

Blutbildung bei Kindern mit Down-Syndrom - eine Reise in die Anfänge der menschlichen Entwicklung

Kinder, die aufgrund einer genetischen Störung mit drei statt zwei Chromosomen von Typ 21 auf die Welt kommen (sog. Trisomie 21) zeigen die Ausprägung eines Syndroms, das nach seinem Erstbeschreiber John Langdon-Down benannt ist. Das Down-Syndrom ist durch eine Reihe von Auffälligkeiten gekennzeichnet: zum einen die allgemein bekannten, wie das typische äussere Erscheinungsbild und Entwicklungsverzögerungen, zum anderen können diese Kinder auch unter zahlreichen organischen Fehlbildungen leiden wie beispielweise Herzfehler, Fehlbildungen des Verdauungstraktes oder des Urogenitaltraktes. Des Weiteren haben sie auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Leukämie, das heisst eine Krebsform, welche die weissen Blutkörperchen im Knochenmark betrifft. Interessanterweise ist eine spezifische Leukämieform, nämlich die akute megakaryoblastäre Leukämie, die bei Kindern ohne Down Syndrom nur sehr selten vorkommt, bei Kindern mit Down Syndrom um den Faktor 500 häufiger anzutreffen. Durch die engmaschige postnatale Kontrolle wurde bekannt, dass etwa 10% der Kinder mit Down Syndrom kurz nach der Geburt eine „leukämische Phase“ durchlaufen, die sich aber mit der Zeit wieder vollständig zurückbildet. Dieses Phänomen wird „transiente myeloproliferative Erkrankung“ oder „transiente abnormale Hämatopoiese“ genannt.

Von der Anzahl und Aussehen der transformierten Zellen (Blasten) her ist diese transiente myeloproliferative Erkrankung nicht von einer akuten megakaryoblastären Leukämie unterscheidbar. Die Blasten zeigen bei beiden Erkrankungen auf genetischer Ebene in nahezu allen Fällen eine GATA1 Mutation. GATA1, auch *globin transcription factor 1* genannt, besitzt zwei unterschiedliche Proteinformen: eine kurze Isoform und eine lange Isoform. Die Mutation bewirkt, dass keine lange Isoform mehr gebildet werden kann und es zu einem Ungleichgewicht zugunsten der kurzen Isoform kommt. Diese Form scheint in foetalen (d.h. Blutbildung bei ungeborenen Kindern) nicht aber bei postgeburtlichen Vorläuferzellen eine abnormale Zellvermehrung und eine Umleitung der Zellreifung in Richtung Blutplättchenvorläufer (Megakaryozyten) anzustossen. Diese „Umprogrammierung“ ist aber reversibel und verschwindet mit der Zeit von selbst. Allerdings entwickeln etwa 20-30% dieser Kinder innerhalb der nächsten Jahre eine echte akute megakaryoblastäre Leukämie, welche die idente GATA1 Mutation wie die ursprüngliche transiente myeloproliferative Erkrankung trägt, allerdings mit zusätzlichen genetischen Störungen.

Der Mechanismus wie eine Trisomie 21 (drei Chromosomen vom Typ 21 statt zwei) in Kombination mit einer GATA1 Mutation zum Krankheitsausbruch führt ist bis heute nicht verstanden. Wir haben in einem Projekt, das von der Forschungsstiftung Kind und Krebs finanziell unterstützt wird, nach GATA1 Mutationen in Foeten aus Autopsien unterschiedlichen Schwangerschaftsalters gesucht. Es zeigte sich, dass die Trisomie 21 einen direkten Einfluss auf die Blutbildung hat. Die Vorläufer von Blutplättchen waren bereits im 2. Schwangerschaftsdrittel erhöht und das ohne das Vorhandensein einer GATA1 Mutation. Die Stammzellen, d.h. die am wenigsten ausgereiften Blutzellen in unserem blutbildenden System, waren jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht erhöht, d.h. es lag keine Vorphase vor, welche bereits auf die Entwicklung einer Leukämie hindeuten würde. In der Literatur ist der jüngste Fetus mit einer dokumentierten GATA1 Mutation 21 Schwangerschaftswochen alt. Eine GATA1 Mutation konnten wir in den 49 untersuchten fetalen Lebern (dort wo die Blutbildung in diesem Schwangerschaftsalter stattfindet) vor oder kurz nach diesem Zeitpunkt nicht finden. Hierzu gibt es zwei mögliche Erklärungsansätze.

Zum einen kann die Mutation erst relativ spät in der foetalen Entwicklung auftreten, und zwar erst dann wenn das blutbildende System von der foetalen Leber und Milz in das Knochenmark, dem eigentlichen Ort der Hämatopoiese bei geborenen Kindern und Erwachsenen, übersiedelt. Diese Übersiedelung zieht Anpassungsvorgänge nach sich, die die Entstehung einer GATA1 Mutation begünstigen könnten. Zum anderen wäre es aber auch möglich, dass die GATA1 Mutation zwar schon früh entsteht, dass die Anzahl an GATA1 mutierten Zellen bis zur 21. Schwangerschaftswoche und darüber hinaus klein bleibt und sich somit dem Nachweis entzieht.

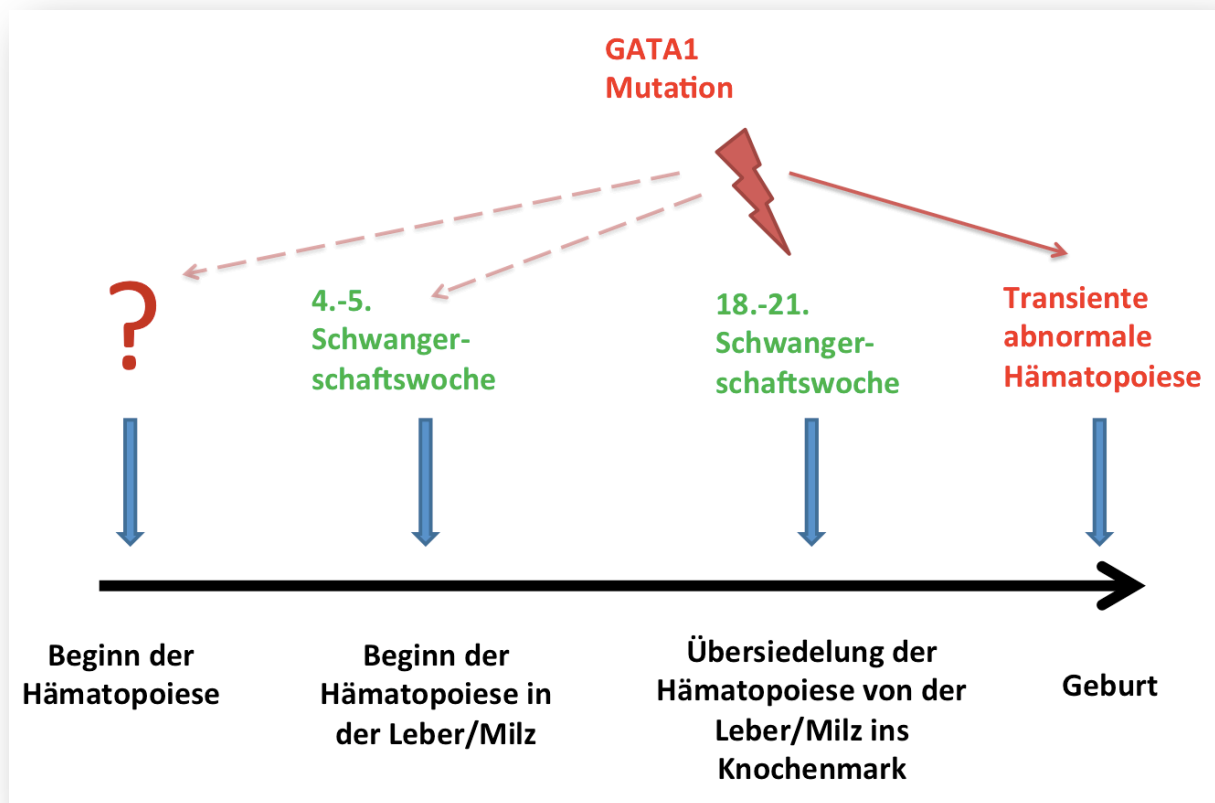


Abb.: Schematische Darstellung der Entwicklung der menschlichen Blutbildung mit Integration der möglichen Ereignisse bei Kindern mit Down-Syndrom.

Die fetale Hämatopoiese ist komplex in ihrer Entwicklung. Das Vorhandensein einer Trisomie 21 nimmt darauf bereits im zweiten Schwangerschaftsdrittel direkt Einfluss und modifiziert sie auch ohne das Vorhandensein einer GATA1 Mutation. Dies lieferte ein tieferes Verständnis für die Blutbildung bei Kindern mit Down Syndrom und verweist auf die Relevanz einer engmaschigen nachgeburtlichen Blutkontrolle dieser Kinder.

Forschungsbericht von:

Dr. med. Sylvia Höller, Oberärztin
 Universitätsspital Basel | Pathologie Schönbeinstrasse 40 | CH-4031 Basel

