

21-三体综合征与儿童血液系统疾病

冉云霓 综述, 肖剑文[△] 审校(重庆医科大学附属儿童医院 400014)

【关键词】 唐氏综合征; 急性白血病; 暂时性骨髓增殖性疾病

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.03.047 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)03-0400-03

唐氏综合征(DS)即 21-三体综合征,以其典型的特殊面容和认知损害、高发消化道畸形、心脏缺陷、内分泌及免疫缺陷等先天畸形为特征^[1]。研究发现,DS 患儿容易发生多种血液系统疾病,如 DS 患儿可发生巨红细胞症、短暂性血小板计数异常、暂时性骨髓增殖性疾病等,急性白血病的患病风险显著高于健康者^[2];但与之相反的是,除了视网膜母细胞瘤和生殖细胞瘤以外,DS 患儿发生其他实体肿瘤的风险较低^[3]。这一现象提示 21 号染色体可能既促进白血病发生,同时又携带有其

他实体瘤的抑癌基因。此外,许多研究也表明,DS 患儿的白血病细胞具有许多特征,能影响其化疗时的应答。本文总结与 DS 相关最常见的血液系统疾病特点,讨论 DS 合并白血病的治疗方法及其影响,综述如下。

1 概述

不同年龄阶段的 DS 患儿可能表现出不同的造血系统异常,主要的血液系统疾病及其特点见表 1^[2]。

表 1 与 DS 相关的主要血液病特点

造血系统疾病	发病率	常见发病年龄	治疗与预后
中性粒细胞增多症	80%	出生	1 周内自然消退
血小板减少症	66%	婴儿期	数月内自然消退
红细胞增多症	33%	婴儿期	数月内自然消退
巨红细胞症和血小板增多症	常见	婴儿期	数月内自然消退
T、B 淋巴细胞减少	60%~80%	幼儿期	易感染;T 细胞逐渐正常;B 细胞低
TMD	3%~10%	1~65 d,中位年龄 7 d	60%3 个月内缓解,20%需低剂量阿糖胞苷治疗,15%~20%死亡
DS-AML	发病率为非 DS 的 150 倍; 患 AML-M ₇ 型风险的 500 倍	<5 岁	化疗后预后良好 (80%长期生存)
DS-ALL	发病率较非 DS 人群高 10~20 倍	1~10 岁	强化治疗后 80%长期生存

基于以上数据及特征,目前建议 DS 患儿出生后 2 个月后、未到 2 个月但出现暂时性骨髓增殖性疾病(TMD)或白血病表现时均应进行血常规及白细胞分类检查。如果血常规及白细胞分类正常、没有肝脾肿大等其他异常表现,则每年随访血常规及白细胞分类 1 次;如果有上述异常或出现其他异常表现,则需监测血常规直至完全正常。通常 3 个月内、最长不超过半年,外周血可疑细胞消失、血细胞计数恢复正常;若血细胞持续异常尤其是血小板长期处于较低水平者,需进行骨髓检查以排除白血病尤其是急性髓细胞白血病(AML)^[2]。

2 DS 合并血液疾病的特点、治疗及预后

2.1 胎儿及新生儿的一过性异常 DS 患儿的造血异常起源于胎儿期。妊娠中期,DS 患儿肝脏中巨核系-红系祖细胞增多,但巨核细胞和红细胞生成障碍。这一改变常导致出生后 DS 患儿外周造血异常,如中性粒细胞增多(80%新生儿)、血小板减少症(66%新生儿)、红细胞增多症(33%新生儿)等^[2]。多数情况下这些血细胞异常并没有临床表现,1 周内逐渐消失,随后出现短暂的巨红细胞症和血小板增多症等。随着时间推移,1 岁以内 DS 患儿 T 及 B 淋巴细胞增殖明显低于健康儿童^[2];以后虽然 T 细胞数量逐步达到健康人水平,但 B 细胞降低或保持正常低水平。这也部分解释了 DS 易发生感染的

原因^[4]。

2.2 婴儿 TMD 除了以上常见异常情况,3%~10%的 DS 婴儿(包括无染色体核型改变者)会出现 TMD,即一过性白血病和短暂性骨髓增生异常^[5]。TMD 特点为骨髓中髓-巨核系细胞克隆性增殖,外周血可见原始幼稚血细胞。TMD 可无明显症状,也可出现致命的并发症。有报道分析,TMD 患儿最常见的症状为肝脾肿大(约占 56%),其次是出血(25%)、胎儿水肿、胸腔和心包积液等(21%)^[6]。TMD 患儿血常规表现为不同程度白细胞增多(与髓系细胞克隆性增殖一致)、血小板减少和贫血;外周血涂片可见有核红细胞、巨大血小板和巨核细胞碎片^[5]。多数 TMD 患儿出生后 3 个月内疾病自限,若不治疗则 15%~20% 患儿死亡。表现为严重的、致命性症状的 TMD 婴儿,使用小剂量阿糖胞苷 1 mg/(kg·d)×7 d,治疗效果良好。需考虑接受治疗的 TMD 患儿的高危因素包括:高白细胞者(WBC>100×10⁹/L),有出血表现者,肝功能显著异常者,有胸腔、心包或腹腔积液者,早产儿,低出生质量儿(产重<小 Kg)和未能自行缓解者等,约 20%的患儿可发展为 AML^[5]。目前尚不明确是否可以通过小剂量阿糖胞苷而防止 TMD 婴儿进展为 AML。

2.3 DS 合并白血病(DS-AL) DS 合并急性白血病的机会较

[△] 通讯作者, E-mail: tomahawk6502@sohu.com.

非 DS 显著增加,而其治疗与预后也有很多不同之处。在制定 DS 合并急性白血病患儿的治疗方案时,需考虑其全身状况及其远期生存质量^[7]。目前国际上有专门适合于 DS-AL 的治疗指南。

2.3.1 DS 合并急性髓细胞白血病(DS-AML) 5 岁以内 DS 患儿发生 AML 的概率为非 DS 的 150 倍^[2]。因为 DS-AML 有其独特的临床和生物学特征,故世界卫生组织 2008 治疗指南将其被定义为一种独特的 AML 类别^[8]。约 20%~60% 的 DS-AML 患儿在发展成为典型 AML 之前表现为隐匿的骨髓异常增生迹象,如持续数月的血小板减少、骨髓纤维化等^[8]。由于发生骨髓增生异常或者 AML 的 DS 患儿均对化疗有相似的高敏感度,因此也有人提出应该将二者设定为同一种疾病^[9]。

DS-AML 的临床特点包括:诊断时年龄一般小于或等于 5 岁、白细胞计数较低、多无中枢浸润证据等^[7]。根据骨髓细胞形态学分类及采用流式细胞技术检测白血病细胞表面的巨核细胞标志物发现,66% 的 DS-AML 患儿为急性巨核细胞性白血病(AML-M₇)^[10]。据估计,DS 发生 AML-M₇ 型的风险较非 DS 儿童高 500 倍^[1]。DS-AML-M₇ 患儿白血病细胞也有典型的特征,即几乎 100% 的患儿白血病细胞中 GATA1 转录因子发生突变并导致巨核细胞及红细胞前体分化异常;高发染色体异常,如 8,21 号染色体拷贝数增加等^[11]。

由于 DS-AML 患儿白血病细胞多有 GATA1 突变及 21-三体对阿糖胞苷代谢的影响,故 DS-AML 患儿对于多种化疗药物特别是阿糖胞苷非常敏感^[11];与此相似的是,更多的化疗不良反应尤其是骨髓抑制、蒽环类药物心脏毒性也与 DS 有关,故以前采用的强烈化疗常常增加了治疗相关病死率(TRM),而蒽环类药物心肌病发生率增加也明显降低了患儿生活质量和长期无事件生存率(EFS)^[12]。

研究表明,单独使用小剂量阿糖胞苷、不适合蒽环类药物的化疗方案可以降低药物不良反应及 TRM,但同时 EFS 也显著降低,而化疗失败或者疾病复发者预后不佳^[13]。因此,目前 DS-AML 治疗的主流方案系基于阿糖胞苷联合其他细胞毒性药物,主要包括阿糖胞苷、蒽环类药物,依托泊苷及门冬酰胺酶等^[14]。目前常用于欧美的联合化疗方案为连续输注小剂量阿糖胞苷,再使用大剂量阿糖胞苷,小剂量蒽环类和依托泊苷进行强化治疗,该方案对于 4 岁以下 DS-AML 尤其是 AML-M₇ 的治愈率可达 80%~100%^[15]。本院采用该方案治疗 2 例 DS-AML 患儿均达到完全缓解,随访到目前均无病生存,1 例无病生存 3 年,1 例 1 年;而非 DS 的 AML-M₇ 患者存活率则低于 35%^[16]。目前尚不明确的是 4 岁以上的 DS-AML 患儿预后仍然不佳,目前针对这组人群的研究尚在进行中。

2.3.2 DS 合并急性淋巴细胞白血病(DS-ALL) DS 患儿发生 ALL 的概率较非 DS 人群高 10~20 倍,但与 DS-AML 相比其特异性并不显著^[2]。与 DS-AML 不同的是,DS-ALL 并没有明确的白血病前疾病现象;DS-ALL 多发生于 1~10 岁,发生于 1 岁以下者少见报道^[17]。

DS-ALL 与非 DS-ALL 临床表现接近,但 DS-ALL 免疫分型为 B 细胞型者较非 DS-ALL 更常见,而 T 细胞型较前者少见^[2];两组患儿细胞遗传学也有差异,仅有 20% 的 DS-ALL 患儿有 t(12;21)或者超二倍体等提示预后良好的细胞遗传学改变,而非 DS-ALL 患儿尤其是 1~4 岁患儿检出率高达 60%;但 t(9;22)或 MLL 基因重排等与不良预后相关的异常在 DS-ALL 患儿中也不多见^[17]。

参与甲氨蝶呤运输进入细胞的载体、编码叶酸代谢的基因均在 21 号染色体上,因此 DS 患儿过度表达上述基因,DS-ALL 患儿对甲氨蝶呤毒性特别敏感,与药物相关的黏膜炎症、肝损害增加,TRM 也更高^[18];DS 患儿使用糖皮质激素后发生高血糖风险增加,使用蒽环类也更易出现严重的心脏毒性^[22]。综上所述,对于 DS-ALL 化疗方案的选择与非 DS-ALL 有所不同。最近的儿童癌症组研究表明,与标标准化疗方案相比,DS-ALL 患儿接受高危化疗方案治疗后预后更好^[19]。通过积极处理强化治疗相关的不良反应和改善支持治疗,可以将 DS-ALL 患儿的 EFS 提高到接近 80%,和 DS 患儿持平。但对于 DS-ALL 是否也存在不同的预后因素分组目前少见报道。

2.3.3 异基因造血干细胞移植(allo-SCT)在 DS-AL 中的作用 无论 DS-AML 还是 DS-ALL,总体化疗效果良好,但化疗失败或者疾病复发者,DS-AML 组发病时超过 4 岁患儿化疗的预后仍然不佳。对于这些患儿,目前惟一可能治愈的方法仍是 allo-SCT。出于对再诱导化疗可能发生的严重不良反应及 allo-SCT 中 TRM 的担忧,目前 DS-AL 采用 allo-SCT 的报道及其作用目前不多。一些报道显示,DS 患者应该能耐受造血干细胞移植^[20]。最近 Meissner 等^[21]报道表明,11 例接受 allo-SCT 的 DS-AL 患儿(其中 AML 3 例,ALL 8 例),在行全身放疗或白消安的预处理过程中,死亡原因主要是复发而不是预处理相关毒性,因此,化疗效果不佳的 DS-AL 患儿也可考虑 allo-SCT。

3 展 望

21 号染色体携带表达 1.0%~1.5% 人类基因组,DS 患儿中造血障碍和白血病的高发病率也表明 21 号染色体对于造血和白血病发生起重要作用^[2]。自受精卵出现便存在的 3 条 21 号染色体可直接作用于造血干细胞,也可通过对造血微环境的间接作用增高白血病发生的风险^[15,17],但其机制尚未阐明。如果能进一步了解 21 号染色体在白血病发病中的作用,无论对 DS 和非 DS 合并白血病的患者都能有所收益。

DS-AL 患儿的治疗趋势是更好的支持治疗以及合理的化疗方案,设计更安全也更有针对性的靶向治疗方案,在提高其治愈率基础上降低 TRM 和化疗不良反应;对于化疗效果不佳者需进一步研究 allo-SCT 的方案。

参考文献

- [1] Pikora TJ, Bourke J, Bathgate K, et al. Health conditions and their impact among adolescents and young adults with Down syndrome[J]. PLoS One, 2014, 9(5): e96868.
- [2] Manivannan P, Prasaad PR, Kar R, et al. Down syndrome with different hematological manifestations; a short series of 3 cases with review of literature[J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2013, 29(1): 31-34.
- [3] Kobayashi T, Sakemi Y, Yamashita H. Increased incidence of retroperitoneal teratomas and decreased incidence of sacrococcygeal teratomas in infants with Down syndrome [J]. Pediatr Blood Cancer, 2014, 61(2): 363-365.
- [4] 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.
- [5] Gamis AS, Smith FO. Transient myeloproliferative disorder in children with Down syndrome: clarity to this enig-

- matic disorder[J]. *Br J Haematol*, 2012, 159(3):277-287.
- [6] Gosavi AV, Murarkar PS, Lanjewar DN, et al. Transient leukemia in down syndrome; report of two cases with review of literature[J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2011, 27(3):172-176.
- [7] Arico M, Ziino O, Valsecchi MG, et al. Acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome; presenting features and treatment outcome in the experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) [J]. *Cancer*, 2008, 113(3):515-521.
- [8] Davis KL, Marina N, Arber DA, et al. Pediatric acute myeloid leukemia as classified using 2008 WHO criteria: a single-center experience[J]. *Am J Clin Pathol*, 2013, 139(6):818-825.
- [9] Khan L, Malinge S, Crispino J. Myeloid leukemia in Down syndrome[J]. *Crit Rev Oncog*, 2011, 16(1/2):25-36.
- [10] Bruwier A, Chantrain CF. Hematological disorders and leukemia in children with Down syndrome[J]. *Eur J Pediatr*, 2012, 171(9):1301-1307.
- [11] Greene ME, Mundschau G, Wechsler 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.
- [12] Malinge S, Izraeli S, Crispino JD. Insights into the manifestations, outcomes, and mechanisms of leukemogenesis in Down syndrome[J]. *Blood*, 2009, 113(12):2619-2628.
- [13] Tran TH, Mitchell D, Dix D, et al. Infections in children with down syndrome and acute myeloid leukemia; a report from the Canadian infections in AML research group[J]. *Infect Agent Cancer*, 2013, 8(1):47-56.
- [14] Ravindranath Y. Down syndrome and acute myeloid leukemia; the paradox of increased risk for leukemia and heightened sensitivity to chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(18):3385-3387.
- [15] Taga T, Shimomura Y, Horikoshi Y, et al. 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.
- [16] Willmann M, Müllauer L, Schwendenwein I, et al. Chemotherapy in canine acute megakaryoblastic leukemia; a case report and review of the literature[J]. *In Vivo*, 2009, 23(6):911-918.
- [17] Arico M, Ziino O, Valsecchi MG, et al. Acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome; presenting features and treatment outcome in the experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) [J]. *Cancer*, 2008, 113(3):515-521.
- [18] Taub JW, Ge Y. Down syndrome, drug metabolism and chromosome 21[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2005, 44(1):33-39.
- [19] Meyr F, Escherich G, Mann G, et al. Outcomes of treatment for relapsed acute lymphoblastic leukaemia in children with Down syndrome[J]. *Br J Haematol*, 2013, 162(1):98-106.
- [20] Taub JW, Ravindranath Y. What's up with down syndrome and leukemia-A lot [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 57(1):1-3.
- [21] Meissner B, Borkhardt A, Dilloo D, et al. Relapse, not regimen-related toxicity, was the major cause of treatment failure in 11 children with Down syndrome undergoing haematopoietic stem cell transplantation for acute leukaemia[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2007, 40(10):945-949.

(收稿日期:2014-08-11 修回日期:2014-10-13)

(上接第 399 页)

- and nipple-areola complex; implications for surgery[J]. *Br J Plast Surg*, 1997, 50(4):249-259.
- [11] 杨红岩, 徐军, 靳小雷, 等. 腹壁下动脉穿支皮瓣血管穿支及感觉神经的应用解剖[J]. *中华整形外科杂志*, 2004, 20(1):26-28.
- [12] 姜南春. 周围神经感觉功能测定[J]. *现代康复*, 2000, 4(10):1448-1450.
- [13] Parry CB, Salter M. Sensory re-education after median nerve lesions[J]. *Hand*, 1976, 8(3):250-257.
- [14] 吴煜农, 蒲玲, 邢树忠. 皮瓣及肌皮瓣移植感觉功能恢复过程的临床研究[J]. *上海口腔医学*, 1997, 6(4):202-204.
- [15] Slezak S, McGibbon B, Dellon AL. The sensational transverse rectus abdominis musculocutaneous (TRAM) flap: return of sensibility after TRAM breast Reconstruction [J]. *Ann Plast Surg*, 1992, 28(3):210-217.
- [16] Yano K, Matsuo Y, Hosokawa K. Breast Reconstruction by means of innervated rectus abdominis myocutaneous flap[J]. *Plast Reconstr Surg*, 1998, 102(5):1452-1460.
- [17] Liew S, Hunt J, Pennington D. Sensory recovery following free TRAM flap breast Reconstruction[J]. *Br J Plast Surg*, 1996, 49(4):210-213.
- [18] Shaw WW, Orringer JS, Ko CY, et al. The spontaneous return of sensibility in breasts reconstructed with autologous tissues[J]. *Plast Reconstr Surg*, 1997, 99(2):394-399.
- [19] Blondeel PN, Demuyneck M, Mete D, et al. Sensory nerve repair in perforator flaps for autologous breast Reconstruction; sensational or senseless [J]. *Br J Plast Surg*, 1999, 52(1):37-44.
- [20] 黄磊, 徐军, 刘元波, 等. 腹壁下动脉穿支 (DIEP) 皮瓣应用在乳房再造时的神经保护[J]. *数理医药学杂志*, 2008, 21(2):196-198.

(收稿日期:2014-08-23 修回日期:2014-10-10)