

后,理论上可形成 18 种类型的合子,其中仅 1 种为正常者,1 种为平衡易位携带者,其他均为异常配子,因为遗传物质的不平衡,最终妊娠结局只可能是流产、死产、生育畸形儿等^[12]。因存在家族遗传,再发风险高,因此建议家系 3 孕妇再次妊娠尽早行产前诊断或胚胎植入前行遗传学诊断。

综上所述,WHS 胎儿产前超声缺乏特异性表型,对于产前超声结构异常的孕妇,建议行 SNP-array 检测,以提高染色体微小病变的检出率,避免因传统核型分析技术的分辨率低和培养失败而导致漏诊。联合 SNP-array 检测和染色体核型分析技术,可为产前遗传咨询提供依据。

参考文献

- [1] BERNARDINI L, RADIO F C, ACQUAVIVA F, et al. Small 4p16.3 deletions: Three additional patients and review of the literature[J]. *Am J Med Genet A*, 2018, 176(11):2501-2508.
- [2] 郭莉,何轶群,卢建,等. 产前 Wolf-Hirschhorn 综合征的临床诊断[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(10):1664-1668.
- [3] MEKKAWY M K, KAMEL A K, THOMAS M M, et al. Clinical and genetic characterization of ten Egyptian patients with Wolf-Hirschhorn syndrome and review of literature[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2021, 9(2):e1546.
- [4] PAPROCKA J, KAMINIOW K, YETKIN O, et al. Clinical and epilepsy characteristics in Wolf-Hirschhorn syndrome (4p-): A review [J]. *Seizure*, 2022, S1059-1311(22):277.
- [5] SHIMIZU K, WAKUI K, KOSHO T, et al. Microarray

and FISH-based genotype-phenotype analysis of 22 Japanese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome[J]. *Am J Med Genet A*, 2014, 164A(3):597-609.

- [6] SIMONINI C, HOOPMANN M, KAGAN K O, et al. Prenatal sonographic findings in confirmed cases of Wolf-Hirschhorn syndrome [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2022, 22(1):327.
- [7] ZHANG H, XI Q, LIU X, et al. Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of copy number variations on 4p15.2p16.3, Xp22.31, and 12p11.1q11 in a fetus with ultrasound anomalies; A Case Report and Literature Review [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:1761738.
- [8] LEHMAN A, WUYTS W, PATEL M S. Adams-Oliver Syndrome. 2016 Apr 14. In: Adam M P, Mirzaa G M, Pagon R A, editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
- [9] 郑文婷,陈宝江,尹志军,等. Wolf-Hirschhorn 综合征相关胎儿宫内生长受限表型关键区域的鉴定[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(7):731-735.
- [10] MALVESTITI F, BENEDICENTI F, TOFFOL S D, et al. Recombinant chromosome 4 from a familial pericentric inversion: prenatal and adulthood wolf-hirschhorn phenotypes[J]. *Case Rep Genet*, 2013, 2013:306098.
- [11] 欧跃徐,曹洁. Wolf-Hirschhorn 综合征 11 例临床分析[J]. *临床儿科杂志*, 2019, 37(7):524-529.
- [12] 傅文婷,赵文忠,江惠华,等. 11 例 t(11;22)(q23;q11)染色体平衡易位患者的临床与遗传学分析[J]. *重庆医学*, 2018, 47(20):2700-2702.

(收稿日期:2022-12-06 修回日期:2023-04-08)

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.17.039

以下肢跛行为首发症状的儿童急性淋巴细胞白血病 1 例

官芳芳¹,陈全景¹,贾乙乙²

1. 湖北医药学院附属国药东风总医院儿科,湖北十堰 442000; 2. 河北省人民医院妇产科,河北石家庄 050057

关键词:儿童急性淋巴细胞白血病; 下肢跛行; 下肢麻木; 误诊

中图分类号:R733.7

文献标志码:C

文章编号:1672-9455(2023)17-2620-04

小儿白血病是儿童常见恶性肿瘤,最常见类型为急性淋巴细胞白血病(ALL),占所有小儿急性白血病的 80%。随着 ALL 预测价值及治疗方式的提高,其治愈率不断上升,但因其特殊的髓外临床表现,其误诊率也在不断上升,进而延误治疗,导致 5 年生存率降低。本文报道 1 例 4 岁女童,因反复“下肢跛行”住院治疗,最终确诊为儿童 ALL,同时复习相关文献,以期提高医务人员对此病的认识,降低儿童 ALL 病死率。

1 临床资料

患者,女,3 岁 11 个月,2021 年 7 月 29 日因“左下肢跛行 3 d”在湖北医药学院附属国药东风总医院(以下简称“本院”)治疗。查体:体温 36.4℃,心率

118 次/分,呼吸频率 28 次/分,血氧饱和度 97%,体质量 15.11 kg,左髋关节局部压痛阳性,屈伸轻度受限,4 字征阳性,左下肢跛行。四肢肌力、肌张力正常。其他查体未见异常。入院后初步诊断为周围神经炎。入院后查外周血细胞形态显示中性杆状核粒细胞百分比为 8%,中性分叶核粒细胞百分比为 54%,淋巴细胞百分比为 29%,嗜酸粒细胞百分比为 2%,单核细胞百分比为 7%,粒细胞可见毒性颗粒及空泡改变;红细胞沉降率(ESR)为 47 mm/h;呼吸道 9 项病原体提示 B 型流感病毒、肺炎支原体感染;血细胞分析+C 反应蛋白(CRP)、肝肾功能、心肌酶、甲状腺功能 6 项等检查均未见异常。双髋关节 MRI 平扫:(1)双髋关节腔少量积液,左侧明显,左侧股骨大转子间滑囊少

量积液。(2) 双侧髋关节未见明显骨质坏死征象。见图 1。考虑左髋关节滑膜炎。根据患儿症状、查体及辅助检查诊断为:(1) 周围神经炎;(2) 左髋关节滑膜炎;(3) 已知病毒的流行性感冒;(4) 肺炎支原体感染。给予抗感染药物(炎琥宁)、营养神经药物(赖氨肌醇维生素 B₁₂)、使用维生素 C 清除氧自由基、维持细胞功能,局部理疗改善循环等治疗后患儿能独自站立,出院时左下肢跛行较治疗前明显缓解,左侧膝关节活动正常。

出院后 1 个月,患儿因“右下肢跛行伴右侧肢体麻木 1 周”于 2021 年 9 月 6 日再次于本院治疗。入院前 4 d 患儿因“发热、右下肢跛行伴右侧肢体麻木 3 d”就诊于外院予以头孢噻肟、阿糖腺苷静脉滴注治疗,4 d 后改为头孢克肟颗粒口服,患儿热退,但仍诉右侧肢体麻木,右下肢跛行无缓解,遂再次来本院就诊。查体:体温 36.5 °C,心率 112 次/分,呼吸频率 26 次/分,血氧饱和度 95%,体质量 16 kg,右上肢活动受限,右下肢跛行,四肢肌力、肌张力正常,左侧肢体活动自如。其他查体未见异常。外院就诊资料:(1) 血细胞分析+CRP 未见异常;(2) 肌电图检查显示双下肢胫神经、腓总神经、股神经运动传导潜伏期、波幅、运动传导速度均未见明显异常,双下肢运动、感觉神经传导速度均未见明显异常;(3) 颅脑核磁平扫及腰椎 MRI 平扫均未见明显异常。入院后进一步完善辅助检查,血细胞分析+CRP:白细胞计数(WBC)为 $5.93 \times 10^9/L$;中性粒细胞计数(NEUT)为 $0.9 \times 10^9/L$,NEUT%为 15.7%;淋巴细胞计数(LYMPH)为 $4.7 \times 10^9/L$,LYMPH%为 79.1%;红细胞计数(RBC)为 $3.0 \times 10^{12}/L$;血红蛋白(Hb)为 80 g/L;血小板计数(PLT)为 $152 \times 10^9/L$;CRP 为 22.09 mg/L;超敏 CRP(hsCRP) > 10.00 mg/L;天门冬氨酸氨基转移酶(AST)为 20 U/L,肌酸激酶(CK)为 25 U/L,肌酸激酶同工酶(CKMB)为 11 U/L,乳酸脱氢酶(LDH)为 523 U/L,血红蛋白脱氢酶(HBDH)为 459 U/L,肌酸激酶同工酶质量(CK-MBmass)为 0.7 ng/mL;ESR 为 52 mm/h;白细胞介素-6 为 95.1 pg/mL;降钙素原(PCT)为 0.34 ng/mL;抗心肌抗体(AHA)检测为阳性。柯萨奇病毒免疫球蛋白 M(IgM)抗体,柯萨奇 B 组 IgM 抗体呈弱阳性;心电图检查显示窦性心动过速,ST 段下移,考虑心肌供血不足。埃可病毒 IgM 抗体、自身抗体谱、EB 病毒抗体测定、尿液分析+沉渣均未见异常。心脏彩色多普勒超声:心内结构未见明显异常,左室舒张及收缩功能正常。全脊柱(颈椎+胸椎+腰椎+骶尾椎)MRI 平扫:(1) T3 椎体信号异常,建议增强 MRI 进一步检查;(2) 全脊柱 MRI 扫描颈椎、腰椎、骶尾椎均未见明显异常;(3) 脊髓未见异常信号。见图 2。根据患儿临床表现,查体及辅助检查,初步诊断为:(1) 病毒性心肌炎;(2) 流行性感冒;(3) 柯萨奇病毒感染;(4) 轻度贫血。入院后给予抗感染药物,维生素 B₁ 片、营养神

经药物(赖氨肌醇维生素 B₁₂),使用维生素 C 清除氧自由基、维持细胞功能,局部理疗改善循环等治疗后加用磷酸肌酸钠营养心肌。入院当晚患儿再次出现发热,给予抗感染治疗后仍反复发热,停用头孢克肟口服,改为头孢曲松他唑巴坦静脉滴注抗感染,但患儿滴注过程中出现过敏反应,给予地塞米松静脉滴注抗炎后患儿热退,症状较治疗前明显改善,无发热,肢体无发麻及关节肿痛后出院。

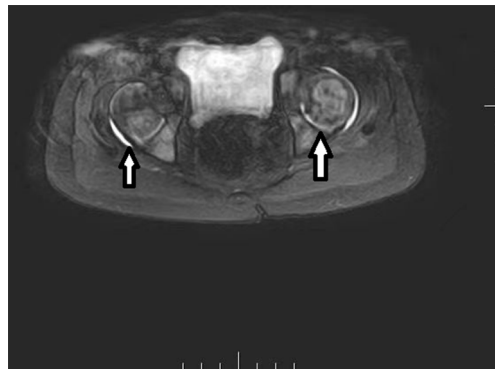


图 1 双髋关节 MRI 平扫

2021 年 9 月 22 日患儿再次因“双下肢跛行伴双下肢麻木、发热 1 d”第 3 次来本院治疗。查体:体温 38.3 °C,心率 89 次/分,呼吸频率 20 次/分,血氧饱和度 95%,体质量 16.5 kg,双侧髋关节局部压痛阳性,屈伸轻度受限,4 字征阳性,双下肢跛行。四肢肌力、肌张力正常,其他查体未见异常。入院后进一步完善辅助检查,血细胞分析+CRP:WBC 为 $6.44 \times 10^9/L$;NEUT%为 43.2%;LYMPH%为 44.8%;单核细胞计数(MONO)%为 10.6%;RBC 为 $3.1 \times 10^{12}/L$;Hb 为 93 g/L;PLT 为 $87 \times 10^9/L$;hsCRP 为 54.32 mg/L,CRP 为 54.32 mg/L;ESR 为 61 mm/h;AST 为 62 U/L,CK 为 146 U/L,CKMB 为 89 U/L,LDH 为 1 928 U/L,HBDH 为 1 390 U/L。入院后初步诊断:(1) 病毒性心肌炎;(2) 轻度贫血。给予阿奇霉素抗感染,维生素 C 清除氧自由基,磷酸肌酸钠营养心肌、保护重要脏器。患儿症状未见明显改善,仍反复发热,后加用地塞米松静脉滴注抗炎,患儿症状较前改善,无肢体麻木及关节肿痛。患儿经上述治疗后复查血细胞分析+CRP:WBC 为 $6.34 \times 10^9/L$,NEUT 为 $1.8 \times 10^9/L$,NEUT%为 28.9%,LYMPH 为 $4.2 \times 10^9/L$,LYMPH%为 66.4%,MONO 为 $0.3 \times 10^9/L$,MONO%为 4.3%,RBC 为 $3.2 \times 10^{12}/L$,Hb 为 81 g/L,PLT 为 $50 \times 10^9/L$,hsCRP > 5.00 mg/L,CRP 为 34.09 mg/L;ESR 为 37 mm/h;CK-MBmass 为 1.6 ng/mL;AST 为 34 U/L,CK 为 17 U/L,CK-MB 为 15 U/L,LDH 为 544 U/L,HBDH 为 416 U/L;AHA 检测为弱阳性。患儿症状虽较前改善,但查体发现双下肢 3 处 1.5 cm × 1.5 cm 大小瘀斑,考虑患儿近 1 月余反复发热伴肢体麻木、关节疼痛,经治疗后复查血象仍二系持续减少,建议进行骨髓穿刺完善骨髓细胞学检查。骨髓细胞学检查显示原始淋

巴细胞百分比为 51%，发现少量散异性淋巴样幼稚淋巴细胞。见图 3。骨髓穿刺外周血细胞形态显示中性杆状核粒细胞百分比为 4%，中性分叶核粒细胞百分比为 20%，LYMPH% 为 54%，嗜酸粒细胞百分比为 2%，MONO% 为 2%，异型淋巴细胞百分比为 10%，红细胞大小不等，血小板散在可见、小丛可见，诊断为 ALL。

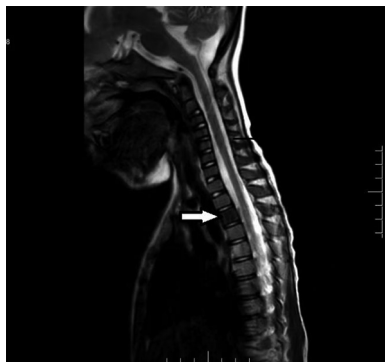


图 2 全脊柱 MRI 平扫

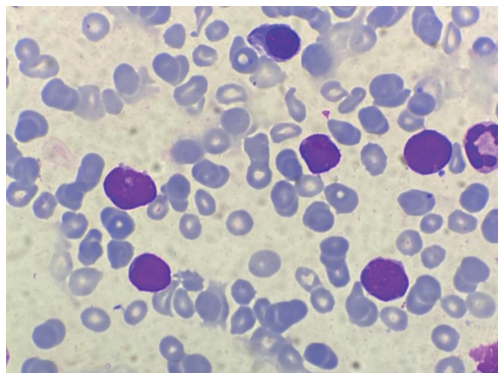


图 3 骨髓细胞学检查

2 讨论

0~14 岁的儿童恶性肿瘤中白血病约占 36%，发病率居首位^[1]。在我国，每年 15 岁以下儿童新发白血病约有 1.5 万例，其中 ALL 约占 80%^[2]。与成人 ALL 不同，儿童 ALL 只要尽早确诊，规范治疗，完全可以治愈，但因其特殊的髓外临床表现，误诊率不断增加，进而延误治疗，导致 5 年生存率降低。儿童 ALL 的临床表现大多起病急，伴有发热、贫血、出血等症状，除此之外，还有白血病细胞浸润引发的症状和体征，如肝、脾、淋巴结肿大，骨和关节浸润，中枢神经系统浸润，睾丸浸润等。少数患儿以发热和类似风湿热的骨关节痛为首发症状。小儿骨髓多为红髓，易被白血病细胞侵犯，因此患儿骨、关节疼痛较为常见。约 25% 的患儿以四肢长骨、肩、膝、腕、踝等关节疼痛为首发症状，其中部分患儿呈游走性关节炎，偶有局部红肿现象，并常常伴有胸骨压痛。骨痛原因与骨髓腔内白血病细胞不断增生、压迫和破坏邻近骨质或直接浸润骨膜有关。骨骼 X 线片摄影术检查可见骨质疏松，骨髓端出现密度降低、横带和骨膜下新骨形成、病理性骨折和骨膜反应及粗小梁、骨复位/密度、骨硬化、渗透性骨破坏等征象^[3-5]。儿童白血病骨骼肌表

现包括对称性或迁移性多发性关节炎或关节痛、骨骼疼痛/压痛、脊柱痛和背痛^[6-9]。ALL 是发病时与关节炎相关的最常见的恶性肿瘤^[10]。

实验室检查是诊断血液系统疾病及其疗效判断的重要手段之一。基于分子生物学的新技术，LDH 的胞内特性是反映细胞代谢状态、糖酵解有氧或无氧方向、激活状态和恶变的指标。考虑到血清 LDH 水平与肿块大小相关，且为血液病和实体瘤（包括黑色素瘤、肺癌、乳腺癌和许多其他肿瘤）的预后影响因素，在常规临床诊断中使用时，当以骨关节痛及下肢跛行等为主要症状尤其是不符合典型性风湿性疾病指标且高 LDH、HBDH、ESR，通过营养心肌及其他对症治疗后，其值下降不明显或不降反升，即使外周血白细胞在正常范围也需要考虑恶性病，需尽早做骨髓穿刺术^[9]。

ALL 是发病时与关节炎相关的最常见恶性肿瘤，尽管 CLARKE 等^[11]在指南中强调了持续性、不明原因的骨痛，但白血病的其他肌肉骨骼表现，如跛行、关节疼痛和功能障碍在指南中并未见，且尚未见文献报道早期白血病的临床症状以关节麻木为主诉就医，因此临床情况变得更加复杂，其发病经过往往模仿常见的自限性疾病，使一线临床医生所面临的诊断复杂化，本例患儿主要因为“下肢跛行及下肢麻木”就诊，误诊原因分析：一方面 ALL 尚未见文献报道有下肢麻木的临床表现；另一方面最初外周血没有血细胞计数的变化或病初无发热，且通过治疗后患儿症状有所好转，同时过早使用糖皮质激素，掩盖了本身疾病的发生、发展^[12]。初以关节麻木、下肢跛行症状及体征为主要症状逐渐发展为关节痛，就诊过程中对患儿描述下肢麻木时主观印象太重而忽略了患儿的临床表现描述，忽视了 MRI 中椎体 T3 信号异常，并未对其进一步的加做增强核磁。分析原因可能与肿瘤细胞的浸润有关，且患儿先后多次就诊，再次诊断时 LDH、HBDH 明显升高也被忽视，在疾病的发生、发展过程中未注重发病细节。

ALL 患儿在血液系统发生改变之前常以骨骼、肌肉、关节痛等为临床表现，一些患儿以关节腔积液的形式出现，给临床诊断带来困难，常被误诊为生长痛、风湿、类风湿、关节炎等疾病。生长痛多为入睡前，夜间疼痛程度偏轻，发病年龄为快速生长、发育期儿童，且不影响正常活动；而典型风湿症状为骨关节疼痛、发热、乏力，伴有体质量下降、肝肿大、关节炎等，但骨痛恶性疾病的发病率较低，不仅需要临床医生理论知识的累积，还需要注重患儿的发病细节。有研究表明，不到 1% 的骨关节疼痛患儿被证实为恶性肿瘤^[12]。因此希望更多临床医生在患儿没有关节炎的非关节骨痛情况下检查骨髓或患有骨关节疾病的患儿出现发热或虚弱、厌食、体质量减轻等临床表现时也要进行骨髓穿刺检查。

参考文献

[1] STELIAROVA-FOUCHER E, COLOMBET M, RIES L A G, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 8(6): 719-731.

[2] 郑胡镛. 从北京儿童医院看儿童白血病治疗的发展[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2019, 24(6): 282.

[3] 王卫平, 孙锬, 常立文. 儿科学[M]. 9 版. 2018: 348-351.

[4] KITTIVISUIT S, SRIPORNANAWAN P, SONGTHAWEE N, et al. Musculoskeletal involvement in childhood leukemia: characteristics and survival outcomes[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2022, 20(1): 34.

[5] BOCCUZZI E, FERRO V A, CINICOLA B, et al. Uncommon presentation of childhood leukemia in emergency department: the usefulness of an early multidisciplinary approach[J]. *Pediatr Emerg Care*, 2021, 37(7): e412-e416.

[6] LOUVIGNÉ M, RAKOTONJANAHARY J, GOUMY L, et al. Persistent osteoarticular pain in children: early clinical and laboratory findings suggestive of acute lymphoblastic leukemia (a multicenter case-control study of 147 patients)[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2020, 18(1): 1.

[7] LATHA M S, THIRUGNANASAMBANDAM R P, VE

NKATRAMAN P, et al. Back pain: an unusual manifestation of acute lymphoblastic leukemia: a case report and review of literature[J]. *J Family Med Prim Care*, 2017, 6(3): 657-659.

[8] BAS O A, IVASYK N O, TYRAVSKA O I, et al. Analysis of physical therapy application in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Zaporozhye Med J*, 2021, 23(3): 425-434.

[9] JURISIC V, RADENKOVIC S, KONJEVIC G. The actual role of LDH as tumor marker, biochemical and clinical aspects[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 867: 115-124.

[10] WALTER F, WEBSTER A, SCOTT S, et al. The andersen model of total patient delay: a systematic review of its application in cancer diagnosis[J]. *J Health Serv Res Policy*, 2012, 17(2): 110-118.

[11] CLARKE R T, BRUEL A V D, BANKHEAD C, et al. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Dis Child*, 2016, 101(10): 894-901.

[12] 姜铭. 滥用激素致小儿急性淋巴细胞白血病长期误诊 3 例分析[J]. *中国误诊学杂志*, 2007, 7(5): 1024-1025.

(收稿日期: 2022-11-07 修回日期: 2023-03-01)

• 案例分析 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.17.040

胸腔积液细胞学发现 β 地中海贫血髓外造血 1 例

陈玲, 侯香萍, 肖永宏

云南省第一人民医院检验科, 云南昆明 650032

关键词: 细胞学检查; 地中海贫血; 髓外造血
中图分类号: R551.3 文献标志码: C

文章编号: 1672-9455(2023)17-2623-02

髓外造血(EMH)是 β 地中海贫血的并发症之一, 几乎发生于每个器官, 易累及肝脏和脾脏, 非肝脾性 EMH 常累及脊柱和胸部, 肺实质和胸膜少见, 当累及胸膜时可导致胸腔积液^[1-2]。现将 β 地中海贫血患者并发胸膜 EMH 出现胸腔积液 1 例报道如下。

1 临床资料

患者, 男, 45 岁, 3 个月前出现胸痛、胸闷、咳嗽, 诊断为肺炎, 予以对症治疗后病情好转, 但仍感胸痛、胸闷。10 余年前因贫血输血治疗发现脾大。以多发性骨髓瘤可能收入院。查体: 体温 36.8℃, 一般情况欠佳, 贫血貌, 全身浅表淋巴结无肿大, 双肺呼吸音粗糙, 右下肺呼吸音减低且闻及少许湿性啰音, 脾脏肋下约 2 cm, 质韧。开展进一步辅助检查, 血液常规+网织红细胞: 白细胞计数为 $3.34 \times 10^9/L$, 红细胞计数(RBC)为 $3.72 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白(Hb)为 61 g/L, 红细胞比积为 0.217, 平均红细胞体积为 58.3 fL, 平均红细胞血红蛋白含量为 16.4 pg, 平均红细胞血红蛋白浓度为 281 g/L, 血小板计数为 $96 \times 10^9/L$, 网织红细胞百分比为 2.94%, 网织 RBC 为 $109.4 \times 10^9/L$ 。骨髓穿刺: 增生性贫血骨髓象(考虑地中海贫血), 浆

细胞比例不高。骨髓活检: 三系增生, 浆细胞、淋巴细胞比例不高。流式细胞术免疫分型: 所检测抗体范围内未见明显异常, 考虑为髓系前体细胞, 浆细胞比例 $<0.01\%$ 。血清蛋白电泳: HbA 百分比为 93.1%, HbF 百分比为 1.7%, HbA2 百分比为 5.2%, 考虑为 β 地中海贫血。骨髓增殖性肿瘤基因全套筛查呈阴性。胸腔积液常规及细胞学检查: 颜色呈红色, 透明度浑浊, 浆膜黏蛋白定性试验(++) , 有核细胞总数为 $6.153 \times 10^6/L$, 体液 RBC 为 $18.000 \times 10^6/L$, 体液间皮细胞分类 7%, 体液淋巴细胞分类 18%, 体液中粒细胞分类 70%, 体液巨噬细胞分类 4%, 嗜酸粒细胞 1%, 涂片有核细胞量较多, 以中性粒细胞为主, 可见早、中幼粒细胞及早、中、晚幼红细胞, 偶见巨核细胞, 考虑为 EMH。见图 1、2。胸腔积液查癌细胞: 有少许非典型细胞。胸腔积液蜡块: 有非典型细胞, 肿瘤性病变不能排外。血清轻链 KAPPA、LAMBDA 定量结果正常。男性肿瘤标志物: 糖类抗原 125 为 50.00 U/mL, 糖类抗原 153 为 27.30 U/mL, 血清皮质醇和血浆促肾上腺皮质激素无明显异常。1,3-β-D 葡聚糖检测(G 试验)、半乳糖甘露醇聚糖抗原检测