

## 以神经系统症状为首表现的急性髓系白血病 一例报告附文献复习

牛艳 杨晨萌 荆源 林侠 姜凤 王芳婷 方美云

**Acute myeloid leukemia with central nervous system symptoms as its first manifestation: a case report with literature review** Niu Yan, Yang chenmeng, Jing Yuan, Lin Shuang, Jiang Feng, Wang Fangting, Fang Meiyun

Corresponding author: Fang Meiyun, Department of Hematology, The First Hospital Affiliated to Dalian Medical University, Dalian 116011, China. Email: fangmeiyun@aliyun.com

浸润症状在急性髓系白血病(AML) $M_1$ 、 $M_5$ 、 $M_{2b}$ 亚型中常可见到,少数患者除肝、脾、淋巴结肿大外,还可出现中枢神经系统浸润,表现为头痛、呕吐、肢体麻木无力或疼痛等神经系统症状,据文献报道AML- $M_{2b}$ 初诊时合并中枢神经系统浸润率约为8.51%<sup>[1]</sup>。现报道1例以中枢神经系统症状为首表现的AML- $M_{2b}$ 延误诊断的病例,并结合文献进行复习,以引起对类似表现白血病的警惕,以免延误,使患者得到及时诊断和恰当治疗。

### 病例资料

患者,女,39岁,于2011年1月出现复视伴乏力,并出现左侧肢体麻木,当时无贫血及出血倾向,就诊于社区医院予“甲钴胺、维生素B<sub>12</sub>、维生素C”营养神经治疗4周后症状略有好转。1个月后又无明显诱因复视、左侧肢体麻木伴疼痛加重,遂于2011年3月31日入住我院神经内科。查体:左侧足背动脉搏动减弱,四肢肌张力适中,双侧肢体肌力IV级,深浅感觉正常,四肢腱反射对称,双侧Babinski征(-),颈软,无抵抗。血常规:WBC  $4.54 \times 10^9/L$ ,HGB 108.0 g/L,PLT  $285.0 \times 10^9/L$ ,分类未见异常细胞。2011年4月2日颈椎+腰椎MRI(平扫及增强):颈4-5间盘突出(右外侧型),颈3-4、颈5-6、颈6-7间盘膨出;颈6、7椎管及左侧椎旁异常信号(大小为1.06 cm×0.72 cm)和骶1、2椎体后部异常信号及骶管下部条形异常信号,首先考虑“炎症”可能。诊断为“多发性硬化”,给予地塞米松10 mg/d静脉点滴,5 d后改为甲泼尼龙80 mg/d静脉滴注治疗3 d,复视同前,左腿疼痛及麻木稍有缓解。遂于2011年4月15日出院并嘱患者口服甲泼尼龙40 mg/d,2周

后每隔5 d减4 mg,至20 mg/d维持用药,用药6周后复视消失,左侧肢体疼痛改善但未完全消失,患者激素逐渐减量至停药。停药2周后症状再次复发,自服醋酸泼尼松30 mg/d无效,上述症状进行性加重并致行走困难,故就诊于社区医院再次给予甲泼尼龙500 mg/d,冲击治疗5 d后继以醋酸泼尼松60 mg/d口服,症状未见改善,并伴排尿、排便困难,需留置导尿管,故于2011年8月16日再次入住我院神经内科。入院后查血常规:WBC  $15.84 \times 10^9/L$ ,HGB 97.0 g/L,PLT  $42.0 \times 10^9/L$ ,外周血涂片见幼稚细胞比例占0.300,疑诊白血病,于次日转入我科。骨髓象:增生程度二级,异常中性幼稚粒细胞比例0.425,形态明显异常,核质发育不平衡,部分细胞有核仁,核凹陷,凹陷处有淡染区,可见Auer小体,形态学符合AML- $M_{2b}$ 型。免疫分型:病态细胞占有核细胞的77.75%,表达CD117(47.37%)、CD13(55.58%)、CD33(64.13%)、HLA-DR(66.29%)、CD34(56.95%)、CD15(21.17%)、CD19(46.23%),不表达CD10、CD14、CD7、CD20、CD3、CD41a、CD22。染色体核型:46,XX,t(8;21)(q22;q22)[3]/46,XX[5]。基因检测:AML1-ETO(+).肺CT示:左肺尖占位(左肺尖见等密度团块影,3.3 cm×2.5 cm×2.5 cm),请胸外科会诊拟活检,考虑为颈部软组织病灶,鉴于周围组织血管、神经丰富且合并急性白血病、血小板减少,未行活检。胸部多层螺旋CT平扫:左侧甲状腺左叶后方胸廓入口处可见一软组织密度影,最大截面积约2.82 cm×4.02 cm,CT值48 HU(图1)。腰椎穿刺:脑脊液中查见大量白血病细胞。综上诊断为AML- $M_{2b}$ ,中枢神经系统白血病(CNSL)。确诊后给予HA(高三尖杉酯碱4 mg/d,中剂量阿糖胞苷2.0 g/m<sup>2</sup>,第1~7天)方案诱导化疗1个疗程,并每周2次三联(甲氨蝶呤15 mg+阿糖胞苷50 mg+地塞米松5 mg)方案鞘内注射,治疗后患者肢体麻木及排便、排尿困难明显改善,下肢肌力恢复为V级。2011年9月14日检查示完全缓解骨髓象,脑脊液检查未找到幼稚细胞。原方案巩固化疗1个疗程,此后以MA(米托蒽醌+阿糖胞苷)、TA(吡柔比星+阿糖胞苷)、HA方案交替巩固治疗(阿糖胞苷均给予2 g/m<sup>2</sup>连用3 d方案),并辅以鞘内注射治疗,末次治疗时间为2012年2月24日,骨髓及脑脊液检查均呈持续完全缓解状态。2012年2月27日行胸部多层螺旋CT平扫示软组织密度影较治疗前明显缩小,约2.36 cm×1.53 cm,CT值40 HU(图2)。颈部MRI检查示:颈椎左侧可见少许斑片状异常信号影,范围约1.0 cm×0.9 cm。判断为CNSL缓解。13个月后又复发,未再治疗。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.05.016

基金项目:国家自然科学基金(81370604);辽宁省社会发展攻关计划(2013225002-208)

作者单位:116011 大连医科大学附属第一医院血液科

通信作者:方美云,Email:fangmeiyun@aliyun.com

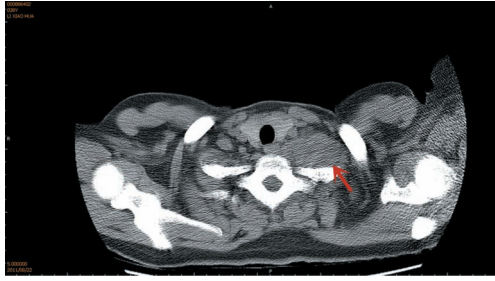


图1 治疗前多层螺旋CT平扫检查示患者左侧胸廓入口处软组织密度影(箭头所指,最大截面积为2.82 cm×4.02 cm)

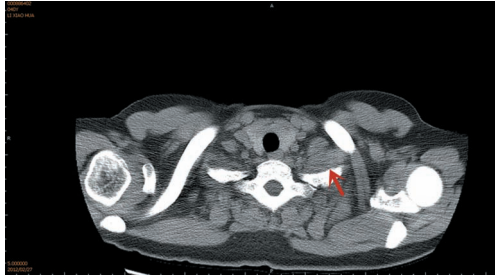


图2 治疗6个月时多层螺旋CT平扫检查示患者左侧胸廓入口处软组织密度影较治疗前缩小(箭头所指,最大截面积为2.36 cm×1.53 cm)

## 讨 论

CNSL可以发生在白血病的任何时期,少数在白血病的初期或首诊时发生,以M<sub>4</sub>、M<sub>5</sub>、M<sub>2b</sub>最常见。髓细胞肉瘤(myeloid sarcoma, MS)是指由原始粒细胞或幼稚粒细胞侵犯骨髓以外的组织形成的肿瘤。1988年Davery提出MS分为局部孤立性MS(非白血病性MS)和白血病髓外浸润MS(白血病性MS),前者在未诊断为AML时发现。研究发现66%~88%非白血病性MS在9~11个月后发展至AML,少数可不进展<sup>[2-3]</sup>。AML继发MS占1.4%~10.4%,主要发生在M<sub>2b</sub>、M<sub>4</sub>、M<sub>5</sub>亚型中<sup>[4-6]</sup>。

MS较常发生于皮肤、骨、淋巴组织和头颈部的软组织,很少发生于心脏和小肠,尤其是脊髓等中枢神经系统的MS更是罕见<sup>[2]</sup>,非白血病性MS发生于中枢神经系统的病例报道极少。据统计MS的误诊率高达47%,绝大多数被误诊为恶性淋巴瘤,常常不能得到及时有效的治疗<sup>[7]</sup>。国内外多项研究表明,MS发病与多种细胞遗传学改变有关,t(8;21)是最常见的染色体核型异常<sup>[8]</sup>。MS多见于AML1/ETO(+)<sup>[9]</sup>,多数患者还伴有黏附分子CD56高表达。综合文献[2-10]报道的58例MS患者资料,14例行基因检测,9例(64.2%)AML1/ETO(+),13例行染色体检测,8例(61.5%)存在t(8;21)染色体核型异常。

本例患者在发病初期被误诊为多发性硬化,该病是一种免疫介导性疾病,中枢神经系统各个部位均可受累,临床表现多样,病变具有时间多发和空间多发的特点<sup>[11]</sup>。患者第1次入住我院神经内科时,因出现多发性硬化常见的复视、乏力伴右侧肢体麻木、疼痛等症状,且有“时间多发”的征象,此时虽然影像学显示颈部及骶部已有病灶,又被认为病灶的

“空间多发”,且鉴于多发性硬化诊断标准中特异性指标少、CNSL罕见、血常规及分类检查未见明显异常,导致误诊为“多发性硬化”。给予糖皮质激素治疗,激素治疗后症状改善,考虑为当时肿块压迫神经组织致水肿、炎症反应,应用激素后水肿等炎症反应减轻,因而症状改善。进而使得神经系统病变进一步被忽略。2011年1月出现神经系统症状至诊断AML-M<sub>2b</sub>伴CNSL,间隔时间长达8个月余,与文献报道髓外MS进展为AML时间为10个月左右相符<sup>[2-3]</sup>。对于CNSL需提高警惕,可疑者需及时行活检及脑脊液脱落细胞检查,尤其是行流式细胞术免疫表型检查,避免延误诊断。该患者髓内与髓外病变是同时还是先后发生难以确定,因发病时血常规未见明显异常,血液学异常出现在神经系统症状的8个月之后,推测神经系统病变先于髓内病变。

CNSL依然是治疗效果很差的疾病,如果及时发现并积极采取全身的抗白血病治疗,甚至是干细胞移植治疗,部分患者可以取得较好的疗效。因此及时诊断显得尤为重要。对中枢神经系统的占位病变,由于活检获取组织的风险大,如果脑脊液中存在脱落的幼稚细胞,可以采用流式细胞术检测,明确幼稚细胞抗原的表达,该项检查准确且易行。遗憾的是我院当时尚未开展脑脊液流式细胞术检测工作,未获得该患者CNSL细胞的免疫表型。确诊后给予抗白血病治疗,持续中剂量阿糖胞苷诱导化疗,腰穿鞘内注射治疗,获得持续完全缓解的疗效。且随着白血病缓解,神经系统症状消失,中枢神经系统占位病变缩小乃至消退,证明该患者在确诊AML-M<sub>2b</sub>前,中枢神经系统占位病变已经发生,且为MS并最终进展为AML-M<sub>2b</sub>的可能性极大。同时,该患者从诱导治疗一直到巩固治疗均采用了中剂量阿糖胞苷,骨髓及脑脊液检查均呈持续完全缓解状态,结果显示提高化疗强度可使CNSL患者从中获益。

本例患者从出现神经系统症状到诊断为AML-M<sub>2b</sub>,间隔时间长达8个月之久,应用糖皮质激素累计4个月余。对于髓系白血病给予激素不能使患者获益,且有免疫抑制加重感染的潜在风险。因此提高对CNSL甚或MS的警惕性,对占位病变及时进行细胞学检查,可使患者得以早诊断、早治疗,改善治疗效果。本例患者初始发病时血小板计数正常,活检可以耐受,待病情进展,血小板计数下降,失去了明确髓外病变性质的机会。对性质不明的占位病变,糖皮质激素的应用要慎重,该药出现的症状改善,有时是假象,需重视病理组织细胞学检查,方能避免误诊。发现有中枢神经系统的占位应尽早行腰椎穿刺、活检及免疫学相关检查,提高对CNSL的警惕性,以免延误诊断。

## 参 考 文 献

- [1] 陈玉梅, 杨小羊, 孙洪波, 等. 497例儿童少年急性白血病髓外浸润特点[J]. 中国小儿血液杂志, 2004, 9(6): 244-249.
- [2] 于慧, 孙雪梅, 孔祥图, 等. 粒细胞肉瘤4例并文献复习[J]. 临床血液学杂志, 2014, 27(1): 51-54. doi: 10.13201/j.issn.1004-2806.2014.01.015.

- [3] Antic D, Verstovsek S, Elezovic I, et al. Spinal epidural granulocytic sarcoma in non-leukemic patient [J]. *Int J Hematol*, 2009, 89(1): 95-97. doi: 10.1007/s12185-008-0227-8.
- [4] 李艳芬, 张日, 张旭辉. 伴inv(16)及t(6;17)的急性髓系白血病患者以腹腔粒细胞肉瘤为首表现一例报告附文献复习 [J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(5): 342-343. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.05.013.
- [5] 黎建云, 涂传清, 王典文, 等. 以髓细胞肉瘤起病的急性早幼粒细胞白血病二例临床分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(5): 438-440. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.05.020.
- [6] Campidelli C, Agostinelli C, Stitson R, et al. Myeloid sarcoma: extramedullary manifestation of myeloid disorders [J]. *Am J Clin Pathol*, 2009, 132 (3): 426- 437. doi: 10.1309/AJCP1ZA7HYZKAZHS.
- [7] 黄周, 谢道海, 孟倩, 等. 粒细胞肉瘤的影像学诊断 [J]. *实用放射学杂志*, 2015, (4): 625-629. doi: 10.3969/j.issn.1002-1671.2015.04.026.
- [8] 薛燕, 段雅雅, 李晓林, 等. 粒细胞肉瘤4例的诊治并文献复习 [J]. *中国临床新医学*, 2014, (11): 1024-1028. doi: 10.3969/j.issn.1674-3806.2014.11.10.
- [9] 余国攀, 孟凡义, 徐丹, 等. 椎管内粒细胞肉瘤6例 [J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(23): 4267-4268. doi: 10.3969/j.issn.1006-5725.2011.23.035.
- [10] 姜青明, 卢萍, 周文文, 等. 6例髓系肉瘤的临床病理分析 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2015, (4): 351-356.
- [11] 中华医学会神经病学分会神经免疫学组, 中国免疫学会神经免疫分会. 多发性硬化诊断和治疗中国专家共识(2014版) [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(5): 362-367. doi: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.05.003.

(收稿日期:2015-08-11)

(本文编辑:刘志红)

## ·病例报告·

## 帕米尔高原塔吉克族高原红细胞增多症一例

李年华 古海尔 高亮 李彬 阳盛洪

**Polycythemia happen in the Tajiks of Pamirs: a case report**  
*Li Nianhua, Gu Haier, Gao Liang, Li Bin, Yang Shenghong*  
 Corresponding author: Yang Shenghong, Army Mountain  
 Sickness Prevention Research Center, Hospital 18 of PLA,  
 Yecheng, Xinjiang 844900, China. Email: kevinys@163.com

患者,男,塔吉克族,63岁,为世居帕米尔高原牧民,生活工作环境海拔3 800~4 500 m。2015年5月22日参加健康普查因高血压、血常规异常入院,医院所在地海拔3 200 m。入院查体:患者精神尚可,全身皮肤紫红,面颊、口唇紫绀明显,结膜充血;指(趾)甲增厚变形;双肺呼吸音粗,未闻及干、湿性啰音;心音欠有力,律齐。血压160/110 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),血氧饱和度72%。血常规:HGB 221 g/L(当地医院实验室男性参考值为110~190 g/L),RBC  $7.29 \times 10^{12}/L$ ,WBC  $5.27 \times 10^9/L$ ,红细胞比容67.4%,红细胞平均体积92.5 fl,红细胞分布宽度变异系数14.4%,PLT  $142 \times 10^9/L$ 。血生化:ALT/AST比值为1(正常参考值:0.36~0.68)。肝、肾功能

正常。心电图:心率98次/min,心电轴右偏150°,示右心室轻度肥厚。超声心动图检查:主动脉窦部33 mm,室壁厚度11 mm,右室流出道28 mm,肺动脉内径23 mm,右室内径23 mm。肺功能检查:用力肺活量4.33 L,1秒量3.11 L,1秒率71.8%,呼气中段流速5.46 L/s,最高呼气流速14.14 L/s,最大自主分钟通气量216.3 L/min。患者表现出红细胞增多、严重低氧血症特征,考虑长期暴露于高原环境,根据国际慢性高原(山)病“青海标准”,初步诊断为高原红细胞增多症(HAPC),临床症状和HGB计12分。2015年5月23日起给予间断低流量吸氧以纠正缺氧改善通气,硝苯地平+卡托普利+丹红(山东步长制药有限公司产品)治疗,1周后血压稳定至145/85 mmHg,血氧饱和度78%。随即给予高压氧治疗1个疗程。2015年6月10日复查血常规:HGB 208 g/L,RBC  $6.18 \times 10^{12}/L$ 。血氧饱和度87%,血压140/90 mmHg。患者放弃治疗出院后失访。

讨论:以往国内报道的HAPC病例集中在青藏高原和喀喇昆仑山世居藏族和移居汉族人群中,在帕米尔高原和塔吉克族人群中罕见报道。本例患者红细胞过度增多,表现为典型的低氧血症,采取吸氧和高压氧治疗后,患者血氧饱和度显著上升,这点有别于真性红细胞症。HAPC病程长,除脱离低氧环境,在高原地区尚无满意的治疗方法。

(收稿日期:2015-12-21)

(本文编辑:刘爽)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.05.017

基金项目:新疆维吾尔自治区科技计划(201533106)

作者单位:844900 新疆叶城,解放军第十八医院全军高山病防治研究中心(李年华、高亮、李彬、阳盛洪);喀什库车干塔吉克族自治县人民医院(古海尔)

通信作者:阳盛洪,Email:kevinys@163.com