

· 临床研究报道 ·

婴儿急性白血病 24 例分析

翟晓文, 吴玥

(复旦大学医学院附属儿科医院血液内科, 上海 200032)

[摘要] 目的 探讨婴儿急性白血病 (IAL) 的临床特征、细胞遗传学及分子生物学特征和治疗情况。方法 对 24 例 IAL 患儿临床及实验室检查资料进行分析。结果 ALL 11 例, 其中 L₁ 6 例, L₂ 5 例。ANLL 13 例, 其中 M₄ 3 例, M₅ 5 例。临床表现多样化, 髓外浸润及高白细胞性白血病多见, IAL 中 ALL 以 CD10⁺ 的早前 B 细胞型多见。结论 上述特征均提示急性白血病预后不良。

[关键词] 急性白血病; 细胞遗传学; 分子生物学; 治疗; 婴儿

[中图分类号] R733.71 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1008-8830(2001)02-0193-03

随着有效化疗的应用, 儿童急性白血病的治疗效果明显提高, 但是婴儿急性白血病 (IAL < 2 岁) 由于其临床生物学、免疫学及遗传学等方面的特异性, 治疗效果仍较年长儿差, 我院 1990 年 1 月至 2000 年 8 月共收治 24 例初发婴儿急性白血病, 现回顾性总结其临床特征、诊断及治疗, 以进一步提高诊疗水平。

1 临床资料

1.1 对象

24 例患儿年龄分布为 22 d 至 24 月 (中位年龄 10.5 个月), 占同期初发儿童急性白血病的 8.2%, 其中男女为 19 5。< 1 岁者有 16 例, 占同期初发儿童白血病的 5.4%, 其中男女为 14 2。

1.2 临床表现

1.2.1 就诊症状 发热 14 例, 出血 3 例, 面色苍白 11 例, 反复哭吵 1 例, 反复呕吐 1 例, 单纯呼吸道症状 6 例, 面部和/或双下肢水肿 3 例, 腹部膨隆 3 例, 颈部肿块 2 例, 皮下结节 3 例。误诊为败血症 2 例, 特发性血小板减少性紫癜 1 例, 化脓性脑膜炎 1 例, 营养性贫血 1 例, 宫内感染 1 例。

1.2.2 髓外浸润表现 肝和/或脾肿大超过肋下 5 cm 者 14 例, 占全部 IAL 的 58.3%。其中 < 1 岁者 13 例, 占 < 1 岁 IAL 的 81.3%; 全身淋巴结肿大者 15 例, 皮下结节 2 例, 中枢神经系统 (CNS) 白血病 1 例, 骨质破坏 (尤以四肢长骨为著) 3 例, 胸腔积液 2

例, 腹腔积液 3 例。

1.2.3 并发症 (治疗前) 严重肺部感染 10 例, 绿脓杆菌败血症 1 例。24 例中无 1 例伴有 Down's 综合征。

1.3 实验室检查

1.3.1 血常规 WBC > 50 × 10⁹/L 者 14 例, 占全部 IAL 的 58.3%, 其中 WBC > 100 × 10⁹/L 者, 即高白细胞性白血病 8 例, 占全部 IAL 的 33.3%。WBC < 4.0 × 10⁹/L 者 4 例, 占 16.7%, WBC > 40 × 10⁹/L < 50 × 10⁹/L 者 6 例。出现异常细胞形态者 17 例, 占 70.8%。PLT < 100 × 10⁹/L 20 例, 占全部 IAL 的 83.3%, 其中 < 20 × 10⁹/L 4 例。Hb < 60 g/L 者 9 例, 占 37.5%, Hb 60~90 g/L 者 11 例, 占 45.8%。

1.3.2 骨髓常规 FAB 分型及组化染色 ALL 11 例, 占全部 IAL 的 45.8%。其中 L₁ 6 例, 占 ALL 的 54.5%, L₂ 5 例, 占 ALL 的 45.5%, 细胞化学染色均为 POX(-), PAS 粗颗粒 (+)。ANLL 13 例, 占全部 IAL 的 54.2%, 其中 M₂ 2 例, M₃ 1 例, M₄ 3 例, M₅ 5 例, M₆ 2 例, M₄ + M₅ 占 ANLL 的 61.5%。

1.4 骨髓免疫分型

24 例患儿 14 例行免疫分型检查。9 例 ALL 患儿多为 B 细胞型, 其中未分化型 1 例, 早前 B 型 1 例, 普通 B 型 6 例, 成熟 B 型 1 例 (L₁ 型), 5 例 ANLL 患儿, M₄ 2 例, M₅ 3 例, 均 CD14⁺。9 例 ALL 中, 1 例早前 B 型有 CD33⁺, 1 例普通 B 型有 CD7⁺, 1 例 M₄ 及 1 例 M₅ 有 CD10⁺。CD34⁺ 有 4 例。

1.5 治疗及随访

24例患儿15例确诊后未经治疗而放弃,9例进行化疗。9例中WBC $>50 \times 10^9/L$ 者均经羟基脲,别嘌呤醇,水化、碱化,低分子右旋糖酐等,使WBC降至 $20 \times 10^9/L$ 以下才开始化疗。3例分别为M₂,M₄,M₅经AA方案(阿霉素+阿糖胞苷)或EA方案(VP16+Ara-C)诱导缓解治疗约1周,骨髓未获缓解,外周血三系下降明显且并发严重感染而放弃治疗。1例ALL经CVDLP(环磷酰胺+长春新碱+柔红霉素+左旋门冬酰胺+强的松)诱导4周达部分缓解(PR)之后因并发严重感染而放弃治疗。5例经过连续化疗和随访,其中ALL 3例,ANLL 2例(M₄,M₅各1例),随访时间从化疗开始至本文统计时间止平均为9个月。1例M₄经VP-16+HOP(高三尖杉酯碱+长春新碱+强的松)诱导4周达完全缓解(CR),持续完全缓解时间(CCR)为3个月,后因骨髓复发而放弃治疗。1例ALL经CVDLP诱导4周达PR,又经HD-MTX(大剂量氨甲喋呤)+VP2次于第8周达CR,后经规则化疗及鞘注,CCR为5个月,后失访。另1例ALL经VDLP诱导4周达CR,CCR为10月,第12个月骨髓及中枢神经系统复发而放弃治疗。1例M₅经DA(柔红霉素+阿糖胞苷)方案诱导4周达CR,CCR已达13个月,仍在随访中。还有1例ALL经VDLP诱导4周达PR,CAM(环磷酰胺+阿糖胞苷+6-巯基嘌呤)巩固第6周达CR,CCR已达5个月,仍于随访中。

2 讨论

婴儿急性白血病(IAL)在儿童急性白血病中所占的比例因选定的年龄范围不同而有差异。Kardos^[1]总结10年 <1 岁IAL占儿童AL的6.2%;日本1980,1981年统计资料^[1]IAL占儿童AL的6.4%和8.5%,提示 <1 岁IAL占同期发病的儿童AL的10%以下。我院10年统计,儿童AL共294例, <1 岁IAL占住院AL的5.4%, <2 岁的IAL占8.2%。按年龄分IAL还包括年龄小于4周的新生儿白血病,一般为先天性白血病,即在新生儿时期4周以内发病,常以急粒多见。除一般IAL的临床特征外,结节样浸润等皮肤损害表现最为突出。生后Hb下降明显,常呈高白细胞性白血病^[2]。我院24例中有1例为22d的新生儿,因咳嗽气急4d入院,WBC $260 \times 10^9/L$,Hb 100 g/L,肝脾均为肋下5cm,骨穿提示是ANLL(M₂),但该患儿未发现有皮下结节及皮损。IAL虽然在儿童AL中所占比例不

大,但其构成类型有显著特点:一般儿童ALL在AL中占比例较大,可在75%以上,ANLL占20%~25%,慢性白血病占3%~5%。而IAL中ANLL的比例相对较大,国外报道^[2,3]可达50%以上,我院24例IAL中,ALL占45.8%,ANLL占54.2%;一般儿童ALL中L₁占70%左右,L₂占25%,L₃占0%~4%,国外报道^[2]IAL非L₁型比例比儿童AL高,我院24例患儿非L₁型占45.5%;IAL的ANLL中M₄,M₅占比例较大,我院13例中,M₄+M₅占ANLL的61.5%即单核细胞型发病率较高,曾有人^[3]推测可能与生理发育过程中婴儿期血中单核/淋巴比例高,单核细胞旺盛增殖有关。以上均是预后不良的因素。IAL起病症状多种多样,如发热,哭吵,纳差,反应差,呕吐等非特异性症状表现并不少见。起病时症状不具有典型性,故易误诊为其他疾病,如败血症,化脓性脑膜炎,营养性贫血等。此时,血常规及骨髓常规检查十分重要,有助于尽早明确诊断。与儿童AL相比,IAL表现髓外浸润较突出,有时在贫血、出血不明显时,髓外症状如肝/脾、淋巴结肿大,皮肤白血病,CNS白血病,骨质破坏等已较明显。髓外浸润表现突出的原因,主要是IAL呈现高肿瘤负荷,婴儿自身屏障功能差,故易侵入各种组织和器官^[2]。我院24例IAL中,肝和/或脾超过肋下5cm者占58.3%, <1 岁者中肝和/或脾超过肋下5cm者占81.3%,7例行脑脊液检查发现1例白血病,与多数患儿未作腰椎穿刺检查有关。2例皮肤白血病,分别为M₄,M₅。国外文献报道^[2,3], <6 个月的IAL 100%有肝/脾超过肋下5cm,且CNS白血病及皮肤白血病发病较多,并认为可能与小婴儿皮肤血液供应丰富,正常胚胎发育中有皮肤造血,单核细胞有较强的进入组织的能力等因素有关。血常规检查突出表现是白细胞明显升高。白细胞增高容易引起临床一系列综合征。一方面引起淤滞综合征,主要淤滞部位在肺和脑,形成肺梗塞,呼吸窘迫综合征,临床表现为气急,紫绀,呼吸窘迫;形成脑梗塞,颅内出血,临床表现局限性抽搐,肢体瘫痪。我院24例IAL,WBC超过 $50 \times 10^9/L$ 者有14例,占58.3%,其中临床上有淤滞症状者占50%,3例胸片证实有呼吸窘迫综合征,2例头颅CT证实有颅内出血。另一方面引起肿瘤溶解坏死综合征,即化疗后白细胞大量破坏引起肾脏负荷突然加重,加之婴儿肾脏发育不完善,故易造成肾功能迅速恶化,甚至肾功能衰竭。我院9例治疗的患儿,未发现此综合征发生。外周血小板呈不同程度降低,但临床出血倾向向明显者而血小板并非严重降低。提示可能还

存在血小板功能异常及凝血机制异常。IAL 常呈中度以上贫血,故易误诊为营养性贫血,此时一定要进行血常规及骨髓常规检查以鉴别。国外对婴儿白血病免疫学特征的研究认为,IAL 中 ALL 中以 B 系多见,其中 CD10⁻ 的早前 B 型更多见,且混合表型和粒系抗原阳性的 ALL 在 IAL 中亦较多见^[2,3]。我院 24 例 IAL 中 14 例行免疫分型检查,9 例 ALL 均为 B 细胞型,1 例婴儿 ALL 为未分化型,免疫表型为 HLA-DR⁺,CD34⁺; 1 例早前 B 型免疫表型为 HLA-DR⁺,CD19⁺,CD10⁻; 6 例普通 B 型,免疫表型为 HLA-DR⁺,CD19⁺,CD10⁺,CyIg⁻,SmIg⁻; 1 例成熟 B 细胞型,免疫分型为 HLA-DR⁺,CD19⁺,CD10⁺,SmIg⁺,并未发现早前 B 型较多,可能和病例数不多有关。1 例普通 B 型有 CD7⁺,1 例早前 B 型有 CD33⁺,提示 B 系婴儿 ALL 有 T 系或髓系标志。ANLL 中,CD13⁺,CD14⁺,CD33⁺,符合 M₄, M₅ 的特点,临床预后较差。

对于婴儿白血病的治疗,由于临床及生物学上的高危因素及高肿瘤负荷、ANLL 占比例较高(M₄, M₅ 居多),加之患儿年龄小,对化疗耐受性低,毒性反应大,疗效较差。近年多主张对 IAL 应予强化疗诱导缓解,并予异基因干细胞移植。顾龙君等报道^[4],7 例 HRX 重排者 5 例行强烈化疗 1 疗程达 CR,3 例获长时间 CR,示高度强烈化疗对 HRX 重排者患儿疗效好。而 Nishimura S^[5]等分析 37 例婴儿 ALL 进行 3 年无病生存率的随访,结果发现,CD10⁻ 且无 11q23 异常者强烈化疗是有效的,而 CD10⁺ 伴有 11q23 异常者则最好选用更积极的方式如干细胞移植。国外^[6]29 例 IAL 作骨髓移植中,第 1 次完全缓解时移植者 40%~50% 长期存活,复发后移植者长期存活仅 10%~20%。还有国外报道^[2,3],婴儿 ALL 初次诱导缓解率与年长儿无不同,而随访中骨髓及 CNS 白血病复发率高。ANLL

初次诱导缓解率与年长儿亦无差异,但是长期生存率降低。我院 9 例患儿接受化疗,但感染率高,4 例中断治疗。5 例缓解病人中发现 1 例骨髓复发,1 例骨髓及 CNS 复发。5 例白细胞 > 50 × 10⁹/L 均先经过羟基脲降低白细胞,别嘌呤醇预防高尿酸血症,水化,碱化,低分子右旋糖苷等抗凝措施,使白细胞降到正常或 20 × 10⁹/L 以下,然后再进行化疗,有效的预防了肿瘤溶解综合征。初次诱导完全缓解率不及年长儿,分析原因诱导化疗方案不够强烈有关,另一方面,在治疗过程中应该加强支持治疗不延误化疗时间,提高无病生存率。对于婴儿 ANLL 的治疗,近年来国外资料报道^[1]鬼臼类药物 VP16, Vm26 等均可能是有效药物,初次完全缓解率高,无病存活时间延长而副作用轻微,这也是我们临床治疗借鉴与探索的方向。

[参 考 文 献]

- [1] 于亚平. 婴儿急性白血病的研究进展 [J]. 国外医学儿科学分册, 1992, 19(4): 189 - 193.
- [2] Stark B, Vogel R, Cohen II, et al. Biologic and cytogenic characteristics of leukemia in infants [J]. Cancer, 1989, 63(2): 117 - 125.
- [3] Crist W, Pullen J, Boyett J, et al. Clinical and biologic features predict a poor prognosis in acute lymphoid leukemia in infants: a pediatric oncology group study [J]. Blood, 1986, 67(2): 135 - 140.
- [4] 顾龙君,马志贵,李筱骏,等. 婴儿急性白血病 HRX 基因重排及其意义 [J]. 中华儿科杂志, 1995, 33(3): 261 - 263.
- [5] Nishimura S, Kobayashi M, Ueda K, et al. Treatment of infant acute lymphoblastic leukemia in Japan. Childhood Leukemia Study Group of the Ministry of Health and Welfare (Kouseisho) [J]. Int J Hematol, 1999, 69(4): 244 - 252.
- [6] Robertson KA. Bone marrow transplantation. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson. 16th ed [M]. Philadelphia: Saunders, 2000, 635 - 636.

(本文编辑:吉耕中)