

· 病例报告 ·

新生儿暂时性髓性增殖病 1 例报告

贝斐, 黄萍, 孙建华, 顾龙君

(上海第二医科大学附属新华医院上海儿童医学中心, 上海, 200127)

[中图分类号] [文献标识码] E

患儿, 女, 4 d。因皮肤黄染 2 d, 鼻塞伴发热 1 d 入院。出生史: G4P2, 顺产, 出生体重 3 730 g, 胎龄 38⁺⁵周, 羊水、胎盘、脐带正常。母亲 42 岁、父亲 40 岁、一兄 8 岁, 均体健; 非近亲婚配, 无代谢性和遗传性疾病家族史。母孕期未行产前检查。

入院查体: T 38.6℃ (肛表), R 55 次/min, P 153 次/min, SaO₂ 95% (未吸氧)。神志清, 反应可, 营养正常。颜面部见少许陈旧性出血点, 皮肤中度黄染, 巩膜黄染。特殊面容: 眼距增宽, 双眼裂小, 内眦赘皮, 鼻梁扁平, 耳位稍低, 左手通贯掌。心脏听诊杂音不明显, P2 略亢进。两肺呼吸音粗, 未闻及啰音。腹软, 肝肋下 2.5 cm, 质软, 边缘锐。脾肋下未及。原始反射均正常。

实验室检查: C 反应蛋白 18 mg/L; 白细胞 28.8 × 10⁹/L, 中性粒细胞 0.68, 淋巴细胞 0.28, 血小板计数 66 × 10⁹/L, 血红蛋白 186 g/L。胸片: 两肺纹理增多。DIC 全套: 正常。心脏超声检查: 房间隔缺损(II)、动脉导管未闭。3 d 后复查: C 反应蛋白 < 8 mg/L, 白细胞 25.8 × 10⁹/L, 中性粒细胞 0.18, 淋巴细胞 0.13, 血小板 28 × 10⁹/L, 血红蛋白 155 g/L。外周血涂片见 68% 的幼稚细胞骨髓涂片: 幼稚细胞增生, 比例占 44.8%, POX(-), PAS: 弥散性, NAE: 少部分弱阳性, 粒细胞增生一般, 红系增生低下, 未见巨核细胞, 血小板分布少。骨髓免疫分型: CD7: 91.15%, CD33: 87.54%, CD13: 6.57%, cAnti-MPO: 1.26%, CD34: 84.21%, HLA-DR: 51.86%, CD14: 0.43%, CD15: 47.2%, Glycophorin A: 1.37%, CD41: 31.84%, CD117: 85.98%, P170 (MDR): 4.08%。染色体核型检查: 47, XX, +21。

治疗经过: 患儿入院后未行化疗, 仅给予一般抗感染和支持疗法。于入院第 2 天起热退, 住院过程中患儿体温平稳, 黄疸消退、体重增加。在定期复查

外周血常规时发现, 白细胞计数和血红蛋白逐渐下降, 血小板逐步回升。于生后 20 d 出院时外周血象: 白细胞 13.8 × 10⁹/L, 中性粒细胞 16%, 淋巴细胞 35%, 血小板 49 × 10⁹/L, 血红蛋白 128 g/L, 幼稚细胞 46%。出院后门诊定期随访, 一般情况良好。生后 2 个月外周血常规: 白细胞 6.2 × 10⁹/L, 中性粒细胞 15%, 淋巴细胞 72%, 血小板 126 × 10⁹/L, 血红蛋白 109 g/L, 晚幼粒 2%, 偶见早幼粒。生后 3 个月后外周血象完全恢复正常, 现患儿 11 个月, 一般情况良好。因外周血象正常, 家长拒绝行骨髓穿刺检查复查。主要诊断: 新生儿 21-三体综合征合并暂时性髓性增殖病。

讨论: 暂时性髓性增殖病 (transient myeloproliferative disorder, TMD), 以往也称为暂时性先天性白血病, 多见于 21-三体综合征 (Down syndrome, DS) 儿童, 约 10% 左右 DS 新生儿可以伴发 TMD^[1]。患儿起病时表现为肝脾大、皮疹、贫血、血小板减少和类白血病样反应, 也可没有任何症状。本例患儿起病较隐匿, 因普通上呼吸道感染症状而就诊, 在外周血涂片检查时才发现有大量幼稚细胞。Al-Kasim^[2] 观察 48 例 TMD, 其中 19% 合并其他疾病, 10% 死于心肺血管疾病、肝脏疾病、高白细胞征和 DIC。TMD 患儿自行缓解大多发生在生后 4 d 至 3 个月内, 长期随访约 20% ~ 30% 于生后 1 ~ 4 年内最终发展成为急性巨核细胞性白血病 (AMKL)^[3], DS 合并 AMKL 的发生率是非 DS 的 500 多倍。

到目前为止有免疫分型报告的 TMD 伴 DS 有 28 例。TMD 多数以巨核细胞异常增生为主, 免疫分型提示 CD41, CD42b, CD61 表达, CD7 及其他红系免疫标记也可表达。TMD 的主要发病机制在于 21 号染色体数目的改变和 GATA1 的突变。21 号染色体上有白血病易患基因和重要的造血干细胞调控基

[收稿日期] 2004 - 10 - 08; [修回日期] 2005 - 01 - 02

[作者简介] 贝斐 (1973-), 女, 大学, 主治医师。主攻方向: 新生儿疾病。

因,21号染色体数目增加及X染色体上GATA-1基因的突变^[4,5]均可导致TMD的发生。GATA-1是红系和巨核系正常发育的重要转录因子,定位于X染色体,GATA-1的缺失、突变会导致原红细胞的成熟障碍和巨核细胞的过度生长、成熟障碍^[4],从而出现贫血和血小板减少。在完全缓解的TMD病例中仍可见到突变的GATA-1,而GATA-1突变并非是发展为AMKL的必须条件。其他参与发病的因素还包括有端粒酶活性增加、P53基因变异等等。本例患儿染色体核型分析为47XX(+21),经X染色体exon2测序没有发现GATA-1突变,但其临床特征和临床演进过程符合TMD,入院时白细胞计数明显增高伴血小板减少,外周血和骨髓涂片幼稚细胞均超过30%,患儿未行化疗而于生后2个月左右自行缓解,白细胞和血小板恢复至正常水平。鉴于TMD可发展为AMKL,故该患儿目前仍处于密切随访过程中。

[参 考 文 献]

- [1] Mundscha G, Gurbuxani S, Gamis AS, Greene ME, Arceci RJ, Crispino JD. Mutagenesis of GATA1 is an initiating event in Down syndrome leukemogenesis [J]. Blood, 2003, 101 (11) : 4298-4300.
- [2] Al-Kasim F, Doyle JJ, Massey GV, Weinstein HJ, Zipursky A. Incidence and treatment of potentially lethal disease intransient leukemia of Down syndrome; Pediatric Oncology Group Study [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2002, 24 (1) : 9-13.
- [3] Zipursky A, Poon A, Doyle J. Leukemia in Down syndrome: a review [J]. Pediatr Hematol Oncol, 1992, 9 (2) : 139-149.
- [4] Greene ME, Mundscha G, Wechsler J, McDevitt M, Gamis A, Karp J, et al. Mutations in GATA1 in both transient myeloproliferative disorder and acute megakaryoblastic leukemia of Down syndrome [J]. Blood Cells Mol Dis, 2003, 31 (3) : 351-356.
- [5] Wechsler J, Greene M, McDevitt MA, Anastasi J, Karp JE, Le Beau MM, et al. Acquired mutations in GATA1 in the megakaryoblastic leukemia of Down syndrome [J]. Nat Genet, 2002, 32 (1) : 148-152.

(本文编辑:吉耕中)

(上接第276页)

讨论:先天性成骨不全系由中胚层先天性发育障碍,造成结缔组织异常病态,1831年由HenZohell首先发现,后Spurwcog(1896)及Vandon Hovor(1917)对本病进行了详细描述。本病分为4型:I型:又称Eddowe's综合征,是较常见的一种。大部分在学龄前期出现骨折,但第1次出现骨折的时间与预后无关。II型:又称Vrojik's病,多为早产及低体重儿,50%为死胎。III型:又称Ekmeo Lobstein病,多为适于胎龄儿,出生时身长、体重均正常。本型为散发呈遗传异质性,即常染色体显性、隐性遗传均存在。IV型:与I型相似,有或无骨折史,无听力受损,骨折发生年龄各异。其中II、III型与新生儿密切。先天性成骨不全X线表现为普遍性密度减低及多发骨折^[1]。本报告3例均为散发,无家族史,均为足月儿,发生骨折时间较早,例1、例2骨折发生

在生后1~2d,例3发生在生后4月,根据临床表现,体查及X线片均可诊断,符合先天性成骨不全III型。此病需与软骨发育不全、骨质疏松及胱氨酸症、佝偻病等疾病鉴别。本病无特殊治疗,主要是采取保护措施以减少骨折,据报告先天性成骨不全的耳聋症状极少发生10岁以前,但例2听力测试发现患儿有双耳传导阻滞,有听力受损,故为了早期发现患儿是否有听力障碍,应在新生儿期行听力筛查及脑干听觉诱发电位监测,以及早治疗。

[参 考 文 献]

- [1] 林菊英. 新生儿成骨不全综合征1例 [J]. 中国当代儿科杂志, 2000, 2 (6) : 401.

(本文编辑:吉耕中)