

©Borgis

Barbara Sikorska-Fic<sup>1</sup>, Iwona Malinowska<sup>1</sup>, Michał Matysiak<sup>1</sup>, Elżbieta Chmarzyńska-Mróż<sup>2</sup>, Ewa Bocian<sup>3</sup>

## Przemijający zespół mieloproliferacyjny u noworodka z prawidłowym kariotypem

### Transient myeloproliferative disorder in newborn with normal karyotype

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Akademia Medyczna, Warszawa

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Michał Matysiak

<sup>2</sup>Pracownia Cytogenetyczna Zakładu Patomorfologii Wieku Rozwojowego, Akademia Medyczna, Warszawa

Kierownik Pracowni/Zakładu: mgr biol. Elżbieta Chmarzyńska-Mróż

<sup>3</sup>Zakład Genetyki Medycznej Instytutu Matki i Dziecka, Warszawa

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Ewa Bocian

#### Streszczenie

Przemijający zespół mieloproliferacyjny (ang. *transient myeloproliferative disorder* – TMD) jest rozpoznawany u ok. 10-20% noworodków z trisomią 21, a tylko pojedyncze opisy przypadków TMD dotyczą noworodków z prawidłowym fenotypem.

Przedstawiamy przypadek noworodka płci męskiej bez fenotypowych cech zespołu Downa, który został przyjęty do Kliniki w 9. dobie życia w stanie ogólnym dobrym. Powodem przyjęcia były obserwowane w oddziale noworodkowym od 4. doby życia i utrzymujące się pomimo antybiotykoterapii hepatosplenomegalia oraz hiperleukocytoza.

W morfologii krwi obwodowej stwierdzono leukocytozę 48 000/ $\mu$ L oraz prawidłową liczbę erytrocytów i płytek. W rozmazie leukocytów 60% stanowiły komórki blastyczne. W mielogramie opisano szpik średniobogatokomórkowy z hipoplastycznym układem czerwokrwinkowym oraz granulocytarnym i obecnością 48% dużych komórek blastycznych. Badanie cytogenetyczne komórek szpiku wykazało nieprawidłowy kariotyp męski 47,XY,+21. W badaniu komórek krwi stwierdzono kariotyp mozaikowy 47,XY,+21/47,XY, a w hodowli fibroblastów skóry prawidłowy kariotyp 46,XY. W badaniach biochemicznych krwi poza podwyższonymi wartościami GGTP (505 IU) i LDH (3371 IU) nie stwierdzono innych odchyień. Badania mikrobiologiczne pozwoliły wykluczyć infekcję wrodzoną.

Sześciotygodniowa obserwacja ze spontaniczną remisją objawów klinicznych i stopniową normalizacją liczby oraz rozmazu leukocytów potwierdziła rozpoznanie TMD.

Badanie cytogenetyczne wykonane z fibroblastów skóry pozwoliło wyjaśnić, że opisywany przypadek TMD dotyczył noworodka z prawidłowym kariotypem, a nie dziecka bez fenotypowych cech trisomii 21 z konstytucyjnym kariotypem mozaikowym.

Obecnie w wieku 7 lat dziecko jest w dobrym stanie, a parametry krwi obwodowej przedstawiają się prawidłowo.

Słowa kluczowe: przemijający zespół mieloproliferacyjny, białaczka wrodzona, zespół Downa, noworodek

#### S u m m a r y

Transient myeloproliferative disorder (TMD) occurs in 10-20% of infants with trisomy 21. Only single cases of TMD were described in children with normal phenotype.

We present a case of a newborn boy without phenotypic features of Down syndrome, who was admitted to our Clinic with hyperleukocytosis and hepatosplenomegaly.

Blood tests revealed a white blood cell (WBC) count of 48 000/ $\mu$ L containing 60% blasts, a red blood cells count and a platelet count were normal. Bone marrow examination revealed normo cellular marrow with hypoplastic erythroid and granulocytic lineages and 48% of blasts. Cytogenetic analysis of the bone marrow cells demonstrated abnormal male karyotype (47,XY,+21). Cytogenetic analysis of peripheral blood showed mosaic karyotype 47,XY,+21/46,XY. Karyotype of skin fibroblasts was normal 46,XY.

Follow-up studies showed resolution of hepatomegaly and elevated WBC. Diagnosis of TMD was established. Seven years after TAM he remains under observation with normal blood counts.

Key words: transient myeloproliferative disorder, leukaemia congenita, Down syndrome, newborn

## WSTĘP

Przemijający zespół mieloproliferacyjny (ang. *transient myeloproliferative disorder* – TMD) jest rozpoznawany u ok. 10-20% noworodków z trisomią 21 lub konstytucjonalnym mozaicyzmem z trisomią 21 (zespół Downa) (1-4). Tylko pojedyncze opisy przypadków TMD dotyczą noworodków z prawidłowym fenotypem (5-7).

TMD charakteryzuje się obecnością we krwi obwodowej młodych niedojrzałych komórek hematopoetycznych, które naciekają narządy hematopoezy pozaszpikowej, a ich obecność także w innych ważnych dla życia narządach i układach może stanowić źródło zagrażających życiu powikłań (3, 8). Początkowy obraz kliniczny zespołu nie pozwala na zróżnicowanie z białaczką wrodzoną. Do charakterystycznych objawów klinicznych obu jednostek chorobowych należą zmiany na skórze (bladość, wybroczyny), limfadenopatia, hepatosplenomegalia. W badaniu morfologii krwi obwodowej stwierdza się hiperleukocytozę blastyczną, obecna może być niedokrwistość, małopłytkowość. W przypadku TMD odsetek komórek blastycznych często przekracza odsetek blastów w szpiku. Rozpoznanie wstępne oparte jest na ocenie cytomorfologicznej, immunofenotypowej komórek krwi obwodowej i szpiku (2, 9). Immunofenotyp blastów w TMD odpowiada najczęściej megakarioblastom, czyli podtypowi M7 według klasyfikacji FAB (10). O rozpoznaniu ostatecznym TMD decyduje przebieg kliniczny, tj. spontaniczna remisja w ciągu kilkutygodniowej bądź kilkumiesięcznej obserwacji. U około 30% dzieci z zespołem Downa i TMD w wywiadzie dochodzi w okresie od kilku miesięcy do kilku lat do rozwoju ostrej białaczki megakarioblastycznej (AMKL) (2, 3, 10).

Do rozwoju TMD i AMKL u dzieci z zespołem Downa przyczynia się mutacja somatyczna genu kodującego czynnik transkrypcyjny GATA1 (11, 12). W przypadkach TMD i następującej po niej AMKL z nabytą trisomią 21 występujących niezwykle rzadko u fenotypowo i cytogenetycznie zdrowych niemowląt mutacja GATA1 była badana sporadycznie (13).

Przedstawiamy przypadek noworodka przyjętego do Kliniki w 9. dobie życia z podejrzeniem białaczki wrodzonej.

## CEL PRACY

Przedstawienie i przeanalizowanie przypadku przemijającego zespołu mieloproliferacyjnego u noworodka z prawidłowym kariotypem jako jednego z nielicznych podobnych doniesień w piśmiennictwie.

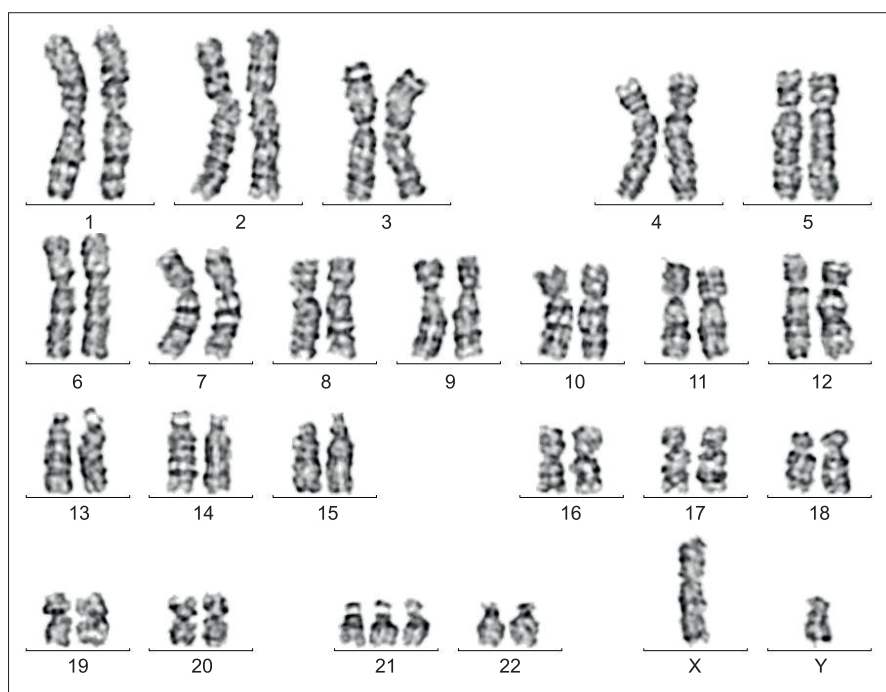
## OPIS PRZYPADKU

Noworodek płci męskiej z ciąży I porodu I urodzony siłami natury w 39 Hbd na 7 pkt Apgar, z masą ciała 3250 g został przyjęty do Kliniki z Oddziału Noworodkowego w 9. dobie życia z podejrzeniem białaczki wrodzonej. Rodzice dziecka byli młodzi, zdrowi, a matka była leczona objawowo w III trymestrze ciąży z powodu infekcji górnych dróg oddechowych. Od 4. doby życia dziecko otrzymywało antybiotyki (Taromentin, Netromycyna) z powodu hepatosplenomegalii, hiperleuko-

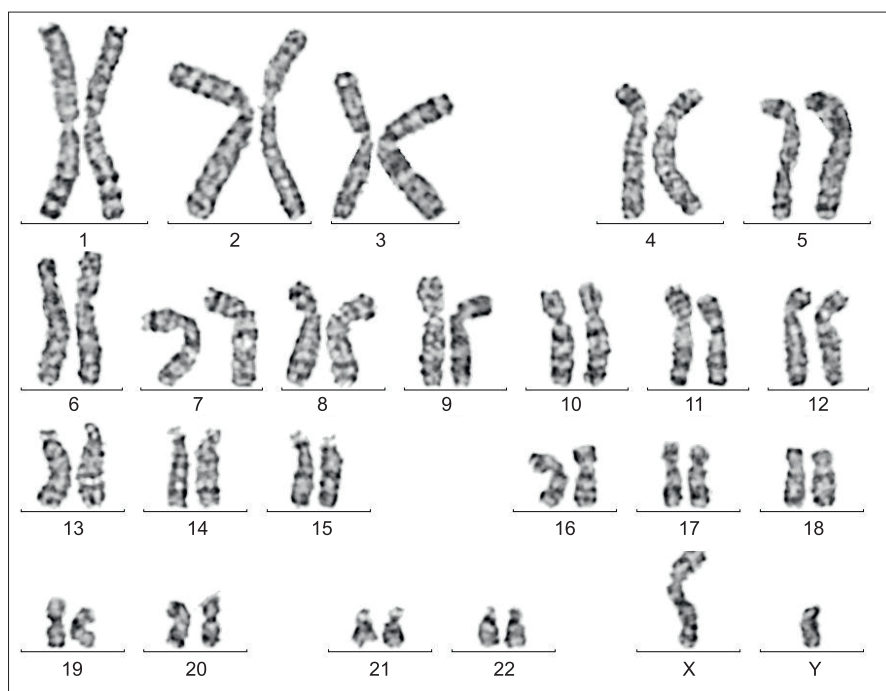
cytozy ( $L-50 \times 10^3/\text{ul}$ ) i podejrzenia infekcji wewnątrzmacicznej. Przy przyjęciu do Kliniki stwierdzono stan ogólny dobry, prawidłowy fenotyp oraz hepatosplenomegalię (+5 cm/+4 cm). W rozpoznaniu wstępnym brano pod uwagę białaczkę wrodzoną oraz przemijający zespół mieloproliferacyjny u noworodka bez fenotypowych cech zespołu Downa.

W badaniach dodatkowych w morfologii krwi obwodowej stwierdzono hiperleukocytozę blastyczną ( $L-48 \times 10^3/\text{ul}$ , w rozmazie blasty 60%) z prawidłowymi pozostałymi parametrami (Hb – 14,1 g/dl, E –  $4,5 \times 10^6/\text{ul}$ , pł –  $400 \times 10^3/\text{ul}$ ). W mielogramie szpik był średniobogatokomórkowy z hipoplastycznym układem czerwokrwińkowym oraz granulocytarnym i obecnością 58% dużych blastów. W badaniu cytochemicznym szpiku stwierdzono: POX 100% (-), Sudan 10% (+), PAS 100% (-), Esteraza 45% (+++), 26% (+++), fosfataza kwaśna 28% (+), 6% (++). Badanie immunofenotypu komórek szpiku wykazało nieprawidłową populację komórek o fenotypie CD7, CD4, CD34 z koekspresją antygenów linii mieloidalnej CD33. W badaniu cytogenetycznym komórek szpiku stwierdzono nieprawidłowy kariotyp męski 47,XY,+21 [25], a we krwi obwodowej nieprawidłowy, mozaikowy kariotyp męski 47,XY,+21 [4]/46,XY [21] (ryc. 1). W celu wykluczenia u dziecka konstytucjonalnego kariotypu mozaikowego wykonano biopsję skóry, stwierdzając w badaniu cytogenetycznym fibroblastów prawidłowy kariotyp męski 46,XY (ryc. 2). W badaniach biochemicznych krwi poza podwyższonymi wartościami GGTP (505 IU) i LDH (3371 IU) nie stwierdzono innych odchyłań. Badania mikrobiologiczne oraz w kierunku toksoplazmozy, CMV, EBV, HBV, HCV były ujemne. Postawienie ostatecznego rozpoznania wymagało dalszej obserwacji pacjenta, jego stanu klinicznego oraz dynamiki zmian parametrów morfologii krwi obwodowej i szpiku.

Stan kliniczny pacjenta w okresie hospitalizacji był stabilny, nie wymagał żadnych poważnych interwencji. W ciągu 5 tygodni ustąpiła hepatosplenomegalia, liczba krwinek białych i rozmaz znormalizowały się po 6 tygodniach (ryc. 3 i 4). Z powodu anemizacji w 4. tygodniu życia (Hb – 8,8 g/dl, E –  $2,37 \times 10^6/\text{ul}$ ) zastosowano erytropoetynę. Po 4 tygodniach leczenia (10 dawek po 500 j.) zaobserwowano pojawiający się stopniowo spadek liczby płytek do  $47 \times 10^3/\text{ul}$  (ryc. 5). Objaw nietypowy dla leczenia erytropoetyną ustąpił w okresie tygodnia po odstawieniu leku. W kontrolnym mielogramie wykonanym w tym momencie, tj. po 6 tygodniach obserwacji stwierdzono szpik bogatokomórkowy z odsetkiem blastów 3%, a badanie cytogenetyczne wykazało prawidłowy kariotyp komórek szpiku. Taki przebieg kliniczny ze spontaniczną normalizacją liczby leukocytów i blastów we krwi obwodowej w trakcie 5-tygodniowej obserwacji, wynik badania kontrolnego szpiku, wynik badania cytogenetycznego fibroblastów skóry pozwolił wykluczyć białaczkę wrodzoną i rozpoznać ostatecznie TMD u noworodka z prawidłowym kariotypem.



Ryc. 1. Badanie cytogenetyczne komórek ze szpiku i krwi obwodowej: szpik – nieprawidłowy karyotyp męski 47,XY,+21 [25]; krew obwodowa – nieprawidłowy, mozaikowy karyotyp męski 47,XY,+21 [4]/46,XY [21].



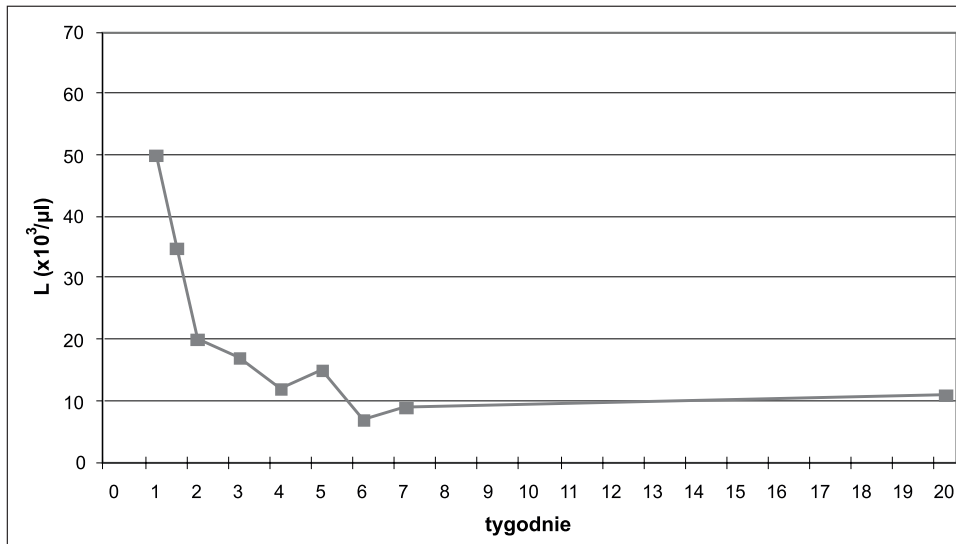
Ryc. 2. Badanie cytogenetyczne z fibroblastów skóry – prawidłowy karyotyp męski 46,XY.

Dziecko pozostawało pod ścisłą kontrolą Poradni Hematologicznej, a obecnie po 7 latach obserwacji jest w dobrym stanie ogólnym i pozostaje w remisji hematologicznej.

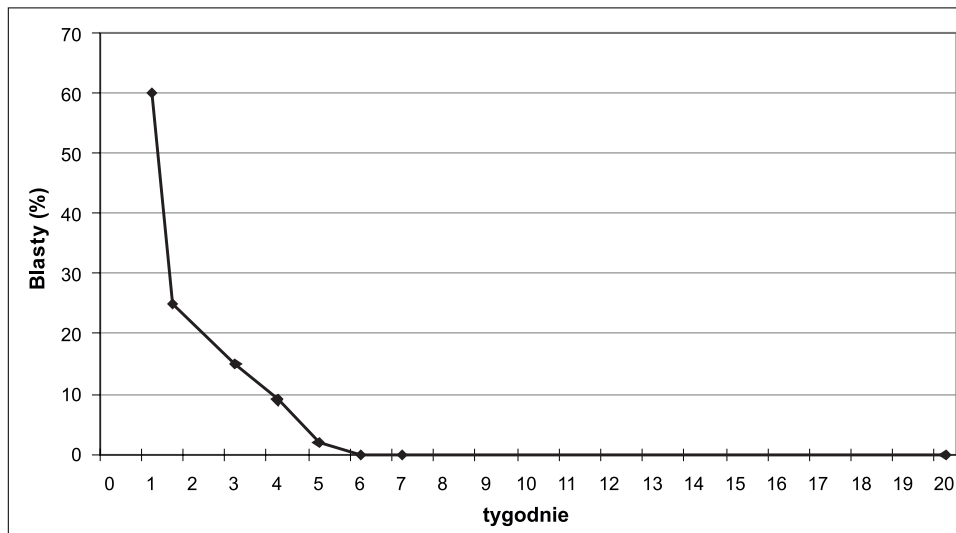
#### DYSKUSJA

Przejściowy zespół mieloproliferacyjny jest opisywany głównie u noworodków z zespołem Downa (1-4). Tylko pojedyncze opisy dotyczą TMD u dzieci bez

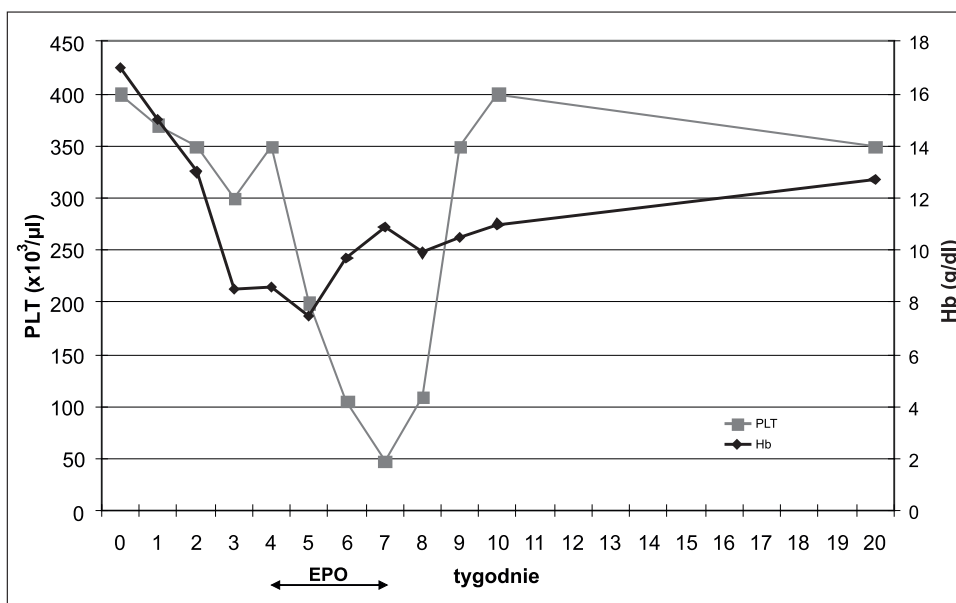
fenotypowych cech zespołu Downa, u których trisomia chromosomu 21 występuje wyłącznie w komórkach blastycznych (5-7). Wstępne rozpoznanie TMD w oparciu o objawy kliniczne, ocenę cytomorfologii, immunofenotypu i karyotypu komórek szpiku wymaga różnicowania z białaczką wrodzoną. Objawy kliniczne towarzyszące TMD mogą niekiedy, podobnie jak w białaczkę wrodzoną, wiązać się ze stanem zagrożenia życia. Do takich powikłań TMD wymagających



Ryc. 3. Zmiany liczby leukocytów we krwi obwodowej w trakcie obserwacji.



Ryc. 4. Zmiany liczby blastów we krwi obwodowej w trakcie obserwacji.



Ryc. 5. Niedokrwistość I kwartalu z towarzyszącą małopłytkowością w trakcie obserwacji.

pilnej interwencji należą niewydolność wątroby, niewydolność nerek, zespół lizy guza, zespół leukostazy, zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, posocznica (2, 5, 8). W większości przypadków TMD dochodzi jednak bez leczenia do samoistnej spontanicznej remisji w ciągu kilkutygodniowej lub kilkumiesięcznej obserwacji, co decyduje o ostatecznej diagnozie. Taki przebieg kliniczny opisaliśmy właśnie u naszego pacjenta. Nietypowe było rozpoznanie TMD u dziecka z prawidłowym fenotypem. Wykonanie badania cytogenetycznego z fibroblastów skóry pozwoliło jednoznacznie wyjaśnić, że opisywany przypadek dotyczył noworodka z prawidłowym kariotypem, a nie dziecka bez fenotypowych cech trisomii 21 z konstytucyjnym kariotypem mozaikowym. Takie rozpoznanie zostało potwierdzone również przez kontrolne badanie cytogenetyczne szpiku w momencie remisji, które wykazało prawidłowy kariotyp równoznaczny z wycofaniem się klonu komórek z trisomią 21.

W przypadku TMD u noworodków z zespołem Downa pomimo spontanicznej remisji u około 20-30% z nich dochodzi w okresie od kilku miesięcy do kilku

lat do rozwoju AMKL (2, 3, 10). Częstość występowania w późniejszym wieku choroby rozrostowej układu krwiotwórczego u noworodków z TMD i prawidłowym fenotypem, ze względu na wyjątkowo niską liczbę opisywanych przypadków nie jest znana. W przypadku naszego pacjenta po spontanicznej remisji TMD 7-letnia obserwacja nie wykazała w badaniu klinicznym i w kontrolnych badaniach morfologii krwi obwodowej i szpiku żadnych cech choroby rozrostowej.

#### WNIOSKI

Za rozpoznaniem przemijającego zespołu mieloproliferacyjnego (TMD) u noworodka z prawidłowym kariotypem przemawiały:

1. początkowy obraz kliniczny, wynik mielogramu i rozmazu leukocytów,
2. spontaniczna normalizacja liczby leukocytów i blastów we krwi obwodowej w trakcie 6-tygodniowej obserwacji,
3. wykluczenie konstytucyjnego kariotypu mozaikowego w oparciu o wynik badania cytogenetycznego fibroblastów skóry.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Sobol G, Mizia A, Wilk-Tyl J et al.: Przemijający zespół mieloproliferacyjny u noworodka z zespołem Downa. Przegląd Pediatriczny 2002; 32(2): 158-162.
2. Brink DS: Transient leukemia (transient myeloproliferative disorder, transient abnormal myelopoiesis) of Down syndrome. Adv Anat Pathol 2006; 13(5): 256-262.
3. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M: Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. The Lancet 2000; 355:165-169.
4. Bozner P: Transient myeloproliferative disorder with erythroid differentiation in Down syndrome. Arch Pathol Lab Med 2002; 126: 474-477.
5. Cuffing T, Clericuzio CL, Wilson CS et al.: Risk for leukemia in infants without Down syndrome who have transient myeloproliferative disorder. The Journal of Pediatrics 2006 May; 148(5): 687-689.
6. Solky BA, Yang FC, Xu X et al.: Transient myeloproliferative disorder causing a vesiculopustular eruption in a phenotypically normal neonate. Pediatr Dermatol 2004; 21(5): 551-554.
7. Richards M, Welch J, Watmore A et al.: Trisomy 21 associated transient neonatal myeloproliferation in the absence of Down's syndrome. Childhood 1998; 79(3): 215-217.
8. Abe Y, Mizuno K, Horie H et al.: Transient abnormal myelopoiesis complicated by tumor lysis syndrome. Pediatrics International 2006; 48: 489-492.
9. Sońta-Jakimczyk D, Szczepański T: Białaczka u noworodków i niemowląt. Przegląd Lekarski 2003; 60(5):9-12.
10. Lngebrake C, Creutzig U, Reinhardt D: Immunophenotype of Down syndrome acute myeloid leukemia and transient myeloproliferative disease differs significantly from other diseases with morphologically identical or similar blasts. Klin Padiatr 2005; 217(3): 126-134.
11. Ahmed M, Sternberg A, Hall G et al.: Natural history of GATA1 mutations in Down syndrome. Blood 2004; 103(7): 2480-2489.
12. Vyas P, Crispino JD: Molecular insights into Down syndrome-associated leukemia. Curr Opin Pediatr 2007; 19(1): 9-14.
13. Magalhães IQ, Splendore A, Emerenciano M et al.: Transient neonatal disorder without Down syndrome and detection of GATA1 mutation. J Pediatr Hematol Oncol 2005; 27(1): 50-52.

otrzymano/received:  
zaakceptowano/accepted:

Adres/address:  
\*Barbara Sikorska-Fic  
Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii WUM  
ul. Marszałkowska 24, 00-576 Warszawa  
tel.: (22) 621-53-62  
e-mail: basiasf@poczta.onet.pl