

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα στα παιδιά

Αλέξανδρος Μάκης¹, Γεωργία Αυγερινού², Σοφία Πολυχρονοπούλου²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) αποτελούν ετερογενή ομάδα κλωνικών διαταραχών του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου που χαρακτηρίζονται από μη αποδοτική αιμοποίηση, ποσοτικές και ποιοτικές διαταραχές της ερυθράς, μυελικής και μεγακαρυοκυτταρικής σειράς και αυξημένη πιθανότητα μετάπτωσης σε οξεία λευχαιμία. Τα ΜΔΣ στα παιδιά είναι σπάνιες οντότητες με ετήσια επίπτωση 1,8 ανά εκατομμύριο παιδιά ανά έτος. Παρουσιάζουν ετερογένεια όσο αφορά την κλινική τους έκφραση και τα εργαστηριακά ευρήματα. Η διάγνωση των ΜΔΣ της παιδικής ηλικίας γίνεται ευκολότερα βάσει της νέας ταξινόμησης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ.) που βασίζεται σε μορφολογικά δεδομένα. Αναγνωρίζονται τρεις διαγνωστικές ομάδες: ανθεκτική κυτταροπενία (RC, βλάστες μυελού <5%), ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών (RAEB, βλάστες μυελού 5-20%), και ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών σε μετατροπή (RAEBT, βλάστες μυελού 20-30%). Στα παιδιά με ΜΔΣ προβάλλει συχνότερα η θρομβοπενία και η ουδετεροπενία σε αντίθεση με τους ενήλικες που κύριο σύμπτωμα είναι η αναιμία. De novo ΜΔΣ εμφανίζονται σε φαινοτυπικά - προηγούμενα φυσιολογικά - παιδιά, ωστόσο συχνά συνδυάζονται με συγγενείς ανωμαλίες. Το γεγονός αυτό ενισχύει την υπόθεση ότι γενετικές αλλοιώσεις μπορεί να συνεισφέρουν σε διαταραχή της αιμοποίησης. Ωστόσο δεν έχει πλήρως αποσαφηνισθεί η οδός που οδηγεί σε μη φυσιολογική ή νεοπλασματική αιμοποίηση και η σχέση της με το γενετικό υπόστρωμα. Η θεραπευτική αντιμετώπιση ποικίλει από απλή παρακολούθηση έως μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ή ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Σε αυτό το άρθρο γίνεται ανασκόπηση της ταξινόμησης, της διάγνωσης, της παθοφυσιολογίας και της θεραπείας των ΜΔΣ της παιδικής ηλικίας.

Haema 2012; 3(2): 125-133 Copyright EAE

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) αποτελούν ετερογενή ομάδα κλωνικών διαταραχών του αρχέγονου μητρικού αιμοποιητικού κυττάρου, που χαρακτηρίζονται από μη αποδοτική αιμοποίηση και ποικίλο βαθμό μετάπτωσης σε οξεία λευχαιμία. Τα ΜΔΣ παρατηρούνται σπανιότερα στα παιδιά και τους εφήβους σε σχέση με τους ενήλικες, ήδη όμως από την προηγούμενη δεκαετία έχουν προκύψει αρκετές αξιολογικές επιδημιολογικές μελέτες που έχουν καθορίσει τη συχνότητα των ΜΔΣ στα παιδιά σε 1,8 ανά εκατομμύριο ανά έτος^{1,2}.

¹Τομέας Υγείας Παιδιού, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

²Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία», Αθήνα

Διεύθυνση Αλληλογραφίας: Σοφία Πολυχρονοπούλου, Παιδίατρος, Αιματολόγος, Διευθύντρια του Τμήματος Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία», Αθήνα, e-mail: sophpol@otenet.gr

B. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ - ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η ετερογένεια της κλινικής και αιματολογικής εικόνας στη διάγνωση, αλλά και κατά τη διαδρομή της νόσου παράλληλα με τη σχετική σπανιότητα της νόσου στα παιδιά, οδήγησε επί μακρόν σε μία εμπειρική και εν πολλοίς αυτοσχέδια και επισφαλής διαγνωστική και κλινική αντιμετώπιση των παιδιών με ΜΔΣ.

Το μεγάλο φάσμα των αιματολογικών ανωμαλιών επί ΜΔΣ και η αρχική έλλειψη σταθερού συστήματος ταξινόμησης, οδήγησαν στην πρόταση της ταξινόμησης (French-American-British - FAB) που στηρίζεται στις μορφολογικές διαταραχές των αιμοποιητικών σειρών, όπως αυτές εμφανίζονται στις χρώσεις του περιφερικού αίματος και των μυελικών επιχρισμάτων³. Αν και η ταξινόμηση FAB αρχικά χρησιμοποιήθηκε από διάφορα παιδιατρικά κέντρα, σύντομα φάνηκε ότι περίπου το ένα τρίτο των παιδιατρικών περιπτώσεων με ΜΔΣ παρέμενε αταξινομήτο^{4,5}. Η ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ) το 2001, βασισμένη σε δε-

δομένα από μεγάλες σειρές ενηλίκων ασθενών, βελτίωσε την ορολογία και επέτρεψε να συμπεριληφθούν περισσότερες παιδιατρικές περιπτώσεις. Παρέμειναν οι υπότυποι RA (refractory anemia, ανθεκτική αναιμία), RARS (refractory anemia with ring sideroblasts, ανθεκτική αναιμία με δακτυλοειδείς σιδηροβλάστες), RAEB (refractory anemia with excess of blasts, ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών) και προστέθηκε ο υπότυπος ανθεκτική κυτταροπενία με πολυγραμμική δυσπλασία (RCMD, refractory anemia with multilineage dysplasia) για να συμπεριλάβει περισσότερες αταξινόμητες περιπτώσεις. Αφαιρέθηκε ο υπότυπος RAEBT (refractory anemia with excess of blasts in transformation, ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών σε μετατροπή) και ελαττώθηκε σε 20% το ποσοστό των βλαστών στο περιφερικό αίμα ή στο μυελόγραμμα ως διαχωριστικό επίπεδο διάγνωσης της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ). Επίσης ο υπότυπος CMML (Chronic Myelomonocytic Leukemia) και JMML (Juvenile Myelomonocytic Leukemia) εντάχθηκαν στη νέα κατηγορία των μυελοδυσπλαστικών/μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων⁶.

Η πρώτη σοβαρή προσπάθεια ταξινόμησης των μυελοδυσπλαστικών και των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων της παιδικής ηλικίας έγινε από το EWOG-MDS (European Working Group on Myelodysplastic syndromes in Childhood) και συνέβαλε σημαντικά στην κατανόηση των οντοτήτων αυτών και στη συνεπακόλουθη ακριβέστερη διάγνωση και άρτια τεκμηριωμένη θεραπευτική αντιμετώπιση⁷. Η αναιμία αποτελεί το συνηθέστερα πρό-έχον σύμπτωμα της εμφάνισης της νόσου στους ενήλικες ενώ στα παιδιά αντίθετα προβάλλει συχνότερα η θρομβοπενία και η ουδετεροπενία⁸. Συνεπώς, ιδιαίτερα για τα παιδιά, προκρίθηκε από τον Π.Ο.Υ. ως προσφορότερος ο όρος ανθεκτική κυτταροπενία (refractory cytopenia, RC) προκειμένου να εκφράσει τα ΜΔΣ που δε συνοδεύονται από βλαστικό στοιχείο⁹. Η ανθεκτική αναιμία με παρουσία δακτυλοειδών σιδηροβλαστών (RA with ringed sideroblasts) και ο υπότυπος ΜΔΣ με παρουσία ελλείμματος (5q) [MDS associated with del(5q) chromosome], επισημαίνεται από τον Π.Ο.Υ. ότι στα παιδιά είναι εξαιρετικά σπάνιες οντότητες έως ανύπαρκτες, τουλάχιστον με την έννοια που απαντώνται στους ενήλικες, ενώ η σοβαρότητα της παρουσίας δυσπλασίας περισσότερων της μίας αιματολογικών σειρών στην ανθεκτική αναιμία (refractory anemia, RA), είναι αγνώστου σημασίας στα παιδιά¹⁰. Επιπρόσθετα για τα παιδιά υποστηρίχθηκε και έγινε αποδεκτό στην ταξινόμηση αυτή, ότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι 20% παρουσία βλαστών έναντι του παραδοσιακού ορίου του 30%, διαχωρίζουν επαρκέστερα μία RAEBT από μία de novo ΟΜΛ. Αποτέλεσμα των προηγούμενων ήταν να διατηρηθούν για την παιδική ηλικία οι οντότητες των RAEB και RAEBT, ενώ εκτροπή προς ΟΜΛ δηλώνει η παρουσία βλαστών άνω του παραδοσιακού ορίου 30%. Φυσικά

πάντα συνυπολογίζεται η κλινική εικόνα του ασθενούς και η ταχύτητα αύξησης των βλαστών για την εκτίμηση των ανωτέρω. Τελικά, όπως και στους ενήλικες, η πρόγνωση των παιδιών με ΜΔΣ πρωταρχικά καθορίζεται από το ποσοστό των βλαστών του μυελού, τη φύση των κυτταρογενετικών ανωμαλιών και των αλλαγών που επισυμβαίνουν στα αιμοποιητικά κύτταρα και βεβαίως - και τούτο έχει μεγαλύτερη σημασία για τα παιδιατρικά ΜΔΣ - την ενδεχόμενη παρουσία άλλης υποκείμενης διαταραχής. Προσπαθώντας να περιλάβει όλα αυτά τα χαρακτηριστικά των παιδιατρικών ΜΔΣ, δημιουργήθηκε το προαναφερθέν, απλό σχήμα ταξινόμησης, βασισμένο κυρίως σε μορφολογικά χαρακτηριστικά^{7,10} και ακολούθησε το 2008 το πιο πρόσφατο, σύμφωνα με τις υποδείξεις του Π.Ο.Υ.¹¹. Κατά τούτο διακρίνονται 3 κύριες ομάδες: RC (<5% βλάστες στον μυελό), RAEB (5–20% βλάστες) και RAEB-T (20–30% βλάστες) (Πίνακας 1). Σε περιπτώσεις που διαπιστώνονται οι παρακάτω καρυοτυπικές ανωμαλίες: t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13.1;q22) ή t(16;16)(p13.1;q22) ή t(15;17)(q22;q12), η πάθηση θεωρείται ΟΜΛ ανεξάρτητα από το ποσοστό των βλαστών. Η ΟΜΛ που αναπτύσσεται επί προηγηθέντος ΜΔΣ, αναφέρεται ως myelodysplasia-related AML (MDR-AML, BM blasts >30%) ενώ η εικόνα μυελοδυσπλασίας/ΟΜΛ στα πλαίσια του συνδρόμου Down ταξινομείται ως διακριτή οντότητα, αυτήν της ΟΜΛ επί υποστρώματος συνδρόμου Down και εξαιρείται από τις πληθυσμιακές μελέτες των ΜΔΣ^{7,11,12}.

Με βάση την παθογένεια, τα παιδιατρικά ΜΔΣ διακρίνονται σε πρωτοπαθή ή de novo και σε δευτεροπαθή (Πίνακας 2). Εξ' ορισμού ως δευτεροπαθή ΜΔΣ, ορίστηκαν τα ακολουθούντα χημειοθεραπεία ή/και ακτινοβολία και τα αναπτυσσόμενα επί υποστρώματος γνωστών συγγενών κληρονομούμενων συνδρόμων μυελικής ανεπάρκειας ή επίκτητης απλαστικής αναιμίας^{7,12}. Τα οικογενή ΜΔΣ πρόσφατα υπάρχει η άποψη να αξιολογούνται ως ιδιαίτερη οντότητα και να μην εντάσσονται πλέον στα δευτεροπαθή (C.M. Niemeyer, προσωπική επικοινωνία). Όλες οι εναπομένουσες μορφές ΜΔΣ στα παιδιά αναφέρονται ως πρωτοπαθή, μολονότι προδιαθεσικές γενετικές βλάβες δυνατόν να υπόκεινται σε πολλά από αυτά. Αυτές οι υποκείμενες διαταραχές ή μηχανισμοί, πιθανά να συνδέονται και με ήπιες φαινοτυπικές μορφολογικές ανωμαλίες οι οποίες όλο και περισσότερο αναγνωρίζονται και αξιολογούνται στα πλαίσια της παθογένειας των παιδιατρικών ΜΔΣ^{12,13}.

Γ. ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΜΔΣ

1. Ανθεκτική κυτταροπενία (RC)

Η RC χαρακτηρίζεται από εμμένουσα κυτταροπενία με <5% βλάστες στο μυελό, <2% βλάστες στο περιφερικό αίμα και δυσπλαστικές αλλοιώσεις στο μυελόγραμμα

Πίνακας 1. Ταξινόμηση ΜΔΣ στην παιδική ηλικία (Π.Ο.Υ 2008)¹¹

Υποομάδα	Περιφερικό αίμα	Μυελός οστών
Ανθεκτική κυτταροπενία με δυσαιμοποία μιας σειράς(RC): ανθεκτική αναιμία ανθεκτική ουδετεροπενία ανθεκτική θρομβοπενία	Κυτταροπενία μίας ή δύο σειρών <2% βλάστες	Δυσαιμοποία μιας σειράς: ≥10% των κυττάρων μίας μυελικής σειράς <5% βλάστες
Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών (RAEB)	Κυτταροπενία (-εξ) 2-19% βλάστες	Δυσπλασία μίας ή πολλών σειρών 5-19% βλάστες
Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών σε μετατροπή (RAEBT)	Κυτταροπενία (-εξ) 20-29 % βλάστες ή ραβδία Auer	Δυσπλασία μίας ή πολλών σειρών 20-29% βλάστες ή ραβδία Auer

*Σε περιπτώσεις με κυτταρογενετικές ανωμαλίες: t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13.1;q22), t(16;16)(p13.1;q22), t(15;17)(q22;q12), θεωρείται ως ΟΜΛ ανεξάρτητα ποσοστού βλαστών

Πίνακας 2. Ταξινόμηση ΜΔΣ στην παιδική ηλικία με βάση την παθογένεση (Π.Ο.Υ. 2008)¹¹

- De novo ή πρωτοπαθή ΜΔΣ
- Δευτεροπαθή ΜΔΣ στα πλαίσια συνδρόμου κληρονομικής μυελικής ανεπάρκειας ή μετά από κυτταροτοξική θεραπεία νεοπλασματικών ή μη-νεοπλασματικών ασθενειών
- Οικογενή ΜΔΣ

*Τα ΜΔΣ στα παιδιά με σύνδρομο Down κατατάσσονται πλέον σε άλλη κατηγορία ως και η ΟΜΛ που σχετίζεται με το σύνδρομο Down

και στην οστεομυελική βιοψία. Αποτελεί την πιο κοινή κατηγορία παιδιατρικών ΜΔΣ και αντιπροσωπεύει >50% των περιπτώσεων¹⁴. Στα περισσότερα παιδιά με RC τα συμπτώματα σχετίζονται με την πανκυτταροπενία, αλλά σε 20% των ασθενών δεν αναφέρονται κλινικά σημεία ή συμπτώματα. Ο μέσος όγκος ερυθρών (MCV) και τα επίπεδα της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης (HbF) στους ασθενείς αυτούς είναι συχνά αυξημένα. Οι δείκτες όμως αυτοί είναι συνήθως υψηλοί και στην πλειονότητα των ασθενών με κληρονομικές μυελικές ανεπάρκειες, σε ορισμένους ασθενείς με σοβαρή απλαστική αναιμία στη διάγνωση και στους περισσότερους κατά την πορεία αυτής της νόσου. Επίσης στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος τα ερυθροκύτταρα παρουσιάζουν συνήθως μακροκυττάρωση και ανισοποικιοκυττάρωση. Μπορεί επιπρόσθετα να υπάρχουν γιγάντια αιμοπετάλια και ουδετερόφιλα με πυρήνες Pelger-Huet ή/και με μειωμένη κοκκίωση¹⁵.

Στα παιδιά, όπως και στους ενήλικες, ένα ΜΔΣ χω-

ρίς αύξηση βλαστών μπορεί να εμφανισθεί με κυτταροπενία και υπερπλαστικό μυελό των οστών. Σε σημαντικό όμως ποσοστό των παιδιατρικών ΜΔΣ (75%) ο μυελός είναι υποπλαστικός. Η μορφολογική εικόνα της RC με υποκυτταρικό μυελό είναι παρόμοια με αυτή που παρατηρείται σε περιπτώσεις με νορμο- ή υπερκυτταρικό μυελό. Υπάρχουν περιοχές ερυθροποίησης με ανώριμες πρόδρομες μορφές, που συνοδεύουν κατά τόπους περιοχές κοκκιοποίησης και εμφανίζουν σημαντική ελάττωση ή πλήρη απουσία των μεγακαρυοκυττάρων. Απαιτούνται τουλάχιστον δύο οστεομυελικές βιοψίες για να εντοπισθεί το χαρακτηριστικό ιστολογικό μοτίβο^{9,11}.

Κληρονομικές ανεπάρκειες του μυελού των οστών όπως η αναιμία Fanconi, η συγγενής δυσκεράτωση, το σύνδρομο Shwachman-Diamond, η αμεγακαρυοκυτταρική θρομβοπενία και η πανκυτταροπενία με συνοστέωση κερκίδας-ωλένης δεν είναι δυνατόν να διαφοροδιαγνωσθούν από την RC μόνο με την ιστολογική εικόνα ή τη μορφολογία επιχρίσματος αίματος ή μυελού. Αυτό μπορεί να γίνει με τη φυσική εξέταση, όπου πρέπει να αποκλειστούν σκελετικές ανωμαλίες και ανωμαλίες σε άλλα όργανα και επιπλέον πρέπει να γίνει προσεκτική λήψη ατομικού και οικογενειακού ιστορικού και εργαστηριακός έλεγχος προς τη σωστή κατεύθυνση. Παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον η διάκριση της RC από τη σοβαρή απλαστική αναιμία. Σε αντίθεση με τη RC ο μυελός μπορεί να παρουσιάζει περιοχές με λιποκύτταρα και λίγα μυελικά κύτταρα, απώλεια των ερυθροβλαστικών νησιδίων και σχετικά αυξημένο αριθμό άωρων ερυθροβλαστών, χωρίς παρουσία μικρομεγακαρυοκυττάρων, ενώ μετά από ανοσοκατασταλτική θεραπεία η παρατηρούμενη ιστολογική εικόνα δεν μπορεί να διακριθεί από αυτή που παρατηρείται στη RC¹⁵. Σημαντικό επίσης είναι να

γίνεται διαφορική διάγνωση από μη αιματολογικά παιδιατρικά νοσήματα που προκαλούν δυσπλαστικές αλλοιώσεις στο μυελό, όπως είναι ορισμένες ιογενείς λοιμώξεις, διατροφικές ανεπάρκειες, νοσήματα του μεταβολισμού ή του κολλαγόνου. Η διαφορική διάγνωση των παιδιατρικών ΜΔΣ φαίνεται στον Πίνακα 3.

Όσον αφορά στις γενετικές ανωμαλίες που εμφανίζονται στα παιδιά με RC, μελέτες του EWOG-MDS έχουν δείξει ότι σε μεγάλο ποσοστό (68%) δεν ανευρίσκεται κάποια γνωστή καρυοτυπική ανωμαλία. Η συχνότερη χρωμοσωμιακή ανωμαλία ήταν η μονοσωμία 7 (16%), η τρισωμία 8 (3%) και οι σύμπλοκες ανωμαλίες (3%). Στις περιπτώσεις με μονοσωμία 7 ο μέσος χρόνος εξέλιξης και εκτροπής της νόσου είναι δύο έτη. Αντιθέτως, ασθενείς με τρισωμία 8 ή/και άλλους καρυοτύπους, μπορεί να παρουσιάσουν μακρά και σταθερή πορεία της νόσου⁹.

Παιδιά με φυσιολογικό καρυότυπο ή χρωμοσωμικές ανωμαλίες άλλες εκτός από μονοσωμία 7/7q - ή σύμπλοκο καρυότυπο, καθώς και παιδιά που δεν χρειάζονται μεταγγίσεις ή δεν παρουσιάζουν ουδετεροπενία, μπορεί να παραμένουν υπό παρακολούθηση (“watch and wait strategy”). Αν στους παραπάνω ασθενείς παρουσιασθεί κυτταροπενία που χρήζει θεραπείας, τότε οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν είτε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ή ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Έχει

υποστηριχθεί ότι υποκείμενοι μηχανισμοί αυτοανοσίας συμβάλλουν στη δημιουργία κυτταροπενίας στα ΜΔΣ και σε 35-50% των ενηλίκων με ΜΔΣ έχει υπάρξει ανταπόκριση στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία¹⁶. Τα δεδομένα του EWOG-MDS αναφέρουν ότι σε παιδιά με υποπλαστική RC με φυσιολογικό καρυότυπο που έλαβαν ανοσοκατασταλτική θεραπεία η συνολική επιβίωση και η ελεύθερη υποτροπής επιβίωση στα 3 έτη ήταν 90% και 55% αντίστοιχα⁸. Ωστόσο δεν υπάρχουν αποτελέσματα για τη μακροχρόνια έκβαση των ασθενών αυτών. Όσον αφορά ασθενείς με RC και μονοσωμία 7/7q - ή σύμπλοκους καρυότυπους, προτείνεται νωρίς στην πορεία της νόσου να γίνεται μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων από HLA συμβατό δότη. Η 5ετής ελεύθερη νόσου επιβίωση με διαφορετικής έντασης προπαρασκευαστικά σχήματα εκτιμάται σε 75-80%. Σπάνια παρατηρείται υποτροπή της πρωτοπαθούς νόσου ενώ η κύρια αιτία της αποτυχίας είναι η θνητότητα που σχετίζεται με τη μεταμοσχευτική διαδικασία. Ίσως μεταμόσχευση με χαμηλής έντασης προπαρασκευαστική θεραπεία (Reduced intensity conditioning) θα μπορούσε να μειώσει την πρόιμη και όψιμη τοξικότητα. Ωστόσο στην περίπτωση αυτή ελλοχεύει ο κίνδυνος απόρριψης του μοσχεύματος, ανάπτυξης μεικτής χίμαιρας ή και αναζωπύρωσης της νόσου. Σε μια πιλοτική μελέτη από το EWOG-MDS, 19 παιδιά με RC που μεταμοσχεύθηκαν με χαμηλής έντασης προπαρασκευαστικό σχήμα με βάση τη φλουνταραμίνη, η συνολική και η ελεύθερη νόσου επιβίωση στην 3ετία ήταν 84% και 74% αντίστοιχα. Οι λοιμώξεις αποτελούσαν τις συχνότερες επιπλοκές. Αυτά τα αποτελέσματα ήταν συγκρίσιμα με εκείνα ασθενών που έλαβαν ισχυρής έντασης προπαρασκευαστική θεραπεία^{17,18}.

Οι παραπάνω διαπιστώσεις συμφωνούν και με τα ευρήματα από μία μακρά μελέτη στο Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας (ΤΑΟ) του Νοσοκομείου Παιδών «Η Αγία Σοφία», που αφορούσε την κλινική εικόνα, πορεία και έκβαση των ΜΔΣ που διαγνώστηκαν και αντιμετωπίστηκαν στο Τμήμα μας κατά την περίοδο 1988-2010^{13,19,20}.

Μελετήθηκαν 34 ασθενείς με πρωτοπαθές ΜΔΣ (17 αγόρια, 17 κορίτσια, ηλικία 0.2-15.3 ετών, διάμεση ηλικία 8 έτη). Η διάγνωση βασίστηκε στην κλινική εικόνα, τη μορφολογία του αίματος, στο μυελόγραμμα, στην οστεομυελική βιοψία και στην κλασσική και μοριακή κυτταρογενετική ανάλυση. Είκοσιέξι παιδιά είχαν ανθεκτική κυτταροπενία (RC), ένα είχε ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών (RAEB) και επτά RAEB σε μετατροπή (RAEBT).

Οι συχνότερες αιματολογικές διαταραχές στα 26 παιδιά με RC ήταν: λευκοπενία 75%, θρομβοπενία 71%, αναιμία 50%, ουδετεροπενία 38%, αυξημένο MCV 34% και αυξημένη HbF 18%. Δυσπλαστικές αλλοιώσεις των τριών σειρών διαπιστώθηκαν στο μυελόγραμμα στο 83%, 43% και 87% των ασθενών αντίστοιχα ενώ μειωμένη κυτταρι-

Πίνακας 3. Νοσήματα που μπορεί να προκαλέσουν μορφολογικές διαταραχές παρόμοιες με την ανθεκτική κυτταροπενία της παιδικής ηλικίας

- Λοιμώξεις (π.χ. κυτταρομεγαλοϊός, ερπητοϊός, παρβοϊός B19, σπλαχνική λείσημανίαση)
- Ανεπάρκεια βιταμινών (π.χ. ανεπάρκεια βιταμίνης B12, φυλλικού, βιταμίνης E)
- Μεταβολικές διαταραχές (π.χ. ανεπάρκεια μεβαλονικής κινάσης)
- Νόσοι κολλαγόνου
- Αυτοάνοσες λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές (π.χ. ανεπάρκεια FAS, FAS ligand)
- Νοσήματα έλλειψης μιτοχονδριακού DNA (σύνδρομο Pearson, σύνδρομο Kearns-Sayre)
- Κληρονομούμενα σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας (αναιμία Fanconi, σ. Kostmann, σ. Shwachmann-Diamond, αναιμία Diamond-Blackfan, συγγενής δυσκεράτωση, αμεγακαρουκυτταρική θρομβοπενία, θρομβοπενία με έλλειψη κερκίδας, πανκυτταροπενία με συνοστέωση της κερκίδας με την ωλένη, σύνδρομο Seckel)
- Παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία (PNH)
- Ιδιοπαθής επίκτητη απλαστική αναιμία στη φάση της αιματολογικής ανάκαμψης

κότητα στην οστεομυελική βιοψία σε 74% των ασθενών. Χρωμοσωμικές ανωμαλίες διαπιστώθηκαν σε 8/26 παιδιά (30,7%), μονοσωμία 7 σε 2 ασθενείς (7,5%), τρισωμία 8 σε 1 (4%) και άλλες ανωμαλίες σε 5 (19,2%). Φαινοτυπικές ανωμαλίες στην κλινική εξέταση ανευρέθηκαν σε 11/26 παιδιά (42%). Μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων έγινε σε 7 παιδιά (2 με μονοσωμία 7 και 5 με σοβαρή κυτταροπενία), ανοσοκατασταλτική αγωγή σε 2 παιδιά και τακτική, προσεκτική παρακολούθηση στα υπόλοιπα 17 παιδιά. Συνολικά η 5ετής επιβίωση στους ασθενείς με RC ήταν 90%.

2. Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών (RAEB) - Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια των βλαστών σε μεταμόρφωση (RAEBT)

Οι υπότυποι αυτοί εμφανίζονται σπανιότερα αλλά έχουν αυξημένη πιθανότητα εκτροπής σε ΟΜΛ. Η RAEB χαρακτηρίζεται από κυτταροπενία, 2-19% βλάστες στο περιφερικό αίμα, δυσπλασία μίας ή πολλών σειρών και 5-19% βλάστες στο μυελό. Στη RAEBT διαπιστώνεται κυτταροπενία, με 20-29% βλάστες ή ραβδία Auer στο περιφερικό αίμα και δυσπλασία μίας ή πολλών σειρών, 20-29% βλάστες ή ραβδία Auer στο μυελό. Όσον αφορά στη θεραπεία, στα περισσότερα παιδιατρικά κέντρα η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων εφαρμόζεται με επιτυχή αύξηση της επιβίωσης^{21,22} αλλά η σημασία της χημειοθεραπείας πριν τη μεταμόσχευση δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί²¹.

Στη δική μας μελέτη, ένα παιδί είχε RAEB και 7 RAEBT. Δυσπλαστικές αλλοιώσεις της ερυθράς, μυελικής και μεγακαρυοκυτταρικής σειράς διαπιστώθηκαν στο μυελόγραμμα στο 86%, 71% και 87% των ασθενών αντίστοιχα ενώ μειωμένη κυτταρικότητα στην οστεομυελική βιοψία σε 43% των ασθενών. Όλα τα παιδιά είχαν καρυοτυπικές ανωμαλίες, όπως μονοσωμία 7 (4), υποδιπλοειδία (1), τρισωμία 8 (1) και σύμπλοκες ανωμαλίες (2). Φαινοτυπικές ανωμαλίες στην κλινική εξέταση ανευρέθηκαν σε 2 παιδιά. Μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων έγινε σε 5 παιδιά, χημειοθεραπεία σε 3 λόγω έλλειψης δότη. Συνολικά η 5ετής επιβίωση των ασθενών της ανωτέρω ομάδας ήταν 15%¹⁹.

Δ. ΟΙΚΟΓΕΝΗ ΜΔΣ

Οι περιπτώσεις εμφάνισης ΜΔΣ σε μέλη της ίδιας της οικογένειας, που δε σχετίζονται με κάποια γνωστό κληρονομικό σύνδρομο μυελικής ανεπάρκειας, είναι σπάνιες στη διεθνή βιβλιογραφία και επομένως δύσκολο να μελετηθούν συστηματικά. Το μοριακό τους, όμως, υπόβαθρο αποτελεί σημαντικό πεδίο έρευνας που βοηθά γενικότερα τη διαλεύκανση της παθογένεσης των ΜΔΣ. Πρόσφατα, η μελέτη οικογενειών με ΜΔΣ ανέδειξε τη σημασία

των γονιδίων RUNX1 and CEBPA στους μηχανισμούς που οδηγούν σε μυελοδυσπλασία και εκτροπή σε ΟΜΛ. Η μονοσωμία 7 σε συνδυασμό με οικογενές ΜΔΣ έχει διαπιστωθεί σε αρκετές οικογένειες αλλά δεν έχει αποσαφηνιστεί εάν πρόκειται για την αρχική ανωμαλία που οδήγησε σε μυελοδυσπλασία ή εάν εμφανίστηκε δευτεροπαθώς κατά τη διάρκεια εξέλιξης ή εκτροπής του ΜΔΣ. Δυστυχώς, στην πλειοψηφία των υπόλοιπων περιπτώσεων οικογενών ΜΔΣ που έχουν δημοσιευτεί οι μοριακές ανωμαλίες παραμένουν αδιευκρίνιστες^{23,24}.

Κατά την περίοδο 1988-2010 στο Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία», διαγνώστηκαν 10 περιπτώσεις οικογενούς ΜΔΣ. Φαινοτυπικές ανωμαλίες στην κλινική εξέταση ανευρέθηκαν στα μισά παιδιά. Δύο αδέρφια διαπιστώθηκε ότι είχαν τη νόσο της Νάξου, οικογενούς συνδρόμου κληρονομικά μεταβιβαζόμενου με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, που συνδυάζει έντονα σγουρά μαλλιά, υπερκεράτωση παλαμών και πελμάτων και αρρυθμογόνο μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδιο θάνατο. Ως υπεύθυνα θεωρούνται τα γονίδια της plakoglobin και desmoplakin, πρωτεϊνών που λειτουργούν ως μόρια προσκόλλησης μεταξύ των κυττάρων, η μετάλλαξη των οποίων εκτός από δερματολογικές και καρδιολογικές διαταραχές, θεωρητικά θα μπορούσε να οδηγήσει σε διαταραχή του μικροπεριβάλλοντος του μυελού και επακόλουθη διαταραχή της αιμοποίησης του τύπου της μυελοδυσπλασίας²⁵.

Ε. ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗ ΜΔΣ

Ως δευτεροπαθή ορίζονται τα ΜΔΣ που προκύπτουν μετά από χημειοθεραπεία ή/και ακτινοβολία και τα αναπτυσσόμενα επί υποστρώματος γνωστών κληρονομούμενων συνδρόμων μυελικής ανεπάρκειας ή επίκτητης απλαστικής αναιμίας.

Οι ασθενείς με σύνδρομο Shwachman-Diamond έχουν πιθανότητα να αναπτύξουν ΜΔΣ σε ποσοστό 10-25%²⁶ ενώ 48% των ασθενών με αναιμία Fanconi μπορεί να αναπτύξει λευχαιμία ή ΜΔΣ μέχρι την ηλικία των 40 ετών και σχετίζεται συχνά με μονοσωμία 7 ή διπλασιασμό 1q. Η διαφορική διάγνωση της ανθεκτικής κυτταροπενίας με την αναιμία Fanconi μπορεί να είναι δύσκολη²⁷⁻²⁹. Στα παιδιά με σύνδρομο Kostmann το ποσοστό εκτροπής σε ΜΔΣ/ΟΜΛ είναι περίπου 10%. Στις μισές περιπτώσεις παρατηρείται μερική ή πλήρης απώλεια του χρωμοσώματος 7, σχεδόν πάντα προηγούνται μεταλλάξεις στον υποδοχέα του G-CSF³⁰. ΜΔΣ σε παιδιά με αναιμία Diamond-Blackfan ή συγγενή δυσκεράτωση έχει σπάνια περιγραφεί^{31,32}. ΜΔΣ έχει αναφερθεί σε ποσοστό 10-15% σε ασθενείς με απλαστική αναιμία που δε θεραπεύονται με μεταμόσχευση³³. Οι περιπτώσεις δευτεροπαθούς ΜΔΣ μετά από χημειοθεραπεία (αλκυλιούντες παράγο-

ντες, αναστολείς τοποϊσομεράσης) ή ακτινοβολία έχουν πτωχή πρόγνωση^{34,35}.

ΣΤ. ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΝΑΡΞΗΣ ΤΩΝ ΜΔΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί και τα γεγονότα που σηματοδοτούν την έναρξη της μυελοδυσπλασίας είναι ευρύτερα άγνωστα. Ωστόσο αρκετά δεδομένα υποστηρίζουν την ουσιαστική συμμετοχή συγκεκριμένων μηχανισμών στην έναρξη και συντήρηση της μυελοδυσπλασίας με κύριο την αυξημένη απόπτωση των αιμοποιητικών σειρών³⁶. Η απόπτωση των αιμοποιητικών κυττάρων αυξάνεται με την ηλικία υποδηλώνοντας ότι απαιτείται μία σειρά γεγονότων να επισυμβούν έως ότου εκφρασθεί πλήρως ένα ΜΔΣ. Τέτοια γεγονότα μπορεί να αποτελούν: α) η αδυναμία, εγγενής ή σταδιακά αποκτώμενη, επιδιόρθωσης βλαβών του DNA, β) η έκθεση σε εξωγενείς τοξικούς παράγοντες και η ανεπάρκεια του οργανισμού –λόγω ύπαρξης συγκεκριμένων germline πολυμορφισμών– να τους εξουδετερώσει και γ) η παρουσία μεταλλάξεων που τροποποιούν οδούς μεταγωγής μηνύματος με επακόλουθο την εμφάνιση μίας μυελικής κακοήθειας.

Η ερευνητική προσπάθεια τα τελευταία χρόνια έχει στραφεί στο να επισημάνει και να διερευνήσει άλλα πρότυπα νοσήματα με κοινά χαρακτηριστικά, όπως κοινές κυτταρογενετικές βλάβες (π.χ. μονοσωμία 7), μυελική ανεπάρκεια με συνοδό εικόνα μυελοδυσπλασίας ή/και αυξημένη μετάπτωση σε μυελική κακοήθεια. Τέτοια νοσήματα είναι τα κληρονομούμενα σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας: αναιμία Fanconi, τα σύνδρομα της βαρειάς κληρονομικής ουδετεροπενίας, το σύνδρομο Shwachmann-Diamond, η αναιμία Diamond-Blackfan, η συγγενής δυσκεράτωση και άλλα οικογενή σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας καθώς και η ΟΜΛ με μονοσωμία 7, που προκύπτει επί τέτοιου υποστρώματος³⁷⁻⁴⁴.

Ζ. ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΜΔΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Όπως και στους ενήλικες έτσι και στα παιδιά ο κίνδυνος εξέλιξης ενός ΜΔΣ προς άλλο επιθετικότερο ή εκτροπής του σε ΟΜΛ, ποικίλλει σημαντικά, αναλόγως των υποκείμενων γενετικών βλαβών, αποδεικνύοντας τη μεγάλη ετερογένεια του νοσήματος. Ειδικότερα στα παιδιά, η ποικιλομορφία των υποκείμενων γενετικών βλαβών φαίνεται να είναι εξαιρετικά μεγάλη, δεδομένου ότι και σε κλινικό και μορφολογικό επίπεδο, συχνά είναι αδύνατη η διάκριση μεταξύ ενός υποκυτταρικού ΜΔΣ (που είναι και η πλειοψηφία των ΜΔΣ στα παιδιά) και ενός κληρονομούμενου απλαστικού συνδρόμου ή επίκτητης απλαστικής αναιμίας. Επιπρόσθετα, κυτταρογενετικές

ανωμαλίες που στους ενήλικες συνδυάζονται με εξέλιξη και τελική εκτροπή προς ΟΜΛ, όπως η μονοσωμία 7, στα παιδιά μπορεί να συνοδεύουν εκτός από ένα πρωτοπαθές ΜΔΣ και ένα κληρονομούμενο σύνδρομο μυελικής ανεπάρκειας ή ένα δευτεροπαθές ΜΔΣ π.χ. μετά από θεραπεία για προηγθέν κακόηθες νεόπλασμα, με διαφορετική εκάστοτε βιολογική σημασία και κλινική συμπεριφορά^{12,45}. Χαρακτηριστικά γνωρίσματα της εξέλιξης ενός ΜΔΣ στα παιδιά όπως και στους ενήλικες, αποτελούν η μείωση του ρυθμού απόπτωσης και η αύξηση του πολλαπλασιασμού των παθολογικών αιμοποιητικών κυττάρων. Συνεπώς, κάθε γενετική βλάβη ή συνδυασμός βλαβών που συνεισφέρουν στην απορύθμιση της ισορροπίας αυτής υπέρ του πολλαπλασιασμού, οδηγεί στην εκτροπή του ΜΔΣ προς ΟΜΛ.

Στα παιδιά απώλεια του χρωμοσώματος 7 πλήρης ή μερική [-7 ή del(7q)] απαντάται στο 30% των πρωτοπαθών ΜΔΣ και περίπου στο 50% των δευτεροπαθών μετά κυρίως προηγθείσα χημειοθεραπεία ή/και ακτινοβολία. Μεμονωμένη απώλεια μέρους ή όλου του χρωμοσώματος 5 σπάνια ανευρίσκεται στα παιδιά και το σύνδρομο del(5) απουσιάζει στην παιδική ηλικία ενώ απώλεια του χρωμοσώματος 5 απαντάται μόνο στα πλαίσια σύνθετων κυτταρογενετικών ανωμαλιών^{46,47}. Όπως προαναφέρθηκε, το ενδιαφέρον στα παιδιά είναι ότι μονοσωμία 7 ανευρίσκεται και στην JMML αλλά και σε ΜΔΣ που προκύπτουν επί υποκείμενου συνδρόμου κληρονομούμενης μυελικής ανεπάρκειας, συνυπάρχει με μεταλλάξεις του RAS και σπανίως έχει περιγραφεί και ως οικογενής νόσος σε βρέφη (familial monosomy 7)⁴⁷. Είναι λοιπόν άκρως ενδιαφέρουσα η διερεύνηση των εμπλεκόμενων γονιδίων που ελλείπουν από το χρωμόσωμα 7 στην παθογένεια της μυελοδυσπλασίας⁴⁸.

Άλλες σπάνιες χρωμοσωματικές ανωμαλίες της παιδικής ηλικίας είναι η τρισωμία 8, ο πολλαπλασιασμός του MLL και διάφορες χρωμοσωματικές μεταθέσεις όπως NUP98-TOP1, MLL-CREBBP, AML1-FOG2, που παράγουν υβριδικές πρωτεΐνες με ικανότητα δημιουργίας λευχαιμικού φαινοτύπου⁴⁹⁻⁵².

Στο επίπεδο των γονιδιακών μεταλλάξεων, οδοί που φαίνεται να επηρεάζονται και στα παιδιά αλλά λιγότερο συχνά, είναι οι οδοί των RAS γονιδίων, μεταλλάξεις των οποίων προάγουν τη μη αποδοτική αιμοποίηση και τη λευχαιμική εκτροπή, παρακαλύοντας τη διαφοροποίηση των αιμοποιητικών κυττάρων και οδηγώντας σε πλεονέκτημα πολλαπλασιασμού⁵³. Άλλες μεταλλάξεις που έχουν περιγραφεί σε RAEB, RAEBT και ΟΜΛ μετά ΜΔΣ, αφορούν τον μεταγραφικό παράγοντα RUNX1, απώλεια της λειτουργίας του οποίου οδηγεί σε λευχαιμική εκτροπή. Μεταλλάξεις του RUNX1, συχνά συνυπάρχουν και με σωματικές μεταλλάξεις της οδού μεταγωγής μηνύματος του RAS. Άλλες μεταλλάξεις στα ΜΔΣ αφορούν το TP53 ενώ απενεργοποιείται δια υπερμεθυλίωσης το γονίδιο CDKN2B (cyclin-dependent kinase inhibitor 2B)⁵⁴.

Τέλος μία οδός της οποίας ενδεχόμενος παθογενετικός ρόλος για τα ΜΔΣ ευρίσκεται υπό διερεύνηση είναι η οδός Wnt/ β -catenin. Η οδός αυτή παίζει σημαντικό ρόλο σε επί μέρους στοιχεία της κυτταρικής βιολογίας, περιλαμβάνοντας τη διέγερση της έκφρασης ορισμένων γονιδίων, την ανάπτυξη και την κίνηση του κυττάρου. Οι κατενίνες, δεν είναι μόνο εξαιρετικά σημαντικές για την επίτευση πολλών ενδοκυτταρικών επικοινωνιών σε επίπεδο μεταγωγής μηνύματος – περιλαμβάνοντας την οδό Wnt - αλλά λαμβάνουν μέρος στη δημιουργία διακυτταρικών δεσμών (intercellular adhesive junctions). Όταν υπερεκφράζονται ή μεταλλάσσονται λειτουργούν ως ογκογόνες. Η οδός μεταβίβασης σήματος Wnt/ β -catenin, παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του πολλαπλασιασμού, της επιβίωσης και της διαφοροποίησης των αιμοποιητικών κυττάρων και δικαίως η μελλοντική έρευνα φαίνεται να στρέφεται προς τη διερεύνηση του ρόλου της στη φυσιολογία και στην παθολογία της αιμοποίησης⁵⁵.

Η. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το ΜΔΣ είναι σπάνιο νόσημα στην παιδική ηλικία και οι παθογενετικοί του μηχανισμοί παραμένουν υπό διερεύνηση. Ο συχνότερος υπότυπος των ΜΔΣ είναι η ανθεκτική κυτταροπενία, με εξαιρετική πρόγνωση, και ο παιδίατρος πρέπει να το υποπτεύεται σε παιδί που παρουσιάζει εμ-

μένουσα κυτταροπενία σε μία ή περισσότερες σειρές με συνοδά δυσπλαστικά μορφολογικά ευρήματα στο περιφερικό αίμα. Τα παιδιά με ανθεκτική κυτταροπενία συχνά έχουν ήπιες φαινοτυπικές, συγγενείς ανωμαλίες στην κλινική εξέταση, με συχνότερες τη δυσμορφία προσώπου, τη νοητική υστέρηση και το κοντό ανάστημα, η εύρεση των οποίων πρέπει να θέτει την υποψία για υποκείμενο ΜΔΣ. Βέβαια αυτές οι ανωμαλίες ανευρίσκονται και στα κληρονομούμενα σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας το ενδεχόμενο ύπαρξης των οποίων πρέπει να διερευνάται και να αποκλείεται κατά τη διαφορική διάγνωση των παιδιατρικών ΜΔΣ. Επίσης πρέπει να είναι γνωστό ότι και μη-αιματολογικά νοσήματα της καθημερινής κλινικής πράξης, όπως οι ιογενείς λοιμώξεις, οι διατροφικές ανεπάρκειες κ.α, μπορούν να προκαλέσουν δυσπλαστικές αλλοιώσεις στο μυελό των οστών.

Όπως ανέδειξε η μελέτη μας, οι φαινοτυπικές ανωμαλίες ορισμένων παιδιών με πρωτοπαθές ή οικογενές ΜΔΣ μπορεί να υποκρύπτουν συγκεκριμένο γενετικό σύνδρομο. Τα γονίδια αυτών των συνδρόμων ή γειτονικά γονίδια συμμετέχουν στη ρύθμιση της αιμοποίησης ή εμπλέκονται σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες που συχνά ανευρίσκονται σε αιματολογικές κακοήθειες. Περαιτέρω ανάλυση των μοριακών μηχανισμών αυτών των συνδρόμων, με έμφαση στην εμπλοκή τους στην αιμοποίηση, θα συνεισφέρει μελλοντικά στη διαλεύκανση της παθογένειας των ΜΔΣ.

Myelodysplastic syndromes in children

by Alexandros Makis¹, Georgia Avgerinou², Sophia Polychronopoulou²

¹Child Health Department, University of Ioannina Medical School, Ioannina, Greece, ²Department of Paediatric Haematology-Oncology, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT: Myelodysplastic syndromes (MDS) comprise a group of clonal hematopoietic stem cell disorders, characterized by ineffective hematopoiesis, quantitative and qualitative abnormalities of the erythroid, myeloid and megakaryocytic cell lineages, and an increased propensity to evolve into acute leukemia. Myelodysplastic syndromes in childhood are rare hematological malignancies with an annual incidence of 1.8 per million. They appear with distinct clinical and laboratory features. To accommodate the characteristics of pediatric MDS, a new, widely accepted classification of myelodysplastic diseases in childhood has greatly facilitated diagnosis. A simple classification scheme based on morphological features and conforming to the WHO (World Health Organisation) suggestions was proposed. It recognizes three diagnostic groups: refractory cytopenia [RC, bone marrow (BM) blasts <5%], refractory anemia with excess of blasts (RAEB, BM blasts 5–20%) and refractory anemia with excess of blasts in transformation (RAEBT, BM blasts 20–30%). In children with MDS, the main symptom is thrombocytopenia and neutropenia, in contrast to adults, in whom the main symptom is anemia. De novo myelodysplastic syndromes arise in previously healthy children, however congenital physical abnormalities often accompanying the disease, strengthen the assumption that predisposing genetic lesions may contribute to the disturbance of hematopoiesis. The pathways leading to the promotion of abnormal and/or malignant hematopoiesis in connection with the prevalent underlying genetic background have not yet been elucidated. Therapeutic interventions include: watch and wait strategy, stem cell transplantation or immunosuppressive therapy. This article reviews classification, diagnosis procedures, pathophysiology, and treatment strategies in MDS in childhood.

Βιβλιογραφία

1. Hasle H, Kerndrup G, Jacobsen BB. Childhood myelodysplastic syndrome in Denmark: incidence and predisposing conditions. *Leukemia*. 1995;9:1569-72.
2. Hasle H, Wadsworth LD, Massing BG, McBride M, Schultz KR. A population-based study of childhood myelodysplastic syndrome in British Columbia, Canada. *Br J Haematol*. 1999;106:1027-32.
3. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1982;51:189-99.
4. Mielot F, Buisine J, Duchayne E, et al. Myelodysplastic syndromes in childhood: is the FAB classification relevant? Report of 81 children from a French multicentre study. French Group of Cellular Hematology. *Leuk Lymphoma*. 1998;28:531-40.
5. Luna-Fineman S, Shannon KM, Atwater SK, et al. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood: a study of 167 patients. *Blood*. 1999;93:459-66.
6. Paietta E. Comments on the 2001 WHO proposal for the classification of haematopoietic neoplasms. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003;16:547-59.
7. Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, et al. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia*. 2003;17:277-82.
8. Kardos G, Baumann I, Passmore SJ, et al. Refractory anemia in childhood: a retrospective analysis of 67 patients with particular reference to monosomy 7. *Blood*. 2003;102:1997-2003.
9. Germing U, Aul C, Niemeyer CM, Haas R, Bennett JM. Epidemiology, classification and prognosis of adults and children with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol*. 2008;87:691-9.
10. Niemeyer CM, Kratz CP. Paediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia: molecular classification and treatment options. *Br J Haematol*. 2008;140:610-24.
11. Baumann CMN, Bennet JM, Shannon K. Childhood Myelodysplastic syndromes. In: Swerdlow SH., Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, ed. *WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon : IARC Press;2008:104-107.
12. Niemeyer CM, Baumann I. Myelodysplastic syndrome in children and adolescents. *Semin Hematol*. 2008;45: 60-70.
13. Polychronopoulou S, Panagiotou JP, Kossiva L, Mavrou A, Anagnostou D, Haidas S. Clinical and morphological features of paediatric myelodysplastic syndromes: a review of 34 cases. *Acta Paediatr*. 2004;93:1015-23.
14. Yoshimi A, Baumann I, Fuhrer M, et al. Immunosuppressive therapy with anti-thymocyte globulin and cyclosporine A in selected children with hypoplastic refractory cytopenia. *Haematologica*. 2007;92:397-400.
15. Niemeyer CM, Kratz CP, Hasle H. Pediatric myelodysplastic syndromes. *Curr Treat Options Oncol*. 2005;6:209-14.
16. Stone RM. How I treat patients with myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2009;113:6296-303.
17. Strahm B, Locatelli F, Bader P, et al. Reduced intensity conditioning in unrelated donor transplantation for refractory cytopenia in childhood. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40:329-33.
18. Bierings M, Nachman JB, Zwaan CM. Stem cell transplantation in pediatric leukemia and myelodysplasia: state of the art and current challenges. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2007;2:53-63.
19. Makis A, Papadimitriou SI, Parcharidou A, et al. De novo and familial myelodysplastic syndromes in the Greek Paediatric Registry. Clinical course and correlation with congenital disorders other than marrow failure. *Leukemia Research*. 2009;33:S56-S57.
20. Polychronopoulou S. Inherited syndromes and low risk MDS: lessons learned from the Greek Pediatric MDS Registry. *Leukemia Research*. 2009;33:S18-S20.
21. Webb DK, Passmore SJ, Hann IM, Harrison G, Wheatley K, Chessells JM. Results of treatment of children with refractory anaemia with excess blasts (RAEB) and RAEB in transformation (RAEBt) in Great Britain 1990-99. *Br J Haematol*. 2002;117:33-9.
22. Woods WG, Barnard DR, Alonzo TA, et al. Prospective study of 90 children requiring treatment for juvenile myelomonocytic leukemia or myelodysplastic syndrome: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2002;20:434-40.
23. Owen CJ, Toze CL, Koochin A, et al. Five new pedigrees with inherited RUNX1 mutations causing familial platelet disorder with propensity to myeloid malignancy. *Blood*. 2008;112:4639-45.
24. Owen C, Barnett M, Fitzgibbon J. Familial myelodysplasia and acute myeloid leukaemia--a review. *Br J Haematol*. 2008;140:123-32.
25. Polychronopoulou S, Tsatsopoulou A, Papadimitriou SI, et al. Myelodysplasia and Naxos disease: a novel pathogenetic association? *Leukemia*. 2002;16:2335-7.
26. Smith OP. Shwachman-Diamond syndrome. *Semin Hematol*. 2002;39:95-102.
27. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood*. 2003;101:822-6.
28. Dufour C, Svahn J. Fanconi anaemia: new strategies. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(Suppl. 2):S90-5.
29. Cioc AM, Wagner JE, MacMillan ML, DeFor T, Hirsch B. Diagnosis of myelodysplastic syndrome among a cohort of 119 patients with fanconi anemia: morphologic and cytogenetic characteristics. *Am J Clin Pathol*. 2010;133:92-100.
30. Freedman MH, Bonilla MA, Fier C, et al. Myelodysplasia syndrome and acute myeloid leukemia in patients with congenital neutropenia receiving G-CSF therapy. *Blood*. 2000;96:429-36.
31. Willig TN, Gazda H, Sieff CA. Diamond-Blackfan anemia. *Curr Opin Hematol*. 2000;7:85-94.
32. Dokal I. Dyskeratosis congenita in all its forms. *Br J Haematol*. 2000;110:768-79.
33. Ohara A, Kojima S, Hamajima N, et al. Myelodysplastic

- syndrome and acute myelogenous leukemia as a late clonal complication in children with acquired aplastic anemia. *Blood*. 1997;90:1009-13.
34. Sasaki H, Manabe A, Kojima S, et al. Myelodysplastic syndrome in childhood: a retrospective study of 189 patients in Japan. *Leukemia*. 2001;15:1713-20.
 35. Aguilera DG, Vaklavas C, Tsimberidou AM, Wen S, Medeiros LJ, Corey SJ. Pediatric therapy-related myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia: the MD Anderson Cancer Center experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31:803-11.
 36. Corey SJ, Minden MD, Barber DL, Kantarjian H, Wang JC, Schimmer AD. Myelodysplastic syndromes: the complexity of stem-cell diseases. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:118-29.
 37. Bagby GC, Alter BP. Fanconi anemia. *Semin Hematol*. 2006;43:147-56.
 38. Smogorzewska A, Matsuoka S, Vinciguerra P, et al. Identification of the FANCI protein, a monoubiquitinated FANCD2 paralog required for DNA repair. *Cell*. 2007;129:289-301.
 39. Horwitz MS, Duan Z, Korkmaz B, Lee HH, Mealiffe ME, Salipante SJ. Neutrophil elastase in cyclic and severe congenital neutropenia. *Blood*. 2007;109:1817-24.
 40. Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, et al. HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet*. 2007;39:86-92.
 41. Menne TF, Goyenechea B, Sanchez-Puig N, et al. The Shwachman-Bodian-Diamond syndrome protein mediates translational activation of ribosomes in yeast. *Nat Genet*. 2007;39:486-95.
 42. Cmejla R, Cmejlova J, Handrkova H, Petrak J, Pospisilova D. Ribosomal protein S17 gene (RPS17) is mutated in Diamond-Blackfan anemia. *Hum Mutat*. 2007;28:1178-82.
 43. Ortmann CA, Niemeyer CM, Wawer A, Ebell W, Baumann I, Kratz CP. TERC mutations in children with refractory cytopenia. *Haematologica*. 2006;91:707-8.
 44. Link DC, Kunter G, Kasai Y, et al. Distinct patterns of mutations occurring in de novo AML versus AML arising in the setting of severe congenital neutropenia. *Blood*. 2007;110:1648-55.
 45. Parker TM, Klaassen RJ, Johnston DL. Spontaneous remission of myelodysplastic syndrome with monosomy 7 in a young boy. *Cancer Genet Cytogenet*. 2008;182:122-5.
 46. Mantadakis E, Shannon KM, Singer DA, et al. Transient monosomy 7: a case series in children and review of the literature. *Cancer*. 1999;85:2655-61.
 47. Shannon KM, Turhan AG, Chang SS, et al. Familial bone marrow monosomy 7. Evidence that the predisposing locus is not on the long arm of chromosome 7. *J Clin Invest*. 1989;84:984-9.
 48. Curtiss NP, Bonifas JM, Lauchle JO, et al. Isolation and analysis of candidate myeloid tumor suppressor genes from a commonly deleted segment of 7q22. *Genomics*. 2005;85:600-7.
 49. Sloand EM, Pfannes L, Chen G, et al. CD34 cells from patients with trisomy 8 myelodysplastic syndrome (MDS) express early apoptotic markers but avoid programmed cell death by up-regulation of antiapoptotic proteins. *Blood*. 2007;109:2399-405.
 50. Ahuja HG, Felix CA, Aplan PD. The t(11;20)(p15;q11) chromosomal translocation associated with therapy-related myelodysplastic syndrome results in an NUP98-TOP1 fusion. *Blood*. 1999;94:3258-61.
 51. Taki T, Sako M, Tsuchida M, Hayashi Y. The t(11;16)(q23;p13) translocation in myelodysplastic syndrome fuses the MLL gene to the CBP gene. *Blood*. 1997;89:3945-50.
 52. Lavau C, Du C, Thirman M, Zeleznik-Le N. Chromatin-related properties of CBP fused to MLL generate a myelodysplastic-like syndrome that evolves into myeloid leukemia. *EMBO J*. 2000;19:4655-64.
 53. Jekic B, Novakovic I, Lukovic L, et al. Low frequency of NRAS and KRAS2 gene mutations in childhood myelodysplastic syndromes. *Cancer Genet Cytogenet*. 2004;154:180-2.
 54. Pedersen-Bjergaard J, Christiansen DH, Andersen MK, Skovby F. Causality of myelodysplasia and acute myeloid leukemia and their genetic abnormalities. *Leukemia*. 2002;16:2177-84.
 55. Wilusz M, Majka M. Role of the Wnt/beta-catenin network in regulating hematopoiesis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2008;56:257-66.