

慢性肾衰竭并发慢性粒细胞白血病变及胸骨 1 例并文献复习*

李 芬, 曾 云[△], 杨金荣, 罗 丽

(昆明医科大学第一附属医院血液科/云南省血液病研究中心, 昆明 650032)

[中图法分类号] R733.72 [文献标识码] C [文章编号] 1671-8348(2019)03-0532-02

慢性粒细胞白血病(CML)和慢性肾衰竭(CRF)的发病率均不低,在临床工作中也会遇到两者同时发病的病例,但很少引起临床医师的重视,针对两者合并发病的情况国内外均无相关诊治指南,也鲜有个案报道。本文对 1 位 CRF 并发 CML 累及胸骨的病例的诊疗过程进行报道,并查阅相关文献总结归纳 CML 合并 CRF 及 CML 的髓外病变的临床特征、发病机制、诊断及治疗。

1 临床资料

患者,女,49 岁,因“白细胞升高 3 年,发现胸部包块 1 周”于 2017 年 3 月 15 日入院,3 年前因“白细胞升高”在外院诊断为 CML 慢性期。患者因经济原因未使用伊马替尼,规律服用羟基脲 0.5 mg,每天 2 次,持续 3 年,监测血常规,白细胞波动于 $(12\sim 20)\times 10^9/L$ 。7 年前在外院确诊尿毒症,每周 2~3 次的维持透析治疗。入院查体:生命体征平稳,血压 85/66 mm Hg,一般情况差,慢性病容,贫血貌,体型消瘦,颜面眼睑无水肿,皮肤晦暗,全身皮肤可见苔藓样改变伴色素沉着,伴部分色素脱失。胸骨压痛,胸骨柄可见一包块,约 3 cm×3 cm,触痛,边界清楚,与周围无粘连,质硬,不可推动。双肾区轻叩痛,肝脾不可触及,心肺查体无特殊,双下肢无水肿。

血常规:白细胞 $15.09\times 10^9/L$,中性粒细胞 $14.19\times 10^9/L$,嗜酸性粒细胞 $0.05\times 10^9/L$,嗜碱性粒细胞 $0.04\times 10^9/L$,血红蛋白 61.0 g/L,血小板 $209\times 10^9/L$,网织红细胞 $0.023\times 10^{12}/L$;血氨 16.7 $\mu\text{mol}/L$,肌酐 448 $\mu\text{mol}/L$,尿素氮 18.34 mmol/L,清蛋白 24.7 g/L,球蛋白 43.2 g/L,血钾 3.5 mmol/L。骨穿:骨髓有核细胞增生活跃 III 度,粒细胞:红细胞=8.5:1.0,粒细胞系统明显增生伴形态异常,红细胞系统增生减低,骨髓象符合 CML。BCR/ABL(p210)融合基因(+). CT 示:(1)双肺上叶及下叶多发渗出影,以下叶为著;(2)纵隔数个肿大淋巴结;(3)心影增大,主动脉增宽;(4)胸骨体溶骨性破坏并软组织肿块,结合病史,考虑恶性;(5)脾脏增大,双肾萎缩。于 2017 年 3 月 29 日行胸骨柄包块切除术送病检免疫组织化学,病变支持 CML 累及胸骨。

入院后每周 3 次血透,停用羟基脲,服用伊马替尼 400 mg,每天 1 次,同时行成分输血、刺激造血、抗感染等对症支持治疗。患者一般情况稍好转,2017 年 3 月 30 日出院,电话随访,家属诉出院后未规律透析,1 个月后死亡。

2 讨论

CML 是一种起源于骨髓多能造血干细胞的恶性增殖性疾病。约占成人白血病的 15%,中位发病年龄为 67 岁^[1],全球年发病率为 1.6~2.0/10 万人^[2],我国年发病率为 0.39~0.99/10 万人,中位发病年龄 45~50 岁,男性多于女性^[3]。CRF 为各种慢性肾脏病持续进展的共同结局。它是以代谢产物潴留、水、电解质及酸碱代谢失衡和全身各系统症状为表现的一种临床综合征。我国 CRF 发病率约为 100/100 万人口,男女发病率分别占 55%和 45%,高发年龄为 45~55 岁^[3]。

CRF 并发 CML 病例国内外均鲜有报道,查阅国内外相关资料,CRF 并发 CML 的危险因素可能有以下 3 个方面:(1)尿毒症患者的尿毒症毒素、免疫系统损害、血液透析是并发恶性肿瘤的危险因素^[4-5]。慢性感染、抗氧化能力减弱、致癌物质的累积等因素皆可能促进肿瘤的形成^[6]。肾脏替代治疗并发恶性肿瘤的发生率明显升高,尤其是血液透析的患者^[7],原因可能为:透析早期,患者血液与人造膜接触激活补体和氧自由基产生过多,可致淋巴细胞破坏和重新分布,损伤免疫功能;有文献报道长期血液透析可能会诱发原癌基因 c-Myc 活化,导致肿瘤发生的风险明显增加^[8];长时间的血透患者 DNA 修复能力明显下降。CML 属于血液系统的恶性肿瘤,亦会受这些危险因素的影响。(2)有研究表明血液透析患者恶性肿瘤发病率明显高于腹膜透析患者^[9],原因可能为:血液透析患者需要频繁应用外来透析膜血路,腹膜透析患者则应用自身的腹膜作为透析膜;血液透析为间断透析,间断清除体内尿毒症毒素,腹膜透析多为持续透析,机体内环境较血液透析患者稳定,因此血液透析患者发生微生物感染的概率高于腹膜透析患者。(3)国外有文献报道,血液透析患者的单核细胞产生抗白

* 基金项目:云南省联合专项基金资助项目[2017FE468(-035),2017FE468(-031)];云南省卫生科技计划资助项目(2016NS047,2018NS0129)。

作者简介:李芬(1991-),在读硕士,主要从事血液肿瘤方面的研究。△ 通信作者,E-mail:zengyun_fyy@sina.com.cn。

血病免疫的能力明显低于健康对照组^[10]。患者尿毒症透析 4 年后发生 CML, 并且累及胸骨, 出现胸骨包块, 不能排除以上因素的影响。

有文献报道白血病和尿毒症患者 MICA * 008 的基因频率均低于健康人, 但两者之间无明显差异。MICA * 008 基因是主要组织相容性复合体 I 类相关链基因 A(MICA) 基因种群中是最普遍的等位基因, MICA * 008 的生理意义可能与天然免疫有关^[11], 免疫低下是白血病和肾损伤共同的危险因素。两者之间可能还有其他共同高危基因, 需要更多资料进一步研究。

总之, 肾功能不全会对 CML 的发病有一定影响, 可能与个体差异、年龄、白细胞数量、染色体核型、临床分期、机体免疫状况、肾功能、透析方式、频率等有关, 具体病例还需具体分析后行个体化治疗。对于慢性肾功能不全的患者, 期间有或无透析, 均应加强预防和筛查, 采取综合措施提高透析患者的免疫力, 预防和控制感染; 且在条件允许的情况下尽量选用腹膜透析; 对长期透析患者监测血常规, 必要时完善骨穿及 BCR/ABL 融合基因等相关检查, 争取早期发现, 积极治疗, 提高该群体的生存率和生存质量。

患者确诊为 CML 慢性期 3 年, 未行酪氨酸激酶抑制剂治疗, 末次骨髓仍提示慢性期, 却发生胸骨包块, 包块病理及免疫组织化学提示本病累及。CML 的病程分为: 慢性期、加速期、急变期。根据 2008 年 WHO 关于 CML 急性变的诊断标准, 只要 CML 出现髓外原始细胞增殖肿块, 不论骨髓组织是否出现急性变, 均认为疾病进入急变期。骨骼是 CML 较常累及的部位, X 射线可表现为占位性病灶、局部溶骨性改变、圆形或不规则的透亮区。活检可表现为局部幼稚细胞的增殖, 主要分为 3 类: 原始粒细胞肉瘤、网状细胞肉瘤样肿瘤及各阶段白血病组成的肿瘤^[12]。据报道, 国外 CML 髓外急性变的发生率为 4%~10%^[13], 髓外病变可与髓内同时发生或早于髓内, 一半以上患者发生髓外病变时骨髓仍为慢性期, 有部分患者是以髓外病变就诊的。发生髓外病灶时常不能与其他病变鉴别, 有时会被误诊 CML 并淋巴瘤^[14], 病变组织肿瘤细胞内 BCR/ABL 融合基因检测, 有助于与 CML 继发 BCR/ABL 融合基因阴性的淋巴瘤鉴别^[15]。CML 髓外急性变是 CML 急变期的一种特殊类型, 预后差, 其出现预示着髓内急变, 而目前尚无标准治疗方案。本研究患者为 CML 累及胸骨, 经诊治,

最后确诊为 CML 急变期。

参考文献

- [1] UPDYKE K M, MORALES-LAPPOT J, LEE T, et al. Atypical presentation of chronic myelogenous leukemia[J]. *Cureus*, 2017, 9(5): e1280.
- [2] 钱文, 李晶, 陈靠山. 多糖治疗慢性粒细胞白血病的研究进展[J]. *医学理论与实践*, 2014, 27(12): 1569-1570.
- [3] 徐有健, 葛均波. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 586.
- [4] 李小荣. 尿毒症并发恶性肿瘤的危险因素[J]. *中外医学研究*, 2015, 13(3): 162-164.
- [5] PARK J T, YOO T H, CHANG T, et al. Insulin resistance and lower plasma adiponectin increase malignancy risk in nondiabetic continuous ambulatory peritoneal dialysis patients[J]. *Metabolism*, 2011, 60(1): 121-126.
- [6] 张俊, 张恒远, 张燕林. 慢性肾衰竭维持血液透析患者新发现肿瘤的临床分析[J]. *中国社区医师*, 2012, 14(36): 25-26.
- [7] KADE G, LUBAS A, BODNAR L, et al. Malignant tumors in patients with end stage renal failure undergoing renal replacement therapy[J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2012, 16(5): 382-387.
- [8] SCHERER A, GÜNTHER O P, BALSHAW R F, et al. Alteration of human blood cell transcriptome in uremia[J]. *BMC Med Genomics*, 2013(6): 23.
- [9] 安坤. 血液透析和持续不卧床腹膜透析患者恶性肿瘤发病率对比分析[J]. *中国医药导报*, 2010, 7(31): 37-38.
- [10] WU C J, SHEU J R, CHEN H H, et al. Anti-leukemic immunity against U937 cells in uremic patients[J]. *Neoplasma*, 2003, 50(1): 54-59.
- [11] 黄柏胜, 罗奇志, 李立新, 等. 白血病与尿毒症患者 MICA * 008 基因分析[J]. *湘南学院学报*, 2007, 9(2): 7-9.
- [12] 王晓莉, 罗敏智, 程洪波, 等. 慢性粒细胞白血病髓外急变伴溶骨性改变 1 例[J]. *临床血液学杂志*, 2008, 21(3): 280.
- [13] 陈振萍, 陈辉树, 钱林生. 慢性粒细胞白血病髓外急性变[J]. *中华血液学杂志*, 2006, 27(3): 213-214.
- [14] 陈秋生, 李军民, 孙慧平, 等. 慢性髓细胞白血病向 T 淋巴瘤淋巴瘤/白血病急变一例和文献复习[J]. *上海医学*, 2007, 30(3): 171-175.
- [15] 何合胜, 苏贵平, 陈波斌, 等. 伊马替尼治疗初发慢性髓系白血病髓外 T 淋巴瘤急变一例报告附文献复习[J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(7): 477-478.

(收稿日期: 2018-07-29 修回日期: 2018-10-13)