

# 妊娠合并急性早幼粒细胞白血病一例 并文献复习

高洁<sup>1</sup>, 周桓生<sup>2</sup>, 王慧<sup>2</sup>, 李文婷<sup>2</sup>, 车艳辞<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>青岛大学, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属医院产科, 山东 青岛

<sup>3</sup>青岛大学附属医院妇科, 山东 青岛

Email: 649978057@qq.com, \*cheyanci@126.com

收稿日期: 2020年11月2日; 录用日期: 2020年11月18日; 发布日期: 2020年11月25日

## 摘要

目的: 探讨妊娠期白血病的临床特点及处理, 以提高该疾病的诊疗水平, 改善母婴结局。方法: 回顾性分析青岛大学医学院附属医院收治的1例妊娠合并急性早幼粒细胞白血病患者的诊治过程及其预后, 并结合相关文献对该疾病进行分析。结果: 本例患者32岁, 于妊娠晚期发现急性早幼粒细胞白血病, 给予输注血小板、冷沉淀、红细胞改善血常规、血凝, 促胎肺成熟、硫酸镁抑制宫缩、预防感染等治疗等对症处理, 术前即开始维甲酸化疗, 于妊娠29周行剖宫产娩出一活女婴, 术后进行常规化疗。因在孕早期对妊娠期白血病患者化疗导致胎儿畸形和流产概率高, 所以建议终止妊娠后治疗; 妊娠中晚期暴露于化疗药物会增加胎儿生长受限、早产、新生儿中性粒细胞减少和败血症的风险, 但并不增加胎儿畸形的风险, 可根据孕周大小制定最佳治疗方案。结论: 妊娠期间合并急性早幼粒细胞白血病发生率较低, 但处理棘手, 需要临床多学科综合治疗, 根据患者所处妊娠阶段、意愿及白血病状态选择最佳的治疗时机及治疗方案以改善母婴不良结局。

## 关键词

白血病, 早幼粒细胞, 妊娠, 并发症, 化学治疗

# Pregnancy with Acute Promyelocytic Leukemia in 1 Case and the Literature Review

Jie Gao<sup>1</sup>, Huansheng Zhou<sup>2</sup>, Hui Wang<sup>2</sup>, Wenting Li<sup>2</sup>, Yanci Che<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Qingdao University, Qingdao Shandong

\*通讯作者。

<sup>2</sup>Department of Obstetrics, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>3</sup>Department of Gynecology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Email: 649978057@qq.com, \*cheyanci@126.com

Received: Nov. 2<sup>nd</sup>, 2020; accepted: Nov. 18<sup>th</sup>, 2020; published: Nov. 25<sup>th</sup>, 2020

## Abstract

**Objective:** To investigate the clinical features and treatment of leukemia during pregnancy, in order to improve outcome of mother and child. **Methods:** The diagnosis and treatment process and prognosis of 1 case of pregnancy complicated with acute promyelocytic leukemia in affiliated hospital of Qingdao University Medical College were analyzed retrospectively. **Results:** The patient was 32 years old and found acute promyelocytic leukemia in the third trimester of pregnancy. The patient was treated with platelet transfusion, cryoprecipitation, red blood cell improvement, hemagglutination, fetal lung maturation, magnesium sulfate inhibition of uterine contraction, anti-inflammatory and so on. Routine chemotherapy was performed after operation. The literature shows that the first three months of pregnancy are the stages of fetal organ formation and development, so the risk of abortion and fetal malformation is high. Leukaemia found in early pregnancy should be treated with routine leukemia immediately after termination of pregnancy; exposure to chemotherapeutic drugs in late pregnancy increases the risk of fetal growth restriction, preterm birth, neonatal neutropenia, and septicemia, but does not increase the risk of fetal malformation. The best treatment plan can be developed according to week of gestation. **Conclusion:** The incidence of acute promyelocytic leukemia during pregnancy is low, but it is difficult to deal with. It is necessary for multidisciplinary comprehensive team cooperation to choose the best treatment time and plan to reduce the incidence of outcome of mother and child, according to the pregnancy stage, willingness and leukemia state.

## Keywords

Leukemia, Promyelocytic, Pregnancy, Complications, Chemotherapy

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL), 是一种特殊类型的急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, 即 AML-M3 型), 主要表现为粒细胞的分化和成熟障碍, 致使大量早幼粒细胞聚集在骨髓组织和外周血中。妊娠合并急性白血病的发病率约 1/10 万~1/7.5 万[1], 其中急性髓系白血病(AML) 更为常见, 其次为急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL) [2]。有报道指出妊娠合并 APL 在孕晚期发病占有妊娠合并急性白血病的 40% [3]。青岛大学医学院附属医院(我院)收治 1 例妊娠合并急性早幼粒细胞白血病的患者, 通过对该临床病历资料分析并文献复习, 探讨该病的临床特征, 以提高对该疾病的诊治水平, 改善母婴预后。

## 2. 临床病例资料

患者女, 32 岁。因“停经 28 周 3 天, 下腹痛 4 天, 加重 1 天”入院。2019-07-01 因子宫肌瘤较前增

大明显于外院就诊,查血凝常规提示低纤维蛋白原,予低分子肝素1支皮下注射Qd治疗。妊娠28周无明显诱因出现下腹阵痛,就诊于当地医院未做处理。妊娠28周3天自觉腹痛较前加重,外院查超声提示:子宫前壁见低回声团块,大小 $5.5 \times 3.7$  cm,考虑子宫肌瘤变性,因患者低纤维蛋白原血症,全血细胞减少,建议上级医院就诊,我院急症收入院。查体:T:  $36.9^{\circ}\text{C}$  P: 94次/分 R: 22次/分 BP: 122/70 mmHg。神志清楚,皮肤粘膜无黄染、瘀斑,浅表淋巴结无肿大。腹部膨隆,有压痛、反跳痛。肝脾肋下未触及。双下肢无浮肿。宫高: 30 cm,胎心率: 147次/分。入院诊断:腹痛原因待诊:子宫肌瘤变性?孕28周3天G3P1低纤维蛋白原血症全血细胞减少原因待诊妊娠合并会阴瘢痕羊水过多。

入院后考虑腹痛原因为子宫肌瘤变性,遂给予硫酸镁抑制宫缩、抗生素预防感染、地塞米松促胎肺成熟等治疗。入院后完善血常规,结果提示三系进行性下降,2019-07-18血常规:白细胞 $2.31 \times 10^9/\text{L}$ 、中性粒细胞 $1.13 \times 10^9/\text{L}$ 、红细胞计数 $2.26 \times 10^{12}/\text{L}$ 、血红蛋白77 g/L、血小板 $44 \times 10^9/\text{L}$ ,血凝常规:纤维蛋白原1.04 g/l、凝血酶时间19.4 sec、TT比值1.49 R、D-二聚体16,090 ng/ml,给予输注2个治疗量血小板、400 U冷沉淀、600 ml血浆。输注血液制品后血常规及血凝常规较前明显好转。2019-7-19骨穿报告:符合急性髓系白血病-急性早幼粒白血病(AML-M3a)骨髓象特征。2019-07-22骨髓染色体提示:46,XX,t(15;17)(q22;q21),融合基因提示:PML-RAR $\alpha$ 融合基因阳性,其他融合基因阴性或低于检测灵敏度。

患者经确诊为妊娠合并急性早幼粒细胞白血病后,因病情进展迅速,请血液科会诊,建议尽快使用维甲酸治疗,并适时终止妊娠。向患者及家属交代病情及风险,给予口服维甲酸1天后于2019-7-19 17:00剖宫产一女婴,1 min Apgar评分7分,5 min Apgar评分6分,出生体重1240 g,转新生儿科。患者术中输红细胞5.5单位,血浆400 ml,冷沉淀720单位,血小板2个治疗量。术后给予维甲酸+三氧化二砷+蒽环类药物联合化疗,并予碱化尿液、水化、止吐、护肝、利尿、营养等治疗。患者化疗期间并发了肺部感染、维A酸分化综合征,积极治疗后好转。为预防中枢神经系统白血病,给予鞘内注射阿糖胞苷、甲氨蝶呤、地塞米松。患者2019-12-30骨髓象已达完全缓解(CR)。随访患者至2020-08-23情况良好。新生儿住院80天于2019-10-7后出院,体重达4.73 Kg,至今健康。

### 3. 讨论

APL通常有t(15;17)染色体易位,然后产生早幼粒细胞白血病一维甲酸受体a(promyelocytic leukemia/retinoic acid receptor alpha, PML-RARa)融合基因和相关蛋白,从而抑制早幼粒细胞的分化和成熟[4]。APL患者本身容易出血,出血发生率在72%到94%之间,通常表现为弥散性血管内凝血(DIC),尤其是在化疗期间DIC会加重,导致致命性出血和患者早期死亡[5]。APL治疗的5年总生存率为90% [6]。有研究发现妊娠期APL发病中位年龄为31岁[7]。在本例中孕妇的发病年龄为32岁,在咨询时她的胎龄为28周,这与文献报道基本相符。

#### 3.1. 临床表现与诊断

妊娠状态会掩盖妊娠期白血病的临床表现,例如乏力、淋巴结肿大等,致使他们忽略就医。妊娠期白血病患者的血常规主要表现为白细胞异常,血红蛋白减少和血小板大幅降低,这使孕妇出血和感染的风险增加。

骨髓涂片中30%以上的早幼粒细胞是支持APL诊断的基本证据。其他方法,例如分子分析,外周血显微镜检查和流式细胞术,为APL诊断提供了支持依据。该患者骨髓象异常早幼粒增生占70%,符合诊断标准。产检时应特别注意无法解释的中度贫血,尤其是血小板短时间内显著减少,或有出血倾向、胸骨压痛、淋巴结肿大等情况下,在排除妊娠期血小板减少的其他疾病(如妊娠期血小板减少症,重度子痫

前期,HELLP 综合征,免疫系统疾病等)后,应考虑血液系统疾病,并及时咨询相关科室,必要时行骨髓穿刺明确诊断,尽早治疗,从而使患者实现长期生存。

### 3.2. APL 对母儿的影响

妊娠合并 APL 是一种罕见疾病,胎儿自然流产,早产,胎儿宫内死亡和胎儿生长受限的风险是正常妊娠的 3~4 倍[8]。目前,普遍认为白血病本身对胎儿的影响极小的原因可能是天然胎盘屏障功能或免疫清除[9]。本例病例中,分娩活婴随访至今,仍健康存活,并且没有遭受血液及相关恶性肿瘤的折磨,这支持以上观点。本病例中,该孕妇在终止妊娠后出现严重并发症(DIC、肺部感染),这可能与孕妇体内 17-羟基皮质酮和孕酮对其保护作用的消失,分娩时的创伤性刺激以及血液系统本身的高危状态有关。

### 3.3. 妊娠期 APL 终止妊娠时机与方法

妊娠合并 APL 终止妊娠的时机及终止妊娠方式是临床的难点,目前尚无定论。2015 年,英国血液标准委员会建议,妊娠的前三个月是胎儿器官形成和发育的阶段,在妊娠早期诊断出 APL 时,应有选择性地终止妊娠,并在术后进行化疗,如果病情危重,可以先进行化疗,然后等病情得到缓解后终止妊娠;妊娠 24~28 周,与早产相关的胎儿风险非常高,并且由于化疗对胎儿的风险似乎非常低,通常不建议分娩,并且不应该延误治疗;妊娠 > 28 周时,胎儿存活率较高,而致残率较低,应充分告知患者早产的风险和胎儿化疗暴露的风险,推荐终止妊娠后开始化疗[10]。

APL 是 AML 最具侵袭性的类型,且本身易出血,专家建议阴道分娩为妊娠的首选,以免增加出血的风险,但是当血小板状况允许时,也可以选择剖宫产来终止妊娠[11]。初发急性白血病患者常有血小板减少症,大多数低于  $50 \times 10^9/L$ ,存在术中和术后出血风险的问题,血小板输注可用于预防手术前的出血,术中决定基于术中情况是否需输注血小板,血浆和红细胞等。在本例病例中,孕妇的病情迅速进展,在解释了化疗的风险和胎儿早产的风险之后,患者和家属要求剖宫产终止妊娠,现胎儿健康、无产科并发症。

### 3.4. 妊娠期 APL 的治疗

APL 的治疗可分为诱导、巩固和维持治疗。APL 诱导治疗常用的药物有维甲酸(ATRA)、蒽环类药物、及三氧化二砷(ATO)。有文献报道在妊娠初期,ATRA 致畸率高达 85%,主要表现为胎儿骨骼畸形,所以在孕早期应避免使用 ATRA [12]。蒽环类药物的毒性相对较小,因此在孕早期单独使用蒽环类药物,并将 ATRA 推迟到孕晚期是 APL 的孕妇拒绝终止妊娠的一种治疗方案[13]。妊娠中晚期 ATRA 治疗虽然与胎儿心脏毒性有关,例如可逆性心律失常[14],却很少引起先天性畸形,但早产、低出生体重儿、新生儿中性粒细胞减少和败血症的风险会增加[15] [16]。另外使用 ATRA 单药治疗,可增加 APL 分化综合征发生率[17],如果白细胞计数低于  $10 \times 10^9/L$ ,推荐 ATRA 单药或联合蒽环类药物,如果白细胞高于  $10 \times 10^9/L$ ,则推荐单独应用蒽环类药物,以降低发生 APL 分化综合征的风险。Valappil 等[18]研究中,27 例在妊娠期间使用 ATRA 治疗的孕妇分娩的新生儿均无先天性畸形,这为在妊娠中晚期使用 ATRA 治疗的安全性提供了证据支持。

## 4. 结论

综上所述,妊娠合并急性早幼粒细胞白血病发生率较低,临床少见,处理棘手,需要临床多学科综合治疗,做到早发现、早诊断,根据患者所处妊娠阶段、意愿及白血病状态选择最佳的治疗时机及治疗方案以降低母婴不良结局的发生风险。

## 参考文献

- [1] Pentheroudakis, G., *et al.* (2010) Cancer, Fertility and Pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **21**, 266-273. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq198>
- [2] Ali, S., *et al.* (2015) Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Myeloid Leukaemia in Pregnancy. *British Journal of Haematology*, **170**, 487-495. <https://doi.org/10.1111/bjh.13554>
- [3] Yeazel, M.W., *et al.* (1995) History of Maternal Fetal Loss and Increased Risk of Childhood Acute Leukemia at an Early Age. A Report from the Children's Cancer Group. *Cancer*, **75**, 1718-1727. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19950401\)75:7<1718::AID-CNCR2820750725>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19950401)75:7<1718::AID-CNCR2820750725>3.0.CO;2-G)
- [4] 李晓青, 等. 妊娠期急性早幼粒细胞白血病的治疗: 2例报道[J]. 肿瘤, 2012, 32(2): 145-146.
- [5] 王兆钺. 急性早幼粒细胞白血病止血异常与治疗的研究进展[J]. 中华血液学杂志, 2009(3): 212-214.
- [6] Liu, Y.J., *et al.* (2011) Long-Term Survey of Outcome in Acute Promyelocytic Leukemia: A Single Center Experience in 340 Patients. *Medical Oncology*, **28**, 513-521. <https://doi.org/10.1007/s12032-010-9733-7>
- [7] Verma, V., *et al.* (2016) Acute Promyelocytic Leukemia during Pregnancy: A Systematic Analysis of Outcome. *Leukemia & Lymphoma*, **57**, 616-622. <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1065977>
- [8] 王永红, 等. 妊娠合并白血病 7例临床分析[J]. 实用妇产科杂志, 2004, 20(3): 177-178.
- [9] Avivi, I. and Brenner, B. (2014) Management of Acute Myeloid Leukemia during Pregnancy. *Future Oncology*, **10**, 1407-1415. <https://doi.org/10.2217/fon.14.64>
- [10] Ali, S., Jones, G.L., *et al.* (2015) Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute. *British Journal of Haematology*, **170**, 487-495. <https://doi.org/10.1111/bjh.13554>
- [11] Milojkovic, D. and Apperley, J.F. (2014) How I Treat Leukemia during Pregnancy. *Blood*, **123**, 974-984. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-08-283580>
- [12] 杨瑞, 钱申贤, 陈灿. 妊娠期急性早幼粒细胞白血病的治疗[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(5): 439-442.
- [13] Li, H., *et al.* (2018) New Onset Acute Promyelocytic Leukemia during Pregnancy: Report of 2 Cases. *Cancer Biology & Therapy*, **20**, 1-5. <https://doi.org/10.1080/15384047.2018.1529122>
- [14] Siu, B.L., *et al.* (2002) Transient Dilated Cardiomyopathy in a Newborn Exposed to Idarubicin and All-Trans-Retinoic Acid (ATRA) Early in the Second Trimester of Pregnancy. *International Journal of Gynecological Cancer*, **12**, 399-402. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1438.2002.01128.x>
- [15] Shapira, T., Pereg, D. and Lishner, M. (2008) How I Treat Acute and Chronic Leukemia in Pregnancy. *Blood Reviews*, **22**, 247-259. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2008.03.006>
- [16] Abedin, S. and Altman, J.K. (2016) Acute Promyelocytic Leukemia: Preventing Early Complications and Late Toxicities. *Hematology*, **2016**, 10-15. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.10>
- [17] Fenau, P., *et al.* (1999) A Randomized Comparison of All Transretinoic Acid (ATRA) Followed by Chemotherapy and ATRA plus Chemotherapy and the Role of Maintenance Therapy in Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia. The European APL Group. *Blood*, **94**, 1192-1200. <https://doi.org/10.1182/blood.V94.4.1192>
- [18] Valappil, S., Kurkar, M. and Howell, R. (2017) Outcome of Pregnancy in Women Treated with All-Trans Retinoic Acid; a Case Report and Review of Literature. *Hematology*, **12**, 415-418. <https://doi.org/10.1080/10245330701448594>