

高白细胞急性白血病白细胞淤滞研究进展*

首都医科大学附属复兴医院 孟广强 李星 王立茹*, 北京 100038

关键词 白细胞淤滞; 高白细胞; 急性白血病

中图分类号 R557+.2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20200216

白细胞淤滞是高白细胞急性白血病(hyperleukocytic acute leukemia, HAL)患者早期严重的并发症之一,患者易发生颅内出血、呼吸衰竭及急性肾损伤等,导致早期死亡率高。白细胞淤滞在高白细胞急性髓系白血病(hyperleukocytic acute myeloid leukemia, HAML)中更常见,但是分别检测每个融合基因与高白细胞血症发生率时,并无统计学证实其发生率高于高白细胞急性淋巴细胞白血病(hyperleukocytic acute lymphoblastic leukemia, HALL)。白细胞淤滞为一种临床病理现象,McKee等^[1]从病理学角度定义其为“血管解剖形态学证实大量白血病细胞聚集阻塞大部分或全部血管管腔”。目前白细胞淤滞的诊断尚无统一的标准,主要根据 HAL 患者的临床表现来诊断,HAL 患者出现呼吸系统、中枢神经系统(central nervous system, CNS)症状和/或急性肾损伤及其他白细胞淤滞的症状时,临床经验性诊断为白细胞淤滞^[2]。白细胞淤滞的发生主要与增加的原始细胞的形态和功能特征有关,不能单纯用白细胞计数(WBC)诊断白细胞淤滞。本文将从白细胞淤滞的流行病学、病理生理、临床表现和治疗等方面进行综述。

流行病学

HAL 又称为伴高白细胞血症急性白血病,为白细胞淤滞发生的基础。虽然并非所有的 HAL 患者均会发生白细胞淤滞,但是两者的发生仍有一定的相关性。因为白细胞淤滞为临床诊断,所以目前尚无文献报道其确切发生率,故探索 HAL 发生情况对于白细胞淤滞的流行病学具有重要意义。

高白细胞血症在急性髓系白血病(acute myelocytic leukemia, AML)中占 5%~20%^[3],而白细胞淤滞发生率要低于该值。WBC 较高的 AML 患者发

生白细胞淤滞的几率大,但仍有部分 WBC < 100 × 10⁹/L 发生白细胞淤滞,所以不能单用 WBC 的高低来判断白细胞淤滞的发生。高白细胞血症和白细胞淤滞某种程度上取决于急性白血病的类型。AML 的法、美、英合作组分型(French-American-British cooperative group, FAB 分型)中 M4、M5 和 M3v 发生高白细胞血症较常见^[4,5]。如伴骨髓嗜酸性粒细胞增多的 M4(M4Eo)往往合并高白细胞血症和肝脾肿大,且伴 inv(16)核型^[6]。AML 发生高白细胞血症是否与特异的核型和基因突变有关? Santis 等^[7]研究发现 NPM1、FLT3-ITD 和 MLL-PTD 在 HAML 中更常见,但是分别检测每个融合基因与高白细胞血症发生率时,并无统计学意义。但仍有研究发现 FLT3-ITD 与高白细胞血症有相关性^[8]。

高白细胞血症在急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)中发生率为 10%~30%^[6],但是白细胞淤滞发生率低于 HAML,且往往发生在伴有较高 WBC 患者。伴高白细胞血症的 ALL 患者往往存在特定的细胞遗传学和免疫表型异常。如 t(4;11)、t(9;22)和 t(1;19)与高白细胞血症相关^[9,10],同时免疫表型为 T 细胞表达的 ALL 常发生高白细胞血症^[11]。还有研究报道,伴肝脾肿大、纵膈肿块、CNS 浸润和男性均与高白细胞血症发生相关。

病理生理

HAL 白细胞淤滞的具体病理生理基础仍不完全清楚,一般认为脏器缺氧为白细胞淤滞的主要病理生理改变。Lichman 等^[12]认为白细胞淤滞的发生是因为血液粘滞度增加导致微循环阻塞,而且在体外实验中发现白细胞比容超过 12~15 mL/dL 时血液粘滞度急剧增加。白细胞比容不仅与 WBC 有关,而且与白细胞平均体积有关。髓系白血病细胞较淋系白血病细胞体积大 2 倍,所以 HAML 患者白细胞淤滞发生率高于 HALL。此外,血液粘滞度仍与细胞变形性有关,白血病细胞比成熟白细胞变形

*基金项目:北京市西城区卫生和计划生育委员会青年科技人才(科技新星)培养项目(No: XWKX2018-05)

*通信作者:王立茹, E-mail: wanglirumail@126.com

性差,这也解释了白细胞淤滞在急性白血病中发生率较在慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)和慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)高。但该观点并不能完全解释病理、生理基础,因为白血病患者往往合并贫血,而血液粘滞度并不仅仅决定于白细胞比容,也决定于全血细胞比容,白细胞比容的增加并不能完全代偿红细胞比容的减低。白细胞比容达到 12 ~ 15 mL/dL 需要较高的白血病细胞计数,而部分发生白细胞淤滞的患者 WBC 并不显著高。而且白细胞淤滞患者白血病细胞更易聚集在肺、脑、肾,有一定的器官选择性,这也是 Lichman 观点不能解释的。

目前认为粘附分子在白细胞淤滞的发生中起重要作用。白血病细胞与内皮细胞的粘附使内皮细胞损伤,进而导致白细胞淤滞。该过程需要粘附分子的参与,参与的粘附分子主要有选择素、整合素、ICAM-1、VCAM-1 等。Stucki 等^[13]认为 AML 患者体内的粘附分子如选择素和 VCAM-1 的表达上调导致白血病细胞分泌肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白介素-1b(interleukin-1b, IL-1b)增多,进而使血管内皮细胞激活,最终使白血病细胞聚集并粘附在血管内皮,发生白细胞淤滞。张秀莲等^[14]发现 HAML 细胞可以分泌较多的 LFA-1 刺激内皮细胞 ICAM-1 分泌增加,进而促进白血病细胞与内皮细胞之间的黏附。CD56 为一种神经细胞粘附分子,Novotny 等^[15]发现伴有 CD56 表达的 AML-M4/M5 中高白细胞血症发生白细胞淤滞的几率大,认为 CD56 可能是 AML 患者白细胞淤滞严重程度的一个指标。目前对于粘附分子如何介导白血病细胞与血管内皮细胞之间粘附作用的具体机制尚不清楚。

临床表现及实验室检查

白细胞淤滞无特异性的临床表现,主要根据受累器官不同而不同。肺白细胞淤滞患者可能伴有咳嗽、呼吸困难、低氧血症、呼吸衰竭等。胸部影像学可能为正常、肺泡渗出或间质性改变,甚至在某些情况下可以类似肺结核和肺栓塞征象^[16,17]。肺部症状提示白细胞淤滞患者的预后差,尤其是早期生存率低。白细胞淤滞的 CNS 表现可能包括头晕、头痛、耳鸣、视物模糊、意识障碍、精神状态改变、脑卒中、局灶性神经功能缺失以及可能的癫痫发作等。通过眼底检查确定是否存在视神经乳头水肿、血管扩张和视网膜出血,对 CNS 白细胞淤滞发生的早期判断有一定的指导意义。影像学检查,包括头颅 CT

和 MRI 都可以显示缺血、出血部位或肿块。其他白细胞淤滞临床表现还包括血管内血栓形成、急性肾损伤、急性心肌梗死、脾破裂、视网膜病、发热、阴茎异常勃起,和弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)等。

因为白细胞淤滞评估缺乏量化的标准,所以可能导致诊断的片面性和主观性。而 Novotny 等^[18]基于白细胞淤滞相关临床症状的有无及严重程度,提出“白细胞淤滞分级评分”以评估白细胞淤滞发生可能性大小。有研究发现,白细胞淤滞分级评分(leukostasis grading score, LGS)对 HAML 患者白细胞淤滞的程度有一定的评估作用,而且对早期生存率亦有一定的预测作用^[19,20]。

实验室检查异常包括低钾血症、高钾血症和肿瘤溶解综合征(tumor lysis syndrome, TLS)继发的实验室异常(如低钙血症,高尿酸血症和高磷酸盐血症等)。血液中过多的白细胞可能会被自动细胞计数器视为血小板,所以测得的血小板水平可能受到影响,必要时需手动计数血小板。白细胞淤滞患者血气分析往往提示低氧血症或呼吸衰竭,其中以 I 型呼吸衰竭常见,而指尖脉搏血氧饱和度往往不低,这种现象被称为假性低氧血症^[21]。因为过多的白血病细胞摄取氧导致假性低氧血症,所以在 WBC 降低前使用脉搏血氧仪较血气分析能更准确评估患者的机体缺氧与否。

治 疗

支持治疗对于白细胞淤滞的患者尤为重要^[22]。包括水化、碱化尿液,保证每日尿量 > 1 500 mL,积极纠正电解质紊乱等治疗。存在呼吸衰竭的患者需要入 ICU 病房行呼吸支持治疗;存在感染的患者,积极给予经验性抗感染治疗。因为存在高粘滞血症,所以红细胞的输注需谨慎且要缓慢输注,最好在白细胞水平下降后,以免进一步增加血液粘滞度。

白细胞分离术是高白细胞白血病白细胞淤滞一个重要的治疗方法。白细胞分离术可以降低患者的 WBC,亦可以改善患者的临床症状。一次白细胞分离术可以使 WBC 减少约 25% ~ 50%^[2]。然而,白细胞分离术不能清除骨髓中的细胞,治疗后 WBC 可能会迅速反弹。而对于伴有心血管并发症、血液动力学不稳定,或凝血功能障碍的患者为禁忌证。同时治疗过程中可能发生静脉通路相关的不良事件(出血、感染、血栓形成、气胸),及低钙血症和其他血液成分(血小板,红细胞)的丢失,并对凝血功能

有影响^[23]。尽管一些早期的病例研究认为可以减轻白细胞淤滞症状,但对于早期死亡率的影响仍有争议^[24~26]。对于急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)患者不建议应用白细胞分离术。

小剂量化疗药物降低白细胞主要包括羟基脲、阿糖胞苷及糖皮质激素等。羟基脲通过抑制核糖核苷二磷酸还原酶,导致脱氧核糖核酸(DNA)合成和修复受损而发挥作用。羟基脲的常用剂量是 50 ~ 100 mg/(kg · d)^[27]。羟基脲的降低细胞作用预期在 24 ~ 48 h 内发生效应。羟基脲也可能通过其降低 WBC 而降低白血病患者血液粘度。而有研究报道阿糖胞苷 100 ~ 200 mg/d 持续静脉滴注可安全、有效地降低 HAML 的白血病细胞负荷^[28]。伴高白细胞血症的 ALL 可应用糖皮质激素迅速降低 WBC,如泼尼松、地塞米松等。白细胞分离术联合或不联合小剂量化疗降低白血病细胞已成为临床治疗白细胞淤滞主要的方法。然而,最近的研究显示,这种方法对患者的早期死亡率没有影响^[24]。

有研究认为在充分的水化、碱化等支持治疗下,HAL 诊断后立即给予诱导化疗,不仅可以快速减少 WBC,同时可以降低骨髓中的原始细胞,从而达到更持久的治疗反应^[6,26,27]。但是对于白细胞较高且未予充分的水化、碱化等支持治疗情况下,发生 TLS 的风险仍然较高。而对于 APL 患者在单用全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)诱导治疗过程中,因大量白血病细胞的快速成熟导致白细胞增多,有发生分化综合征的风险。因此,对于出现高白细胞的 APL 患者,将 ATRA 与细胞毒性化疗联合起来是非常必要的。蒽环类化疗联合 ATRA 仍然是 APL 高白细胞血症患者的首选治疗方案^[29]。

颅脑照射治疗亦可用于治疗 HAL 白细胞淤滞的 CNS 症状患者^[30]。从理论上,因为部分化疗药物难以透过血脑屏障,这种治疗可能有利于减少 CNS 内白血病细胞数量。然而,关于颅脑照射的作用及其疗效的报道很少,且有效性及安全性有待证实。

Azoulay 等^[31]研究发现,地塞米松可改善急性单核细胞白血病(AML 型 M5)白细胞淤滞患者呼吸衰竭症状。目前已有大量研究证实地塞米松可降低粘附分子 ICAM-1 表达^[32,33],如 Ramudo 等^[34]发现地塞米松可以降低急性胰腺炎大鼠 ICAM-1 表达,而 Ionescu 等^[35]发现小剂量地塞米松降低腹腔镜胆囊切除术患者 sICAM-1 表达水平。而且已有研究发

现地塞米松在 AML 治疗的有益作用^[36]。仍需要进一步研究来证实糖皮质激素是否是通过降低粘附分子的表达,进而保护白细胞淤滞相关脏器损伤,减轻白细胞淤滞症状。探索应用粘附分子与相关受体的靶向抑制剂,进而阻断粘附分子介导的白血病细胞和血管内皮之间相互作用,这种新的治疗策略可能成为未来白细胞淤滞的重要治疗方法。

总之,白细胞淤滞为 HAL 患者早期死亡的主要原因,需及时治疗,但是目前的治疗方法有限,疗效不佳,急需寻找新的治疗策略。白细胞淤滞的病理生理基础仍不完全清楚,所以急需对其进行深入的研究,以期发现新的治疗方法,从而降低早期死亡率。

参考文献

- McKee LC Jr, Collins RD. Intravascular leukocyte thrombi and aggregates as a cause of morbidity and mortality in leukemia [J]. *Medicine (Baltimore)*, 1974, 53(6): 463-478.
- Ganzel C, Becker J, Mintz PD, et al. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: practice management [J]. *Blood*, 2012, 26(3): 117-122.
- Wahlin A, Markevarn B, Golovleva I, et al. Improved outcome in adult acute myeloid leukemia is almost entirely restricted to young patients and associated with stem cell transplantation [J]. *Eur J Haematol*, 2002, 68(1): 54-63.
- Cuttner J, Conjalka MS, Reilly M, et al. Association of monocytic leukemia in patients with extreme leukocytosis [J]. *Am J Med*, 1980, 69(4): 555-558.
- Daver N, Kantarjian H, Marcucci G, et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with acute promyelocytic leukaemia and hyperleukocytosis [J]. *Br J Haematol*, 2015, 168(5): 646-653.
- Porcu P, Cripe LD, Ng EW, et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management [J]. *Leuk Lymphoma*, 2000, 39(1-2): 1-18.
- De Santis GC, Benicio MT, Oliveira LC, et al. Genetic mutations in patients with acute myeloid leukemia and leukostasis [J]. *Acta Haematol*, 2013, 130(2): 95-97.
- Kiyoi H, Naoe T, Nakano Y, et al. Prognostic implication of FLT3 and N-RAS gene mutations in acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 1999, 93(9): 3074-3080.
- Johansson B, Moorman AV, Haas OA, et al. Hematologic malignancies with t(4;11)(q21;q23)——a cytogenetic, morphologic, immunophenotypic and clinical study of 183 cases. European 11q23 Workshop participants [J]. *Leukemia*, 1998, 12(5): 779-787.
- Quesnel B, Preudhomme C, Philippe N, et al. p16 gene homozygous deletions in acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 1995, 85(3): 657-663.
- Eguiguren JM, Schell MJ, Crist WM, et al. Complications and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis [J]. *Blood*, 1992, 79(4): 871-875.
- Lichtman MA, Rowe JM. Hyperleukocytic leukemias: rheological, clinical, and therapeutic considerations [J]. *Blood*, 1982, 60(2): 279-283.

(下转第 165 页)

- 19 Srinivasan J, Ooi WW. Successful treatment of histoplasmosis brain abscess with voriconazole[J]. Arch Neurol, 2008, 65(5): 666-667.
- 20 Smith GD, Shatford RA. Histoplasmosis infection presenting as an isolated subcutaneous periarticular upper limb swelling in the immunosuppressed patient[J]. J Hand Surg Br, 2005, 30(2): 229-232.
- 21 Botterel F, Romand S, Saliba F, et al. A Case of disseminated histoplasmosis likely due to infection from a liver allograft[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1999, 18(9): 662-664.
- 22 Colaiacovo R, de Castro AC, Shiang C, et al. Disseminated histoplasmosis: a rare cause of multiple ulcers in the gastrointestinal tract [J]. Endoscopy, 2011, 43(S02), E216.
- 23 Banerjee A. Progressive disseminated histoplasmosis presenting like chronic parenchymal liver disease with ascites: a rare case report and discussion[J]. Int J Res Med Sci, 2014, 2(4): 1699-1701.
- 24 Oh YS, Lisker-Melman M, Korenblat KM, et al. Disseminated histoplasmosis in a liver transplant recipient[J]. Liver transpl, 2006, 12(4): 677-681.
- 25 Nicholas, Hendren, Christina, et al. Disseminated histoplasmosis presenting as multiple oral ulcers[J]. BMJ case reports, 2017, 12(3): 677-681.
- 26 Pastor TA, Holcomb MJ, Motaparthy K, et al. Disseminated histoplasmosis mimicking secondary syphilis[J]. Dermatol Online J, 2011, 17(11): 10.
- 27 Agrawal N, Jones DE, Dyson JK, et al. Fatal gastrointestinal histoplasmosis 15 years after orthotopic liver transplantation[J]. World J Gastroenterol, 2017(43): 7807-7812.
- 28 肖毅, 张义成, 孙汉英, 等. 两性霉素 B 治疗免疫功能低下患者侵袭性真菌感染[J]. 内科急危重症杂志, 2008, 14(1): 29-31.
- 29 Pan B, Chen M, Pan W, et al. Histoplasmosis: a new endemic fungal infection in China? Review and analysis of cases[J]. Mycoses, 2013, 56(3): 212-221.
- 30 Newman SL. Cell-mediated immunity to histoplasma capsulatum[J]. Semin Respir Infect, 2001, 16(2): 102-108.
- 31 Brenndorfer ED, Sallberg M. Hepatitis C Virus-Mediated Modulation of Cellular Immunity[J]. Arch Immunol Ther Exp(Warsz), 2012, 60(5): 315-329.

(2019-08-01 收稿 2020-02-28 修回)

(上接第 154 页)

- 13 Stucki A, Rivier AS, Gikic M, et al. Endothelial cell activation by myeloblasts: molecular mechanisms of leukostasis and leukemic cell dissemination [J]. Blood, 2001, 97(7): 2121-2129.
- 14 张秀莲, 张伟华, 范星火, 等. LFA-1 与 ICAM-1 在急性髓性高白细胞白血病中的表达[J]. 白血病·淋巴瘤, 2006, (3): 174-175.
- 15 Novotny JR, Nückel H, Dührsen U. Correlation between expression of CD56/NCAM and severe leukostasis in hyperleukocytic acute myelomonocytic leukaemia [J]. Eur J Haematol, 2006, 76(4): 299-308.
- 16 Pinheiro RF, Santiago SP, Lopes A, et al. Pulmonary leukostasis mimicking tuberculosis in endemic area [J]. Leuk Res, 2010, 34(5): e128-129.
- 17 Kaminsky DA, Hurwitz CG, Olmstead JI. Pulmonary leukostasis mimicking pulmonary embolism [J]. Leuk Res, 2000, 24(2): 175-178.
- 18 Novotny JR, Müller-Beissenhertz H, Herget-Rosenthal S, et al. Grading of symptoms in hyperleukocytic leukaemia: a clinical model for the role of different blast types and promyelocytes in the development of leukostasis syndrome [J]. Haematol, 2005, 74(6): 501-510.
- 19 Piccirillo N, Laurenti L, Chiusolo P, et al. Reliability of leukostasis grading score to identify patients with high-risk hyperleukocytosis [J]. Hematol, 2009, 84(6): 381-382.
- 20 孟广强, 陈以娟, 郭慧霞, 等. 高白细胞急性髓系白血病早期死亡临床分析[J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(2): 113-115, 135.
- 21 Prasad KN, Manjunath P, Priya L, et al. Overcoming the problem of pseudohypoxemia in myeloproliferative disorders: Another trick in the bag [J]. Indian J Crit Care Med, 2012, 16(4): 210-212.
- 22 Giammarco S, Chiusolo P, Piccirillo N, et al. Hyperleukocytosis and leukostasis: management of a medical emergency [J]. Expert Rev Hematol, 2017, 10(2): 147-154.
- 23 Van de Louw A. Effect of leukapheresis on blood coagulation in patients with hyperleukocytic acute myeloid leukemia [J]. Transfus Apher Sci, 2017, 56(2): 214-219.
- 24 Oberoi S, Lehmbecher T, Phillips B, et al. Leukapheresis and low-dose chemotherapy do not reduce early mortality in acute myeloid leukemia hyperleukocytosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Leuk Res, 2014, 38(4): 460-468.
- 25 Malkan UY, Özcebe OI. Leukapheresis do not improve early death rates in acute myeloid leukemia patients with hyperleukocytosis[J]. Transfus Apher Sci, 2017, 56(6): 880-882.
- 26 Korkmaz S. The management of hyperleukocytosis in 2017: Do we still need leukapheresis[J]? Transfus Apher Sci, 2018, 57(1): 4-7.
- 27 Ali AM, Mirakhimov AE, Abboud CN, et al. Leukostasis in adult acute hyperleukocytic leukemia: a clinician's digest[J]. Hematol Oncol, 2016, 34(2): 69-78.
- 28 孟广强, 陈以娟, 张晶晶, 等. HAML 诱导治疗前阿糖胞苷持续静脉滴注临床疗效观察[J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(3): 385-387.
- 29 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2018 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2018, (3): 179-183.
- 30 Ferro A, Jabbour SK, Taunk NK, et al. Cranial irradiation in adults diagnosed with acute myelogenous leukemia presenting with hyperleukocytosis and neurologic dysfunction [J]. Leuk Lymphoma, 2014, 55(1): 105-109.
- 31 Azoulay É, Canet E, Raffoux E, et al. Dexamethasone in patients with acute lung injury from acute monocytic leukaemia [J]. Eur Respir J, 2012, 39(3): 648-653.
- 32 刘俊举, 薛艳, 郭学鹏等. 地塞米松对脑膜炎家兔脑脊液中可溶性细胞间黏附分子-1 质量浓度变化的影响[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(14): 3283-3285.
- 33 李惠长, 翁吴斌, 刘昌明等. 低温联合地塞米松对大鼠睾丸扭转复位后 ICAM1 表达的影响及生精功能的保护作用[J]. 中华男科学杂志, 2014, 20(7): 618-623.
- 34 Ramudo L, Yubero S, Manso MA, et al. Effects of dexamethasone on intercellular adhesion molecule 1 expression and inflammatory response in necrotizing acute pancreatitis in rats[J]. Pancreas, 2010, 39(7): 1057-1063.
- 35 Ionescu D, Margarit S, Hadade A, et al. The effects of a small dose of dexamethasone on cell adhesion molecules during laparoscopic cholecystectomy[J]. Drugs R D, 2011, 11(4): 309-316.
- 36 Bertoli S, Picard M, Bérard E, et al. Dexamethasone in hyperleukocytic acute myeloid leukemia[J]. Haematologica, 2018, 103(6): 988-998.

(2019-02-20 收稿 2019-06-25 修回)