

## 病例报告

## 1例复发性急性髓细胞性白血病眼底出血病例报道

邱婷, 靳婧, 崔元玥, 宋蕾, 李谐, 渠继芳

上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心眼科, 上海 200127

**[摘要]** 患者为16岁女性, 因“视力逐渐下降4个月”就诊, 眼底检查发现其双眼黄斑区黄白色陈旧出血, 右眼颞侧视网膜浅层片状新鲜出血。患者有既往急性髓细胞性白血病(acute myeloid leukemia, AML)骨髓复发史。经血液肿瘤科骨髓移植治疗后, 患者于眼科复查发现双眼视力提高、眼底出血吸收。该病例在被确诊为AML复发之前, 其视力已有所下降, 未及时到眼科就诊。对于白血病患者, 医务人员需进行充分宣教, 告知可能出现的髓外其他症状, 并建议定期到眼科会诊。若有伴发症状出现, 建议多学科医师合作诊治, 以期获得更好的治疗效果, 恢复患者视功能, 提高其生存质量。

**[关键词]** 急性髓细胞性白血病; 复发; 白血病视网膜病变; 眼底出血

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.01.023 **[中图分类号]** R771.3 **[文献标志码]** B

## A case report of fundus hemorrhage in recurrent acute myeloid leukemia

QIU Ting, JIN Jing, CUI Yuan-yue, SONG Lei, LI Xie, QU Ji-fang

Department of Ophthalmology, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

**[Abstract]** A 16-year-old female patient was admitted to hospital because of "gradual decline in visual acuity for more than 4 months". Ocular fundus examination revealed yellowish old hemorrhage in the macular area of both eyes, and fresh hemorrhage in the superficial retinal layer of the right eye. The patient had a history of bone marrow recurrence with previous acute myeloid leukemia (AML). After bone marrow transplantation in the Department of Hematology and Oncology, the patient's vision was improved and fundus hemorrhage was absorbed. Before the diagnosis of relapse of AML, the patient's vision had declined, but she did not go to the ophthalmology clinic in time. For leukemia patients, doctors are recommended to carry out adequate education for possible extramedullary symptoms and suggest regular ophthalmology consultations. If concomitant symptoms occur, it is suggested that multidisciplinary doctors should cooperate in diagnosis and treatment in order to obtain better therapeutic effect, restore visual function and improve the quality of life of patients.

**[Key words]** acute myeloid leukemia (AML); recurrence; leukemic retinopathy; fundus hemorrhage

研究<sup>[1-2]</sup>发现, 有90%的白血病患者伴有眼部并发症; 其中, 视网膜病变最为常见, 可导致患者的视功能发生严重损害。由于视网膜血管是人体唯一的可直视血管, 眼科医师可通过眼底检查直观识别视网膜是否出血或出血吸收。本文针对1例急性髓细胞性白血病(acute myeloid leukemia, AML)复发患者的眼部并发症进行汇报。

## 1 临床资料

一名16岁的女性患者因视力逐渐下降超过4个月, 于2018年4月7日第1次到上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心眼科就诊。患者曾于2016年1月9日被诊断

为AML, 治疗1年后病情得到完全缓解。2017年12月13日经复查显示为骨髓复发, 遂计划于本院血液肿瘤科住院并接受骨髓移植(bone marrow transplantation, BMT)。

在接受BMT前, 患者双眼最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)均为0.05。裂隙灯显微镜检查显示, 患者双眼结膜轻度充血, 角膜透明, 角膜后沉积物(-), 前房深浅正常, 丁铎尔(Tyndall)现象(-), 双侧瞳孔等大等圆, 直径4 mm, 瞳孔对光反射为阳性。眼底检查显示, 患者双眼黄斑区黄白色陈旧出血, 右眼颞侧视网膜浅层片状新鲜出血(图1A)。眼部B超检查, 未发现明显异常体征。光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)显示, 患者双眼黄斑区内界膜下可见高反射团块(图1B)。头颅及眼眶MRI检查,

**[基金项目]** 上海市科学技术委员会课题(19401932200); 上海市卫生健康委员会课题(20194Y0268)。

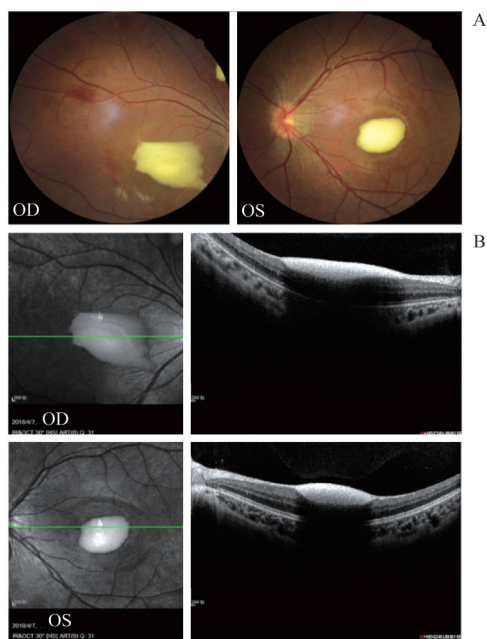
**[作者简介]** 邱婷(1983—), 女, 主治医师, 硕士; 电子信箱: newtyper82@sina.com。

**[通信作者]** 渠继芳, 电子信箱: rachelqu@163.com。

**[Funding Information]** Project of Shanghai Science and Technology Commission (19401932200); Project of Shanghai Municipal Health Commission (20194Y0268)。

**[Corresponding Author]** QU Ji-fang, E-mail: rachelqu@163.com。

未发现明显异常征象。综上, 建议患者在血液肿瘤科行BMT治疗, 而后至眼科复诊。



**Note:** A. Ocular fundus images. B. OCT scan. The left pictures show the scanning positions of the fundus photograph, and the right pictures show the OCT scans. OD means right eye; OS means left eye. The high yellow areas in figure A are the old hemorrhage foci in the macular areas. The green lines in figure B are scan lines.

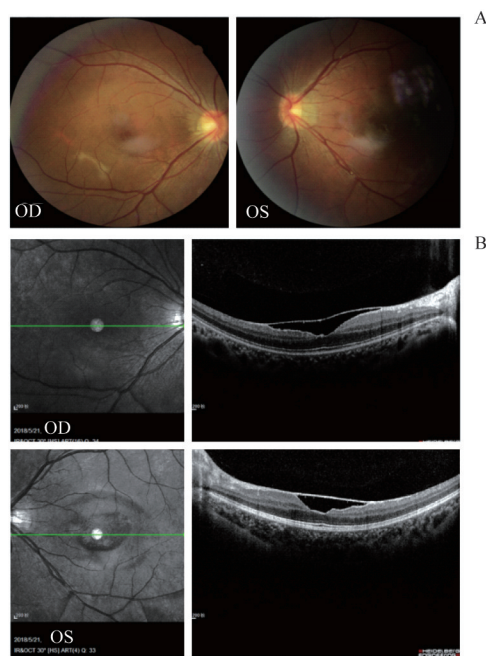
**图1** BMT前患者的眼底检查及OCT结果

**Fig 1** Results of ocular fundus examination and OCT scan of the patient before BMT

在完成BMT治疗后1个月, 患者于眼科进行复诊。此时, 裂隙灯显微镜检查示患者双眼前节未见明显异常, BCVA均提高至0.8。眼底检查示黄斑区出血已吸收(图2A)。眼部B超检查, 仍未见明显异常征象。OCT显示, 其双眼黄斑前高反射团块消失, 可见脱离内界膜反射带(图2B)。

## 2 讨论

AML是一类造血干细胞恶性克隆性疾病, 在小儿白血病中占比约20%<sup>[3-4]</sup>。研究<sup>[1,5-6]</sup>显示, 白血病视网膜病变主要由两类原因导致: ①由肿瘤细胞浸润视网膜所致。临床表现为中心呈白色的视网膜出血斑(罗特斑, Roth spot)、血管白鞘、视神经盘水肿、视网膜白色增厚等。②由白血病患者本身贫血、血小板减少、血黏度增加等病理变化所致, 也可由在白血病治疗过程中的放射治疗(放疗)、化学治疗(化疗)以及异体骨髓移植后移植植物抗宿主病等引起。临床表现为视网膜静脉迂曲扩张、棉绒斑、视网膜各层出血、玻璃体积血等。本例患者视力下降就诊于眼科时, 处于接受BMT前的预处理骨髓抑制



**Note:** A. Ocular fundus images. B. OCT scan. The left pictures show the scanning position of the fundus photograph, and the right pictures show the OCT scan. OD means right eye; OS means left eye. The green lines in figure B are scan lines.

**图2** BMT后患者的眼底检查及OCT结果

**Fig 2** Results of ocular fundus examination and OCT scan of the patient after BMT

阶段, 其血液化验结果如下: 白细胞计数为 $0.23 \times 10^9/L$ , 淋巴细胞百分比为91.3%, 单核细胞百分比为8.3%, 血小板计数为 $2 \times 10^9/L$ , 血红蛋白为85 g/L。我们推测患者眼底出血主要由上述分析的原因②所致。随后, 经BMT治疗后1个月, 患者的血小板计数上升至 $36 \times 10^9/L$ , 眼底出血吸收, 视力有明显改善。

研究<sup>[7]</sup>显示, 视网膜出血和吸收与造血系统的功能密切相关; 新出现的视网膜出血通常预示着AML发生恶化或患者对目前的化疗或其他类型的治疗不耐受, 而视网膜出血吸收则表明疾病已有所好转或患者对当前的治疗耐受性良好。此外, 既往<sup>[6]</sup>研究指出部分白血病患者的复发首先表现在眼部病变, 如眼底出血、视神经乳头水肿、葡萄膜炎、渗出性视网膜脱离等。本例患者初发AML时未曾到眼科就诊, 也未发现眼部有视力下降的症状, 经血液科治疗1年后缓解。随访期间患者视力下降未给予重视, 亦未至眼科就诊。数月后, 经血液肿瘤科复查发现患者AML复发。对于该病例, 如能进行充分宣教并在有症状后及时至眼科就诊, 及早干预, 将会获得更好的治疗效果。

综上所述, 白血病可因疾病本身或治疗过程中出现的并发症等累及眼部, 严重影响患者的视功能; 某些情况下, 眼部症状甚至会成为白血病初发或复发的最早表现。因此, 我们建议对白血病初诊的患者常规行眼科会

诊,宣教患者在出现视力下降、眼前黑影等症状时及时至眼科就诊。若能早期发现髓外并发症,同时予以及时治疗,不但有助于视功能的保护,还将有助于医师对疾

病的诊断和预后的判断。因此,通过多学科医师的合作将会给患者的视力甚至生命保护提供支持。

## 参·考·文·献

- [1] Talcott KE, Garg RJ, Garg SJ. Ophthalmic manifestations of leukemia[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2016, 27(6): 545-551.
- [2] Kincaid MC, Green WR. Ocular and orbital involvement in leukemia[J]. Surv Ophthalmol, 1983, 27(4): 211-232.
- [3] Cazzola M. Introduction to a review series: the 2016 revision of the WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues[J]. Blood, 2016, 127(20): 2361-2364.
- [4] Kolb EA, Meshinchi S. Acute myeloid leukemia in children and adolescents: identification of new molecular targets brings promise of new therapies[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2015, 2015(1): 507-513.
- [5] Kumar V, Kumawat D, Dhakal S. Leukemic retinopathy and foveal infiltrates[J]. Int Ophthalmol, 2018, 38(3): 1301-1303.
- [6] 江睿, 王文吉. 白血病与视网膜病变[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2017, 17(6): 384-387.
- [7] de Queiroz Mendonca C, Freire MV, Viana SS, et al. Ocular manifestations in acute lymphoblastic leukemia: a five-year cohort study of pediatric patients[J]. Leuk Res, 2019, 76: 24-28.

[收稿日期] 2019-12-09

[本文编辑] 邢宇洋

## 学术快讯

### 上海交通大学基础医学院吴英理课题组发现克服慢性粒细胞白血病耐药及清除干/祖细胞的靶点

慢性粒细胞白血病 (chronic myelogenous leukemia, CML) 是一种血液系统恶性肿瘤。随着靶向药物伊马替尼及二代酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 在 CML 治疗中的应用, CML 患者的生存期显著延长。但是, 耐药问题在临床治疗中十分突出; 同时, 对 TKI 不敏感的 CML 干细胞也是耐药和复发的重要原因, 导致 TKI 无法根治 CML。因此, 寻找新的治疗靶点解决上述问题显得尤为迫切。

2021 年 1 月, 上海交通大学基础医学院吴英理课题组在 *Nature Communications* 杂志发表了题为 “Targeting USP47 overcomes tyrosine kinase inhibitor resistance and eradicates leukemia stem/progenitor cells in chronic myelogenous leukemia” 的研究论文。该研究发现抑制去泛素化蛋白酶 USP47 (ubiquitin-specific peptidase 47) 可在体外和小鼠体内克服 CML 细胞对 TKI 的耐受性, 同时清除 CML 干/祖细胞。该研究证明了 USP47 是一个新的 CML 治疗靶点。