

综合病例研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.07.015

以高钙血症为首发症状的儿童急性淋巴细胞白血病一例

潘良武 朱文婷 陈澄 陈日玲

【摘要】 急性淋巴细胞白血病(ALL)是儿童期发病率最高的恶性肿瘤,主要表现为发热、面色苍白、乏力及出血等症状,常常累及肝、脾、淋巴结及纵膈。该文报道1例5岁ALL男性患儿,其因间断呕吐半个月就诊。患儿以高钙血症为首发症状,体格检查肝、脾及淋巴结无肿大,外周血常规显示白细胞分类无明显改变,最后经骨髓细胞形态学检查及流式细胞学检测明确ALL诊断。该例是以高钙血症为首发症状的ALL,临床罕见,可为临床诊治提供参考。

【关键词】 高钙血症;急性淋巴细胞白血病;儿童

Hypercalcemia as the first manifestation of childhood acute lymphoblastic leukemia: a case report Pan Liangwu, Zhu Wenting, Chen Cheng, Chen Riling. Department of Pediatric Hematological Oncology, Shunde Women's and Children's Hospital, Guangdong Medical University, Foshan 528300, China

Corresponding author, Chen Riling, E-mail: chenr319@163.com

【Abstract】 Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a malignant tumor with the highest incidence during childhood. ALL is mainly characterized with fever, pale face, fatigue and bleeding, etc., which is primarily involved with the liver, spleen, lymph nodes and mediastinum. Here, we reported a 5-year-old boy diagnosed with ALL and he was admitted due to intermittent vomiting. He presented with hypercalcemia as the first manifestation. Physical examination showed no liver, spleen and lymph node enlargement. Peripheral blood test revealed no significant changes in the classification of white blood cells. Finally, the diagnosis of ALL was confirmed by bone marrow cell morphological examination and flow cytometry. This case of ALL with hypercalcemia as the first presentation is rare in clinical practice, providing reference for clinical diagnosis and treatment.

【Key words】 Hypercalcemia; Acute lymphoblastic leukemia; Children

急性淋巴细胞白血病(ALL)是儿童期发病率最高的恶性肿瘤,主要症状为发热、面色苍白、乏力、出血等,常累及肝、脾、淋巴结及纵膈^[1]。据统计,我国小于10岁小儿白血病的发病率为3/10万~4/10万,男性发病率高于女性,伴有高钙血症的ALL罕见,这种情况也被称为恶性肿瘤相关性高钙血症。本文报道1例以高钙血症为首发症状,无肝、脾及淋巴结肿大,外周血白细胞分类无明显改变,最后经骨髓细胞形态学检查及流式细胞学检测确诊的ALL患儿,以加深临床医师对ALL的认识。

病例资料

一、主诉及现病史

患儿男,5岁,于2021年11月1日因“间断

呕吐半个月”入本院儿科综合科,患儿起病过程中无发热、皮疹、四肢乏力及关节肿痛等。既往史、个人史及家族史无特殊。

二、体格检查

入院体格检查:体温36.8℃,心率106次/分,呼吸25次/分,身高115cm(+1SD),体重15kg(-2SD)。体型消瘦,营养差,精神可,轻度贫血貌,全身皮肤黏膜无苍白、黄染及皮疹,浅表淋巴结未触及肿大。口唇稍苍白,牙龈无出血。咽部无充血,双侧扁桃体无肿大。胸骨无压痛,双肺呼吸音粗,未闻及干、湿啰音。心音有力,心律整齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹部平软,肝、脾肋下未触及,肠鸣音正常。神经系统查体未引出病理征。

三、实验室及辅助检查

入院血常规：血红蛋白 97 g/L，红细胞 $3.34 \times 10^{12}/L$ ，白细胞 $3.69 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞 0.53，淋巴细胞 0.40，血小板 $228 \times 10^9/L$ 。血清钙 4.35 mmol/L（正常参考值 2.02~2.6 mmol/L），尿酸 1 140 $\mu\text{mol}/L$ ，乳酸脱氢酶 184 U/L，碱性磷酸酶未见异常。大小便常规、外周血细胞形态、降钙素原、肝肾功能、心肌酶及凝血常规检测未见异常。影像学检查：肝、胆、脾、胰腺 B 超未见异常；腹部立卧位 X 线片未见腰骶椎、骨盆以及股骨头骨质破坏。

四、诊断及治疗

根据上述检查结果，患者被诊断为：①急性胃肠炎；②高钙血症；③高尿酸血症。入院第 2 日立即组织科内讨论，综合考虑可能存在遗传代谢性疾病，进一步完善血尿遗传代谢筛查、乳酸、甲状旁腺素、食管心电图、甲状腺功能（FT3、FT4、TSH）、SLE 二项（抗核抗体、抗双链 DNA 抗体）、补体二项、肿瘤四项（癌胚抗原、甲胎蛋白、糖类抗原 125、糖类抗原 153）未见异常。予奥美拉唑护胃、水化及利尿等对症治疗 3 d 后复查电解质血清钙 3.58 mmol/L，尿酸 767 $\mu\text{mol}/L$ 。入院第 5 日患儿诉有踝关节疼痛，请儿童血液科会诊，经会诊建议完善骨髓细胞形态学检查，结果符合急性 B 淋巴细胞白血病/淋巴母细胞淋巴瘤（Common-B-ALL/LBL）骨髓象，见图 1A；流式细胞学技术检测结果显示幼稚/原始 B 淋巴细胞占有核细胞总数约 85.6%，其免疫表型 CD19⁺、CD10⁺、CD34⁺、HLADR⁺、CD33⁻、CD117⁻、CD20⁻、CD13⁺、CD15⁻、CD3⁻、CD56⁻、CD38⁺、CD200⁻、nTdT⁺ 少量、cIgM⁻、cCD22⁺，见图 1B。遂被确诊为急性淋巴细胞白血病（Common-B-ALL）。转儿童血液科完善细胞遗传学分型、分子生物学检测及相关致病基因检测，家属为进一步治疗，要求转广州市儿童医院，电话随访家属告知无高危因素，常规接受化学治疗，目前骨髓检查结果显示病情得到缓解。

讨 论

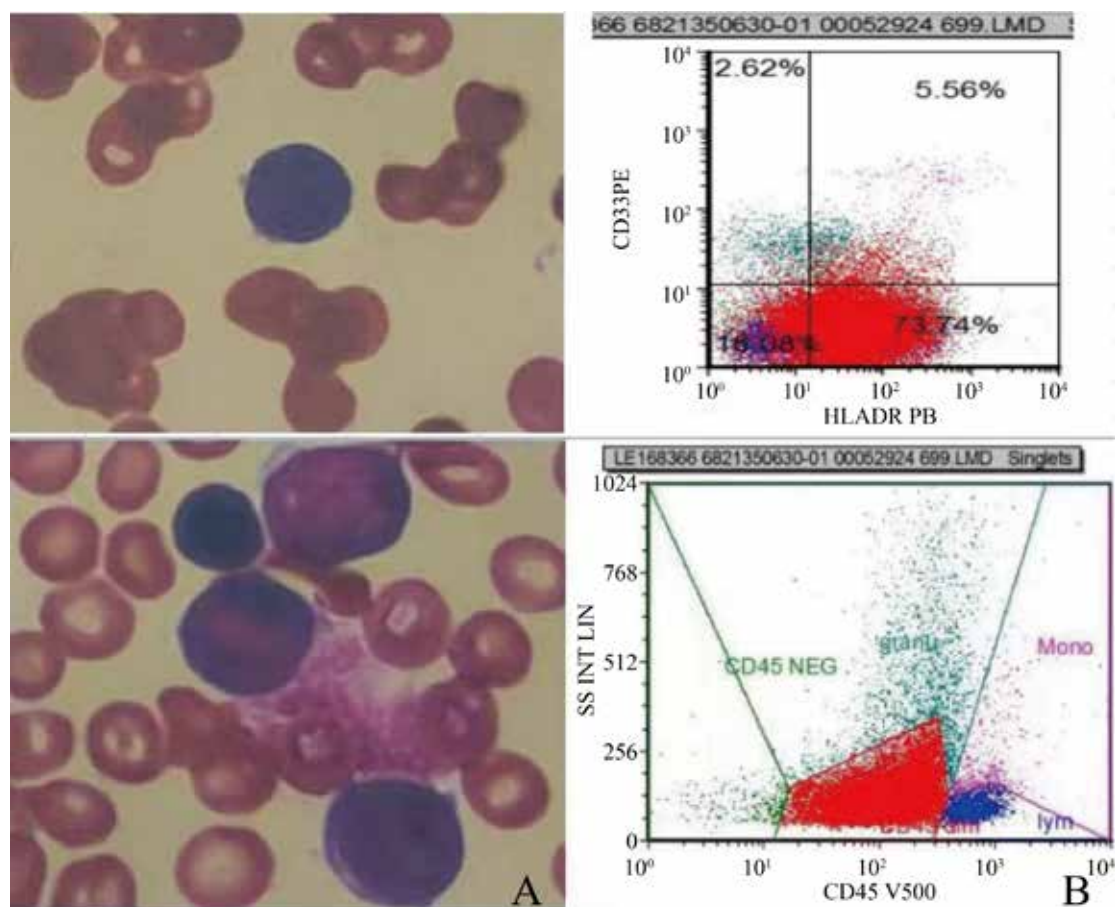
高钙血症是指血清总钙水平 $> 2.75 \text{ mmol}/L$ ，是恶性肿瘤代谢并发症，常发生于成人实体瘤病程后期，相比之下，儿童恶性肿瘤并发高钙血症

罕见，发生率为 0.4%~1.3%^[2]。引起儿童高钙血症的病因可分为甲状旁腺依赖性和非甲状旁腺依赖性。其中，原发性甲状旁腺功能亢进症和肿瘤性高钙血症是最常见的两大病因^[3]。高钙血症症状无特异性，可以消化道症状为表现，也可以内分泌症状为表现，甚至可能发展为高钙危象危及生命^[4]。本例患儿是学龄前期男童，以消化道症状为首表现就诊，胸骨无压痛，无肝、脾及淋巴结肿大，外周血白细胞分类无明显改变，血液生化检查发现高钙血症及高尿酸血症，腹部立卧位片未见腰骶椎、骨盆以及股骨头骨质破坏，由于接诊医师缺乏经验故导致延迟诊断。

高尿酸血症、乳酸脱氢酶是最常见的肿瘤溶解综合征，在一定程度上反映了肿瘤负荷，由于大量肿瘤细胞破坏，细胞内核酸进入血液，当超过人体代谢和排泄能力时易引起严重的代谢紊乱^[5]。该患儿血清尿酸水平高，乳酸脱氢酶水平正常，可能由于是起病早期，正处于人体代偿阶段。

相关研究显示，ALL 并高钙血症的发生机制为：①肿瘤直接浸润或转移引起局部骨破坏，如多发性骨髓瘤和其他实体肿瘤直接浸润或转移引起高钙血症。②肿瘤或副肿瘤分泌体液因子介导破骨细胞骨活性增强，最常见高钙血症相关体液因子为甲状旁腺激素相关蛋白（PTHrP），是恶性肿瘤中高钙血症的主要介质，其他具有类似促破骨细胞活性的体液因子有维生素 D 类、前列腺素 E2（PGE2）、TNF、IL-6 和巨噬细胞炎症蛋白 1 α （MIP-1 α ）等，这些因子在肿瘤细胞中过度表达可能引发破骨细胞骨吸收增强性高钙血症^[68]。PTHrP、PGE2、TNF 和 IL-6 异常高表达已在 ALL 合并高钙血症患儿中得到证实，这些肿瘤细胞分泌体液因子介导破骨细胞骨吸收增强导致 ALL 患儿发生高钙血症^[5]。由于实验室检查及影像学检查条件的限制，未能得到本例患儿全身骨扫描及相关体液因子检查结果，因此无法明确其高钙血症发生机制。

高钙血症治疗方法较多，去除病因是治疗的关键，水化、利尿促进肾钙排泄及抑制骨吸收是最重要的干预措施。据研究报道，迄今为止骨吸收抑制剂最有效，以双膦酸盐类为主，包括阿仑膦酸、伊班膦酸、帕米膦酸二钠、利塞膦酸和唑来膦酸，可诱导破骨细胞凋亡^[9-12]。在临床中，唑来膦酸使用最多，是新一代的含氮杂环双膦酸盐，与未接受双膦酸盐治疗的患儿相比，接受双膦酸盐治疗的患儿血清钙离子下降更快^[13-15]。Lokadason



注：A 为骨髓细胞形态学检查；B 为流式细胞学免疫荧光分析结果。

图1 一例以高钙血症为首发症状的 ALL 患儿的骨髓细胞学及流式细胞免疫荧光分析检查

等^[16]曾报道 1 例 ALL 合并高钙血症的 15 岁男性患者，经唑来膦酸治疗后其血清钙水平显著降低。本例患儿入院后未接受双膦酸盐治疗，仅予水化及利尿，降钙效果欠佳。

综上所述，在临床诊疗中，对原因不明的高钙血症，无阳性体征，外周血常规白细胞分类无明显改变，也需及时排除 ALL，尽早完善骨髓检查，早诊断、早治疗可预防并发症的发生。高钙血症与疾病预后目前国内外文献尚无询证学依据，相关学者认为，在白血病的晚期出现高钙血症，提示预后较差，患者一旦出现高钙血症常于 3 个月后死亡，具体机制尚不清楚，需进一步研究^[17-18]。

参 考 文 献

- [1] Longo D, Hunger S, Mullighan C. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med*, 2015, 373 (16): 1541-1552.
- [2] McKay C, Furman W L. Hypercalcemia complicating childhood malignancies. *Cancer*, 1993, 72 (1): 256-260.
- [3] 蒋理, 郑胡镛. 儿童肿瘤溶解综合征的诊治进展. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2018, 23 (6): 323-328.
- [4] Pizzo P A, Poplack D G. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
- [5] 刘美娜, 罗学群, 卢亚亚, 等. 以高钙血症为首发症状的儿童急性淋巴细胞性白血病一例. *中华儿科杂志*, 2008, 46 (2): 151-152.
- [6] Davies J H, Shaw N J. Investigation and management of hypercalcaemia in children. *Arch Dis Child*, 2012, 97 (6): 533-538.
- [7] Trehan A, Cheetham T, Bailey S. Hypercalcemia in acute lymphoblastic leukemia: an overview. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2009, 31 (6): 424-427.
- [8] 姜博航, 郑胡镛. 以高钙血症起病的儿童急性淋巴细胞白血病诊治现状. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2020, 25 (6): 369-372.
- [9] Lietman S A, Germain-Lee E L, Levine M A. Hypercalcemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr*, 2010, 22 (4): 508-515.
- [10] 柴春艳, 王婷. 老年高钙血症 3 例并文献复习. *临床荟萃*, 2023, 38 (2): 166-169.

- [11] 黑子清. 肝移植围术期器官损伤机制及器官保护策略研究进展. 中山大学学报(医学版), 2019, 40(4): 487-492.
- [12] 姜悦, 杨静, 宋桢, 等. 高钙血症-尿钙不低-钙敏感受体突变. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2022, 15(4): 378-384.
- [13] Park H J, Choi E J, Kim J K. A successful treatment of hypercalcemia with zoledronic acid in a 15-year-old boy with acute lymphoblastic leukemia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2016, 21(2): 99-104.
- [14] Kolyva S, Efthymiadou A, Gkentzi D, et al. Hypercalcemia and osteolytic lesions as presenting symptoms of acute lymphoblastic leukemia in childhood. The use of zoledronic acid and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2014, 27(3/4): 349-354.
- [15] Martins A L, Moniz M, Nunes P S, et al. Severe hypercalcemia as a form of acute lymphoblastic leukemia presentation in children. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2015, 27(4): 402-405.
- [16] Lokadasan R, Prem S, Koshy S M, et al. Hypercalcaemia with disseminated osteolytic lesions: a rare presentation of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Ecancermedicalscience*, 2015, 9: 542.
- [17] Inukai T, Hirose K, Inaba T, et al. Hypercalcemia in childhood acute lymphoblastic leukemia: frequent implication of parathyroid hormone-related peptide and E2A-HLF from translocation 17; 19. *Leukemia*, 2007, 21(2): 288-296.
- [18] 符兰芳, 王会宾, 孙良阁. 以高钙血症为首发症状的急性T淋巴细胞白血病1例. 郑州大学学报(医学版), 2010, 45(1): 162-163.

(收稿日期: 2022-09-15)

(本文编辑: 洪悦民)

