

儿童全血细胞减少的临床特点和病因诊断

吴珺 程翼飞 张乐萍 刘桂兰 陆爱东 贾月萍 王彬

(北京大学人民医院儿科,北京 100044)

[摘要] 目的 探讨儿童全血细胞减少的临床特点及常见病因,以提高临床诊断水平。方法 收集2003年9月至2010年1月收治的174例全血细胞减少初治患儿的临床资料,对其临床表现、实验室检查、诊断结果进行分析。结果 患儿就诊时主要表现为面色苍白147例(84.5%),出血87例(50.0%),发热41例(23.6%)。血常规主要表现为轻中度贫血、血小板重度减少、白细胞轻度减少。174例患儿中由造血系统疾病引起的全血细胞减少有155例(89.1%),非造血系统疾病(病毒感染、系统性红斑狼疮、脾功能亢进、神经母细胞瘤)6例(3.4%),13例(7.5%)原因不明。再生障碍性贫血为最常见的病因(91例,52.3%),其次为骨髓增生异常综合征(37例,21.3%)、急性白血病等血液系统肿瘤(11例,6.3%)、噬血细胞综合征(6例,3.4%)。结论 儿童全血细胞减少以贫血、出血、发热为主要临床表现,病因以再生障碍性贫血最常见,骨髓增生异常综合征、急性白血病等血液系统肿瘤、噬血细胞综合征等亦为常见病因。 [中国当代儿科杂志,2011,13(9):718-721]

[关键词] 全血细胞减少;病因;临床特点;儿童
[中图分类号] R725.5 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2011)09-0718-04

Clinical features and etiological spectrum in children with pancytopenia

WU Jun, CHENG Yi-Fei, ZHANG Le-Ping, LIU Gui-Lan, LU Ai-Dong, JIA Yue-Ping, WANG Bin. Department of Pediatrics, People's Hospital, Peking University, Beijing 100044, China (Cheng Y-F, Email: chengyifei182@sina.com)

Abstract: Objective To study the clinical features and etiological spectrum of pancytopenia in children. **Methods** The clinical data of 174 children with pancytopenia between September 2003 and January 2010 were retrospectively reviewed. **Results** Pale face was the most common clinical manifestation (147 cases, 84.5%), followed by bleeding (87 cases, 50.0%) and fever (41 cases, 23.6%). Mild to moderate anemia, severe thrombocytopenia and mild leucopenia were common in complete blood count. Of the 174 children, pancytopenia was attributed to hematopoietic system diseases in 155 cases (89.1%) and non-hematopoietic system diseases (virus infections, systemic lupus erythematosus, hypersplenism and neuroblastoma) in 6 cases (3.4%). Aplastic anemia (91 cases, 52.3%) was the most common cause of pancytopenia, followed by myelodysplastic syndrome (37 cases, 21.3%), acute leukemia and other hematological tumours (11 cases, 6.3%) and hemophagocytic syndrome (6 cases, 3.4%). The cause of pancytopenia was not identified in 13 cases (7.5%). **Conclusions** Anemia, bleeding and fever are the main clinical manifestations of pancytopenia in children. Pancytopenia is mostly caused by aplastic anemia in children. Myelodysplastic syndrome, hematological tumours and hemophagocytic syndrome are also the common causes. [Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13 (9):718-721]

Key words: Pancytopenia; Etiology; Clinical feature; Child

全血细胞减少是儿童血液系统疾病的常见表现,多由造血系统疾病引起。儿童全血细胞减少常见的病因随地区、种族、年龄等不同而有所差异^[1-3],临床上常引起误诊或漏诊。目前国内对于儿童全血细胞减少的临床特点及诊断情况研究报道尚少。本研究通过收集我院儿科收治的174例全血细胞减少初治患儿的临床资料,分析其临床特点,总结常见病因,以提高诊断水平。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2003年9月至2010年1月在我院儿科病房首诊为全血细胞减少患儿174例,男97例,女77例,男女之比为1.3:1,年龄1~17岁,中位年龄11岁。均符合下列诊断标准^[4-5]:年龄6个月~者Hb低于110 g/L,6岁~者Hb低于120 g/L,14岁~患儿参考成人贫血诊断标准,即男性低于120 g/L,女性

[收稿日期]2011-05-16;[修回日期]2011-06-20
[作者简介]吴珺,女,博士,主治医师。
[通信作者]程翼飞,副主任医师。

低于 110 g/L(均为海平面);WBC 总数低于 $4.0 \times 10^9/L$,血小板(PLT)低于 $100 \times 10^9/L$ 。有关造血系统疾病均按血液病诊断标准^[5]进行诊断。

1.2 诊治经过

所有入组患儿诊断步骤如下:①详细询问病史,包括疾病的诱因,如特殊药物服用史、化学毒物及放射线接触史、病毒感染史;主要症状及伴随症状;既往诊治经过;喂养史及家族史。②全面体格检查:生长发育,有无骨骼及脏器畸形,有无皮肤色素沉着,有无特殊面容,淋巴结检查,心肺腹体查。③辅助诊断项目:常规查血、尿、便三大常规、网织红细胞计数、血涂片、生化全套、凝血功能、自身抗体筛查(抗核抗体、抗双链 DNA 抗体、抗 Sm 抗体)、叶酸、维生素 B12;腹部 B 超;采集髂后上棘骨髓标本,进行形态学、染色体核型分析、流式细胞仪检测 CD59 等检查。根据以上资料获得初步诊断或诊断线索。对于尚不能作出诊断的做进一步检查,包括骨髓活检、病毒抗体、铁蛋白等。必要时进行诊断性治疗,如给予肾上腺皮质激素和丙种球蛋白治疗,补充叶酸和维生素 B12 等。

2 结果

2.1 临床表现

174 例患儿中,发病年龄 > 10 岁者 89 例(51.1%),6~10 岁者 47 例(27.0%),< 6 岁者 38 例(21.8%)。就诊时以面色苍白为最常见表现,共 147 例(84.5%),其次为出血 87 例(50.0%),主要表现为皮肤黏膜出血、鼻衄、月经量增多、牙龈出血等,发热 41 例(23.6%)。其他常见临床表现有乏力(24 例,13.8%),咳嗽(16 例,9.2%),头晕及腹痛(各 5 例,2.9%)。查体发现淋巴结肿大 48 例(27.6%),肝脏肿大 40 例(23.0%),脾脏肿大 14 例(8.0%)。六指畸形 2 例,其中 1 例合并动脉导管未闭。1 例患儿身高低于同年龄同性别 2 个标准差,同时合并有皮肤牛奶咖啡斑。

2.2 实验室检查

2.2.1 血常规检查 主要表现为轻中度贫血、血小板重度减少、白细胞轻度减少,网织红细胞百分比以增高为主。见表 1。

2.2.2 骨髓检查 骨髓增生极度活跃 2 例(1.1%),明显活跃 18 例(10.3%),活跃 50 例(28.7%),减低 72 例(41.4%),重度减低 31 例(17.8%),1 例骨髓干抽。156 例(89.7%)患儿进行了染色体检测,其中无可供分析的中期分裂相 6 例(3.8%),染色体

正常 132 例(84.6%),异常 18 例(11.5%),异常染色体检测结果及确定诊断见表 2。132 例(75.9%)检测了 CD59,其中 40 例(30.3%)CD59 阴性细胞比例高于正常范围(CD59 阴性细胞比例 < 0.10 为正常)。骨髓活检 57 例(32.8%),其中 33 例(57.9%)示造血组织增生低下,17 例(29.8%)示增生性病理改变,淋巴瘤、噬血细胞综合征各 2 例,急性淋巴细胞白血病、骨髓纤维化、神经母细胞瘤各 1 例。

表 1 患儿血常规检查结果 (n = 174)

	例数	%
Hb(g/L)		
≤30	3	1.7
31~60	47	27.0
61~90	69	39.7
91~109/119*	55	31.6
WBC(×10 ⁹ /L)		
≤1.0	13	7.5
1.1~2.0	30	17.2
2.1~3.0	37	21.3
3.1~3.9	94	54.0
PLT(×10 ⁹ /L)		
≤30	104	59.8
31~60	40	23.0
61~90	20	11.5
91~99	10	5.7
网织红细胞百分比(%)		
<0.5	21	12.1
0.5~1.5	47	27.0
>1.5	106	60.9

注:* 6 岁以内患儿及 14 岁以上的女性患儿为 91~109 g/L, 6~14 岁患儿及 14 岁以上的男性患儿为 91~119 g/L。

表 2 18 例异常染色体检测结果及确定诊断

病人编号	染色体结果	确定诊断
1	10 个中期分裂相中,4 个为超二倍体(47-49 条),可见 dup(1q).5q ⁻ ,+8 的异常克隆	MDS
2	44-46,XY/47,XY,+8	MDS
3	45,46,XX/47,XX,3q ⁻ ,+3	FA
4	46,XX,20q ⁻	MDS
5	46,XX,del(7)(q21q22)	MDS
6	46,XX,t(1;8)(q31q24)/46,XX	MDS
7	46,XX/46,XX,16q ⁻	MDS
8	46,XY,1q ⁻ ,12p+/46,XY	ANLL,HPS
9	46,XY,der(17)t(?;17)/45,46,XY	ANLL
10	46,XY,der(7)t(1;7)(p11;p11)	MDS
11	46,XY,t(15;17)	APL
12	46,XY/46,XY,ins(4;14)(q11;q11)	MDS
13	46,XY/46,XY,del(14q)	ALL
14	47,XY,+8	MDS
15	48,XY,+19,+22/46,XY	ANLL
16	48,XY,+9,+16/45-46,XY	MDS
17	分析 13 个中期分裂相,3 个正常核型,10 个核型均为超二倍体;47-50;均有+X,-Y,+13,15p+,17p+,+21 的异常克隆,其中少数核型分别有 inv(7q),+16,+20	MDS,HPS
18	46,XY/47,XXY	MDS

注: MDS 为骨髓增生异常综合征;FA 为范可尼贫血;ANLL 为急性非淋巴细胞白血病;HPS 为噬血细胞综合征;APL 为急性早幼粒细胞白血病;ALL 为急性淋巴细胞白血病。

2.3 诊断结果

2.3.1 随访情况及更正诊断 174例患儿第一次出院后,对87例患儿进行了跟踪随访,中位随访时间5.4个月(0.5~46.3个月),7例患儿(8.3%)随访期间根据临床表现、骨髓复查结果等情况,对第一次出院诊断进行了更正,其余患儿保持原诊断不变。

2.3.2 儿童全血细胞减少病因 在174例患儿中,共确诊161例(92.5%),由造血系统疾病、非造血系统疾病引起的全血细胞减少分别为155例(89.1%)和6例(3.4%),其中再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)为最常见的病因,见表3。在未能确诊的13例患儿(7.5%)中,5例疑诊为AA,6例疑诊为骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS),2例疑诊为阵发性睡眠性血红蛋白尿(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH),建议患儿第一次出院后继续随访以确诊,但均失访。

表3 174例全血细胞减少患儿的病因分布

病因	例数	%
造血系统疾病	155	89.1
再生障碍性贫血	91	52.3
先天性(范可尼贫血)	3	1.7
获得性	88	50.6
急性	9	5.2
慢性	79	45.4
MDS	37	21.3
RC	35	20.1
RAEB	1	0.6
RAEB-T	1	0.6
血液系统肿瘤	11	6.3
ALL	2	1.1
ANLL	7	4.0
淋巴瘤	2	1.1
HPS	6	3.4
IAHS	3	1.7
MAHS	3	1.7
PNH	5	2.9
IRP	5	2.9
巨幼红细胞性贫血	1	0.6
营养性混合性贫血	1	0.6
骨髓纤维化	1	0.6
非造血系统疾病	6	3.4
病毒感染	3	1.7
EB病毒感染	2	1.1
水痘-带状疱疹病毒感染	1	0.6
系统性红斑狼疮	1	0.6
神经母细胞瘤	1	0.6
脾功能亢进	1	0.6
不能确诊	13	7.5

注: MDS为骨髓增生异常综合征;RC为难治性血细胞减少;RAEB为难治性贫血伴原始细胞过多;RAEB-T为转化中的RAEB;ALL为急性淋巴细胞白血病;ANLL为急性非淋巴细胞白血病;HPS为噬血细胞综合征;IAHS为感染相关噬血细胞综合征;MAHS为肿瘤相关噬血细胞综合征;PNH为阵发性睡眠性血红蛋白尿;IRP为免疫相关性全血细胞减少症。3例MAHS患儿中,2例合并ANLL,1例合并MDS。

3 讨论

国外报道儿童全血细胞减少在造血系统常见病因为:AA、急性白血病(acute leukemia, AL)等血液系统肿瘤、巨幼红细胞性贫血等,非造血系统病因以黑热病、伤寒、疟疾等多见^[1-2]。国内高原等^[3]报道在造血系统常见病因依次为:AA、AL、MDS、噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)等,在非造血系统病因依次为:感染性疾病、转移性肿瘤、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)等。本研究中由造血系统疾病引起的占89.1%,AA为最常见的病因,其他常见病因依次为MDS、AL等血液系统肿瘤、HPS,非造血系统疾病引起的全血细胞减少包括病毒感染、SLE、脾功能亢进、神经母细胞瘤,与国内报道的儿童全血细胞减少排列顺序基本一致^[3]。随着国内卫生条件的改善和医疗水平的进步,黑热病、伤寒、疟疾等传染病的发病率不断下降,在本组患儿中,未发现此类疾病;同时,由于近年来国内生活水平的提高,巨幼红细胞性贫血在本研究中所占比例很低(0.6%)。

本组全血细胞减少患儿就诊时以面色苍白、出血、发热为主要临床表现。有3例患儿体格检查时发现六指畸形、动脉导管未闭、身材矮小、牛奶咖啡斑等特殊体征,为确诊范可尼贫血提供了重要线索。因此,需注意对患儿皮肤、生长发育、先天畸形等进行仔细检查,这在诊断遗传性骨髓衰竭综合征时尤其重要^[6]。

文献报道AA占全血细胞减少病因的23.9%~43.8%^[1-3],本组统计占52.3%。本组91例AA患儿中,骨髓像大多表现为增生减低或极度减低,有少部分表现为增生活跃和明显活跃,但是它们都具有巨核细胞缺如或明显减少,非造血细胞比例增高的表现。儿童AA,尤其是大多数慢性AA,外周血网织红细胞下降可不明显^[7]。在本研究中慢性AA比例较高,故网织红细胞下降的仅占12.1%,大部分表现为正常或增加。本组病例中MDS占全血细胞减少病因的第二位,为21.3%,比例高于国内外的报道,可能与我科血液病患者多地辗转就医有关。低增生性MDS与AA的鉴别一直是血液病临床医师的一大挑战,且儿童MDS比成人更多表现为低增生和全血细胞减少^[8],因而更加难以鉴别。对于诊断困难的病例可寻求其他实验室证据,如MDS常见的染色体异常,骨髓病理活检示造血细胞定位紊乱等^[9]。细胞遗传学检测是鉴别MDS、白血病等的重

要方法,在染色体检测异常的18例患儿中,12例最后确诊为MDS,5例确诊为AL。近年来应用流式细胞仪测定CD55、CD59等已成为诊断PNH的金标准^[10],同时,有学者报道在初诊的AA及MDS患者中,有相当一部分比例的患者能够检测到PNH细胞克隆^[11],本研究中检测到40例(30.3%)CD59阴性细胞比例高于正常范围,除5例有溶血证据诊断为PNH外,其余均是AA或MDS病例。

HPS也是全血细胞减少的重要病因,因此病情凶险,故早期诊断十分重要^[12],临床上一旦发现患者有不明原因的发热、脾大、全血细胞减少等表现,就要考虑此病,需积极检查以尽快明确病因、及早治疗。免疫相关性全血细胞减少症(immunorelated pancytopenia,IRP)的部分患者有骨髓病态造血,易与AA及MDS混淆,但IRP患者骨髓单个核细胞Coombs试验阳性,且对肾上腺皮质激素和丙种球蛋白治疗反应良好可以鉴别,本研究中5例患儿符合拟诊标准^[13],受本院实验室条件所限未能做骨髓单个核细胞Coombs试验的检查,后经肾上腺皮质激素治疗有效后确诊。

非造血系统主要病因有:某些病毒感染性疾病、转移性肿瘤、SLE、脾功能亢进。近年来SLE发病率有所增高,如患儿以血液系统异常为首发症状或主要表现,缺乏典型皮肤、关节、肾脏或其他系统损害时,极易误诊为血液病^[14],因此,对于全血细胞减少的患儿,需注意SLE有关指标的检测。另外,有报道需警惕SLE相关AA的诊断^[15],但本组病例跟踪随访后尚未发现。

全血细胞减少的患儿大多起病隐匿,病程较长,病情迁延反复,而AA、低增生性MDS、PNH等骨髓衰竭性疾病的临床表现又是相似的,且它们之间易相互转化^[16],极易引起误诊或漏诊,故随访必不可少。本研究对87例患儿进行了跟踪随访,7例患儿(8.3%)随访期间根据临床表现、骨髓复查结果等情况,对第一次出院诊断进行了更正。

综上所述,本研究对全血细胞减少的病人临床诊断思路建议如下:详细完整询问病史,仔细进行体格检查,首先进行包括骨髓涂片、自身抗体筛查等在内的基本检查项目,根据以上资料获得初步诊断或诊断线索,对于尚不能作出诊断的做进一步检查,必要时进行诊断性治疗。儿童全血细胞减少以AA最常见,MDS、AL、HPS等血液系统疾病亦为常见病因,临床工作中应重视病毒感染、转移性肿瘤、SLE

和脾功能亢进等非造血系统疾病的病因鉴别。切实做好此类病人的长期随访工作,将有利于提高诊断水平,避免误诊、漏诊。

志谢:衷心感谢我院细胞遗传学室赖悦云、血液病研究所秦亚臻、骨髓活检室吴平娜、北京市道培医院细胞与免疫治疗中心童春荣、北京大学第三医院病理科薛学敏、苏静等同志对本研究的支持!

[参 考 文 献]

[1] Gupta V, Tripathi S, Tilak V, Bhatia BD. A study of clinico-haematological profiles of pancytopenia in children [J]. Trop Doct, 2008, 38(4): 241-243.

[2] Memon S, Shaikh S, Nizamani MA. Etiological spectrum of pancytopenia based on bone marrow examination in children [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2008, 18(3): 163-167.

[3] 高原,姜林春,杨剑敏,王欢. 165例儿童全血细胞减少回顾性分析[J]. 检验医学, 2010, 25(6): 451-455.

[4] 魏书珍,张秋业. 儿科疾病的临床检验[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社, 1998:210-469.

[5] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第3版. 北京:科学出版社, 2007.

[6] Shimamura A. Clinical approach to marrow failure[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2009: 329-337.

[7] 中国小儿血液与肿瘤杂志编辑委员会. 小儿再生障碍性贫血诊疗建议[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2007, 12(5): 236-240.

[8] Steensma DP. The changing classification of myelodysplastic syndromes: what's in a name[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2009:645-655.

[9] Orazi A, Czauder MB. Myelodysplastic syndromes[J]. Am J Clin Pathol, 2009, 132(2):290-305.

[10] van den Heuvel-Eibrink MM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children[J]. Paediatr Drugs, 2007, 9(1): 11-16.

[11] Wang H, Chuhjo T, Yasue S, Omine M, Nakao S. Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome [J]. Blood, 2002, 100(12): 3897-3902.

[12] 汤永民. 加强儿童噬血细胞综合征的早期诊断与干预研究[J]. 临床儿科杂志, 2009, 27(8): 705-708.

[13] 邵宗鸿,付蓉. 免疫相关性血细胞减少症——一种新认知的疾病(下)[J]. 中国医刊, 2005, 40(2): 6-9.

[14] 郭海霞,李文益,方建培,夏焱,薛红漫. 儿童系统性红斑狼疮血液生化的改变[J]. 中国当代儿科杂志, 2001, 3(2):189-190.

[15] 肖娟,魏珉,宋红梅,仇佳晶. 儿童系统性红斑狼疮相关再生障碍性贫血2例报告并文献复习[J]. 临床儿科杂志, 2010, 28(6): 560-563.

[16] Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia [J]. Blood, 2006, 108(8): 2509-2519.

(本文编辑:邓芳明)