

儿童急性髓系白血病髓外复发子宫髓系肉瘤 1 例

滕菊仙, 方拥军*

(南京医科大学附属南京儿童医院血液肿瘤科, 江苏 南京 210008)

[关键词] 髓系肉瘤; 子宫; 儿童; 急性髓系白血病

[中图分类号] R733.71

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2016)04-510-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20160430

髓系肉瘤(myeloid sarcoma, MS)是由原始粒细胞或不成熟的髓细胞,在髓外增生和浸润所形成的肿瘤性包块,其可单独出现,也可与恶性血液疾病伴随,如急性髓系白血病(AML)、慢性髓细胞性白血病(CML)急变期、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓增殖性疾病等,其中以 AML 最常见,体现为 AML 的髓外表现。累及子宫的 MS 在儿童极为罕见,本院收治 1 例,现报道如下。

1 病例资料

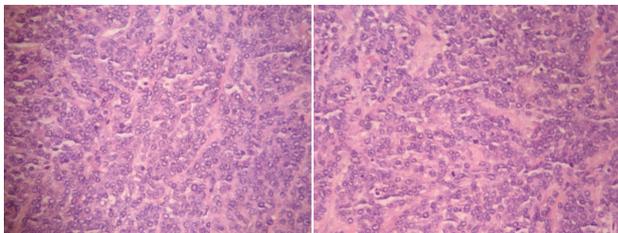
患儿,女,2岁4个月,2013年4月12日因“发热 3 d”入院。查体:神志清,精神反应尚可,呼吸平稳,面色苍黄,皮肤黏膜未见皮疹及出血点,双侧颈部可触及绿豆大小淋巴结,质硬,无粘连、压痛,咽部充血,口唇无发绀。颈软,双肺呼吸音粗,未闻及干湿啰音。心音有力,律齐,未闻及病理杂音。腹软,未见胃肠型,肝脾触诊不配合。四肢活动自如,双下肢无水肿。后查血象:白细胞(WBC)98.74×10⁹个/L,血红蛋白(Hb)71 g/L,血小板(PLT)79×10⁹个/L,C-反应蛋白(CRP)<8 mg/L,涂片见幼稚细胞;查腹部 B 超肝脏轻度肿大,胆囊壁水肿增厚;骨髓细胞形态学示:骨髓增生极度活跃,单核系统异常增生,原幼单占 84.4%,诊断为急性非淋巴细胞白血病(ANLL),予 HV 方案(长春地辛 3 mg/m²,第 1 天,高三尖杉酯碱 3 μg/m²,第 1~3 天)治疗。后查免疫分型:HLA-DR 98%,CD117 88%,CD33 99%,CD64 86%,CD15 32%,CD11c 95%,CD4 92%,CD56 48%,CD38 94%,cMPO 24%;查染色体核型示:46,XX,t(10;11)(p11.2;q23),提示染色体异常;融合基因显示:MLL/AF10 阳性;根据急性白

血病 MICM 诊断分型诊断为急性髓系白血病 M5。后予 DAE 方案诱导缓解化疗,查骨髓细胞形态学提示完全缓解(CR),第一疗程缓解,考虑入组高危组,预后不良,经讨论后予 IA 方案(去甲氧柔红霉素:10 mg/m²,第 1~3 天;阿糖胞苷:100 mg/m²,q12 h,共 14 次)强化治疗,并按期予腰穿结合甲氨蝶呤、地塞米松、阿糖胞苷三联鞘内注射预防神经系统白血病,查脑脊液细胞形态学示未见幼稚细胞。后患儿按序予化疗中。初诊半年后 MLL/AF10 融合基因定性检测复查转阴。初诊 10 个月后患儿小便时可见会阴区少量鲜红色出血及点状破溃。尿常规示隐血++,泌尿系统彩色超声示:膀胱上方低暗区回声包块,左肾盂轻度分离。后患儿晚间出现阵发性腹痛,查体不配合,查腹部 B 超示右下腹膀胱前方不均质低回声包块,腹盆腔积液。血常规示:白细胞及中性粒细胞明显上升。腹部 CT 示:膀胱上方见一巨大肿块,大小约 68 mm×45 mm×60 mm,密度尚均匀,CT 值约为 52 Hu,部分可疑延伸到膀胱左后方。经讨论考虑患儿盆腔肿块为实体瘤可能。后转本院泌尿外科手术治疗,行“经尿道膀胱镜下输尿管逆行插管加子宫肿瘤切除术”。术中见肿瘤来源于子宫,整个子宫质地硬,肉瘤样结构,肠管受压,卵巢、输卵管及乙状结肠、直肠与肿瘤界限不清,肿瘤无完整包膜,切除子宫及肿瘤,保留卵巢、输卵管,肿瘤未见明显破溃,手术顺利。术后肿瘤病理检查示肉眼所见:灰白色不规则包块 7.0 cm×7.0 cm×4.5 cm,部分有包膜,部分表面粗糙,质软,切面灰白色鱼肉状。镜下所见组织有弥漫增生的小圆形肿瘤细胞构成,细胞大小较一致,核大深染,部分有小核仁(图 1)。间质见少量残存的平滑肌组织。免疫组化:肿瘤细胞 CD3(-),CD43(+),CD20(-),Pax-5(弱+),CD45(+),CD68(+),CD30(-),TDT(-),CD117(+),CD34(-),

[基金项目] 南京市科技发展基金(201503043)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:fyj322@189.cn

actin(平滑肌)(-),ki67(50%+)。病理诊断:盆腔淋巴造血系统恶性肿瘤,结合临床考虑为髓系肉瘤。经科室讨论,考虑采用米托蒽醌+阿糖胞苷化疗方案进行治疗,术后 20 d 查腹部 CT 示盆腔髓系肉瘤术后,膀胱上方仍可见不规则软组织包块影,左肾显影欠佳,考虑病灶仍有复发,且伴肾脏浸润,提示预后不良。继续按序予阿糖胞苷+足叶乙甙方案化疗。术后 5 个月患儿左上肢、肩部及下肢出现数枚皮肤硬结,考虑肿瘤细胞皮肤侵袭。术后 6 个月患儿全身可见散在黄褐色皮下结节,复发骨髓细胞形态学提示 AML-M5 复发,可见肿瘤进展迅速,出现全身侵犯。随后家长要求往外院行造血干细胞移植治疗,但未能及时,随访患儿已死亡。



小圆形肿瘤细胞弥漫增生,细胞大小较一致,核大深染,部分有小核仁。间质见少量残存的平滑肌组织。

图 1 术后肿瘤组织病理学检查结果

2 讨论

MS 亦称粒细胞肉瘤 (granulocytic sarcoma, GS), 可仅表现为孤立性 MS, 此种情形较为罕见, 亦可作为 AML 髓外表现, 在儿童较成人多见^[1]。本文中病例即属于诊断 AML-M5 后间隔 10 个月出现髓外子宫复发 MS。MS 可累及全身各部位, 常表现为受累器官的功能损害或肿瘤压迫症状, 故临床表现多种多样, 具非特异性。常见的发病部位有皮肤、软组织、淋巴结、骨组织、消化道等^[2]。

累及生殖系统的白血病较少见, 在广岛与长崎于 1949 年至 1969 年死于白血病的 474 例患者尸检报告中, 仅有 1 例(0.21%)发现子宫 MS^[3]。成人子宫 MS 有部分临床病例报道, 多数临床表现为阴道流血, 少数为腹部不适及痛经等症状^[4-8]。而累及儿童生殖系统的 MS 较罕见。Oliva 等^[7]的一项 11 例女性生殖道 MS 分析中有 1 例 13 岁患儿, MS 发生于双侧卵巢, 此前不伴有 AML 及其他血液病史, 属孤立性 MS。本例中患儿 MS 发生于子宫, 属 AML 诊断治疗病情完全缓解后复发 MS。患儿年仅 3 岁 2 个月, 生殖系统功能发育未完成, 临床症状仅表现为下腹痛及腹部肿块, 并无生殖系统功能异常表现。早期仅

表现为肿瘤压迫膀胱的症状, 表现为血尿。发生于儿童的子宫 MS 极为罕见, 本例患儿临床表现不典型, 表现为 AML-M5 治疗获得完全缓解后出现下腹痛, CT 显示盆腔肿块, 手术病理活检前临床诊断困难, 易误诊为 AML 后二次肿瘤, 主要为其他实体瘤, 如淋巴瘤、横纹肌肉瘤、卵黄囊肉瘤等, 再其次考虑 AML 髓外复发。随着疾病进展, 肿瘤后期出现全身皮肤浸润, 符合 MS 易侵犯皮肤的临床特点。

MS 在临床表现上缺乏特异性, 诊断困难。病理形态学是诊断 MS 的重要手段, 近年来利用免疫组化染色和流式细胞仪分析诊断 MS, 大大提高了诊断准确性, 误诊率降至 25%~47%^[9]。CD43 与溶菌酶, CD68 结合髓过氧化物酶 (MPO) 以及 CD117、CD33、HLA-DR 等一组单克隆抗体多用于 MS 诊断。其中溶菌酶与 CD43 的表达均接近 100%, 被视为髓系细胞最敏感的标志物。CD117 结合 MPO 检测被推荐用于鉴别 MS 与非霍奇金淋巴瘤^[10]。分子及细胞遗传学在白血病诊断及预后方面有重要意义, 有文献报道检测 MS 患者的骨髓或外周血, 约 55% 也存在分子及细胞遗传学改变^[10]。染色体畸变中常见的是 t(8;21), 16 号染色体异常也较多见, inv(16) 约见于 13% 儿童 MS^[1]。MLL 基因重排常见于婴儿 MS。Park 等^[11]利用荧光原位免疫杂交技术 (FISH) 及 MLL 双色探针检测 200 个 AML 肿瘤细胞核 MLL 重排情况, 40 例 AML 患者中有 9 例(22.5%) MLL 基因重排阳性, 其中 5 例来自 AML-M5, 此 9 例中有 3 例发生 MS, 年龄均小于 12 个月, 其中 2 例来自 AML-M5。此 3 例 MS 200 个细胞核中分别有 41.5%、54.5%、54.5% 检测到 MLL 重排改变。本病例患儿早期 AML-M5 诊断时, 存在 MLL/AF10, 经治疗后 MLL/AF10 转阴, 后续化疗中患儿出现子宫髓系肉瘤复发。MLL/AF10 多见于 AML-M5^[12], 而 AML-M5 多被认为与髓外白血病相关, 目前尚无 MLL 基因重排与 MS 更多文献报道, 更多研究需进行以阐明 MLL 基因重排与髓外白血病即 MS 之间的关联。临床上应将细胞形态学及表面抗原检测相结合, 同时完善基因遗传学检查, 基于临床表现及相关病史, 综合分析得出 MS 的准确诊断。

全身联合化疗对于 MS 的治疗至关重要, AML 治疗方案被推荐用于 MS 全身化疗。研究显示采用含阿糖胞苷的化疗方案治疗孤立性 MS 有良好的无事件生存率 (EFS), 并且全身化疗将 MS 向急性白血病的进展率从 71% 降至 42%^[13]。FLT3 抑制剂、脂肪酸转移酶抑制剂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂等是现

今治疗 AML 研究较多的靶向治疗药物, 这些药物也可用于调整 MS 的治疗^[1]。同种异体造血干细胞移植(HSCT)时机应选择在全身化疗获得 CR 后, 以期获得良好预后^[14]。对于中枢神经系统白血病的预防在 MS 仍有重要地位, 建议以鞘内注射化疗药物为主。

MS 的预后因其发病的临床状况而不同, 一般认为, 孤立性 MS 与 AML 伴随 MS 或 AML 复发 MS 的预后存在不同, 似乎在 AML 病程中出现 MS 表示预后不良。但有研究发现全身化疗后孤立性 MS 患儿 EFS 优于 AML 不伴随 MS 患儿或 AML 后续发生 MS 患儿, 其他多因素分析中亦可发现, MS 发生于 AML 病程的诊断时间不是独立性预后影响因素。MS 是相对较罕见的恶性疾病, 诊断与治疗均未完善, 尤其是孤立性 MS 给临床工作者造成一定困难, 其发病机制及诊治等有待更多资料进行研究。

[参考文献]

[1] Avni B, Koren-Michowitz M. Myeloid sarcoma: current approach and therapeutic options[J]. Ther Adv Hematol, 2011, 2(5): 309-316

[2] Klcó JM, Welch JS, Nguyen TT, et al. State of the art in myeloid sarcoma[J]. Int J Lab Hematol, 2011, 33(6): 555-565

[3] Albrecht O, Serve H, Tchinda J, et al. Acute myeloid leukemia presenting with a uterus tumor[J]. Ann Hematol, 2006, 85(1): 58-59

[4] Cunningham I. The clinical behavior of 124 leukemic ovarian tumors: clues for improving the poor prognosis[J]. Leuk Lymphoma, 2013, 54(7): 1430-1436

[5] Garcia MG, Deavers MT, Knoblock RJ, et al. Myeloid sarcoma involving the gynecologic tract: a report of 11 cases

and review of the literature[J]. Am J Clin Pathol, 2006, 125(5): 783-790

[6] Gregor M, Tomsová M, Siroký O. Granulocytic sarcoma of the uterus[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2008, 103(1): 73-74

[7] Oliva E, Ferry JA, Young RH, et al. Granulocytic sarcoma of the female genital tract: a clinicopathologic study of 11 cases[J]. Am J Surg Pathol, 1997, 21(10): 1156-1165

[8] Ucar M, Guryildirim M. Granulocytic sarcoma of the uterus: a rare presentation of extramedullary relapse of AML and importance of MRI[J]. Case Rep Radiol, 2014, 2014: 501342

[9] 刘英. 髓系肉瘤的诊断和鉴别诊断[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2014, 19(4): 173-174

[10] Seifert RP, Bulkeley W, Zhang L, et al. A practical approach to diagnose soft tissue myeloid sarcoma preceding or coinciding with acute myeloid leukemia[J]. Ann Diagn Pathol, 2014, 18(4): 253-260

[11] Park KU, Lee DS, Lee HS, et al. Granulocytic sarcoma in MLL-positive infant acute myelogenous leukemia: fluorescence in situ hybridization study of childhood acute myelogenous leukemia for detecting MLL rearrangement[J]. Am J Pathol, 2001, 159(6): 2011-2016

[12] 何易, 李旭东, 王东宁, 等. 伴 MLL-AF10 急性白血病的临床特征[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(46): 3711-3713

[13] Yilmaz AF, Saydam G, Sahin F, et al. Granulocytic sarcoma: a systematic review[J]. Am J Blood Res, 2013, 3(4): 265-270

[14] Shimizu H, Saitoh T, Tanaka M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult AML patients with granulocytic sarcoma[J]. Leukemia, 2012, 26(12): 2469-2473

[收稿日期] 2015-08-05

(上接第 504 页)

[5] 王冬冬, 王长涛, 李智成. ERCP 在腹腔镜胆囊切除术后胆管并发症诊治中的应用[J]. 山东医药, 2011, 51(2): 63-64

[6] Majumder S, Habibi H, Garcia CM. Subvesical bile duct injury: an often missed cause of postcholecystectomy bile leak[J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2013, 23(4): e168-e169

[7] Lo Nigro C, Geraci G, Sciuto A, et al. Bile leaks after videolaparoscopic cholecystectomy: duct of Luschka. Endoscopic treatment in a single centre and brief literature

review on current management[J]. Ann Ital Chir, 2012, 83(4): 303-312

[8] Chowbey P, Soni V, Sharma A, et al. Residual gallstone disease-Laparoscopic management[J]. Indian J Surg, 2010, 72(3): 220-225

[9] 张申文. 腹腔镜胆囊切除术后急性胰腺炎诊治探讨[J]. 中外医疗, 2012, 31(22): 16-17

[10] 纪孝峰, 邓柏涛. 复杂腹腔镜胆囊切除术的诊疗分析[J]. 中国当代医药, 2014, 21(27): 171-173

[收稿日期] 2015-07-09