

地中海贫血合并胸椎椎旁及椎管内髓外造血压迫脊髓 1 例报道

Thalassemia complicated with spinal cord compression caused by paraspinal and thoracic intraspinal extramedullary hematopoiesis: a case report

孙大卫, 张正丰

(陆军军医大学第二附属医院骨科 400037 重庆市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2020.09.15

中图分类号: R556.7, R681.5 文献标识码: B 文章编号: 1004-406X(2020)-09-0861-04

髓外造血(extramedullary hematopoiesis, EMH)系良性病变。原发病多为地中海贫血、镰状细胞贫血、遗传性球形红细胞增多症等^[1,2]。EMH 常被认为是此类疾病的一个特征性表现。EMH 组织增生部位主要见于肝、脾、淋巴结^[2,3]。EMH 常无典型的临床症状,如发生在椎管内易出现脊髓压迫症状,而发生于椎管内压迫脊髓造成瘫痪的病例极少见。我院收治 1 例地中海贫血合并胸椎椎旁及椎管内 EMH 压迫脊髓的病例,报告如下。

患者男性,21 岁,重庆万州人。2010 年因面色发黄,发育异常就诊于陆军军医大学第一附属医院西南医院,诊断为“地中海贫血”。其间患者反复出现黄疸、贫血等,多次予以输血治疗。2017 年 8 月就诊于重庆市三峡中心医院行脾切除术,完善术前检查时发现胸椎椎旁及椎管内占位,未予以处理。2018 年 9 月患者出现行走时双下肢无力麻木,逐渐加重;10 月时不能快速行走,双下肢活动笨拙,未及时就诊;12 月患者出现双下肢无力、笨拙明显加重,不能下地活动,床上能轻微活动,下肢感觉缺失。2019 年 1 月双下肢不能活动,再次就诊于重庆市三峡中心医院,行胸椎 MRI 检查,提示胸椎椎旁及椎管内占位性病变待查。2019 年 3 月 28 日来我院骨科住院治疗,诊断为胸椎椎旁及椎管内 EMH、地中海贫血、脾切除术后。查体:身高 152cm,体重 38kg。发育不良,前额突出,眼距增宽,马鞍鼻,两颊突出;胸椎后凸畸形,双下肢肌张力明显增高,双侧踮趾背伸肌力及跖屈肌力 2 级,余双下肢关键肌力 0 级,躯干自脐以远至双侧腹股沟感觉明显减退,双下肢感觉缺失,双侧 4 字试验(-),双侧股神经牵拉试验(-),双侧肱二头肌及肱三头肌反射正常,双侧膝腱反射亢进,双侧 Hoffmann 征(-),双侧 Rosslimo 征(-),双侧踝阵挛及髌阵挛(+),双侧巴氏征(+)。检查血白细胞 $18.26 \times 10^9/L$,单核细胞百分率 15.1%,血红蛋白 82g/L,红细胞 $3.96 \times 10^{12}/L$,红细胞压积 28.0%,红细胞平均体积 70.7fL,血小板压积 1.16%。辅助检查:胸部 X 线片示 T6~T8 水平纵隔软组织

肿块影,两侧多发(图 1)。胸椎 CT 平扫示 T6~T8 多发软组织密度肿块及结节,右侧较大,约 $5.8 \times 5.7 \text{cm}$,密度均匀,边缘锐利(图 2a),扫描范围内胸腰椎椎体、附件及肋骨骨质密度普遍减低、骨皮质变薄、骨小梁稀疏而粗大呈网状, T2~T9 双侧肋骨骨端骨质膨大(图 2b~d)。胸段 MRI 示胸段脊柱后凸,椎体形态尚可;T6~T8 椎体旁、T3~T10 椎管内见多发长梭形、条片状等信号影,信号欠均,略高于肌肉信号,增强扫描呈中度均匀强化,边缘清晰;相应平面脊髓受压,以 T5~T8 层面脊髓受压明显(图 3a~c)。

患者入院后诊断为胸椎椎旁及椎管内 EMH、地中海贫血、脾切除术后。脊髓压迫症因胸椎管内 EMH 组织压迫所致。采取胸椎后路 T3~T10 椎板切除减压术。术中枪钳咬除 T3~T10 棘突,并用超声骨刀切除 T3~T10 椎板,术中探查骨组织皮质变薄,椎管内可见 T3~T10 层面硬脊膜外长条形肿块,质软、血管性似血凝块样髓外肿块,与硬脊膜无黏连,小心分离肿块,脊髓受压严重并局部充血,分块取出 EMH 组织,并双极电凝彻底止血,术野放置引流管 2 根,常规缝合伤口。术中出血约 1700ml,术中输浓缩红细胞 8U,冰冻血浆 700ml。术后切除组织镜检所见:由粒系、淋巴细胞、巨核细胞和组织细胞构成的造血组织,嗜酸性粒细胞和吞噬细胞明显,未见肿瘤细胞。造血组织周围见纤维组织、脂肪组织,无骨小梁结构,考虑异位造血(图 4)。病理诊断:(胸椎管占位)符合 EMH。免疫组化:白细胞分化抗原 CD20S(散在+),CD79a(散在+),CD3(散在+),CD7(散在+),TD(个别细胞+),BCL-6(-),MPO(散在+),Pax-5(散在+),BCL-2(散在+),Ki-67(80%~90%+),LCA(散在+),CD99(散在+),CD15(部分+),及 CD68(部分+),CD10(局灶+),Desmin(-),MyoD1(-)及 CK(-),CD56(灶性弱+)。术后采用抗生素预防感染,输血补充血容量,术后 5d 拔除引流管,出院查体双侧髂腰肌、股四头肌、腓绳肌、三头肌肌力 2 级,双踮趾背伸肌力及跖屈肌力 3 级,术后 2 个月复查 MRI 矢状位示 T3~T10 椎管内脊髓压迫明显改善(图 3d,e)。术后 1 年电话随访,患者已可自行下地行走。

讨论 地中海贫血又称海洋性贫血,是一组单基因

第一作者简介:男(1991-),医学硕士,研究方向:脊髓损伤
电话:(023)68774628 E-mail:VIPSunDavid@126.com

遗传性慢性溶血性疾病^[4],是由于调控珠蛋白合成的基因缺失或突变,导致构成血红蛋白的 α 链和 β 链珠蛋白的合成比例失衡,红细胞寿命缩短的一种溶血性贫血^[2,4,5]。缘于基因缺陷的复杂性与多样性,使缺乏的珠蛋白链类型、数量及临床症状变异性较大,多发于我国华南以及西南地区^[6]。男性发生率远大于女性(男:女 $\geq 4:1$)^[6]。本例患者籍贯重庆万州,男性,符合地中海贫血的流行病学特点。

EMH 是对因骨髓造血功能严重不足而不能满足循环需求的一种生理补偿现象^[1,3,7]。EMH 最好发于胎儿时期具有造血功能的网状内皮器官,如脾脏、肝脏和淋巴结,此

外,EMH 组织也可在肾、肾上腺、肺、胸膜、皮肤、硬脑膜、胸腺、消化道及中枢神经系统等部位发生^[1,3]。但本例地中海贫血患者合并胸椎椎旁及椎管内瘤样 EMH 组织压迫脊髓并造成下肢行走困难十分罕见。椎管内 EMH 组织的来源存在争议,有研究认为,椎体骨髓造血组织可能通过骨小梁被挤压进入硬膜外腔,并在此区域增殖形成椎管内的 EMH 组织^[1]。也有研究提出,硬膜外腔内有胚胎造血细胞残留,长期慢性贫血激发了造血功能^[4]。研究还发现,椎管内 EMH 好发于胸椎以及部分腰椎区域,这一区域的椎管相对狭窄,活动度小,EMH 组织容易压迫脊髓^[4,8,9]。

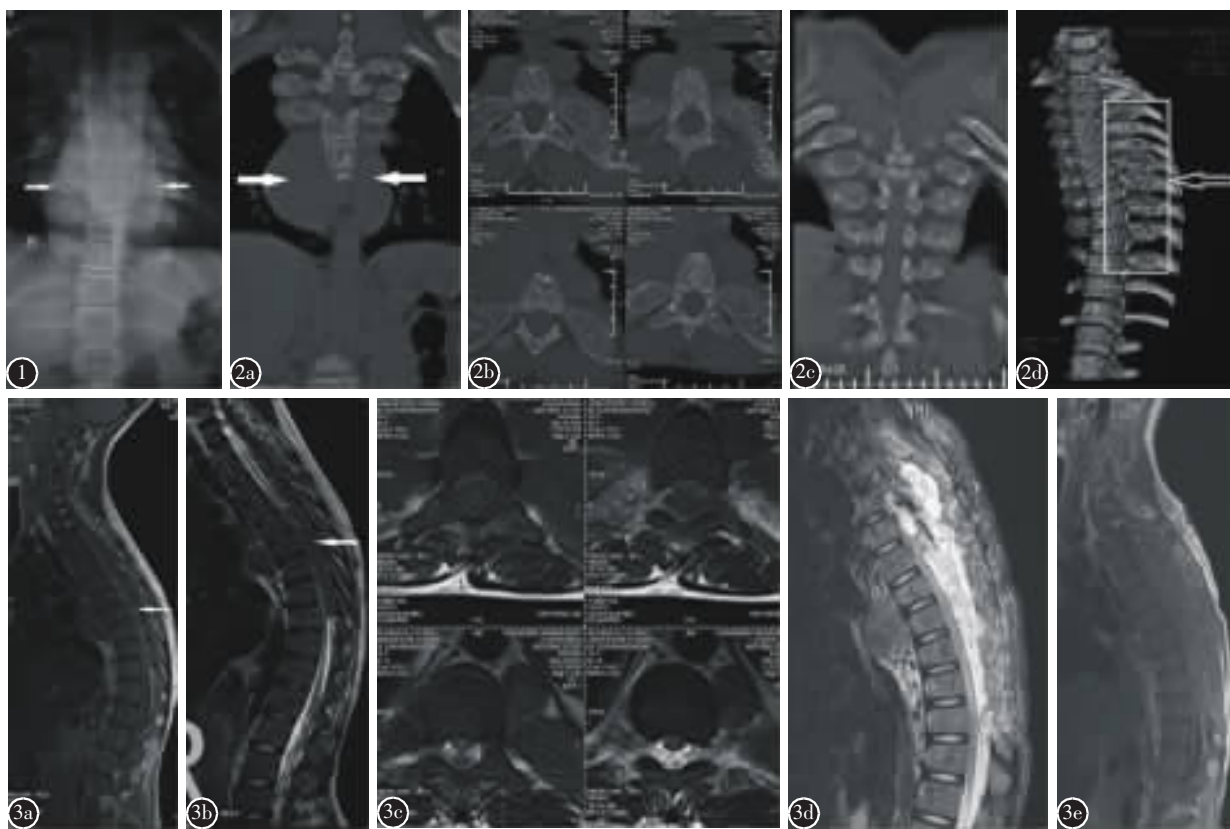


图 1 术前胸部 X 线平片显示纵隔巨大肿块 **图 2** **a** 术前胸部 CT 示后纵隔 T6~T8 椎体旁见多发软组织密度肿块及结节,右侧较大约 5.8×5.7cm,密度均匀,边缘锐利 **b-d** 术前胸部 CT 示双侧脊柱旁沟多发边界清晰、圆形或类圆形结节,软组织密度;胸腰椎椎体、附件及肋骨骨质密度普遍减低、骨皮质变薄、骨小梁稀疏而粗大呈网状,双侧 T2~T9 肋骨骨端骨质膨大,呈膨胀性改变 **图 3** **a-c** 术前 MRI 矢状位 T1WI 可见 T3~T10 椎管内沿椎管边缘长条形等信号软组织肿块,纵隔可见巨大肿块影;T2WI 可见胸椎管内多发软组织肿块信号,以 T5~T8 压迫明显;术前胸椎 MRI 横轴位可见椎管内占位,压迫脊髓,胸椎旁见软组织肿块影,边界清楚 **d、e** 术后 2 个月复查 MRI 矢状位显示 T3~T10 椎管内脊髓压迫明显改善

Figure 1 Preoperative chest radiographs revealing a huge mediastinal mass **Figure 2** **a** Preoperative chest CT scan revealing that multiple soft tissue density masses and nodules were seen near T6~T8 in the posterior mediastinum, which was about 5.8×5.7cm on the right side, with uniform density and sharp edge **b-d** Preoperative chest CT scan revealing: bilateral paraspinal sulcus multiple clear boundary, round or quasi round nodules, soft tissue density; thoracolumbar vertebral body, appendages and ribs bone density generally reduced, bone cortex thinned, bone trabeculae sparse and thick, showing mesh shape, bilateral T2~T9 ribs bone end bone swelling, showing swelling changes **Figure 3** **a-c** Preoperative MRI sagittal T1WI revealing a strip of isointense soft tissue mass along the edge of spinal canal in T3~T10, and huge mass shadow in mediastinum; on T2WI, multiple soft tissue mass signals were seen in thoracic spinal canal, with obvious compression in T5~T8; space occupying in spinal canal, compression of spinal cord and extramedullary hematopoiesis near thoracic vertebrae were seen on sagittal MRI before operation **d, e** Two months after operation, the sagittal MRI revealing that the compression of spinal cord in the T3~T10 spinal canal was significantly improved

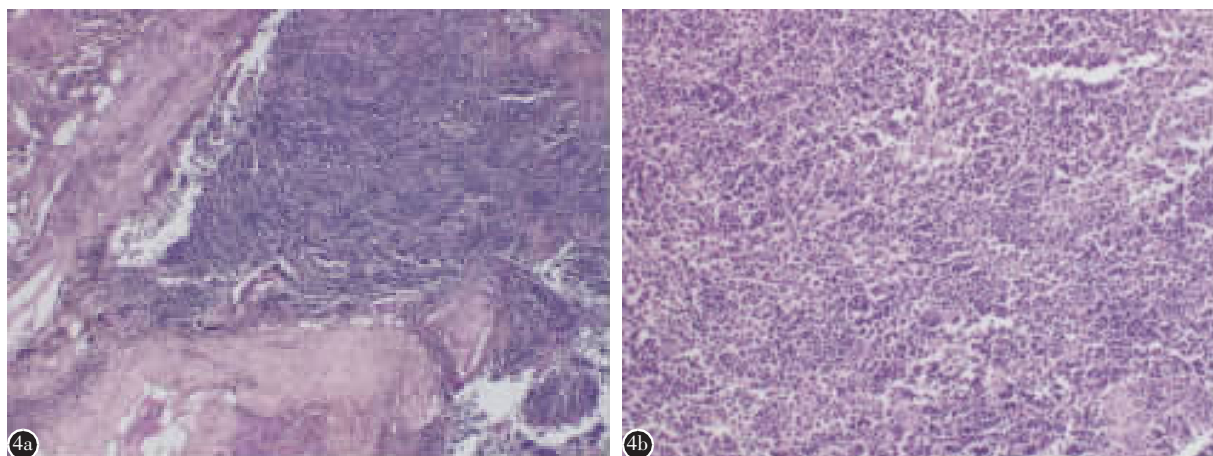


图4 术后病理图片 a 镜下见造血组织周围纤维、脂肪组织,无骨小梁结构,考虑异位造血组织(HE染色,×40) b 镜下见粒系、淋巴细胞、巨核细胞和组织细胞构成的造血组织,嗜酸性细胞和吞噬细胞明显,未见肿瘤细胞(HE染色,×100)

Figure 4 Postoperative pathological pictures **a** Magnification ×40, hematoxylin-eosin staining. Under the microscope, the fibers and fatty tissues around the hematopoietic tissues could be seen. There was no trabecular bone structure. Ectopic hematopoietic tissue was considered **b** Magnification ×100, hematoxylin-eosin staining. Under the microscope, hematopoietic tissue was composed of granulocytes, lymphocytes, megakaryocytes and histiocytes. Eosinophils and phagocytes were obvious, and no tumor cells were found

MRI被认为是诊断椎管内EMH的首选方法,本例患者胸椎MRI表现为T2~T10椎管内软组织密度肿块,其信号强度略高于附近脊柱骨髓信号,T6~T8椎旁类圆形肿块,边缘清晰,与肌肉相比T2WI、T1WI像为稍高信号,平扫为等密度,密度均匀。部分椎管内及椎旁EMH肿块存在外周脂肪,在MRI呈现高信号的边缘,这个特有的影像特征,可以和椎管内及椎旁转移性恶性疾病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、血管异常或硬膜外脓肿等进行鉴别^[1-4]。X线和CT检查提示T2~T9肋骨呈膨胀改变,以肋骨头为明显,肋骨、椎体及其附件骨小梁稀疏,骨小梁粗大,部分呈网格状改变,这些特有的骨质异常对明确EMH的诊断也能提供重要的参考依据^[4]。针对有创穿刺活检的选择存在争议,Gupta等^[10]认为,在排除恶性肿瘤的情况下,根据患者的临床病史及典型的影像学特征可以得出EMH正确诊断,有创性的诊断方法如穿刺活检术并不被推荐。此外有学者认为应避免穿刺活检,因EMH过度血管化,穿刺可能导致内出血^[4,11]。

EMH压迫脊髓的治疗方式有输血治疗、放射治疗、手术治疗、羟基脲或以上方式的联合治疗^[1,7]。治疗方式的选择通常取决于临床症状的严重程度、肿块的大小及既往治疗情况。本例患者既往输血治疗,入院血红蛋白82g/L;红细胞 $3.96 \times 10^{12}/L$;红细胞比积28.0%,故术前输血以纠正贫血,降低术中风险。患者因椎管内占位压迫脊髓,以T5~T8平面最为严重,造成下肢感觉异常9月余,下肢肌力减退3月余,故优先采用手术方式确切解除脊髓压迫,术后结合输血治疗,出院时患者双侧髂腰肌、股四头肌、腓绳肌、三头肌肌力2级,双脚趾背伸肌力及跖屈肌力3级,术后1年电话随访,患者已可自行下地行走。对于EMH压

迫脊髓,造成下肢肌力减退,椎板切除术+输血治疗成为目前的优先选择^[7,12,13]。De Risi-Pugliese等^[13]和Tan等^[7]各报道了1例出现下肢肌力减退的EMH患者,通过手术解除脊髓压迫,术后肌力即出现明显改善。相比于放射治疗,手术治疗可以及时并确切地解除脊髓压迫,缓解脊髓压迫症状^[4]。此外,术中获得的组织标本提供了更加准确的病理诊断。但采用手术治疗仍面临一定的风险:患者长期的贫血状态,血红蛋白低于正常人,手术中可能会出现大量出血,加重贫血状态,并对术后管理提出了更高的要求^[8]。

也有采用放射治疗、输血、羟基脲治疗并取得不错预后效果的案例。规律输血治疗可以改善贫血状态,减少促红细胞生成素的产生。Parsa等^[2]报道了2例椎管内EMH压迫脊髓造成进行性下肢瘫痪,住院期间通过单纯输血治疗下肢症状逐渐好转,从而避免了手术的创伤和放射治疗的辐射。但Parsa也提出,为避免输血带来的铁过载、产生抗体等并发症,治疗过程中要积极与血液科医生沟通。此外,输血会使EMH受到抑制,从而减轻脊髓压迫,使下肢症状缓解甚至消失,这区别于肿瘤等疾病造成的脊髓压迫,因而Parsa提出输血既可以作为治疗手段,也可以作为诊断方法^[2]。放射治疗可以抑制EMH组织的过度增殖,据文献报道EMH对小剂量辐射敏感,小剂量(1000~3000cGy)放射治疗具有较好疗效^[6,8,14]。Fareed等^[6]报道了1例椎管内EMH压迫脊髓患者采用输血+放射治疗(20Gy)的方式,放疗后影像学仍提示肿块,但放疗后患者的神经压迫症状完全消失。近年来有报道使用羟基脲治疗、多次输血和铁螯合综合治疗EMH,但对羟基脲的治疗经验仍有限^[3]。因为椎管内EMH病例较少,治疗方式的选择或联合治疗缺乏大样本的循证医学检验,因此最优的治疗方式

仍需进一步研究。

地中海贫血合并胸椎椎旁及椎管内 EMH 的发生率低,进展缓慢,既往有地中海贫血病史,结合 MRI、CT 和 X 线片提示的椎旁和椎管内瘤样造血组织及特征性骨改变,可准确诊断。治疗方法优选椎板切除术结合输血治疗,对于压迫时间短、神经受损较轻的患者,也可以采用放射治疗结合输血治疗。

参考文献

1. Sohawon D, Lau KK, Lau T, et al. Extra-medullary haematopoiesis: a pictorial review of its typical and atypical locations[J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2012, 56(5): 538-544.
2. Parsa K, Oreizy A. Nonsurgical approach to paraparesis due to extramedullary hematopoiesis: report of two cases [J]. *J Neurosurg*, 1995, 82(4): 657-660.
3. Yamamoto K, Miwa Y, Abe-Suzuki S, et al. Extramedullary hematopoiesis: elucidating the function of the hematopoietic stem cell niche(Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(1): 587-591.
4. Haidar R, Mhaidli H, Taher AT. Paraspinal extramedullary hematopoiesis in patients with thalassemia intermedia[J]. *Eur Spine J*, 2010, 19(6): 871-878.
5. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2010, 5(1): 1-15.
6. Fareed S, Soliman AT, De Sanctis V, et al. Spinal cord compression secondary to extramedullary hematopoiesis: a rareness in a young adult with thalassemia major [J]. *Acta Biomed*, 2017, 88(2): 237-242.
7. Tan LA, Deutsch H. Severe spinal cord compression due to extramedullary hematopoiesis[J]. *Br J Neurosurg*, 2015, 29(5): 737-738.
8. Salehi SA, Koski T, Ondra SL. Spinal cord compression in beta-thalassemia: case report and review of the literature[J]. *Spinal Cord*, 2004, 42(2): 117-123.
9. Koch CA, Li CY, Mesa RA, et al. Nonhepatosplenic extramedullary hematopoiesis: associated diseases, pathology, clinical course, and treatment[J]. *Mayo Clin Proc*, 2003, 78(10): 1223-1233.
10. Gupta P, Eshaghi N, Ghole V, et al. Presacral extramedullary hematopoiesis: report of a case and review of the literature[J]. *Clin Imaging*, 2008, 32(6): 487-489.
11. Pornsuriyasak P, Suwatanapongched T, Wangsuppasawad N, et al. Massive hemothorax in a beta-thalassemic patient due to spontaneous rupture of extramedullary hematopoietic masses: diagnosis and successful treatment[J]. *Respir Care*, 2006, 51(3): 272-276.
12. Hisamud-Din N, Mustafah NM, Fauzi AA, et al. Incomplete paraplegia caused by extramedullary hematopoiesis in a patient with thalassemia intermedia [J]. *Spinal Cord Ser Cases*, 2017, 3: 17020.
13. De Risi-Pugliese T, Danière F, Legrand L, et al. Extramedullary hematopoiesis with spinal cord compression in pachydermoperiostosis [J]. *Joint Bone Spine*, 2017, 84(4): 509-510.
14. Denies E, Duwel V, Delvaux P. Presacral extramedullary haematopoiesis: a diagnostic update and case report of a late diagnosis[J]. *Int J Surg Case Rep*, 2012, 3(9): 474-476.

(收稿日期:2020-05-22 末次修回日期:2020-08-14)

(本文编辑 李伟霞)