้วย Ara-c มากกว่าถึง 10 เท่า และการตอบสนองต่อยาในผู้ป่วย AMKL-DS ต่ำมากเช่นเดียวกับ ML-DS subtype อื่นๆ<sup>5</sup> ปัจจุบันสูตรยาต่างๆ ทำให้เกิดอัตราโรคสงบหลังได้ยาครั้งแรก (remission rate) สูงถึงประมาณร้อยละ 64-100<sup>5,32,35,37</sup> หลังจากนั้นจะรักษาต่อด้วย consolidation/intensification และ maintenance therapy ซึ่งอยู่กับการศึกษาหรือสถาบัน เป็นจำนวนประมาณ 6-12 cycles<sup>10,37</sup>

ในการศึกษาของ CCG-2861/2891 เปรียบเทียบแนวทางการให้ยาแบบ standard timing และ intensive timing พบว่า intensive timing ทำให้เกิด treatment related death (TRD) สูงกว่า (2% vs 32%) และไม่เพิ่ม EFS (72% vs 54%) นอกจากนี้เมื่อติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก พบว่ามีอัตราโรคสงบที่ 2 ปี (2-yr Disease free survival, DFS) ประมาณร้อยละ 33-67 เมื่อเทียบกับ 4-yr DFS ประมาณร้อยละ 89 ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเพียงอย่างเดียว<sup>35</sup> จึงไม่แนะนำการรักษาด้วยวิธีปลูกถ่ายไขกระดูกในผู้ป่วยกลุ่มนี้

สิ่งสำคัญที่ต้องคำนึงถึง คือผู้ป่วยเด็กกลุ่มอาการดาวน์ มีภาวะข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดได้มากกว่าผู้ป่วยทั่วไป เนื่องจากมีความทนต่อยาของระบบโลหิตน้อยกว่าและพบมีการอักเสบของเยื่อและผิวหนังมากกว่า<sup>5</sup> ทั้งนี้พบว่า TRD ประมาณร้อยละ 5-34<sup>35,36</sup> จึงมีหลายการศึกษาที่พยายามลดปริมาณยาที่ใช้เพื่อความปลอดภัยมากขึ้น และเว้นช่วงเวลาให้พักนานขึ้นซึ่งทำให้ TRD ลดลง และ EFS เพิ่มขึ้น

### พยากรณ์โรค

โดยภาพรวมอัตรา EFS ที่ 5 ปี (5-yr EFS) จะอยู่ที่ประมาณร้อยละ 80<sup>3,10,37</sup> ถึงแม้ว่าการตอบสนองต่อการรักษาจะดีมากขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่ในรายที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตเพียงร้อยละ 12-25<sup>3,38</sup> การศึกษาที่ผ่านมาพบว่า มีปัจจัยบางประการที่สัมพันธ์กับการพยากรณ์โรค เช่น ผู้ป่วยที่เคยมีภาวะ TAM มาก่อนจะมี EFS สูงกว่าในกลุ่มที่ไม่มี และผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 4 ปี จะมีผลการรักษาที่ไม่ดี<sup>3,37</sup>

### เอกสารอ้างอิง

1. Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB. Epidemiology of Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2007;13:221-7.
2. Dissaneevate S, Jaruratanasirikul S, Chanvithan P, Janjindamai W. Congenital malformations of newborns at Songklanagarind Hospital. *Songkla Med J* 2003;21:267-76.
3. Maloney KW, Taub JW, Ravindranath Y, Roberts I, Vyas P. Down Syndrome Preleukemia and Leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2015;62:121-37.
4. Xavier AC, Ge Y, Taub JW. Down syndrome and malignancies: a unique clinical relationship: a paper from the 2008 william beaumont hospital symposium on molecular pathology. *J Mol Diagn* 2009;11:371-80.
5. Lange B. The management of neoplastic disorders of haematopoiesis in children with Down's syndrome. *Br J Haematol* 2000;110:512-24.
6. Englund A, Jonsson B, Zander CS, Gustafsson J, Anneren G. Changes in mortality and causes of death in the Swedish Down syndrome population. *Am J Med Genet A* 2013;161A:642-9.
7. Roberts I, Izraeli S. Haematopoietic development and leukaemia in Down syndrome. *Br J Haematol* 2014;167:587-99.
8. Jackson GL, Sendelbach DM, Rambally B, Manning MD, Engle WD. Circulating blasts and associated hematologic disorders in neonates with Down syndrome. *Am J Perinatol* 2012;29:259-66.
9. Norton A, Hall G, Richmond H, Roy A, Cowan G. Trilineage Perturbation of Hematopoiesis in Neonate with Down Syndrome. *Blood* 2010;116:876.
10. Webb D, Roberts I, Vyas P. Haematology of Down syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F503-7.
11. Bull MJ and the Committee on Genetics. Health Supervision for Children with Down Syndrome. *Pediatrics* 2011;128:393-406.
12. Tenenbaum A, Malkiel S, Wexler ID, Levy-Khademi F, Revel-Vilk S, Stepensky P. Anemia in children with down syndrome. *In J Pediatr* 2011;2011:813541.
13. 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;147:3-12.
14. Kim DW, Kim HR, Shin MG, Baek HJ, Kook H, Hwang TJ, et al. Distinctive hematological abnormalities in East Asian neonates and children with Down syndrome. *Int J Lab Hematol* 2011;33:369-77.
15. Alford KA, Reinhardt K, Garnett C, Norton A, Bohmer K, von Neuhoff C, et al. Analysis of GATA1 mutations in Down syndrome transient myeloproliferative disorder and myeloid leukemia. *Blood* 2011;118:2222-38.

16. Klusmann JH, Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M, Jorch N, Langebrake C, et al. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. *Blood* 2008;111:2991-8.
17. Marshall GM, Carter DR, Cheung BB, Liu T, Mateos MK, Meyerowitz JG, et al. The prenatal origins of cancer. *Nat Rev Cancer* 2014;14:277-89.
18. Roy A, Roberts I, Vyas P. Biology and management of transient abnormal myelopoiesis (TAM) in children with Down syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17:196-201.
19. Langebrake C, Creutzig U, Reinhardt D. Immunophenotype of Down syndrome acute myeloid leukemia and transient myeloproliferative disease differs significantly from other diseases with morphologically identical or similar blasts. *Klin Padiatr* 2005;217:126-34.
20. Korbel JO, Tirosh-Wagner T, Urban AE, Chen XN, Kasowski M, Dai L, et al. The genetic architecture of Down syndrome phenotypes revealed by high-resolution analysis of human segmental trisomies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:12031-6.
21. Millikan PD, Balamohan SM, Raskind WH, Kacena MA. Inherited thrombocytopenia due to GATA-1 mutations. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:682-9.
22. Ahmed M, Sternberg A, Hall G, Thomas A, Smith O, O'Marcaigh A, et al. Natural history of GATA1 mutations in Down syndrome. *Blood* 2004;103:2480-9.
23. Pine SR, Guo Q, Yin C, Jayabose S, Druschel CM, Sandoval C. Incidence and clinical implications of GATA1 mutations in newborns with Down syndrome. *Blood* 2007;110:2128-31.
24. Roberts I, Alford K, Hall G, Juban G, Richmond H, Norton A, 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;122:3908-17.
25. Nikolaev SI, Santoni F, Vannier A, Falconnet E, Giarin E, Basso G, et al. Exome sequencing identifies putative drivers of progression of transient myeloproliferative disorder to AMKL in infants with Down syndrome. *Blood* 2013;122:554-61.
26. Gamis AS, Alonzo TA, Gerbing RB, Hilden JM, Sorrell AD, Sharma M, 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;118:6752-9.
27. Massey GV, Zipursky A, Chang MN, Doyle JJ, Nasim S, Taub JW, et al. A prospective study of the natural history of transient leukemia (TL) in neonates with Down syndrome (DS): Children's Oncology Group (COG) study POG-9481. *Blood* 2006;107:4606-13.
28. Kanazaki R, Toki T, Terui K, Xu G, Wang R, Shimada A, et al. Down syndrome and GATA1 mutations in transient abnormal myeloproliferative disorder: mutation classes correlate with progression to myeloid leukemia. *Blood* 2010;116:4631-8.
29. Malinge S, Izraeli S, Crispino JD. Insights into the manifestations, outcomes, and mechanisms of leukemogenesis in Down syndrome. *Blood* 2009;113:2619-28.
30. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937-51.
31. Choi JK. Hematopoietic disorders in Down syndrome. *Int J Clin Exp Pathol* 2008;1:387-95.
32. Sorrell AD, Alonzo TA, Hilden JM, Gerbing RB, Loew TW, Hathaway L, et al. Favorable survival maintained in children who have myeloid leukemia associated with Down syndrome using reduced-dose chemotherapy on Children's Oncology Group trial A2971: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2012;118:4806-14.
33. Ravindranath Y, Abella E, Krischer JP, Wiley J, Inoue S, Harris M, 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;80:2210-4.
34. Zipursky A, Thorner P, De Harven E, Christensen H, Doyle J. Myelodysplasia and acute megakaryoblastic leukemia in Down's syndrome. *Leuk Res* 1994;18:163-71.
35. Lange BJ, Kobrin N, Barnard DR, Arthur DC, Buckley JD, Howells WB, et al. Distinctive demography, biology, and outcome of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children with Down syndrome. *Children's Cancer Group Studies 2861 and 2891. Blood* 1998;91:608-15.
36. Abildgaard L, Ellebaek E, Gustafsson G, Abrahamsson J, Hovi L, Jonmundsson G, et al. Optimal treatment intensity in children with Down syndrome and myeloid leukaemia: data from 56 children treated on NOPHO-AML protocols and a review of the literature. *Ann Hematol* 2006;85:275-80.
37. Gamis AS. Acute myeloid leukemia and Down syndrome evolution of modern therapy--state of the art review. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:13-20.
38. Loew TM, Gamis A, Smith FO, et al. Down syndrome patients with relapsed acute myelogenous leukemia. *Blood* 2004;104(Abstrat: 4526)

