

儿童高白细胞急性髓系白血病合并脑梗塞 1 例及文献复习

陈慧芳

广州市妇女儿童医疗中心柳州医院 广西柳州 545000

【中图分类号】R73

【文献标识码】A

【文章编号】1002-3763 (2023) 07-027-02

高白细胞血症 (hyperleukocytosis) 是指外周血白细胞计数 $>100 \times 10^9/L$ 的急性白血病, 其早期死亡率高, 据文献报导, 未经治疗的高白细胞白血病的 1 周病死率高达 40%^[1]。原因是大量的异常白细胞可导致 3 个主要的并发症: 高粘滞综合征、弥散性血管内凝血、肿瘤溶解综合征。高白细胞血症突出表现为高粘滞综合征 (high viscosity syndrome, HVS), 其机理为: 1. 白细胞可塑性小, 变形能力差, 过高的白细胞在微循环中大量瘀滞, 导致血流减慢, 血粘滞度增高; 2. 白血病细胞与毛细血管内皮的粘附、细胞因子诱导的内皮细胞活化, 导致血粘滞度增高。特别易在脑、肺、肾、腹腔血管栓塞, 预后严重。现报道 1 例本院收治的儿童高白细胞急性髓系白血病合并脑栓塞的病例。

1 临床资料

患儿: 男, 3 岁 4 月, 身长 94cm, 体重 13Kg。因“发热 1 天, 发现白细胞增多半天。”急诊入院。既往体健。入院查: 血常规: WBC $298.20 \times 10^9/L$, HB $54 g/L$, PLT $15 \times 10^9/L$, N 7.3 %, L 88.8 %, HCT 15.4 %。凝血功能: PT 20.5 S, APTT 32.3 S, TT 15.1 S, FIB 1.39 g/L, AT-III 95.0 %, D-D 聚体 $>30.00 ug/ml$ 。骨髓细胞形态学: 考虑急性髓系白血病 M2 型。血液肿瘤免疫分型报告印象: 在 CD45/SSC 点图上设门分析, 原始细胞分布区域可见异常细胞群体, 约占核细胞的 91.5%, 其阳性表达 CD9、CD13、CD33、CD34、CD55、CD58、CD117、CD123、MPO。淋系增殖明显受抑。提示: 急性髓系细胞白血病 (AML)。AML 预后 24 种基因突变分析: 该样本 NPM1 基因上检测到移码突变:c.8538C4insCAGA (pTrp288CysfsTer12) (杂合), NRAS 基因上检测到错义突变:c.38G>A (pGly13Asp) (杂合, 突变频率 40.5%), 以上突变在髓系血液疾病患者中有过报道, 被认为是与 AML 相关的致病性改变。

2 治疗方法

入院予适量水化, 输注同型红细胞、血小板; 按儿童青少年急性髓系细胞白血病诊疗规范 (2018 年版), 入院第三天下午予阿糖胞苷减积治疗, 并动态监测血常规、电解质、肾功能及凝血功能; 第四天上午出现哭时嘴角歪斜, 左侧鼻唇沟浅, 左侧肢体活动减少。查体: 神志清, 哭时嘴角歪斜, 左侧鼻唇沟浅, 四肢肌张力正常, 左侧上肢肌力 II 级, 左下肢肌力 II+ 级, 右侧肢体自主活动良好, 左侧提睾反射减弱, 左侧 Babinski 征、Chaddock 征阳性, CRT 2s。立即完善头颅 CT 提示: 1. 左侧顶叶大片状低密度灶伴周围脑组织肿胀 - 大面积梗塞灶? 脑炎? 2. 右侧额顶颞叶脑白质密度减低, 灰白质分界不清, 超急性期脑梗死? 进一步完善头颅磁共振平扫 + 弥散: 考虑两侧大脑半球急性大面积脑梗死; 头颅 MRA 提示: 右侧大脑中动脉 M2 段及远端分支未见显示, 血管闭塞。当日血常规五分类 (2022-07-29): 白细胞数 $215.50 \times 10^9/L$, 红细胞数 $2.41 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 70 g/L, 血小板数 $51 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比 21.3 %, 淋巴细胞百分比 15.0 %, 单核细

胞百分比 53.2 %, 中性粒细胞数目 $45.11 \times 10^9/L$, 红细胞压积 21.3 %。凝血五项 (2022-07-29): 凝血酶原时间 18.4 S, 国际标准化比值 1.51, 活化部分凝血酶原时间 33.0 S, 凝血酶时间 18.9 S, 纤维蛋白原 C 0.93 g/L, 抗凝血酶 III 89 %, D-D 聚体 $25.49 ug/ml$ 。立即予甘露醇降颅压, 继续予阿糖胞苷减积治疗, 入院第六天白细胞降至 $35.93 \times 10^9/L$, 停用阿糖胞苷。病程中患儿左侧肢体肌力降至 I 级, 逐渐恢复至 III 级。入院第 11 天, 患儿病情无进行性加重, 生命体征平稳, 按儿童青少年急性髓系细胞白血病诊疗规范 (2018 年版) 开始化疗。第一期诱导治疗第 28 天骨髓细胞形态学提示完全缓解骨髓象。患儿于第二次巩固治疗后 (即脑梗发生后 5 个月) 左侧肢体肌力逐渐恢复至 V- 级, 可独立行走。现患儿已进入维持期治疗。

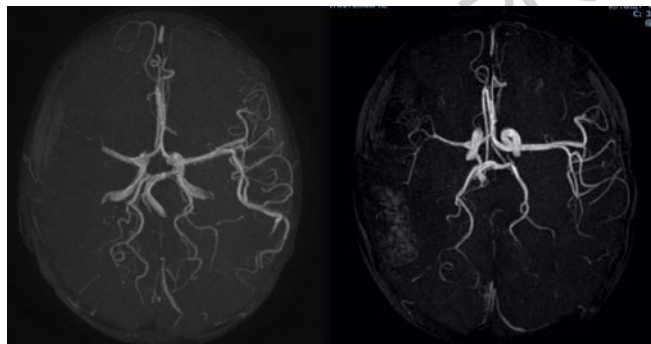
3 讨论

急性髓系细胞白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 占儿童急性白血病的 20% 左右, 全球每年新发儿童和青少年 (0 ~ 21 岁) AML 约 10, 000 人^[2]。儿童 AML 可发生于任何年龄, 男女之间无差异。它是一种骨髓的恶性疾病, 其中造血前体在发育的早期阶段被阻止。患有 AML 的患者会出现由骨髓衰竭或白血病细胞浸润的器官引起的症状。从本院近三年收治的急性白血病来看, 有显著临床表现栓塞性疾病的病例十分罕见。

脑梗塞是由于脑供血障碍使脑组织缺血、缺氧而引起的脑软化。急性白血病合并脑梗塞在临床上比较少见, 远远低于脑出血的发生率。国内外很少有研究分析急性白血病与脑血管意外的临床相关性和发病率, 研究儿童白血病与脑缺血性血管意外少之又少。国外有研究认为, 急性髓系白血病发生脑血管意外 (出血性及缺血性) 的危险因素有急性肾功能衰竭伴肾小管坏死、高钠血症、尿路感染和继发性血小板减少症, 在活动性 AML 患者中, 白细胞增多和弥散性血管内凝血与脑血管意外没有统计学上的显著关联, 但这两种情况都与影响中枢神经系统和其他系统的出血和血栓形成有关, 白血病脑血管意外的总体低发病率可能影响了这些发现。当然, 国外也有相关文献报道白细胞增多可直接促进心脑血管缺血事件的发生, 主要机制包括促进血栓形成、促进血管损伤后的内膜增生和加速动脉粥样硬化等^[3]。国内有研究报导^[4]: 急性白血病患者发生脑梗塞与其外周血白细胞高低、年龄有关, 而与白血病分型及治疗与否无关。与白细胞计数正常的患者相比, 由高白细胞增多症引起的血流动力学损害反映在 AMI (急性心肌梗死) 和中风的发病率增加了四倍^[5]。这是由于白细胞在血液流变学中的主要作用, 在缺血应激下具有改变的粘附特性^[6]。中性粒细胞还可以通过它们的粘附和随后释放有毒的氧化合物和蛋白水解酶来增加内皮损伤。血液粘度升高会进一步扰乱微循环中的灌注, 尤其是在最脆弱的区域, 例如中枢神经系统和呼吸系统。本患儿入院时白细胞 $298.20 \times 10^9/L$, 且为肿瘤细胞, 可造成脑血管粘滞度增大,

发生栓塞。急性髓系白血病患者，诊断初期常合并贫血，输血纠正贫血，血红蛋白浓度应低于 100g/L^[7]。Harris^[8] 报告了 AML 患者在输注红细胞后发生的三起意外死亡事件。由于伴有贫血和低血细胞比容，白细胞增多症患者的细胞比容通常不会明显增加。在通过全血或红细胞输血纠正贫血后，细胞比容增加，并可能导致致命的高粘血症。他们认为当输血至血红蛋白浓度大于 100g/L 时，是一个不利的风险因素。本患儿入院时血红蛋白 54 g/L，入院输注同型红细胞，当发生脑梗塞时血红蛋白为 70g/L，并未达到该危险值。输血速度快慢是否是脑梗塞危险因素，目前暂无相关报道。该患儿有 NPM1 基因及 NRAS 基因突变，尚未查找到以上基因与脑梗死的相关性。

脑梗死是老年人常见病，但在儿童并不少见，但其病因及治疗与成人不同。成人脑梗死常见高危因素为高血压、冠心病、糖尿病和动脉硬化；国内多项研究表明^[8-10]，中国儿童脑梗死病因常见于感染、外伤、血管畸形、先天性心脏病、烟雾病，血液病少见。成人脑梗死后治疗着重溶栓治疗，对其病因如动脉硬化往往无特效治疗手段。而儿童脑梗死与之相比则更重视病因治疗。成人脑梗死后多数遗留残疾，而儿童脑梗死经治疗往往可达到较高治愈率，仅有少数遗留轻微后遗症状^[11]。可能与儿童脑部侧支循环建立较成人迅速，代偿能力较强有关。本患儿为急性髓系白血病合并脑梗死，在治疗上我们选择阿糖胞苷减积治疗，治疗原发病的基础上保守治疗脑梗死，未选择溶栓的原因在于：1. 根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》溶栓适用于 18 岁以上成人，2. 凝血功能异常、血小板低，随时有出血风险。未选择阿司匹林、氯吡格雷和静脉注射低分子肝素，是因为血小板极低，增加出血，尤其是脑出血，因此是禁忌症。该患儿于第二次巩固治疗后左侧肢体肌力逐渐恢复至 V- 级，可独立行走。复查头颅 MRA 提示：右侧大脑中动脉 M2 段以远细小，分支稀疏，较前减轻。



图一（2022-07-29）为脑梗发生第一天，图二（2023-01-08）为脑梗后 5 个月

（上接第 26 页）

入导管，患者需要与医护人员密切合作，包括保持导管通畅、避免扯动等。这种参与治疗的主动性可以增加患者的自我控制感和治疗合作性，减少焦虑和抑郁情绪。重症者常常面临疾病的不确定性和未知的风险，这可能导致焦虑和抑郁情绪的增加。有创动脉血压监测可以提供准确的血压数据，帮助医生更好地评估患者的病情和治疗效果，减少不确定性，从而减轻患者的负面情绪。

总之，有创动脉血压监测可以通过提供安全感、实时反馈、促进治疗合作和降低不确定性方式，有助于改善重症患者的焦虑和抑郁等负面情绪。然而，对于个别患者来说，插管和

4 结论

儿童高白细胞白血病应警惕高粘滞血症、弥散性血管内凝血、肿瘤溶解综合征等三大并发症，其中高粘滞血症易发生脑梗塞。从研究中我们发现当急性白血病患者的外周血白细胞 $>100.0 \times 10^9 / L$ 时，发生脑梗塞的危险性增大，可能的原因有：①白血病细胞侵犯脑血管，造成血管壁病变；②白血病细胞增多造成血粘滞度增大，血液通过脑血管的速度减缓，容易发生栓塞；③白血病细胞的代谢产物在血液中堆积，造成血管进一步收缩，加重脑部缺血、缺氧。所以积极的减积治疗降肿瘤细胞负荷很重要。如可能，在白细胞降至 100, 000/pL 以下之前，输血纠正贫血，血红蛋白浓度应低于 100g/L 时。儿童脑梗死病因及治疗与成人不同，儿童脑梗死更重视病因治疗，应谨慎选择溶栓。儿童脑梗死经治疗可达到较高治愈率，仅少数遗留轻微后遗症。

参考文献

- [1] 耿丛, 张颖冬, 赵红东. 急性早幼粒细胞白血病所致脑梗死 1 例报道并文献复习 [J]. 卒中与神经疾病, 2015(5):295-298.
- [2] 中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会. 中国儿童急性早幼粒细胞白血病诊疗指南 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(2):81-88.
- [3] 吴珺, 张乐萍. 儿童急性髓系白血病治疗进展 [J]. 临床儿科杂志, 2021, 39(9):715-720.
- [4] 赵成琛, 谢小慧, 盖东征, 等. 以脑梗死为首发症状的急性早幼粒细胞白血病 1 例及文献回顾 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2020, 45(4):5.
- [5] 张凝, 吉训琦, 符小妹, 等. venetoclax 联合 LDAC 方案治疗复发儿童急性髓系白血病 1 例 [J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(9):486.
- [6] 王晓利, 张辉果. 固元益血汤联合 HAAG 方案治疗进展期急性髓系白血病儿童临床研究 [J]. 亚太传统医药, 2018, 14(11):3.
- [7] 杜晓亮, 温凯丽, 孟月, 等. 儿童急性髓系白血病流行病学回顾性分析 [J]. 中国病案, 2021, 022(008):81-84.
- [8] 白慧, 骆庆明. 儿童急性髓系白血病靶向治疗研究进展 [J]. 妇儿健康导刊, 2023, 2(4):5.
- [9] 肖玉华, 李春富, 何岳林, 等. 异基因造血干细胞移植治疗儿童急性髓系白血病临床研究 [J]. 临床儿科杂志, 2019, 37(5):321-325.
- [10] 张临霞, 杜丽娟, 唐宇晖, 等. 儿童脑梗死 60 例临床特征和病因分析 [J]. 中国药物与临床, 2019, 19(19):3332-3334.
- [11] 卜凡丹, 王刚, 陈志鑫, 等. 儿童急性髓系白血病的预后情况及相关影响因素 [J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(11):4.

监测可能会增加焦虑和不适感，因此在使用有创动脉血压监测时需要综合考虑患者的具体情况和需求。

参考文献

- [1] 韩玉惠, 陈陪能, 杨雅玲, 等. 有创血压监测在急性缺血性脑卒中患者血管内治疗中的应用价值 [J]. 心脑血管病防治, 2023, 23(2):43-45.
- [2] 李亚丽. 有创动脉血压监测在重症产科病人中的护理 [J]. 健康之友, 2021(4):251.
- [3] 颜铭, 徐颖, 顾勤. 危重患者无创血压测量的准确性及对临床决策的影响 [J]. 江苏大学学报 (医学版), 2023, 33(2):99-106, 111.