

BIAŁACZKA WRODZONA U NOWORODKÓW

CONGENITAL LEUKAEMIA IN NEWBORNS

Grażyna Sobol, Agnieszka Mizia, Joanna Wilk-Tyl¹,
Ewa Musialik-Świetlińska¹, Halina Woś

Klinika Pediatrii ŚAM, Oddział Hematologii, Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka i Matki w Katowicach.

¹Klinika Intensywnej Terapii i Patologii Noworodka ŚAM, Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka i Matki w Katowicach

Streszczenie: Białaczka wrodzona jest rzadkim stanem chorobowym (4,7/1mln noworodków). Rozpoznawana jest bezpośrednio po urodzeniu, bądź w pierwszym miesiącu życia. W obrazie klinicznym stwierdzana jest błądź powłok, wybroczyny, nacieki grudkowe z komórek leukemicznych w skórze. Rozpoznanie oparte jest na obrazie klinicznym oraz morfologicznej, cytochemicznej i immunologicznej ocenie komórek szpiku kostnego i krwi obwodowej. Często białaczce wrodzonej towarzyszą zaburzenia genetyczne. Rokowanie w tej jednostce jest złe, śmiertelność bardzo wysoka. Prezentujemy 2 przypadki noworodków hospitalizowanych w naszym oddziale, u których rozpoznano białaczkę wrodzoną.

Słowa kluczowe: białaczka wrodzona, obraz kliniczny, noworodki

Abstract: Congenital leukaemia is a rare disease (4,7/1 mln newborns). It is diagnosed directly after delivery or in the first month of live. Characteristic features of congenital leukemia are: pallor, petechiae, purple nodules containing leukemic cells. The diagnose is based on clinical condition and morphological, cytochemical and immunological state of bone marrow and blood cells. Frequently congenital leukaemia is associated with genetic disorders. Prognosis is poor with high mortality.

We report 2 cases of newborns, who were cured in our unit, diagnosed as having congenital leukaemia.

Key words: congenital leukaemia, clinical picture, newborns

Wstęp

Białaczka wrodzona jest rzadkim stanem chorobowym, częstość występowania oceniana jest jako 4,7 na 1mln żywo urodzonych noworodków (1). Rozpoznawana jest bezpośrednio po urodzeniu bądź w pierwszym miesiącu życia, na podstawie obecności młodych niedojrzałych komórek we krwi obwodowej, które naciekają narządy hematopoezy pozaszpikowej. Najczęstszą demonstracją kliniczną zaraz po urodzeniu jest nasilona skaza krwotoczna (1-4). Objawy rozpoznawanej choroby w ciągu pierwszego miesiąca życia są początkowo mniej charakterystyczne (gorączka, gorsze łaknienie), po czym stan ogólny dramatycznie się pogarsza. W badaniu klinicznym stwierdzana jest błądź powłok, liczne wybroczyny, wylewy podskórne oraz nacieki grudkowe i guzki jako wyraz nacieków leukemicznych w skórze (2-4). W różnicowaniu uwzględnić należy wrodzone i nabyte uogólnione zakażenia oraz przemijający zespół mieloproliferacyjny (transient myeloproliferative disorder, TMD) (2).

Rozpoznanie oparte jest na obrazie klinicznym oraz morfologicznej, cytochemicznej i immunologicznej ocenie komórek szpiku kostnego i krwi obwodowej (2, 5). Częstość występowania ostrej białaczki nielimfoblastycznej (ANLL) jest większa niż ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) (64% do 21%) (2). W 75% przypadków stwierdzane są zaburzenia cytogenetyczne, z czego u 42% dzieci znajdowana jest translokacja 11q23 (2, 6). Nierzadko stwierdzane są również: trisomia 21, t (4;11), t (11;19), t (9;11), monosomia 7 (2). Rokowanie w białaczce jest złe, śmiertelność bardzo wysoka.

Przypadek 1

3-tygodniowy noworodek płci męskiej (K.T. nr hist. chor. 8157/01) został przyjęty do Oddziału Intensywnej Terapii i Patologii Noworodka ŚAM w Katowicach z podejrzeniem posocznicy. Wywiad ciężkowo-porodowy nieobciążony. Noworodek z CI, PI, urodzony siłami natury o czasie, masa ciała 3290 g, Apgar 7/8/9 pkt.

W wywiadzie od 2 dni gorączka, niechęć do picia, pogarszający się stan ogólny. Przyjęty w stanie ciężkim, stękający, skóra blada z objawami wybroczynowymi na całym ciele. Wątroba i śledziona wystawały spod łuku żebrowego na 3 cm.

W morfologii krwi obwodowej: niedokrwistość (HGB 8,4 g/dl, HCT 24%), trombocytopenia (PLT 18,0 K/μl), hiperleukocytoza (WBC 172,0 K/μl). W rozmazie białokrwinkowym obecne formy blastyczne (ok. 80%).

Wykluczono zakażenie uogólnione (CRP - ujemne, badania bakteriologiczne - w tym posiew krwi, wirusologiczne - ujemne).

Wykonano punkcję szpiku, która wykazała bogatokomórkowe utkanie, około 90% komórek stanowiły blasty, w około 25% z nich widoczne były jąderka.

Badanie immunofenotypowe wykazało pochodzenie blastów z linii limfocyta B (pre B).

Na podstawie stanu klinicznego, hemogramu i mielogramu rozpoznano u dziecka wrodzoną białaczkę limfoblastyczną. Badanie cytogenetyczne-prawidłowe.

Rozpoczęto leczenie wg Programu INTERFANT 99 rekomendowanego przez Polską Grupę Pediatryczną ds Leczenia Białaczek i Chłoniaków. Pomimo leczenia w 8 dniu indukcji (okres sterydoterapii, przed włączeniem cytostatyków) dziecko zmarło wśród objawów pogłębiającej się skazy krwotocznej (PLT 2,0 K/μl).

Badanie sekcyjne wykazało obecność uogólnionych nacieków białaczkowych.

Przypadek 2

Noworodek płci męskiej (nr hist. chor. 1139/01) przyjęty do Oddziału Intensywnej Terapii i Patologii Noworodka SAM Górnośląskiego Centrum Zdrowia Dziecka i Matki w Katowicach w pierwszej dobie życia z podejrzeniem uogólnionej infekcji. Wywiad ciążyowo-porodowy nieobciążony. Noworodek z CI, PI, urodzony siłami natury o czasie, masa ciała 2950 g, Apgar 5/8 pkt.

Stan ciężki, dziecko z dusznością, stękające, wymagało wsparcia oddechowego. W badaniu fizykalnym z odchylen stwierdzono: powłoki intensywnie zażółcone, uogólniona skaza krwotoczna, znaczna hepatosplenomegalia (wątroba wystawała na 3 cm spod łuku żebrowego, śledziona - na 4 cm). Cechy dysmorfii twarzy sugerujące zespół Downa.

W badaniach dodatkowych: niedokrwistość (HGB 8,1 g/dl, HCT 23%), małopłytkowość (PLT 30,0 K/μl), hiperleukocytoza (WBC 155,0 K/μl). W rozmazie 38% stanowiły formy blastyczne o typie mielomonocyta.

Wykluczono posocznicę oraz infekcję wewnątrzmaciczną (posiew krwi, badania TORCH - ujemne). Badania w kierunku chorób metabolicznych - ujemne.

Stan kliniczny i parametry laboratoryjne sugerowały proces rozrostowy układu krwiotwórczego.

Wykonano mielogram, który przedstawiał obraz średnio-bogatokomórkowy, około 53% stanowiły komórki blastyczne sugerujące pochodzenie z linii mieloidalnej.

Badanie immunofenotypowe krwi obwodowej wykazało przewagę populacji komórek wywodzących się z linii mieloidalnej.

Na podstawie stanu klinicznego oraz oceny mielogramu rozpoznano u dziecka ostrą białaczkę szpikową (typ M1 wg FAB).

Badanie cytogenetyczne metodą prążków GTG potwierdziło podejrzenie na podstawie cech fenotypowych zespołu Downa (47 XY, + 21).

Dziecko zmarło w drugiej dobie życia pośród objawów niewydolności wielonarządowej.

Badanie sekcyjne makroskopowe i histopatologiczne - zgodne z rozpoznaniem klinicznym, poza zajęciem szpiku stwierdzono obecność nacieków leukemicznych w obrębie narządów wewnętrznych.

Dyskusja

Białaczka wrodzona stanowi mniej niż 1% wszystkich białaczek dziecięcych (2). Obraz kliniczny jest dość typowy, taki sam w przypadku białaczki limfoblastycznej czy nielimfoblastycznej (2). Dominują objawy skazy krwotocznej małopłytkowej oraz hepatosplenomegalia (2-7). Podobne objawy demonstrowały omawiane noworodki jednak, nie stwierdzono u nich obserwowanych często u tak młodych dzieci nacieków w obrębie skóry. Objawy kliniczne mogły odpowiadać również uogólnionemu zakażeniu czy TMD. Wykonane badania bakteriologiczne i wirusologiczne wykluczyły posocznicę, a z kolei przebieg kliniczny (brak spontanicznej remisji) wyeliminował TMD (2). Dla rozpoznania białaczki wrodzonej rozstrzygające znaczenie ma obraz mielogramu, choć blasty niierzadko, tak jak u naszych pacjentów, obecne są we krwi obwodowej (2, 8). Brak reakcji na sterydoterapię u jednego z noworodków potwierdza trudności w leczeniu wrodzonej białaczki, co może się wiązać z obserwowaną opornością na leczenie. Dodatkowym problemem jest podnoszona w literaturze zwiększona toksyczność cytostatyków w tak młodym wieku (1, 7). Pomimo postawienia rozpoznania w bardzo krótkim czasie (1 i 2 doba pobytu w oddziale) nie udało się wyindukować remisji. Z uwagi na zaawansowanie zmian u obu dzieci i oporności na leczenie dotyczącej pierwszego z nich, przedstawiane przypadki stanowią potwierdzenie wysoce niesatysfakcjonujących wyników leczenia białaczki wrodzonej. Wg danych literaturowych przeżycie powyżej 24 miesięcy obserwowane jest tylko w 23% przypadków, a okres wolny od niekorzystnych zdarzeń (event-free survival, EFS) jest dłuższy w przypadku ANLL niż ALL (43% do 13%) (2). Istnieją pojedyncze doniesienia odnośnie korzystnych wyników przeszczepu szpiku kostnego od dawcy rodzinnego u dzieci z białaczką wrodzoną (8).

Wnioski

1. U noworodków z klinicznymi i laboratoryjnymi objawami posocznicy w rozważaniu różnicowym należy uwzględnić białaczkę wrodzoną.

2. Białaczka wrodzona jest schorzeniem o bardzo złej prognozie, co może mieć związek między innymi z młodym wiekiem dziecka.

PIŚMIENNICTWO:

- Sořta-Jakimczyk D. Białaczka u niemowląt W: Białaczki u dzieci, red. U. Radwańska. Wrocław, Volumes 1998, 140-145.
- Bresters D., Reus A. C., Veerman A. J., van Wering E. R., van der Does van der Berg A., Kospers G. J. Congenital leukemia: the Dutch experience and review of the literature. *Br. J. Hemat.* 2002, 117, 513-524.
- Sande J. E., Arcenci R. J., Lampkin B. C. Congenital et neonatal leukemia *Semin. Perinatol.* 1999, 23 (4), 274-285.
- Bayoumy M., Wynn T., Jamil A., Kahwash S., Klopfenstein K., Ruymann F. Prenatal presentation supports the in utero development of congenital leukemia: a case report. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2003, 25 (2), 148-152.

5. Tao J. Congenital acute T lymphoblastic leukemia: report of a case with immunohistochemical and molecular characterisation. *J. Clin. Pathol.* 2000, 52 (2), 150-152.
6. Graves M. F. Infant leukemia biology, aetiology and treatment. *Leukemia* 1996, 10, 372-377.
7. Fernandez M. C., Weiss B., Atwater S., Shannon K., Matthay K. K. Congenital leukemia: succesful treatment of a newborn with t(5;11) (q31;q23). *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1999, 21 (2), 152-157.
8. Bajwa R. P., Skinner R., Windebank K. P., Wariyar U. K., Reid M. M. Chemotherapy and marrow transplantation for congenital leukaemia *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal.* 2001, 84 (1), F47-F48.

Adres korespondencji:

Dr n. med. Grażyna Sobol
Klinika Pediatrii ŚAM, Oddział Hematologii
Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka i Matki
ul. Medyków 16
40-758 Katowice
Tel.: (0-32) 207 17 45
Fax: (0-32) 207 17 21
e-mai: klinikapediatrici@slam.katowice.pl

