

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2018. 11. 001

· 论 著 ·

以发热为首发症状的儿童原发性髓系肉瘤 1 例报道并文献复习

袁远宏, 张慧, 肖政辉, 罗海燕, 杨龙贵, 段尉, 范江花 (湖南省儿童医院, 湖南长沙 410007)

[摘要] 髓系肉瘤(myeloid sarcoma, MS)是由髓系原始细胞或未成熟髓系细胞在髓外增生和浸润所形成的肿块,常伴随急性髓系白血病(AML)出现,也可出现于骨髓增殖性疾病(MPD)或骨髓增生异常综合征(MDS)患者病程中,罕见于 AML 发生之前。外周血和骨髓均无白血病表现,称为原发性 MS。MS 可出现在不同组织或器官中,可发生在任何年龄,但多见于青年和儿童,男性多于女性。MS 临床表现无特异性,诊断比较困难,误诊率较高。笔者现报告 1 例以发热为首发症状的原发性 MS 患儿,探讨其临床及实验室检查特点,并复习相关文献,以提高临床对 MS 的认识。

[关键词] 髓系肉瘤;白血病;发热;首发症状

[中图分类号] R725. 5

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)11-0001-03

Primary Myeloid Sarcoma in Children with Fever as the First Symptom: A Case Report and Literature Review

Yuan Yuanhong, Zhang Hui, Xiao Zhenghui, Luo Haiyan, Yang Longgui, Duan Wei, Fan Jianghua (Hunan Children's Hospital, Hunan Changsha 410007, China)

[Abstract] Myeloid sarcoma (MS) is a mass formed by extramedullary proliferation and infiltration of myeloid primordial cells or immature myeloid cells, often accompanied by acute myeloid leukemia (AML), which may also occur in the course of patients with myeloproliferative disease (MPD) or myelodysplastic syndrome (MDS), rarely before AML occurs. There is no leukemia in peripheral blood and bone marrow, which is called primary MS. MS can occur in different tissues or organs and at any age, but is more common in the youth and children, men more than women. The clinical manifestations of MS are non-specific, the diagnosis is difficult and the rate of misdiagnosis is relatively high. The authors reported a case of primary MS with fever as the first symptom, to explore its clinical and laboratory characteristics and to review the relevant literature to improve the understanding of the disease.

[Keywords] myeloid sarcoma; leukemia; fever; starting symptoms

1 病例资料

患儿男,5 岁 4 个月,因“发热 8 d”于 2017 年 3 月 3 日入住我院。患儿 8 d 前出现发热(高热为主,体温 39 ℃左右,最高达 40 ℃),高热时有畏寒,无抽搐,起病初偶有咳嗽(单声咳),呕吐 2 次(非喷射性),发热时诉有腹痛,体温恢复后腹痛好转;在当地医院予以阿奇霉素、炎琥宁、静脉丙种球蛋白等治疗后,患儿咳嗽、呕吐表现明显好转,仅表现为反复发热,且以高热为主,高热时伴有畏寒。

入院时查体:患儿神志清楚,精神欠佳,无皮疹,双侧颈部和双侧腹股沟可触及黄豆和米粒大小淋巴结数个,均活动度可,无粘连,咽部充血、扁桃体 I 度肿大,双肺呼吸音粗,双肺可闻及少量粗湿啰音,未闻及喘鸣音,心腹及神经系统检查无明显异常。入院后行骨髓和脑脊液检查均正常,心脏彩超、胸部 CT 未见明显异常,头颅 MRI 平扫+增强:右侧环池旁可见小圆形长 T1、长 T2 异常信号影,大小约 3 mm×4 mm,边缘清晰,信号均匀,水抑制序列呈低信号,考虑右侧脉络膜裂囊肿可能性大。多次复查腹部、泌尿系及颈部彩超提示颈部、腹腔淋巴结稍大,最大约 15 mm×10 mm,复查时有所增大,特

别是颈部淋巴结肿大明显(约 30 mm×10 mm),余未见明显异常。多次复查炎症指标:血常规提示白细胞升高,以中性粒细胞升高为主,C 反应蛋白及降钙素原升高明显;血清铁蛋白>1 μg/mL。血生化检查无明显异常。病原学检查:肺炎支原体抗体滴度 1:160,肺炎支原体(MP)阳性(+);肺炎衣原体(CPn)阳性(+);乙型流感病毒(INFB)阳性(+);血、痰培养均无异常。

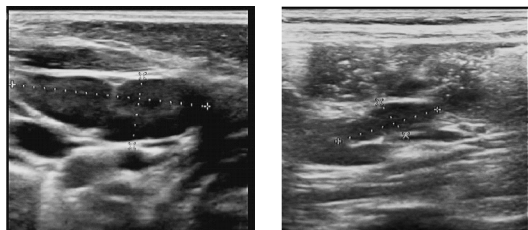
患儿住院后,先后给予头孢噻肟、乳糖酸阿奇霉素、头孢吡肟、替考拉宁、亚胺培南等抗感染,静脉丙种球蛋白增强免疫力等治疗。患儿表现为反复发热,热型不规则,最高达 41 ℃,高热时诉有头痛,有四肢、关节疼痛。3 月 19 日颜面部及躯干出现充血性红色皮疹,颈部和腹股沟的淋巴结明显增大。3 月 21 日行颈部、腹腔淋巴结 B 超检查(图 1)、腹股沟淋巴结活检,患儿仍反复发热。3 月 22 日出现气促、心率加快,转入重症监护室,病情迅速恶化,肺部浸润明显,胸腔腹腔均出现大量积液,凝血功能异常,并出现面色灰暗、脉搏细数、肢端凉、血压低等顽固性休克表现,扩容及血管活性药均无法纠正。3 月 23 日上午出现心率下降抢救无效死亡,死亡原因考虑为顽固性休克。3 月 27 日病理报告回报(图 2):腹股沟淋

基金项目: 十二五国家科技支持项目,编号 2012BAI04B01;第二批湖南省卫生厅重大疾病研究中心组建项目,湘卫科教发[2013]6 号。

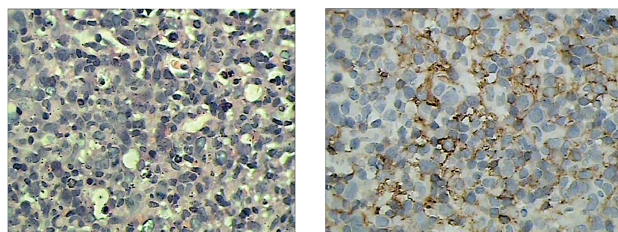
作者简介: 袁远宏(1979. 01-),男,硕士,副主任医师,主要从事小儿急症的救治与处理研究,E-mail: yyhong120@163. com。

通讯作者: 肖政辉(1967. 03-),女,博士,教授,主要从事小儿急症的救治与处理研究,E-mail: xiaozh888@126. com。

巴结送检镜下见淋巴结结构紊乱,部分区域可见较多明显异型细胞片状增生。结合免疫组织化学检验结果及临床资料符合淋巴造血组织来源恶性肿瘤-髓系肉瘤。免疫组织化学结果: Ki-67 (90% +)、CD99 (+)、CD34 (+)、MPO (+)、CD20 (-)、CD30 (-)、ALK (-)、CD3 (-)、CD163 (+)、TdT (-)、CD21 (+)、S-100 (-)、CD1a (-)、Langerin (-)、CD117 (-)、CK (-)。



颈部淋巴结 腹腔淋巴结
图 1 患儿 3 月 21 日 B 超检查结果



淋巴结组织 HE 染色 (x400) 淋巴结组织免疫组织化学染色 (x400)
图 2 患儿淋巴结组织病理活检结果

2 讨论

髓系肉瘤 (myeloid sarcoma, MS) 最早被称为绿色瘤,后又被称为粒细胞肉瘤,2001 年 WHO 正式将其命名为髓系肉瘤^[1]。瘤块可先于或与髓系白血病、骨髓增殖性疾病 (MPD)、骨髓增生异常综合征 (MDS) 同时发生,也可以是急性髓细胞白血病 (AML) 治疗缓解后复发的最初表现。Byrd J C 等^[2]将 MS 分为 4 组:原发性 MS (初诊时只有 MS)、与 AML 同时发生的 MS、孤立性 MS (发生在 AML 完全缓解时或至少 30 d 内无 AML 复发)、MS 伴 AML 复发。

白血病并发的 MS 临床上较为多见,但原发性 MS 临床上无特异表现,主要表现为无痛性肿物及肿块引起的压迫症状,可发生于任何部位,最常见于皮肤、骨 (特别是脊柱) 和淋巴结,与淋巴瘤的临床表现类似,容易误诊为淋巴瘤^[3]。Yamauchi K 等^[3]分析 72 例 MS,发现初诊误诊率高达 47%,以误诊为非霍奇金淋巴瘤最常见。近年来,利用免疫组织化学和流式细胞术分析 MS 免疫表型等方法诊断 MS,误诊率有明显下降^[4]。髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 被认为是对诊断 MS 最有标志物, MPO 在髓系肿瘤的阳性率高达 93%^[5]。此外, CD68kpl、CD68、Lysozyme、CD45 (LCA)、CD99、CIM3 等可以进一步提高 MS 的诊断准确性^[6-7]。而 MS 一般不表达淋巴细胞标志物,如 CD20、CD79a、CD3 等。本例患儿病理组织的 MPO、CD34 为阳性,提示为髓细胞来源, CD3、CD20 为阴性,不支持为 T、B 淋巴细胞来源。

该患儿初诊时的骨髓检查和外周血检查正常,体格检查和实验室检查也提示为肿瘤发生于髓外,考虑原发性 MS 的诊断成立,至于是否为孤立性 MS,因为患儿整个病程相对较短,无法完全明确诊断。一般在临床上白血病并发髓系肉瘤多表现为发热、贫血、出血、肝大、脾大、骨痛、淋巴结肿大、胸骨压痛等症状,而孤立性 MS 多表现为局部肿块形成,可伴有发病部位相关的浸润压迫症状,如胸痛、腹痛、骨痛、声音嘶哑、阴道出血、浆膜腔积液、消化道出血等。本例患儿早期在临床上仅以发热为突出表现,既无肝脾淋巴结明显肿大情况,也无局部肿块形成及压迫症状等表现,早期诊断的确面临较大的困难,这就要求临床医师对长时间发热的患儿要有恶性疾病可能的认识,及时完善淋巴结或肿块活检以协助明确诊断。该患儿发热表现为不规则的高热,与一般肿瘤热表现为低热也不同,病原学检查支原体、衣原体抗体和乙型流感病毒阳性,在使用抗感染药物的过程中有体温反复,发热的原因考虑为在肿瘤热的基础上合并感染,这可能与儿童相对成人更容易合并感染有关。该患儿在病程的 20 余天才出现颈部、腹股沟淋巴结的明显增大,其最终能确诊也依赖于淋巴结的病理活检和免疫组织化学检查结果,但行活检的时间已较晚,病情很快恶化。如果能在病程早期完善淋巴结活检,可能结局会好一些。搜索国内外文献,目前儿童 MS 的报道还比较少,多以个案为主,曹利静等^[8]报道了 1 例 8 岁表现为发热、腹胀、多浆膜腔积液的确诊 MS 的患儿,除了发热外,突出的表现是有心包积液、胸腹腔积液等多浆膜腔积液表现,提示我们对有发热、多浆膜腔积液的患儿也需要警惕肿瘤的可能。

MS 的发病机制目前尚不明确,相关的文献报道较少,尚有待进一步研究。MS 的治疗方法包括手术切除、化疗、放疗、造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 及联合治疗,其预后与白血病急性转化关系密切。全身化疗对于 MS 的治疗有至关重要的作用。以单独的实体瘤形式发病者,即使发病时没有骨髓病变,也应当按照全身病变进行全身化疗,化疗方案同 AML^[9]。有研究认为,早期采用全身化疗,可降低 MS 向白血病转化的发生率并延长患者生存期^[10]。单纯局部放疗对于局部病灶控制虽有帮助,但无法阻止其他部位的复发,亦不能改善预后,因而在化疗的基础上联合放疗可提高疗效^[11-12]。也有研究者持有不同意见,如 Tsimberidou A M 等^[13]发现,孤立性 MS 化疗者生存期较未化疗者长,化疗加放疗与单独化疗患者生存期无明显差异。对于局限性肿瘤可考虑联合手术切除治疗,但手术被认为有引起瘤细胞转移的风险^[14]。HSCT 目前被认为能改善 MS 的预后,Avni B 等^[15]报道,伴或不伴有 AML 的 MS 患者经 HSCT 后与未接受 HSCT 组相比,能显著延长总生存期,改善预后。另一项单中心的 10 年随访研究也显示,无论是手术或化疗,67% 患者均 2 年内进展为 AML,而接受 HSCT 的患者在随访期间一直处于完全缓解状态^[4]。因此,对于反复发热、淋巴结肿大

的患儿,在无法找到确切病因时,应尽早行淋巴结活检明确病因,无论是白血病性 MS 还是原发性 MS,均应在确诊后及时采用系统化疗,有条件的患者应进行 HSCT 以延长生存期。

综上所述,原发性 MS 是一种发病率低且预后差的肿瘤,诊断相对比较困难,需要对病史、临床表现、实验室检查进行分析,尽早行肿块或淋巴结活检,对其组织形态、免疫表型和细胞遗传学进行综合判断。一旦确诊 MS 后,应及时采用 AML 的传统化疗方案治疗,有条件者行 HSCT 有望改善预后。

参考文献:

- [1] 葛岩, 胡晓丽, 郝东升, 等. 髓系肉瘤 2 例临床分析[J]. 中国当代医药, 2015, 22(6): 190-191.
- [2] BYRD J C, EDENFIELD W J, SHIELDS D J, et al. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review [J]. J Clin Oncol, 1995, 13(7): 1800-1816.
- [3] YAMAUCHI K, YASUDA M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma [J]. Cancer, 2002, 94(6): 1739-1746.
- [4] ANTIC D, ELEZOVIC I, MILIC N, et al. Is there a gold standard treatment for patients with isolated myeloid sarcoma? [J]. Biomed Pharmacother, 2013, 67(1): 72-77.
- [5] CHU P G, CHANG K L, ARBER D A, et al. Immunophenotyping of hematopoietic neoplasms [J]. Semin Diagn Pathol, 2000, 17(3): 236-256.
- [6] PILERI S A, ASCANI S, COX M C, et al. Myeloid sarcoma: clinico-pathologic, phenotypic and cytogenetic analysis of 92 adult patients [J]. Leukemia, 2007, 21(2): 340-350.
- [7] 李吉满, 刘卫平, 张明虎, 等. 髓系肉瘤的临床病理特征及免疫组织化学在其鉴别诊断中的作用[J]. 中华病理学杂志, 2006, 35(10): 606-611.
- [8] 曹利静, 霍习敏, 徐梅先, 等. 发热、腹胀、多浆膜腔积液[J]. 中华实用儿科杂志, 2016, 37(17): 1352-1355.
- [9] BAKST R L, TALLMAN M S, DOUER D, et al. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2011, 118(14): 3785-3793.
- [10] 赵文, 石慧文, 朱光华, 等. 脊髓髓系肉瘤病一例报告附文献复习[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(1): 58-60.
- [11] BAKST R, WOLDEN S, YAHALOM J. Radiation therapy for chloroma (granulocytic sarcoma) [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82(5): 1816-1822.
- [12] NISHIMURA S, KYUMA Y, KAMIJO A, et al. Isolated recurrence of granulocytic sarcoma manifesting as extra-and intracranial masses--case report [J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2004, 44(6): 311-316.
- [13] TSIMBERIDOU A M, KANTARJIAN H M, ESTEY E, et al. Outcome inpatients with nonleukemic granulocytic sarcoma treated with chemotherapy with or without radiotherapy [J]. Leukemia, 2003, 17(6): 1100-1103.
- [14] EOM K S, KIM T Y. Intraparenchymal myeloid sarcoma and subsequent spinal myeloid sarcoma for acute myeloblastic leukemia [J]. J Koran Neurosurg Soc, 2011, 49(3): 171-174.
- [15] AVNI B, RUND D, LEVIN M, et al. Clinical implications of acute myeloid leukemia presenting as myeloid sarcoma [J]. Hematol Oncol, 2012, 30(1): 34-40.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2017-09-29 修回日期:2018-01-25)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.11.002

• 论著 •

儿童典型失神发作和不典型失神发作的临床特征及文献复习

黄中燕¹, 黄志² (1. 成都市妇女儿童中心医院, 四川成都 610031; 2. 重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[摘要] 目的: 总结并比较儿童典型失神(TAS)发作和不典型失神(AAS)发作的临床特点、治疗及预后。方法: 收集失神发作性癫痫患儿临床资料 37 例, 其中 TAS 组 19 例, AAS 组 18 例, 并进行随访。结果: TAS 组起病年龄 3.7~10.2 岁, 4~10 岁起病 17 例, 占 89.5%, 无神经系统发育及头颅影像学检查异常, 有特征性脑电图改变, 治疗完全控制率为 83.3%。AAS 组 66.7% 合并其他发作形式, 神经系统发育及头颅影像学检查异常分别为 55.6% 和 43.8%, 脑电图改变多样, 治疗完全控制率为 33.3%。两组治疗完全控制率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: TAS 起病与年龄相关, 多无神经系统发育及检查异常, 且有特征性的脑电图改变, 预后良好; AAS 发病年龄差异大, 多有神经系统发育及检查异常, 预后较差。

[关键词] 典型失神; 不典型失神; 儿童; 抗癫痫药物

[中图分类号] R742.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)11-0003-04

Clinical Features and Literature Review of Typical Absence Seizures and Atypical Absence Seizures in Children

Huang Zhongyan¹, Huang Zhi² (1. Chengdu Women and Children Central Hospital, Sichuan Chengdu 610031, China; 2. Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

作者简介: 黄中燕 (1988.10-), 女, 硕士, 医师, 主要从事小儿神经康复疾病研究, E-mail: 1014069679@qq.com。

通讯作者: 黄志 (1959.11-), 男, 教授, 主任医师, 主要从事小儿神经系统疾病研究, E-mail: 1219231742@qq.com。