

病例报告

DOI:10.11724/jdmu.2020.03.20

巨大胸腺瘤并发单纯红细胞再生障碍性贫血 1 例

秦浩¹, 王泽², 赵雨薇³, 谢鑫², 雷霆²

(1. 大连大学附属中山医院 急诊外科, 辽宁 大连 116001; 2. 大连医科大学附属第二医院 胸外 2 科, 辽宁 大连 116027; 3. 大连大学附属中山医院 血液科, 辽宁 大连 116001)

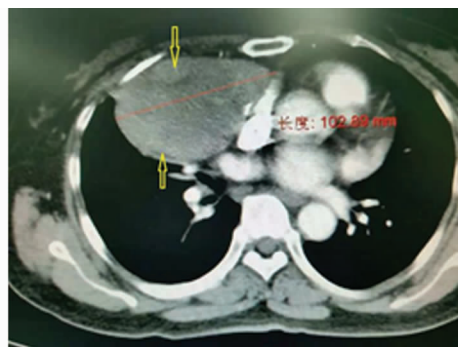
[关键词] 胸腺瘤; 单纯红细胞再生障碍性贫血; 手术治疗

[中图分类号] R655.7 [文献标志码] B 文章编号: 1671-7295(2020)03-0283-03

1 临床资料

患者, 女, 58 岁。因“反复头昏、乏力半个月, 加重 1 d”于 2017 年 12 月 6 日至大连医科大学附属第二医院血液科就诊。既往 II 型糖尿病病史 5 年, 规律使用“甘精胰岛素”睡前 12 U iH 联合“阿卡波糖”50 mg tid 口服, 血糖控制在空腹 5~7 mmol/L。否认其他基础病变, 家族中无不明原因贫血等遗传病史。查体: T 36.8 °C, P 92 次/min, R 17 次/min, BP 110/65 mmHg。贫血貌, 全身皮肤未见瘀点瘀斑, 未触及肿大浅表淋巴结, 肝脾肋弓下缘未触及; 右肺呼吸音较左肺减弱。血常规: WBC $4.53 \times 10^9/L$, RBC $1.63 \times 10^{12}/L$, Hb 40 g/L, PLT $209 \times 10^9/L$, 网织红细胞 $0.003 \times 10^{12}/L$ 。骨穿检查: 其中骨髓流式细胞学检查提示粒系以成熟为主, 红系少见, 髓系原始细胞发育无向红系发育阶段, 诊断单纯红细胞再生障碍性贫血骨髓象。胸部增强 CT 可见右前上纵隔内类圆型软组织密度影, 广基地与前胸壁相连, 大小约 101 mm×67 mm, 其内密度不均, CT 值约 39.7 HU, 肿块不均匀强化(图 1)。初步诊断: (1) 右前上纵隔巨大占位, 性质待定; (2) 单纯红细胞再生障碍性贫血 (pure red cell aplasia, PRCA); (3) 2 型糖尿病。血液科诊治期间先后予输入去白悬浮红细胞 1600 mL 联合促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 9000 IU 纠正贫血。Hb 上升至 84 g/L 时, 于 2017 年 12 月 15 日转入该院胸外 2 科拟行手术切除纵隔肿瘤。为了围术期安全需要, 在术前第 5 天、第 2 天分别输入去白悬浮红细胞 400 mL、200 mL 将 Hb 纠正至 84~95 g/L。术前完善相关检查未见手术禁忌, 于 2017 年 12 月 20 日全麻下行右开胸右前纵隔肿物切除术。术中探查:

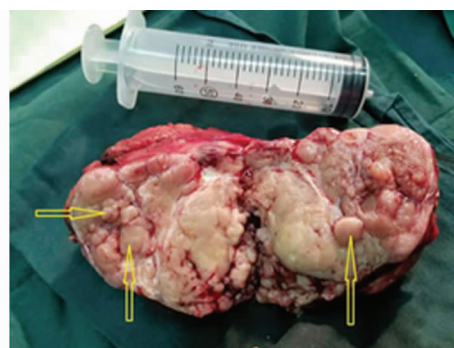
未发现肺组织和胸腔受侵犯及转移, 肿瘤位于右前上纵膈, 与右肺及心包未见粘连, 包膜完整, 表面光滑、血管丰富, 大小约 11 cm×8 cm×7 cm。术中完整切除肿瘤、萎缩的胸腺及周围脂肪组织。台下剖开肿瘤, 质中呈多结节样灰白色, 未见坏色组织, 见图 2。



肿块表现密度不均, 呈不均匀强化(箭头所示)

图 1 胸部增强 CT

Fig 1 Enhanced image of chest CT



瘤体呈多发结节状(箭头所示)

图 2 肿瘤剖开切面

Fig 2 Section of tumor

术后病理诊断: 肿瘤切面多结节样, 淡黄, 细腻, 质中偏软, 肿瘤由肿瘤性上皮细胞及淋巴细胞混合

组成,诊断胸腺瘤(B1型),未侵及周围脂肪组织。见图3。患者术中术后未再输血。术后第1日、第3日及第5日复查血常规,其中RBC分别为 $3.70 \times 10^{12}/L$ 、 $3.71 \times 10^{12}/L$ 、 $3.76 \times 10^{12}/L$;Hb分别为106 g/L、107 g/L、113 g/L。患者于术后第6日出院。因经济原因未放疗,术后仅定期复查血常规监测病情变化。随诊至2019年4月9日,头晕乏力等贫血症状未再复发。术前及术后每次随诊复查血常规RBC及Hb走势见图4。

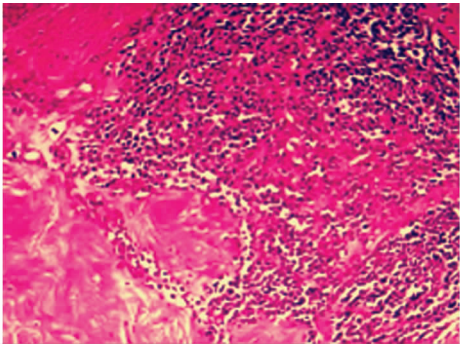


图3 术后病理(HE×400)

Fig 3 Postoperative pathological findings (HE×400)

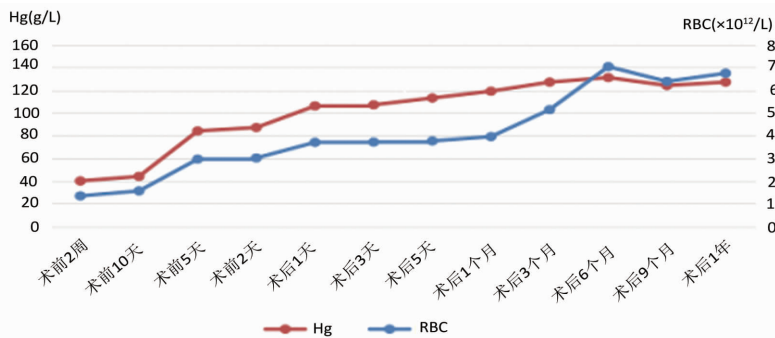


图4 术前及术后复查RBC及Hb走势图

Fig 4 RBC and Hb trends before and after surgery

系尚无定论。可表现为PRCA与胸腺瘤同时诊断,PRCA诊断后发现胸腺瘤,胸腺瘤诊断后出现PRCA。本例患者术前顽固性纯红细胞系贫血,骨髓流式细胞学检查表明,髓系原始细胞发育无向红系发育阶段,而手术切除瘤体后贫血改善,长期无复发,此例PRCA当属继发型。

目前的研究主要从分子免疫学角度来阐释两者之间的关联:(1)胸腺产生抑制性T细胞(Ts),其一方面可抑制红细胞分化;另一方面可促进自身抗体的产生;(2)该病患者血浆内有抗原红系造血干细胞的抑制因子,体内红细胞爆裂型集落生成单位(BFU-E)、红细胞集落形成单位(CFU-E)和促红细胞生成素(EPO)可受此抗体及抑制因子直接抑制;另外,他们又可抑制自身

2 讨论

胸腺瘤(thymoma)并发PRCA在临床上并不多见,其发病机制尚未明确。另外,在治疗上也没有统一的标准。目前手术切除瘤体是本病的首选治疗手段,对于手术效果不佳者,予放疗、激素和免疫抑制剂治疗等是此病的主要辅助治疗策略。

获得性PRCA有原发与继发之分。目前原发性PRCA发病机制不详,其可能是与红细胞生成相关的淋巴细胞紊乱和机体存在针对红系祖细胞或红细胞生成素自身抗体有关^[1];而继发性PRCA可由胸腺瘤、慢性淋巴细胞性白血病、氯霉素等药物、自身免疫性疾病等引起。在继发性PRCA疾病中,胸腺瘤是最常见的病因^[2]。Sawada K等^[3]对185例PRCA病人的临床资料进行分析表明,22.7%的PRCA继发于胸腺瘤;胸腺瘤病人的PRCA发生率为5%~15%^[4]。而本例患者就继发于胸腺瘤。因胸腺瘤早期无明显症状不易察觉,当并发严重贫血,出现症状就医时才被诊断。虽然胸腺瘤是继发性PRCA常见原因,但胸腺瘤与PRCA之间的时间关

细胞免疫应答,随病情缓解,该抑制因子可逐渐消失;(3)该类病人外周血以及骨髓中的T细胞亚群以T8⁺细胞为主,且体内CD⁺8细胞比例显著升高。T4⁺/T8⁺的比值与骨髓中有核红细胞比例呈正相关;(4)胸腺瘤细胞某些分泌物既可直接抑制造血功能又能导致病人机体免疫功能异常^[2,5-6]。

值得提出的是,逐渐增大的瘤体可压迫心肺,引起循环、呼吸功能异常;另外,研究表明在不切除肿瘤情况下,激素和免疫抑制剂通常无效。当瘤体切除后,抑制因子及抗体消失,骨髓机能得以恢复,后续联合其它治疗,效果更佳。因此对于此病的治疗首先是以外科手术为主^[7-8]。目前随着胸腔镜外科的普及,对于较小的、包膜完整的胸腺瘤,胸腔镜下切除瘤体是一种新的手术方式,现已基本成为治疗

本病的首选手术方式^[9]。但是对于较大的,侵犯周围组织严重的病例,手术切口的选择应以良好的暴露、有利于肿瘤切除为宜。最常见的手术切口是胸骨正中切口或患侧前外侧切口^[10]。值得注意的是,即便是胸腺已萎缩,仍会有部分胸腺组织混合于前上纵隔脂肪组织中。Song 等^[11]的研究提示手术切除的范围将明显影响患者的 5 年生存率,所以在手术时要尽可能做到根治性切除,即完整切除瘤体、胸腺及前纵隔脂肪组织。

然而,学术界对手术疗效的评价存在不同意见。对于胸腺瘤并发 PRCA 的患者,有研究认为手术病例中瘤体切除可使其中 12% 的患者获得临床缓解。但是 Thompson 等^[12]报道,对此类患者进行胸腺瘤切除术,没有任何一例达到临床缓解,当加用激素、免疫抑制时可获得良好疗效。另外有研究指出,手术切除肿瘤联合术后放疗的患者比单一手术切除瘤体的患者有更长生存期^[13]。商光凝等^[14]报道国内外胸腺瘤并发 PRCA 接受手术治疗的 35 例患者,其中术后接受免疫抑制治疗者 17 例,术后行放射治疗者 7 例,治疗结束后贫血未明显缓解及 1 年内复发者 9 例,死亡 5 例。这也佐证了在以往报道中,仅手术切除肿瘤使 PRCA 达到临床治愈非常少见,多数病人需要以手术为主的综合治疗。然而本例患者在胸腺瘤切除后未再行放疗、免疫抑制剂等辅助治疗,随访至今贫血未复发,基本达到临床治愈。这可能得益于足够的手术范围及良好的病理分型分期,或者术后随诊时间尚有限。本文病例提示,对于伴有 PRCA 的胸腺瘤患者,建议采取以手术切除胸腺瘤为主的综合治疗,仍有少数病例行单纯手术切除胸腺瘤短期内可获得血液学缓解。

总之,诊断为 PRCA,应尽可能找到病因,积极治疗原发病。对于胸腺瘤合并 PRCA 的病人,胸腺瘤切除术是治疗此种疾病的首选方式,以手术为核心的综合个体治疗可使患者的长期缓解率更高。对于手术切除瘤体后仍不缓解的 PRCA,可给予放疗、糖皮质激素、环孢素 A(CSA)、环磷酰胺(CTX)或大剂量抗胸腺球蛋白等免疫治疗,可取得较好的血液学缓解^[1]。激素,CSA、CTX 等免疫抑制剂疗效不理想者可试用利妥昔单抗等抑制 B 细胞免疫^[15]。无论是单纯手术切除瘤体还是综合治疗,该病的远期疗效均有待进一步观察。

参考文献:

[1] 詹其林,吴福红. 纯红细胞再生障碍性贫血 2 例报道并文献复习[J]. 内科急危重症杂志, 2016, 22(3): 233-234, 236.

- [2] Lahiri TK, Agrawal D, Agrawal K, et al. Pure red cell aplasia associated with thymoma[J]. Indian J Chest Dis Allied Sci, 2002, 44(4): 259-262.
- [3] Sawada K, Hirokawa M, Fujishima N, et al. Long-term outcome of patients with acquired primary idiopathic pure red cell aplasia receiving cyclosporine A. a nationwide cohort study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group[J]. Haematologica, 2007, 92(8): 1021-1028. DOI:10.3324/haematol.11192.
- [4] 张静楠,郭晓楠,徐世荣. 纯红细胞再生障碍性贫血的研究进展[J]. 诊断学理论与实践, 2010, 9(3): 280-284. DOI:10.16150/j.1671-2870.2010.03.018.
- [5] Bhargava R, Dolai TK, Singhal D, et al. Pure red cell aplasia associated with thymoma: is thymectomy the cure? [J]. Leuk Res, 2009, 33(3): e17-e18. DOI: 10.1016/j.leukres.2008.04.006.
- [6] 张晓峰,张其刚. 胸腺瘤合并单纯红细胞再生障碍性贫血(附 5 例报道)[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2006, 22(5): 305-307.
- [7] 王彬,王波,张连斌,等. 58 例胸腺瘤的外科治疗及临床分析[J]. 解放军医学院学报, 2014, 35(06): 561-564.
- [8] 付浩,陈克能. 胸腺瘤的诊治现状与争议[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2015, 031(002): 126-128.
- [9] 付小伟,杨智,骆晴,等. 胸腺瘤合并单纯红细胞再生障碍性贫血的外科治疗[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(03): 58-60.
- [10] 吴旭,李想,冯长江,等. 手术治疗巨大胸腺瘤伴重症肌无力 1 例报告[J]. 南方医科大学学报, 2017, 37(9): 1280-1282.
- [11] Song ZB, Jin XY, Zhang YP. Treatment and prognosis of type B2 thymoma[J]. World J Surg Oncol, 2014, 12(1): 291. DOI:10.1186%2F1477-7819-12-291.
- [12] Thompson CA, Steensma DP. Pure red cell aplasia associated with thymoma: clinical insights from a 50-year single-institution experience[J]. Br J Haematol, 2006, 135(3): 405-407. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06295.x.
- [13] Yan JC, Liu Q, Moseley JN, et al. Adjuvant radiotherapy for stages II and III resected thymoma: a single-institutional experience[J]. Am J Clin Oncol, 2016, 39(3): 223-227. DOI: 10.1097/COC.000000000000044.
- [14] 商光凝,马海涛,黄海涛,等. 巨大胸腺瘤合并单纯红细胞再生障碍型贫血一例及文献复习[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(2): 166-167, 169. DOI:10.16281/j.cnki.jocml.2019.02.116.
- [15] Dupond JL, Essalmi L, Gil H, et al. Rituximab treatment of stiff-person syndrome in a patient with thymoma, diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis [J]. J Clin Neurosci, 2010, 17(3): 389-391. DOI:10.1016/j.jocn.2009.06.015.

(收稿日期:2019-04-10;修回日期:2020-05-27)