

- myeloid leukemia: results of patients enrolled onto the prospective randomized AML96 study [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(19):2696-2702. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.7303.
- [12] Kim DS, Kang KW, Lee SR, et al. Comparison of consolidation strategies in acute myeloid leukemia: high-dose cytarabine alone versus intermediate-dose cytarabine combined with anthracyclines [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(9):1485-1492. DOI: 10.1007/s00277-015-2389-9.
- [13] 李红艺, 岳寒, 魏旭东, 等. 含大剂量阿糖胞苷方案强化治疗伴t(8;21)和正常核型急性髓系白血病M2患者疗效比较[J]. *中华血液学杂志*, 2008, 29(2):110-112. DOI: 10.3321/j.issn:0253-2727.2008.02.009.
- [14] Mrózek K, Marcucci G, Nicolet D, et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(36):4515-4523. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.4738.
- [15] Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials [J]. *Blood*, 2001, 98(6):1752-1759.
- [16] Thomas X, Elhamri M, Raffoux E, et al. Comparison of high-dose cytarabine and timed-sequential chemotherapy as consolidation for younger adults with AML in first remission: the ALFA-9802 study [J]. *Blood*, 2011, 118(7):1754-1762. DOI: 10.1182/blood-2011-04-349258.
- [17] Juliusson G, Lazarevic V, Hörstedt AS, et al. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed [J]. *Blood*, 2012, 119(17):3890-3899. DOI: 10.1182/blood-2011-12-379008.

(收稿日期:2016-10-07)

(本文编辑:王叶青)

急性淋巴细胞白血病合并坏疽性脓皮病一例报告 并文献复习

史雪 崔中光 侯峰 许宏 王慧 苏湛 赵洪国

Acute lymphoblastic leukemia complicated with pyoderma gangrenosum: a case report and literatures review Shi Xue, Cui Zhongguang, Hou Feng, Xu Hong, Wang Hui, Su Zhan, Zhao Hongguo

Corresponding author: Zhao Hongguo, Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China. Email: qingdfyxynk@163.com

坏疽性脓皮病(pyoderma gangrenosum, PG)是一种临床少见的以丘疹、脓疱和潜行性溃疡为特征的非感染性嗜中性皮病。病因及发病机制尚不明确,目前多归类为免疫系统疾病,50%~70%的PG患者合并系统性疾病,如炎症肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、关节炎、血液系统恶性肿瘤以及慢性活动性肝炎等^[1]。由于其反复的痛性红斑、脓疱、坏死及溃疡,临床上极易被误诊为感染性疾病,从而以感

染性疾病的治疗原则进行治疗。急性淋巴细胞白血病(ALL)是常见的恶性血液系统疾病,在疾病的诊治过程中极易出现感染,增加了PG诊断及治疗的难度。现将我院新近发现的1例ALL合并PG的患者报告如下,并对相关文献进行复习,以提高对ALL患者合并PG疾病诊疗的认识。

病例资料

患者,女,45岁,因“乏力、头痛4个月余,多处皮肤溃疡1个月余”于2015年5月12日入院。患者入院前4个月余无明显诱因出现乏力、头痛,无头晕,无胸闷、憋气,无发热,无咳嗽、咳痰,于我院门诊查血常规示:WBC $19.86 \times 10^9/L$,中性粒细胞占0.109,淋巴细胞占0.875, HGB 58 g/L, PLT $183 \times 10^9/L$ 。骨髓细胞形态学示:ALL-L₁,淋巴细胞系统异常增生,幼稚淋巴细胞占0.745, POX染色:阴性。免疫分型结果示:异常细胞占92.3%,表达CD45、CD19(99.8%)、CD10(98.7%)、CD34(99.9%),部分表达CD22(35.8%)、TDT(46.3%)。染色体核型分析:46,XX。白血病40种融合基因筛查未见异常。后至当地医院,于2015年3月3日始给予VTLP方案(长春地辛4 mg,第1、8、15、22天;吡柔比星50 mg,第1~3天;培门冬酶3 750 U,第8天;泼尼松60 mg,第1~

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.04.014

作者单位:266003 青岛大学附属医院血液科(史雪、崔中光、许宏、王慧、苏湛、赵洪国),病理科(侯峰)

通信作者:赵洪国,Email:qingdfyxynk@163.com

28天)化疗。化疗期间行脑脊液检查提示:潘氏试验阳性,白细胞 $37 \times 10^6/L$,涂片找到白血病细胞。诊断为“中枢神经系统白血病”,给予每周1次腰椎穿刺及鞘内注射甲氨蝶呤10 mg,地塞米松10 mg,第7次脑脊液检查恢复正常。化疗结束后复查骨髓细胞形态学提示完全缓解。但患者于诱导化疗的骨髓抑制恢复期,出现颈部、四肢及躯干皮肤的红色丘疹,随后形成大小不等的脓疱结节,周围呈淡紫色,继而破溃形成花生米至核桃大小不等、深浅不一的溃疡,渗出少量脓性分泌物,伴疼痛、发热,皮损分泌物细菌培养示铜绿假单胞菌,给予敏感抗生素抗感染治疗后,患者体温恢复正常,但皮肤溃疡面积继续扩大,遂转至我院。

入院查体:四肢及腰背部皮肤可见6处大小不等的溃疡,边界不规则,最大者位于右大腿后侧,大小约 $15 \text{ cm} \times 8 \text{ cm}$,溃疡基底面呈淡红色,表面潮湿,覆盖有黄绿色脓性分泌物,边缘水肿,溃疡边缘下方组织呈潜行性破坏,创面触痛明显(图1A、B)。余查体未见明显异常。既往体健。血常规:WBC $4.16 \times 10^9/L$,中性粒细胞占0.434,淋巴细胞占0.417,HGB 103 g/L,PLT $218 \times 10^9/L$ 。骨髓细胞形态学检查示:增生明显,成熟淋巴细胞占0.070。脑脊液检查:蛋白974 mg/L,葡萄糖3.8 mmol/L,脑脊液压力140 mmH₂O,白细胞 $2 \times 10^6/L$,涂片未找到白血病细胞。皮肤活检示:(右腹部)皮肤组织呈慢性炎,复鳞上皮呈假上皮瘤样增生(图2)。

综合各项检查,该患者诊断为:①Ph阴性B-ALL(L₁)第1次完全缓解、中枢神经系统白血病;②PG。给予患者VIDCLP方案(长春地辛4 mg,第1天;去甲氧柔红霉素20 mg 第1天,10 mg 第2~3天;环磷酰胺0.6 g,第1、3天;培门冬酶3 750 U,第4天;泼尼松60 mg,第1~14天)巩固化疗,同时应用沙利度胺75 mg,每晚睡前顿服,治疗PG。后患者每月巩固化疗1个疗程,骨髓细胞形态学检查持续完全缓解,每疗程化疗期间行腰椎穿刺+鞘内注射治疗1次,脑脊液涂片均未见白血病细胞。患者持续每晚睡前顿服沙利度胺75 mg,并定期至护理门诊进行皮肤创面换药护理。4个疗程巩固化疗后(VIDCLP方案1个疗程,VTCLP方案1个疗程,VCLP方案2个疗程),皮肤溃疡明显好转(图1C、D)。9个疗程巩固化疗结束后,患者皮肤溃疡完全愈合。

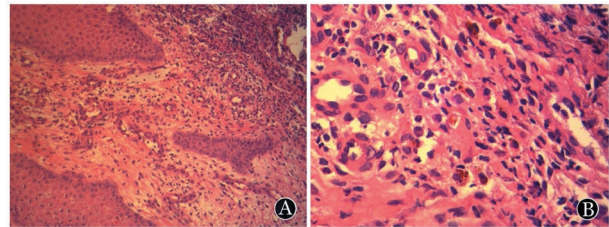
讨论及文献复习

PG由Brunsting等^[2]于1930年首先报道和命名,当时认为其病因为链球菌感染,导致皮肤继发坏疽,故将其命名为“坏疽性脓皮病”。本病的年发病率约为(3~10)/100万,发病年龄多为20~50岁,女性较男性略多见^[3]。特发性PG只占40%~50%,大部分PG患者合并系统性疾病,最常见的为IBD,其次为关节炎、血液系统疾病等^[1,3]。DeFilippis等^[4]统计了823例PG,其中65.2%合并IBD,16.1%合并多发性关节炎,合并血液系统疾病的发生率为12.5%。2011年,Binus等^[5]对103例PG患者进行回顾研究发现,21例(20%)合并血液系统异常。在一项214例PG患者的统计分析中,血液系统疾病71例(33%),其中以单克隆丙种球蛋白病最多,为36



A、B分别为治疗前左上肢及右下肢溃疡,大小不等,边界不规则,溃疡基底面呈淡红色,表面潮湿,边缘水肿,边缘皮肤呈紫红色,溃疡边缘下方组织呈潜行性破坏。右下肢溃疡深在,可见白色肌腱。C、D分别为治疗3个月时左上肢及右下肢溃疡

图1 急性淋巴细胞白血病合并坏疽性脓皮病患者溃疡治疗前后表现



A:复鳞上皮乳头状增生,上皮角下延,真皮层内小血管扩张,急慢性炎症细胞浸润($\times 100$);B:真皮浅层间质水肿明显,小血管增生扩张,组织细胞吞噬外渗的红细胞形成含铁血黄素细胞(陈旧出血),可见大量中性粒细胞、淋巴细胞浸润($\times 400$)

图2 急性淋巴细胞白血病合并坏疽性脓皮病患者上腹部皮肤活检组织病理表现

例(以IgA型最常见),其他依次为骨髓增生异常综合征(MDS)10例,急性髓系白血病(AML)5例,慢性淋巴细胞白血病5例,另有慢性髓性白血病、淋巴瘤和真性红细胞增多症各3例,骨髓瘤、骨髓纤维化/髓样化生和其他血液系统疾病各2例^[6]。近期在移植后淋巴增殖性疾病中亦有伴发PG的报道^[7]。血液系统疾病伴自身免疫性疾病虽然少见,但这种合并往往与疾病进展、不良预后和较短的生存期相关^[8]。急性白血病合并PG以AML最常见,PG皮损的出现预示着AML预后较差,1年病死率可高达75%。同样,在MDS和骨髓增殖性疾病中,合并PG也可能提示恶性转化^[9]。ALL合并PG的报道罕见。尽管多数情况下,PG在相关疾病发现后确诊,但它可能是先于原发病出现,或为潜在原发病的首发表现,二者的病程有时并不平行。临床上根据PG的皮损特点分为溃疡型、脓疱型、大疱型和增殖型4种主要亚型,以及造口周围型等其他变异型,以溃疡型最为典型和常见,通常每例患者以一种亚型为主,但有时不同亚型可同时出现^[1,3,6,10]。该病例为ALL合并溃疡型PG。

PG的病因与发病机制尚不明确,但大量证据表明免疫机制在PG的发生中起主导作用。近几十年,关于其发病机

制的假说包括:中性粒细胞功能异常、自身免疫性疾病、遗传因素、细胞因子等^[6]。尽管尚未有证据支持某种假说可作为PG独立的发病机制,但目前比较明确的是细胞因子过表达与PG的发生密切相关^[3,10-11],如IL-8、IL-16、IL-1 β 、IL-6、IFN- γ 、G-CSF、TNF、基质金属蛋白酶-9等^[11]。TNF能诱导IL-8的产生,皮肤上的角化细胞和T细胞是分泌TNF的两个主要来源,有研究发现T细胞克隆性增生参与了PG发病^[12]。克隆性增生的T细胞分泌TNF,随即驱动了IL-8的高表达,IL-8在中性粒细胞趋化中起重要作用,皮肤接种重组IL-8处可出现类似PG的溃疡^[13]。因此抗TNF的靶向药物英夫利昔单抗、依那西普和阿达木单抗能够成功用于治疗PG^[12]。PG的诱发和维持因素不完全明确,但有可能是多因素共同的结果。有报道统计20%~30%的PG诱因为皮肤的超敏反应,任何的皮肤创伤、手术、针刺或昆虫叮咬均可诱发^[10]。部分药物也可以诱导PG的发生,如丙硫氧嘧啶、吉非替尼、阿扎胞苷、G-CSF等^[10,14-15]。有研究证实JAK-STAT信号通路的活化与PG的发生相关^[16],该信号通路可被G-CSF激活,从而介导中性粒细胞在炎症或损伤部位黏附增殖^[4],因此化疗后骨髓抑制期应用G-CSF可引起PG形成^[15]。本例患者在诱导治疗结束后,骨髓抑制期应用G-CSF促进造血恢复的过程中出现PG,亦不排除有该机制参与。

PG的实验室检查和组织病理均缺乏特异性,组织活检有加重超敏反应的风险,但仍需用于排除其他原因引起的皮肤溃疡(如感染、血管炎、肿瘤等)^[6,17-18],故PG的诊断主要为临床诊断。目前普遍采用Su等^[17]于2004年提出的诊断标准,包括主要标准:①具有疼痛的、紫色、不规则的、潜在边缘的坏死性皮肤溃疡(典型者开始可表现为丘疹、脓疱或大疱)快速进展(每日扩大1~2 cm,或1个月内溃疡面积增加超过50%);②排除其他原因引起的皮肤溃疡。次要标准:①有超敏反应病史或临床发现筛状瘢痕;②PG相关的系统性疾病;③组织病理学检查真皮内无菌性中性粒细胞增多±混合细胞炎性反应±血管周围淋巴细胞浸润;④治疗反应(系统性应用类固醇激素治疗起效迅速,通常泼尼松每日1~2 mg/kg,1个月内皮损减小超过50%)。诊断PG必须符合两条主要标准和至少2项次要标准。本例患者皮损开始为丘疹、脓疱,进而坏死形成边界不规则的潜行性溃疡,伴显著疼痛。虽然皮损分泌物细菌培养示铜绿假单胞菌,但经敏感抗生素抗感染治疗无效,皮损仍进行性扩大,故考虑感染为皮肤屏障受损后继发,而非导致溃疡形成的原因。同时患者存在血液系统恶性病,且皮肤活检见真皮层大量中性粒细胞、淋巴细胞浸润,并对激素治疗有效,完全符合PG诊断。

目前PG的治疗尚无统一的金标准。因其发病率低,所以经验性治疗为主。治疗目的是降低炎症反应,促进创面愈合,减少疼痛,控制潜在疾病。治疗方法包括局部治疗和系统治疗。局部治疗主要用于皮损较轻的PG和作为系统治疗的辅助,包括创面的换药和护理、局部外用糖皮质激素、他克莫司、色甘酸钠、烟碱、5-氨基水杨酸等和皮损内注射糖皮质激素和环孢素A等^[3,19]。优化伤口护理往往是PG治疗的第

一步,所以该病例在PG治疗的整个过程中都规律进行创面护理治疗。

对于合并系统性疾病或皮损广泛、进展迅速的PG,需采取全身系统治疗。糖皮质激素和环孢素A被认为是系统治疗的一线选择。糖皮质激素的初始推荐剂量为泼尼松100~200 mg/d,随着PG炎性活动的控制而逐渐减量,对严重患者可采取激素冲击治疗,如甲泼尼龙1 g/d或地塞米松2~5 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹,连用3~5 d,序贯口服泼尼松40~60 mg/d^[3,6,20]。环孢素A作为PG治疗的一线药物,可以单独应用,也可以和糖皮质激素联合使用,一般剂量为口服5~10 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹^[21]。环磷酰胺、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、霉酚酸酯、苯丁酸氮芥等其他的免疫抑制剂也可用于PG的治疗^[6,19-20]。另外,生物制剂的使用在PG治疗中也取得了较好的疗效,抗TNF的单克隆抗体开始应用于PG患者^[12],英夫利昔单抗是目前在PG治疗中唯一经过随机双盲对照试验,证实有效的生物制剂^[21]。免疫调节剂沙利度胺在PG治疗中的效果也早有证实,可以单用或联用糖皮质激素,有效剂量为100~400 mg/d,治疗时长为5 d至6个月不等,个别报道甚至更长,但长期应用需注意周围神经炎、致畸等不良反应^[22-23]。

该病例为Ph⁻ALL患者,对于Ph⁻成人ALL的治疗目前主要以多药联合化疗和造血干细胞移植为主,包括诱导治疗、巩固强化治疗和维持治疗三个阶段及中枢神经系统白血病的预防。在各个治疗阶段,治疗药物种类都是相对固定的。其中,标准诱导治疗方案以长春新碱、糖皮质激素和蒽环类药物为基础,联合左旋天冬酰胺酶、环磷酰胺;在缓解后的巩固、强化治疗阶段,除诱导治疗的药物外,还包括阿糖胞苷、大剂量甲氨蝶呤等,以及选择造血干细胞移植;维持治疗阶段的药物主要是长春新碱、糖皮质激素、6-巯基嘌呤和甲氨蝶呤。

本例患者采用了多药联合化疗,鉴于患者合并PG,皮肤屏障受损易继发感染,故适当减低了骨髓抑制化疗药物的剂量,但每一疗程均有糖皮质激素及环磷酰胺的应用,兼顾了对PG的治疗。同时每日应用沙利度胺75 mg,以达到化疗间期也持续治疗PG的目的,沙利度胺无骨髓抑制作用,不影响规律化疗进度,且该病例应用沙利度胺时长约9个月,未出现周围神经炎等不良反应。通过以上综合性治疗,患者原发病完全缓解,PG也取得较好疗效,溃疡逐渐愈合。

综上所述,ALL合并PG十分罕见,极易被误诊为感染性疾病,若按照感染性疾病的治疗原则进行治疗,不仅对PG无效,同时也延误ALL的治疗,所以及时诊断并早期干预至关重要。结合该病例,加强对PG皮损及病理特点的认识。糖皮质激素和环磷酰胺作为这两种疾病共同的治疗药物,为其治疗带来了契机。多药联合化疗联合沙利度胺似乎是目前对共患此两类疾病患者疗效较好的方案,但仍需进一步临床资料的证实。

参考文献

[1] Crowson AN, Mihm MC, Magro C. Pyoderma gangrenosum: a

- review[J]. *J Cutan Pathol*, 2003, 30(2):97-107.
- [2] Brunsting AL, Goeckerman WH, O'Leary PA. Pyoderma gangrenosum: clinical and experimental observations in five cases occurring in adults [J]. *Arch Dermatol Syphilol*, 1930, 22:655-680.
- [3] Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, et al. Pyoderma gangrenosum: an updated review [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009, 23 (9):1008- 1017. DOI: 10.1111/j.1468- 3083. 2009.03199.x.
- [4] DeFilippis EM, Feldman SR, Huang WW. The genetics of pyoderma gangrenosum and implications for treatment: a systematic review [J]. *Br J Dermatol*, 2015, 172 (6):1487- 1497. DOI: 10.1111/bjd.13493.
- [5] Binus AM, Qureshi AA, Li VW, et al. Pyoderma gangrenosum: a retrospective review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients [J]. *Br J Dermatol*, 2011, 165 (6): 1244-1250. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10565.x.
- [6] Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2012, 13 (3):191- 211. DOI: 10.2165/11595240- 000000000-00000.
- [7] Shah U, Kritharis A, Evens AM. Paraneoplastic pyoderma gangrenosum with posttransplant lymphoproliferative disorder [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(5):893-894. DOI: 10.1007/s00277- 014-2277-8.
- [8] Schlick K, Regauer S, Beham-Schmid C, et al. Pyoderma gangrenosum heralding acute leukemia for months: diagnostic hint written on the skin [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (17):e506- 508. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.3855.
- [9] Duguid CM, O'Loughlin S, Ottdge B, et al. Paraneoplastic pyoderma gangrenosum [J]. *Australas J Dermatol*, 1993, 34 (1): 17-22
- [10] Cozzani E, Gasparini G, Parodi A. Pyoderma gangrenosum: a systematic review [J]. *G Ital Dermatol Venereol*, 2014, 149(5): 587-600.
- [11] Patel F, Fitzmaurice S, Duong C, et al. Effective strategies for the management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review [J]. *Acta Derm Venereol*, 2015, 95 (5):525- 531. DOI: 10.2340/00015555-2008.
- [12] Brooklyn TN, Williams AM, Dunnill MG, et al. T-cell receptor repertoire in pyoderma gangrenosum: evidence for clonal expansions and trafficking [J]. *Br J Dermatol*, 2007, 157(5):960-966. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.08211.x.
- [13] Oka M, Berking C, Nesbit M, et al. Interleukin-8 overexpression is present in pyoderma gangrenosum ulcers and leads to ulcer formation in human skin xenografts [J]. *Lab Invest*, 2000, 80 (4):595-604.
- [14] Tseng E, Alhusayen R, Sade S, et al. Pyoderma gangrenosum secondary to azacitidine in myelodysplastic syndrome [J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(4):461. DOI: 10.1111/bjh.13341.
- [15] Braswell SF, Kostopoulos TC, Ortega-Loayza AG. Pathophysiology of pyoderma gangrenosum (PG): an updated review [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 73 (4):691- 698. DOI: 10.1016/j. jaad.2015.06.021.
- [16] Palanivel JA, Macbeth AE, Levell NJ. Pyoderma gangrenosum in association with Janus kinase 2 (JAK2V617F) mutation [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2013, 38 (1):44- 46. DOI: 10.1111/j.1365- 2230.2012.04375.x.
- [17] Su WP, Davis MD, Weenig RH, et al. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria [J]. *Int J Dermatol*, 2004, 43 (11):790- 800. DOI: 10.1111/ j.1365-4632.2004.02128.x.
- [18] Bakelants E, van der Hilst J, Corluy L, et al. The diagnostic tangle of pyoderma gangrenosum: a case report and review of the literature [J]. *Neth J Med*, 2014, 72(10):541-544.
- [19] Gameiro A, Pereira N, Cardoso JC, et al. Pyoderma gangrenosum: challenges and solutions [J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2015, 8:285-293. DOI: 10.2147/CCID.S61202.
- [20] Gettler S, Rothe M, Grin C, et al. Optimal treatment of pyoderma gangrenosum [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2003, 4(9):597-608.
- [21] Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial [J]. *Gut*, 2006, 5(4):505-509.
- [22] Federman GL, Federman DG. Recalcitrant pyoderma gangrenosum treated with thalidomide [J]. *Mayo Clin Proc*, 2000, 75(8): 842-844. DOI: 10.4065/75.8.842.
- [23] Chen M, Doherty SD, Hsu S. Innovative uses of thalidomide [J]. *Dermatol Clin*, 2010, 28(3):577-586. DOI: 10.1016/j.det.2010. 03.003.

(收稿日期:2016-09-27)

(本文编辑:王叶青)