

唐氏综合征合并儿童血液病的临床分析

陆世丰, 陆勤, 芮耀耀, 何璐璐, 周莉, 黄捷, 吴鹏, 林如峰, 王永韧, 方拥军*

(南京医科大学附属南京儿童医院血液科, 江苏 南京 210008)

[摘要] 目的:了解唐氏综合征(Down's syndrome, DS)患儿发生血液系统疾病的临床特点,提高 DS 患儿合并血液病的诊断与治疗水平。方法:回顾性分析 4 例 DS 合并恶性血液病患儿资料并复习文献,了解 DS 患儿合并恶性血液病的临床特点及治疗反应。结果:4 例合并血液病的 DS 患儿中,1 例为急性淋巴细胞白血病,1 例为急性巨核细胞白血病,2 例为巨核细胞系的病态造血。急性淋巴细胞白血病患儿表现了对甲氨蝶呤的明显毒性,而急性巨核细胞白血病显示了对化疗的良好反应。结论:DS 患儿特殊基因背景决定了其生后特征性血液病表现及治疗反应。

[关键词] 唐氏综合征;儿童;骨髓增生异常综合征;白血病

[中图分类号] R725.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2014)11-1595-03

doi:10.7655/NYDXBNS20141132

唐氏综合征(Down's syndrome, DS),又称 21 三体综合征或先天愚型,是一种常染色体异常的先天性大脑发育不全,其临床特点为智力低下、特殊面容、多种先天畸形。DS 儿童易患白血病,发病率为 2.7%,是正常儿童的 14~30 倍^[1-2]。近年来,随着社会经济的发展,我国患儿家长治疗意愿的大幅提高,收治此类患者也逐年增多,因此对伴有恶性血液病 DS 患儿的认识有了进一步提高。本研究通过近几年来南京医科大学附属南京儿童医院收治的 DS 合并血液病的 4 例患儿进行回顾性分析,以期对其疾病发展、临床表现及预后有一个系统性认识。

1 病例资料

例 1,女,1 岁 4 个月,2014 年 2 月因“发现口腔出血点 1 周”入院。患儿 1 周前右上腭出现出血点,当地医院查血常规:白细胞 $6.1 \times 10^9/L$,血红蛋白 $116 g/L$,血小板 $17 \times 10^9/L$,当地医院考虑血小板减少性紫癜治疗效果不佳,遂至本院就诊,查体可见眼距宽,眼裂小,内眦赘皮,鼻梁低平,双耳较小,常张口伸舌,无肝脾淋巴结肿大。行骨髓涂片检查示骨髓增生明显活跃,幼稚细胞占 11.6%,并易见大量小巨核细胞,易见单圆核和双圆核巨核细胞。后行骨髓活检,确诊为骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)。体细胞培养确诊为 DS。予

输注血小板后家长放弃治疗,失访。

例 2,女,1 岁 11 个月,2013 年 11 月因“血小板减少近 2 年,咳嗽伴皮肤出血点 1 d”入院。患儿生后因特殊面容在当地确诊为 DS,生后第 9 天体检发现血小板减少,在当地医院诊断为血小板减少症,输注血小板后好转出院,后反复出现血小板降低,外周血白系、红系基本正常。来本院行骨髓检查结果提示:巨核系增生明显活跃伴成熟障碍,血小板散在少见,见小巨核细胞, MDS 待定。考虑到经济及预后,家长未再进一步检查与治疗,目前仍存活。

例 3,女,1 岁 6 个月,2012 年 3 月因“反复血小板减少近 1 年半”入院。患儿于出生 4 d 查血小板 $38 \times 10^9/L$,其后多次查血小板计数在 $30 \times 10^9/L \sim 50 \times 10^9/L$ 之间,未予特殊治疗。本院查血常规白细胞 $11.42 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $3.32 \times 10^9/L$,血红蛋白 $106 g/L$,血小板 $10 \times 10^9/L$,可见幼稚细胞。查体:神清,精神可,无明显贫血貌。面容正常,无通关手。心肺听诊无特殊,肝脾肋下未扪及肿大。行骨髓活检,病理报告示骨髓组织增生明显活跃,粒细胞系增生减低,巨核细胞系减低。骨髓免疫组化示 CD61(+), CD4(+), CD117(+), MPO(+). 骨髓细胞形态学考虑急性巨核细胞性白血病(acute megakaryoblastic leukemia, AMKL)。骨髓细胞培养提示 21 三体。体细胞培养为 DS(嵌合型)。于 2012 年 3 月予柔红霉素+阿糖胞苷(DA)方案化疗治疗一疗程后达完全缓解(complete remission, CR),后按序予蒽环类与阿糖胞苷化疗 1 年,一直达 CR 至今。化疗期间未有明显心

[基金项目] 南京市第八批科技发展计划(201208031)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: fyj322@189.cn

脏不良反应及其他脏器的功能损害。

例4,女,6岁4个月,出生1年确诊为DS(标准型),2013年9月,因反复发热4个月来院就诊。就查血常规基本正常。来我院查骨髓细胞形态学,免疫学分型确诊为急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)。即予诱导方案化疗1个疗程后即达CR。后按序予ALL化疗。使用甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)进行髓外白血病预防治疗(剂量为 3 g/m^2),44 h MTX血药浓度 $0.1\sim 1.0\ \mu\text{mol/L}$,68 h血药浓度 $<0.1\ \mu\text{mol/L}$,按规定正常出院,但出院1周均即出现皮肤口腔黏膜不同程度损害,再次住院予局部护理、静脉营养1周后好转出院。目前维持化疗中,治疗顺利,CR已经8个月。

2 讨论

DS在儿童期即易患恶性血液系统增殖性疾病,常见类型有:暂时性骨髓增生异常(transient myeloproliferative disorder, TMD)、急性髓细胞性白血病(acute megakaryocyte leukemia, AML)(多为AMKL)、ALL,以及TMD向恶性血液病发展中出现的MDS。DS相关的儿童恶性血液病的研究有助于理解伴21号染色体病变的DS儿童患血液病的临床特点、发病机制,也是研究癌症多步骤发生理论的良好模型。同时对阐明白血病化疗的耐药、药物代谢异常机制有重要意义。

TMD是一个克隆性的幼稚巨核细胞在肝脏及外周血中大量聚集,多发生于DS患儿生后的3~7 d^[3]。大部分在3个月内恢复正常。其中20%~30%的患儿可在随后1~4年间发展为AMKL^[4]。在本报道的例1、例2中,患儿无新生儿时期的TMD,但出生后即出现明显的血小板减少,在随后的1年中,外周血相异常(主要是血小板减少),均未引起家长足够重视。来本院就诊时,骨髓常规和病理均提示有MDS表现,存在明显的巨核系统病态造血,考虑此类患儿在新生儿期存在TMD,后在婴幼儿期经过MDS,并向AMKL趋势发展,形成了DS—TMD—AMKL的过程。

近年来研究显示,从21三体到TMD到AMKL,是一系列基因累积变化的结果。其中最先阐明的是与DS相关的GATA-1基因的突变。GATA-1基因编码的转录因子是红系和巨核系细胞发育和分化成熟所必需的。GATA-1的活性末端区域的突变在TMD及几乎所有DS相关的AMKL患者中均能检测到^[5],被认为是引起后续一系列变化的原发部位^[6]。另一

方面,在非DS患急性白血病的患儿中,有21号染色三体突变的儿童中亦发现有TMD的发生,均提示21三体为第1次遗传学改变,GATA-1突变导致TMD发生,导致造血细胞的异常增殖,而这种增殖优势合并有新的基因如P53的异常缺失时则导致了其进一步维持并可能发展为AMKL。所以建议在新生儿期检测DS患儿的GATA-1突变、外周血计数及涂片以早期发现可能出现的血液学改变^[7]。例3发现在嵌合型DS患儿中,同样出现了生后即有血液系统异常并在1岁以后确诊为AMKL的病例,可见GATA-1及多种基因突变起了作用。

在对例3、例4的治疗过程中,我们也发现了特征性的化疗反应及不良反应。在例3中,治疗AMKL 1个疗程后即达到CR,后完成化疗至今,预后良好,且尚未发现明显心脏毒性等严重不良反应。而在例4中,DS合并ALL患儿MTX治疗过程中,血药浓度在安全范围内,出院后1周即出现明显的黏膜损害表现。

DS患儿特有的基因背景,决定了化疗药物代谢动力学的不同,结果表现为其在化疗中的优势及可能加重的药物延迟毒性反应。一系列研究证实,DS相关的AMKL治疗反应与其21号染色体有关。位于21号染色体上的GATA-1突变能使AML对阿糖胞苷和蒽环类药物敏感,DS-AMKL的无病生存率明显高于非DS相关的AMKL患儿^[8]。GATA-1能使不同基因相互作用,比如位于1号染色体的CDA基因,而CDA基因与阿糖胞苷代谢有关。在对伴和不伴DS的ALL患儿对MTX反应的研究中,发现两者对MTX的药代动力学是没有差异的,所以考虑临床不良反应的差异可能与胃肠道的药效动力学有关,而这一延迟的反应与DS患儿MTX在体细胞内延迟转运有关^[9]。MTX通过跨膜蛋白转运入细胞内,而这一跨膜蛋白是由21号染色体基因SLC19A1转录的,在DS合并ALL患儿中,SLC19A1导致更多的MTX转入细胞内引起毒性,所以同样是其遗传背景影响了其对化疗药的反应。

因此,理解DS患儿恶性血液病的发生发展及特殊的药物代谢动力学,使得保持AMKL良好预后的同时减低化疗剂量成为可能,最终改善DS合并AMKL患儿的化疗预后并减少相关不良反应。在DS患儿中相关药物机制的研究,对提高非DS相关AML的预后也将有非常重要的作用。

[参考文献]

[1] Caldwell JT, Ge Y, Taub JW. Prognosis and management of acute myeloid leukemia in patients with Down syndrome[J]. *Expert Rev Hematol*, 2014, 18(1):1-10

[2] Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome; a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group[J]. *Blood*, 2014, 123(1):70-77

[3] Klusmann JH, Creutzig U, Zimmermann M, et al. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome[J]. *Blood*, 2008, 111(6):2991-2998

[4] Roy A, Roberts I, Norton A, et al. Acute megakaryoblastic leukaemia (AMKL) and transient myeloproliferative disorder (TMD) in Down syndrome; a multi-step model of myeloid leukaemogenesis[J]. *Br J Haematol*, 2009, 147(1):3-12

[5] Mansini AP, Rubio PL, Rossi JG. Mutation characterization in the GATA-1 gene in patients with Down's Syndrome diagnosed with transient abnormal myelopoiesis or acute megakaryoblastic leukemia[J]. *Arch Argent Pedi-*

atr[J]. 2013, 111(6):532-536

[6] Taub JW, Mundschaug G, Ge Y, et al. Prenatal origin of GATA1 mutations may be an initiating step in the development of megakaryocytic leukemia in Down syndrome[J]. *Blood*, 2004, 104(5):1588-1589

[7] Roberts I, Alford K, Hall G. GATA1-mutant clones are frequent and often unsuspected in babies with Down syndrome; identification of a population at risk of leukemia[J]. *Blood*, 2013, 122(24):3908-3917

[8] Taga T, Shimomura Y, Horikoshi Y. Continuous and high-dose cytarabine combined chemotherapy in children with Down syndrome and acute myeloid leukemia; report from the Japanese Children's Cancer and Leukemia Study Group (JCCLSG) AML 9805 Down Study[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 57(1):36-40

[9] Whitehead VM, Vuchich MJ, Lauer SJ, et al. Accumulation of high levels of methotrexate polyglutamates in lymphoblasts from children with hyperdiploid (greater than 50 chromosomes) B-lineage acute lymphoblastic leukemia; a Pediatric Oncology Group study[J]. *Blood*, 1992, 80(5):1316-1323

[收稿日期] 2014-06-26

(上接第 1591 页)

对较低的水平。这大概是由于妊娠结局与宫腔的完整程度有关。考虑到子宫畸形往往伴随其他围产期并发症包括宫缩乏力、产后出血、子宫复旧不良等,为降低分娩期风险,对于子宫畸形的产妇往往放宽剖宫产指征,采取子宫下段剖宫产分娩方式,确保母婴安全。本研究中的 90% 以上病例都采用了剖宫产分娩,部分病例在剖宫产的同时予以切除部分子宫纵隔治疗,同期正常子宫的剖宫产率为 39.3%。

综上所述,通过本研究分析发现合并子宫畸形的晚期妊娠孕妇其发生早产、胎膜早破和胎位异常的风险显著提高。而子宫畸形患者在未怀孕阶段往往无自觉症状。所以应加强婚前体检以及孕期检查,合理做好妊娠各项计划和准备。以减少先兆流产、稽留流产以及早产的发病风险。必要时可以进行宫颈环扎术,预防围产期并发症的发生,尽可能延长妊娠孕周至足月。

[参考文献]

[1] Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, et al. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and

high-risk populations; a systematic review[J]. *Hum Reprod Update*, 2011, 17(6):761-771

[2] 谢 幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:276-283

[3] Zhang Y, Zhao YY, Qiao J. Obstetric outcome of women with uterine anomalies in China[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(4):418-422

[4] 张 坤, 张 力, 赵杨玉. 子宫畸形与晚期妊娠结局分析[J]. *山西医科大学学报*, 2011, 42(9):760-762

[5] Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, et al. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies; a systematic review[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 38(4):371-382

[6] Takami M, Aoki S, Kurasawa K, et al. A classification of congenital uterine anomalies predicting pregnancy outcomes[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2014, 93(7):691-697

[7] Salim R, Regan L, Woelfer B, et al. A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage[J]. *Hum Reprod*, 2003, 18(1):162-166

[收稿日期] 2014-05-13