

## 肿 瘤

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.001854

成人急性 B 淋巴细胞白血病合并克罗恩病致肠套叠 1 例  
并文献回顾付国美, 王卫敏, 王 萌, 樊文娟, 张 霞, 张银银, 葛芳芳, 孙慧敏, 高凤彩, 徐婷婷, 王晶森, 姜中兴  
(郑州大学第一附属医院血液科, 郑州 450000)

## A case report and the review of literature of adult acute B-cell lymphoblastic leukemia in combination with intussusception caused by Crohn's disease

Fu Guomei, Wang Weimin, Wang Meng, Fan Wenjuan, Zhang Xia, Zhang Yinyin, Ge Fangfang,  
Sun Huimin, Gao Fengcai, Xu Tingting, Wang Jingmiao, Jiang Zhongxing  
(Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University)

【中图分类号】R551.2

【文献标志码】B

【收稿日期】2018-09-10

急性 B 淋巴细胞白血病(acute B-cell lymphoblastic leukemia, B-ALL)为起源于单个 B 淋巴细胞前体细胞的血液系统恶性肿瘤<sup>[1]</sup>, 复发率及病死率高。其常见并发症为发热、肝脾淋巴结肿大、骨痛、出血<sup>[2]</sup>, 肠套叠为 B-ALL 的罕见并发症。早在 1835 年 Cruveilhier<sup>[3]</sup>报道白血病病变可出现在消化道。复习 1943 年至今国内外相关文献, ALL 合并肠套叠多见儿童病例, 成人很少见有类似报道。本文报道我院收治的成人 B-ALL 合并克罗恩病(Crohn's disease, CD)致肠套叠 1 例, 病史如下。

## 1 病例报告

患者, 男, 26 岁, 学生, 以“确诊 B-ALL(ph+)高危型 8 月余”为主诉入院。8 个多月前无诱因出现心慌、胸闷, 无乏力、气喘, 无头晕头痛、发热咳嗽、腹胀腹痛、关节肿痛。全身皮肤黏膜无出血点、瘀斑、黄染, 无便血、尿血, 无双下肢水肿, 未在意。后心慌加重不能耐受, 至我院查血常规: 白细胞  $173.10 \times 10^9$  个/L, 淋巴细胞 67.7%, 血红蛋白 93.0 g/L, 血小板  $146 \times 10^9$  个/L, 未分类原始及幼稚淋巴细胞 47.00%; 淋巴结彩超: 双侧颈部多发淋巴结肿大, 双侧腋窝多发淋巴结肿大, 腹膜

后多发淋巴结, 可见双侧腹股沟区多发淋巴结。腹部彩超: 脾脏厚径 51 mm, 长径约 180 mm, 包膜光滑, 实质回声均匀, 脾静脉内径约 8 mm。骨髓细胞学: 淋巴细胞恶性增生, 占 58.8%, 原始及幼稚淋巴细胞占 51.2%, 该类细胞胞体大小不一, 圆形或类圆形, 浆量中等偏少, 染蓝色, 核类圆形, 染色质疏松, 核仁显隐可见。流式: 发现一群 CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup>细胞, 占有核细胞的 38.21%, 另表达 CD19、CD10、CD9, 部分表达 CD123, 少部分表达 CD20、CD33、CD13, 不表达 HLA-DR、CD117、CD3、CD4、CD8、CD7、CD56、CD15、CD11b、CD16、CD64、CD36、CD14、CD11c、CD71, 该群细胞存在分化、发育停滞及表型异常, 为异常原始 B 淋巴细胞, 符合 B-ALL。基因: 骨髓 BCR/ABL 基因融合(210 位点)细胞占 79.6%, 为阳性。MLL 基因: 为阴性。染色体: 46, XY, t(9;22)(q34;q11)[10]。诊断为“B-ALL(ph+)高危型”, 分别于 2017 年 7 月 9 日、2017 年 9 月 27 日、2017 年 10 月 28 日、2017 年 12 月 14 日行 VDCP(长春地辛、柔红霉素、环磷酰胺、地塞米松)、MEAD(米托蒽醌、依托泊苷、阿糖胞苷、地塞米松)、hyper CAVD A(环磷酰胺、阿柔比星、长春地辛、地塞米松)、hyper CAVD B(甲氨蝶呤、阿糖胞苷)方案化疗, 辅以达沙替尼(每次 100 mg, 1 次/d)抗肿瘤治疗及“甲氨蝶呤+阿糖胞苷+地塞米松”三联鞘注预防中枢神经系统白血病, 多次复查髓象、残留及 BCR/ABL 基因, 均达血液学、骨髓细胞学、分子生物学的完全缓解。2018 年 1 月 23 日予以“MEAD”(米托蒽醌 10 mg, 从第 1 天用至第 3 天; 依托泊苷 100 mg, 从第 1 天用至第 5 天; 阿糖胞苷 200 mg, 从第 1 天用至第 7 天; 地塞米松 15 mg, 从第 1 天用至第 8 天)方案巩固治疗后进入骨髓抑制期(血常规: 白细胞计数  $0.80 \times$

作者介绍: 付国美, Email: 1358010303@qq.com,

研究方向: 急性淋巴细胞白血病、急性髓系白血病。

通信作者: 姜中兴, Email: jiangzx313@qq.com。

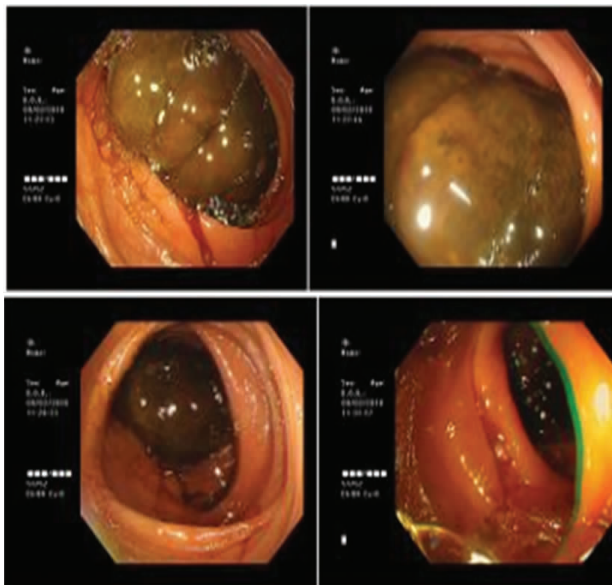
基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: U8504106)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20181012.1633.016.html>  
(2018-10-14)

$10^9$  个/L; 红细胞计数  $3.22 \times 10^{12}$  个/L; 血红蛋白 96.0 g/L; 血小板计数  $49 \times 10^9$  个/L), 期间因不清洁饮食出现间断右下腹胀痛, 排黏液血便, 强迫仰卧位, 1 d 排便 4 次, 无发热、咳嗽等不适, 急行肝胆胰脾彩超、阑尾彩超及全腹 CT, 提示右侧结肠肝曲肠套叠(图 1), 血培养: 大肠埃希菌。予以充气灌肠未能解除套叠(图 2), 考虑患者血象低、合并大肠埃希菌血症, 予以亚胺培南西司他丁联合利奈唑胺抗感染、禁食、营养支持等保守治疗后患者腹痛减轻、排便规律, 无黏液血便, 复查腹部 CT 提示肠套叠较前好转, 1 个月后恢复正常饮食予以气钡双重造影示未见肠套叠, 完善肠镜下活检(图 2~4)示: 回盲部病变; 肠结核? 克罗恩病? 回盲部活检病理示: 黏膜慢性活动性炎, 伴溃疡形成及肉芽组织增生, 并见多核巨细胞, 克罗恩病及结核不能除外, 抗酸染色阴性, 结核 DNA 阴性, 病理会诊考虑为 CD。继续予以保守治疗, 2 月后复查腹部 CT(图 5)未见肠套叠, 完善肠镜下活检(图 6, 图 7)示: (回盲部) 重度慢性炎症溃疡。现患者无腹胀腹痛等不适, 排便排气可。



图 1 腹部 CT: 右侧结肠肝曲肠套叠



结肠镜经肛门逆行插入进镜至升结肠, 见一巨大球状新生物, 呈黑褐色, 表面尚光滑, 充满整个肠腔, 内镜无法通过, 尝试应用二氧化碳充气, 不能将肠管复位, 退镜观察, 余所见肠黏膜光滑

图 2 起病时肠镜

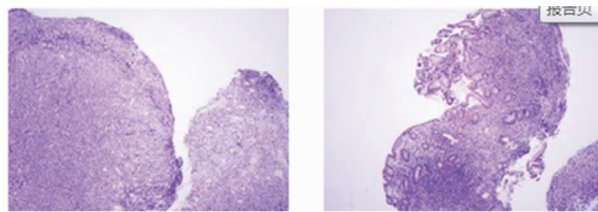
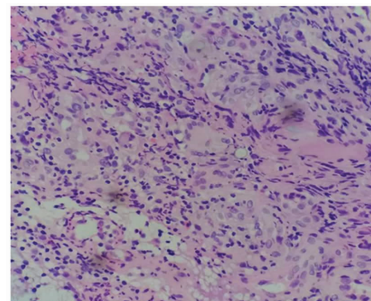


图 3 起病时结肠黏膜活检 (HE 染色, 100 × )



回盲部病变: 1. 肠结核? 2. 克隆恩病? 回盲部活检病理示: 黏膜慢性活动性炎, 伴溃疡形成及肉芽组织增生, 并见多核巨细胞, 克罗恩病及结核不能除外, 抗酸 (-), TB DNA 阴性

图 4 起病时结肠黏膜活检 (HE 染色, 400 × )

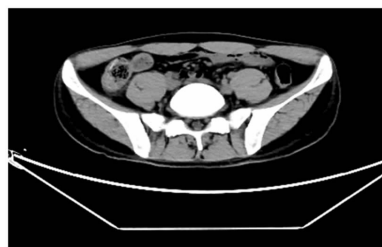
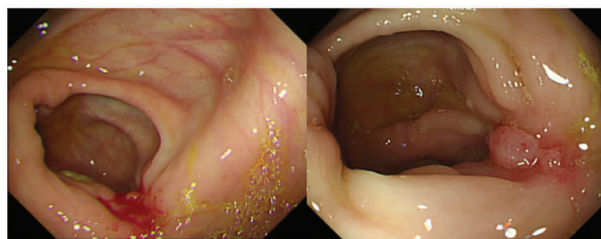


图 5 复查腹部 CT: 回盲部肠管壁略增厚



电子结肠镜逆行从肛门插入达回肠末端, 退镜观察, 肠道清洁较差, 回盲瓣呈唇形, 回盲部回盲瓣对侧见结节样隆起, 表面污苔, 余所见结肠黏膜光滑, 血管纹理清晰, 未见充血、糜烂、溃疡等病变

图 6 复查结肠镜

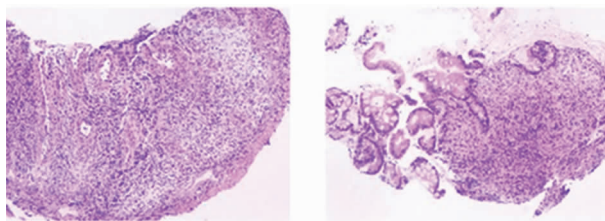


图 7 复查时回盲部黏膜活检 (HE 染色, 100 × )

提示 (回盲部) 黏膜重度慢性炎症溃疡

## 2 讨论

ALL是起源于淋系的恶性肿瘤,常见的并发症为发热、肝脾淋巴结肿大、骨痛、出血<sup>[2]</sup>。可有 20%~25% 的 ALL 患者伴发胃肠道疾病<sup>[4]</sup>。最常见为急性阑尾炎和肠伤寒,其次为肠穿孔、卵巢破裂等<sup>[5]</sup>。急性白血病合并肠套叠者罕见,Manlani 等综合文献报道 ALL 患者肠套叠发病率为 1.4%~28%<sup>[5]</sup>。该并发症发病率髓系多于淋系,髓系多见于急性粒单核细胞白血病或急性单核细胞性白血病,可发生于起病时,也可发生于化疗中。ALL 较急性髓系白血病更易出现常见致命性胃肠道出血。Hoffman 等报道了第 1 例儿童 ALL 合并肠套叠的病例<sup>[5]</sup>。文献报道多来源于儿童,成人 ALL 合并肠套叠的报道罕见。

肠套叠多发于 6 个月至 2 岁的婴幼儿,因婴儿时期回盲部系膜尚未固定完整,致使回盲部活动度过大,是引起肠套叠的重要解剖因素,可因息肉、肿瘤等因素牵引肠壁而继发<sup>[6]</sup>。

肠套叠的临床表现三联征为腹部绞痛、可触及的腹部包块、排黏液血便<sup>[7]</sup>。急性淋巴细胞白血病合并肠套叠的原因大致有以下 4 种:①白血病细胞的浸润;最常见的原因。淋巴组织广泛分布于肠道及其系膜,尤其是回肠、阑尾及结肠<sup>[8]</sup>。因此这些组织中白血病的浸润很常见,导致肠道动力不足,进而导致肠套叠甚至肠梗阻。②由于白血病疾病过程中的中性粒细胞减少导致患者免疫系统异常,或抗白血病药物导致的免疫异常;导致肠道菌群失调、败血症、继发感染、溃疡形成。③化疗药物导致的直接性或间接性胃肠道毒性<sup>[9]</sup>;最常见为长春新碱类药物,可导致周围神经的微管产生结构变化,并影响轴质的运输<sup>[10]</sup>。主要不良反应为神经毒性,其发生机制为:药物渗入自主神经细胞引起肠道自主神经细胞功能障碍,影响肠道平滑肌收缩或局部神经传导;药物刺激可使肠内容物通过肠道时受到阻碍,不能向下运行,肠蠕动减慢,严重时发生麻痹性肠梗阻<sup>[11]</sup>。激素类药物可引起胃肠道水肿,电解质紊乱,诱发或加重肠梗阻。④继发肠道第二肿瘤;急性白血病继发第二肿瘤的报道较少见,Ellerbroek 等<sup>[12]</sup>报道了 1 例继发于 ALL 的非霍奇金淋巴瘤所致的肠道套叠及肠梗阻。Iwamoto 等<sup>[13]</sup>报道了 1 例以胃肠道粒细胞肉瘤为首发表现的急性白血病。

本例患者肠镜活检未见淋巴细胞浸润,结合腹部及阑尾彩超、腹部 CT、肠镜活检,排除肠伤寒、肠穿孔、血肿、第二肿瘤,考虑为 CD 所致肠套叠。肠镜示慢性炎症,考虑患者 MEAD 方案化疗前可能已经存在肠道 CD,只是无典型临床症状,于化疗后粒缺期由于抗白血病药物所致免疫异常或化疗药物副作用诱发。

CD 为炎症性肠病的一种,病因尚不十分清楚,为慢性非特异性肠道炎症性疾病,应注意与溃疡性结肠炎鉴别,诊断标准及鉴别参考 2014 年中国炎症性肠病组织病理诊断共识意见<sup>[14]</sup>。

成人 ALL 合并肠套叠者罕见但却是致命的,尤其对于化疗后骨髓抑制期患者,可根据病情选择外科治疗或保守治疗,以白血病为主,兼顾治疗消化道病变。早期诊治对预后具有重要意义。该患者化疗后粒缺期合并肠套叠及菌血症,手术风险极大,治疗棘手。延误治疗可导致脓毒血症、肠梗阻,甚至肠穿孔,而积极手术治疗可因粒缺、贫血、血小板低导致感染加重、止血困难、伤口愈合延迟、失血过多引起休克。所幸本例患者经积极抗感染、营养支持等保守治疗后症状缓解,得益于及时的诊断及内外科的协作诊疗。

## 参考文献

- [1] 里奇曼,蒋知新,张战强,等. 威廉姆斯血液学手册[M]. 8 版. 人民军医出版社,2015:1310
- [2] Sadawaite S, Jijina F, Nair CK, et al. An unusual presentation of pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2008, 24(2): 59-62.
- [3] Cruveilhier JJ. Anatomie pathologique du corps humain [J/OL]. [https://www.researchgate.net/publication/313479761\\_Anatomie\\_pathologique\\_du\\_corps\\_humain](https://www.researchgate.net/publication/313479761_Anatomie_pathologique_du_corps_humain).
- [4] Kumari TP, Mohan SV, Shanavas A, et al. Intussusception at the onset of acute lymphoblastic leukemia in a child[J]. Indian pediatr, 1998, 35(5): 470-472.
- [5] Manglani MV, Rosenthal J, Rosenthal NF, et al. Intussusception in an infant with acute lymphoblastic leukemia: a case report and review of the literature[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 1998, 20(5): 467-468.
- [6] 李祯萍,徐杰. 小儿急性白血病合并肠套叠 2 例[J]. 临床血液学杂志, 1995, 8(3): 042-043
- [7] Dudgeon DL, Hays DM. Intussusception complicating the treatment of malignancy in childhood[J]. Arch Surg, 1972, 105(1): 52-56.
- [8] Gavan DR, Hendry GM. Colonic complication of acute lymphoblastic leukaemia[J]. Br J Radiol, 1994, 67(797): 449-452.
- [9] Hunter TB, Bjelland JC. Gastrointestinal complications of leukemia and its treatment[J]. AJR Am J Roentgenol, 1984, 142(3): 513-518.
- [10] Bermúdez M, Fuster JL, Llinares E, et al. Itraconazole-related increased vincristine neurotoxicity: case report and review of literature[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2005, 27(7): 389-392.
- [11] 陈苏宁,吴德沛,孙爱宁,等. 伊曲康唑与长春地辛相互作用致神经毒性两例报道附文献复习[J]. 中华血液学杂志, 2007, 28(7): 488-489.
- [12] Ellerbroek R, Foucar K, Kowal-Vern A, et al. Large cell lymphoma complicating acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 1984, 63(4): 935-939.
- [13] Iwamoto M, Yamamoto H, Miyata T, et al. Leukemic cell infiltration into the large intestine in a patient with acute myelogenous leukemia[J]. Gastrointest Endosc, 2008, 67(2): 353-354.
- [14] 中华医学会病理学分会消化病理学组筹备组. 中国炎症性肠病组织病理诊断共识意见[J]. 中华病理学杂志, 2014, 43(4): 268-274.

(责任编辑:唐秋姗)