

·病例报告 Case report·

静脉血栓栓塞症为初始表现的急性早幼粒细胞白血病 1 例

谭 瑞, 赵开飞, 石荣书, 利 峰

【关键词】 急性早幼粒细胞白血病; 下肢深静脉血栓; 肺动脉栓塞

中图分类号: R733 文献标志码: D 文章编号: 1008-794X(2019)-01-0102-02

Acute promyelocytic leukemia with venous thromboembolism as its initial manifestation: report of one

case TAN Rui, ZHAO Kaifei, SHI Rongshu, LI Feng. Department of Intervention, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou Province 563000, China

Corresponding author: SHI Rongshu, E-mail: shirongshujieru@163.com (J Intervent Radiol, 2019, 28; 102-103)

【Key words】 acute promyelocytic leukemia; deep venous thrombosis of lower limb; pulmonary embolism

恶性肿瘤诊断后并发下肢深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)被广泛报道,但以静脉血栓栓塞症为初始表现的隐匿性肿瘤报道很少。现对我科 1 例以反复发生 DVT 和肺动脉栓塞(pulmonary embolism, PE)为初始表现的急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)患者的临床资料总结、分析,为临床工作提供借鉴。

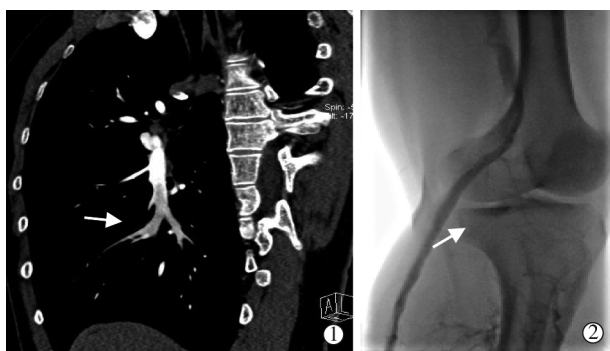
临床资料

患者男, 38 岁, 保安。无明显血栓诱因, 家族中无肿瘤病史。因“左下肢肿胀、疼痛 1 个月, 加重伴胸闷、气促 1 d”于 2013 年 11 月 18 日入院。查体: 急性面容, 左下肢肿胀、压痛, 霍曼(Homans)征阳性, 双肺呼吸音增粗。下肢静脉彩超诊断: 左侧腓静脉、左胫后静脉血栓形成。CTA 诊断: 右肺动脉分支血管栓塞。D-D 聚体(D-D)1.8 $\mu\text{g/mL}$ 。肿瘤相关抗原、肝肾功能、血常规均未见异常。诊断: 左下肢 DVT、PE。DSA 显示左小腿深静脉内见多发不规则充盈缺损(图 1)。予华法林抗凝 1 周后患者左下肢肿痛减轻, 无其他阳性体征。出院并服用华法林(2.5 mg, 每日 1 次), 定期随诊, 复查血常规未见异常。凝血酶原时间 12.9 s, 国际正常化比值(INR)1.97, 继续予抗凝治疗。2013 年 12 月 22 日因“双下肢肿胀伴左侧胸痛 3 d”第 2 次入院, 查体: 双侧胸廓压痛, 左下肺呼吸音较对侧稍减弱。双侧小腿压痛, Homans 征阳性。D-D 10.4 $\mu\text{g/mL}$, PT 15.8 s, INR 1.3 s。CTA 诊断: 双肺动脉主干及分支多发栓塞。DSA 提示双下肢静脉多发血栓, 为防止 PE 加重, 于下腔静脉肾静脉开口下方 2 cm 处放置下腔静脉滤器(深圳先建

公司)1 枚, 并用猪尾巴导管(日本泰尔茂公司)插管至 PE 部位碎栓后缓慢灌注尿激酶 30 万 U。术后予尿激酶溶栓、低分子肝素和华法林抗凝、血栓通改善微循环治疗。2 周后复查 DSA 提示下肢深静脉血栓减少并取出下腔静脉滤器。滤器内附着物病理诊断: 增生的纤维组织伴慢性炎性改变。出院后患者继续口服华法林。2014 年 1 月 27 日我院门诊复查 WBC $1.48 \times 10^9/\text{L}$; 血红蛋白 134.0 g/L; 血小板 $98 \times 10^9/\text{L}$ 。PT 23.8 s, INR 2.15 s。针对白细胞、血小板降低原因, 经血液内科医师会诊后, 考虑药物引起, 予强力升白片提升白细胞治疗。2014 年 2 月 19 日患者因“双下肢肿痛伴胸痛 5 d”第 3 次入院, 入院血常规: WBC $3.4 \times 10^9/\text{L}$, HB92 g/L, PLT $18 \times 10^9/\text{L}$, 未见原始和/或幼稚细胞。INR 2.88, PT 31.9 s, APTT 33.7 s, 纤维蛋白原 0.44 g/L。诊断: 1、PE; 2、双下肢 DVT; 3、全血细胞减少原因待查: 药物性? 入院后予输血小板、冷沉淀等对症治疗。复查血常规示: WBC $16.85 \times 10^9/\text{L}$, HB 68.0 g/L, PLT $35 \times 10^9/\text{L}$, 幼稚细胞 90%, 未成熟网织红细胞指数 36.50。PT 22.0 s, INR 1.40, D-D 7.84 $\mu\text{g/mL}$, 患者白细胞明显升高、血小板明显降低, 出现原始和/或幼稚细胞, 请血液内科医师会诊后考虑血液系统肿瘤。2014 年 2 月 24 日下午 13 点行骨髓穿刺, 2 小时后患者突发意识障碍, 双侧瞳孔不等大。急诊头颅 CT 提示: 左侧枕叶、颞叶大面积脑梗死。骨髓涂片诊断(图 2): 骨髓增生明显活跃(+++), 粒系异常增生, 病态早幼粒细胞占粒系 77%。诊断为 APL。患者家属放弃治疗, 予签字出院, 电话随访患者出院第 2 天呼吸、心跳停止。

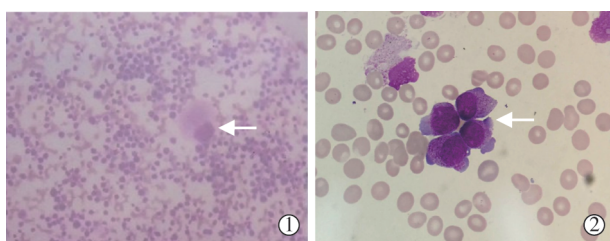
讨论

APL 是属于急性髓细胞性白血病一种亚型的造血系统恶性肿瘤, 其特点主要是在骨髓及外周血液中存在大量的非典型早幼粒细胞。APL 如果没有得到及时治疗, 早期病死率



①胸部 CTA 提示右肺动脉分支血管栓塞(箭头);②下肢静脉造影提示左下肢 DVT(箭头)

图 1 肺动脉栓塞和 DVT



①外周血涂片见病态早幼粒细胞(箭头);②左髂骨骨髓穿刺涂片见病态早幼粒细胞(箭头)

图 2 外周血和骨髓穿刺提示 APL

约高达 22%^[1]。APL 患者凝血功能障碍复杂,常伴有纤维蛋白溶解、弥散性血管内凝血及血小板减少引起的出血,致命性出血是 APL 早期死亡的重要原因^[2]。但部分患者以静脉血栓为主要表现,其发生率为 1.7%~8.9%^[3-4]。研究发现,纤维蛋白原在血液系统肿瘤缓解期有所升高,而在疾病发展期急剧下降,同时伴有 D-D 升高^[5]。

本病例中患者虽经标准血栓介入治疗^[6],包括下腔静脉滤器植入及导管溶栓等,仍反复发生下肢 DVT/PE,多次出现胸痛症状,体查双侧胸廓有压痛,同时影像学检查双侧肺动脉多发栓塞,因 PE 引起的胸痛掩盖了白血病引起的胸痛;在患者多次实验室检查中,未见明显异常表现,随访时出现白细胞、血红蛋白及血小板减少,未见原始和幼稚细胞,误认为是药物引起的血细胞降低,未进一步作骨髓穿刺。

APL 的发生与多种因素有关,包括遗传、环境、放射、药物和某些职业暴露。本病例患者以上因素均未涉及。恶性肿瘤和静脉血栓两者之间关系十分复杂,以多种发病机制共同参与,其中一些因素包括直接凝血途径活化、炎症反应以及纤溶活性抑制^[7]。肿瘤患者 DVT 风险高于普通人群^[8],无明显诱因或反复出现的静脉血栓可能预示肿瘤的发生^[9]。但是同时发生动脉和静脉血栓栓塞非常罕见,查阅国内外文献显示在各种疾病中,发生动静脉血栓疾病多见于骨髓增生性疾病、抗磷脂综合征、恶性肿瘤相关血栓形成和肝素诱导的血小板减少症等^[10]。王秀玲等^[11]报道了 1 例以下肢 DVT 为首发症状的患者,血栓治疗后下肢肿胀减轻,后患者被诊断为

急性非淋巴细胞性白血病。本例患者的肿瘤前血栓表现与王秀玲等^[11]的文献报道符合,另外本例患者在初诊时血常规等实验室检查均处于正常范围,因此给病因诊断带来一定难度。

通过本病例学习可以提高有关 APL 相关凝血功能障碍及其血栓形成风险的知识。在临床工作中,病人出现难以解释的症状、体征及实验室检查或反复出现同一种症状时,需要思考是否诊断其他疾病,进一步作相应检查,并请相关科室会诊,避免误诊、漏诊。

[参考文献]

- [1] Paulson K, Serebrin A, Lambert P, et al. Acute promyelocytic leukaemia is characterized by stable incidence and improved survival that is restricted to patients managed in leukaemia referral centres; a pan-Canadian epidemiological study[J]. Br J Haematol, 2014, 166: 660-666.
- [2] Mitrovic M, Suvajdzic N, Elezovic I, et al. Thrombotic events in acute promyelocytic leukemia[J]. Thromb Res, 2015, 135: 588-593.
- [3] Libourel EJ, Klerk C, van Norden Y, et al. Disseminated intravascular coagulation at diagnosis strongly predicts both arterial and venous thrombosis in acute myeloid leukemia patients[J]. Thromb Res, 2016, 140(Suppl 1): S172.
- [4] Breen KA, Grimwade D, Hunt BJ. The pathogenesis and management of the coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia[J]. Br J Haematol, 2012, 156: 24-36.
- [5] 邹丽芳,朱琦,程毅敏,等. 血液系统恶性肿瘤患者止凝血功能的研究[J]. 血栓与止血学, 2013, 19: 257-260.
- [6] 顾建平,徐克,滕皋军. 下肢深静脉血栓形成介入治疗规范的专家共识[J]. 介入放射学杂志, 2011, 20: 505-510.
- [7] Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: burden, mechanisms, and management[J]. Thromb Haemost, 2017, 117: 219-230.
- [8] Donnellan E, Kevane B, Healey BR, et al. Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical anagement[J]. Curr Oncol, 2014, 21: 134-143.
- [9] Kutiyal AS, Dharmshaktu P, Kataria B, et al. A rare occurrence of simultaneous venous and arterial thromboembolic events-lower limb deep venous thrombosis and pulmonary thromboembolism as initial presentation in acute promyelocytic leukemia[J]. Clin Med Insights Oncol, 2016, 25; 10: 1-4.
- [10] Trotter-Tellier F, Durand M, Kolan C, et al. Recurrent arterial and venous thromboemboli as initial presentation of acute promyelocytic leukemia[J]. J Clin Med Res, 2014, 6: 388-391.
- [11] 王秀玲,马华,高安丽,等. 以下肢深静脉血栓形成为首发症状的急性白血病误诊 1 例[J]. 山东医药, 1999, 39: 68.

(收稿日期:2018-04-01)

(本文编辑:俞瑞纲)