

· 临床病例讨论 ·

苯致急性红白血病1例

职业中毒临床实践学习交流班

病史摘要

(上海市杨浦区中心医院职业病科提供)

张某,男,61岁。住院号139768。某造船厂喷漆工,工龄42年。因头昏、乏力10余年,加重1月伴皮肤紫癜于1977年3月25日入院。

职业史与劳动条件:1928~1955年在私营汽车修配厂做喷漆工,接触苯、二甲苯、香蕉水等,在100m³车间内喷漆汽车配件,每日工作9小时。1955~1970年在某造船厂继续做喷漆工,接触苯、二甲苯、香蕉水等,在40m³车间内喷漆汽车和机床,每天工作8小时。上述二处工作场所均无通风排毒装置,同时还经常用纯苯清洗喷漆用具。1970年以后调至仓库任保管员。

现病史:患者自1967年开始逐渐感头昏、乏力、手指发麻、记忆力减退、失眠、恶心、食欲不振,但仍坚持工作。1969年第一次入院检查血白细胞 $3\sim 3.5\times 10^9/L$,诊断为慢性苯中毒,1971年齿龈出血,皮肤紫癜,检查血白细胞 $2.5\sim 3.7\times 10^9/L$,血小板 $30\sim 40\times 10^9/L$;1973年血白细胞下降至 $2.1\sim 3.1\times 10^9/L$ 。曾先后住院5次,用鱼肝醇、5'核苷酸、VitB₄、强的松等药物治疗,未见明显改善。因症状加重,并有皮肤粘膜出血两个月,于1976年10月30日第六次入院。体检:无明显贫血貌,无黄疸,大腿内侧有紫癜一处,淋巴结不肿大,肝肋下1.5cm,质中等,脾侧卧位可触及。1976年11月骨髓检查,有核细胞计数 $10.6\times 10^9/L$,巨核细胞计数 $24/10mm^3$;骨髓象:有核细胞增生明显至极度活跃,M/E=0.71:1,粒系核左移,原粒3%,早幼粒11%,红系增生明显活跃,以中晚幼红细胞为主,并见到轻度巨幼红样变。住院后经用叶酸、VitB₁₂、肝注射液、肾上腺皮质激素治疗,症状好转,血象未见改善,于1977年2月16日出院。诊断:1.慢性苯中毒;2.白血病前期(?)。

本次因出院一个月后头昏、无力加重,四肢酸痛,伴食欲明显减退,偶有恶心、呕吐、肝区疼痛、腹胀、皮肤紫癜而入院。既往无肝炎史、特殊服药史及放射线接触史。

体检:软弱、消瘦,皮肤巩膜黄染,四肢皮肤散

在性紫癜,全身淋巴结不肿大,心肺无异常,腹部稍饱满,有移动性浊音,肝肋下3.5cm,质中偏硬,无压痛,脾肋下2cm,质中等。化验:血象1976年11月1日,Hb $1.01\times 10^9/L$,WBC $4.8\times 10^9/L$,N0.69,M0.05,Pt $36\times 10^9/L$,Ret1.3%,ALP积分0;1977年2月14日,Hb $0.9\times 10^9/L$,WBC $12.3\times 10^9/L$,N0.59,M0.15,Pt $22\times 10^9/L$,Ret2.9%,ALP积分0;1977年3月28日,Hb $0.9\times 10^9/L$,WBC $12.9\times 10^9/L$,N0.35,M0.33,Pt $18\times 10^9/L$,Ret2.6%,ALP积分0;1977年4月15日,Hb $0.037\times 10^9/L$,WBC $6.5\times 10^9/L$,原幼+早幼粒5%,N0.43,M0.33,Pt $20\times 10^9/L$,Ret3.8%,ALP积分0。骨髓检查:1977年3月有核细胞总数 $146\times 10^9/L$,巨核细胞 $10/10mm^3$;骨髓象:有核细胞增生极度活跃,M/E=2.5:1,粒系增生明显活跃,原粒+早幼粒17%,单核细胞20%,幼单5%,红系增生活跃,原红+早幼红8.5%,并有巨幼样变;糖原染色:红细胞系列呈强阳性反应。1977年4月骨髓检查,除原单核细胞可见7%以外,其余大致与上次检查相同。骨髓象提示急性红白血病粒单混合型。经COAP方案治疗无效,于1977年5月6日死亡。

讨 论

卢家祥医师(上海医科大学附属中山医院):苯白血病属于化学物质相关的继发性白血病,其临床表现及实验室检查与一般非苯白血病相似,但有下列特征:(1)患者多长期在 $40\sim 500mg/m^3$ 的高苯空气浓度作业的喷漆、油漆、制鞋等苯作业工种的工人,本例为一40余年在没有排风设备下作业的喷漆工。(2)白血病的发生多在苯接触后的2~3年,个别可短至6个月,长至20余年,或延迟至停止苯接触后才发生,本例为于接触苯42年后发生的白血病。(3)在明确白血病前,多有一段以白细胞低或血小板低或再生障碍性贫血而诊断慢性苯中毒的白血病前期阶段,至于从有白细胞低到明确为白血病的时间长短不一,但因苯白血病常规为非白血病性或亚白血病性急性白血病,周围血常规不易发现白血病细胞,故这段时间如不做骨髓穿刺随访,常不能明确诊断。本例诊断慢性苯中毒9

年后而转为红白血病。(4) 苯白血病类型以急性非淋巴细胞白血病如红白血病(M_7 型), 原粒细胞(M_2 型)为主, 急性单核细胞(M_4 型)为多见, 而慢性白血病较少见。急性红白血病可分为红血病、红白血病、白血血三阶段。本病例根据1976年11月的骨髓象可能当时已是红血病, 到1977年3月骨髓象显示原粒+早幼粒占17%, 原单+幼单细胞占25%, 幼红细胞增生, 并有巨幼样变, 糖原染色红细胞呈强阳性反应, 说明为急性红白血病已合并粒单混合型急性白血病。(5) 苯白血病对化疗疗效差, 很少取得完全缓解。

倪为民医师(上海杨浦区中心医院): 苯致白血病有两方面的材料。一类是病例报告, 以意大利、土耳其、法国及我国居多, 主要阐明慢性苯中毒后全血细胞减少或在再生障碍性贫血基础上发展为白血病, 称谓慢性苯中毒性白血病; 另一种为职业流行病学调查, 通过队列调查研究揭示苯接触工人与白血病的关系, 结果提示接触苯工人白血病发病率、死亡率显著高于一般人群, 说明苯可致白血病。但两者不同处为苯→白血病和慢性苯中毒→白血病, 从临床分析慢性苯中毒性白血病的诊断较为适宜, 因为许多资料都提到, 慢性苯中毒性白血病都有白血病前期表现, 主要为: (1) 白细胞减少, *Vigliani* 报告1例接触苯后仅轻度白细胞减少, 12年后出现急性白血病; (2) 白细胞和血小板减少, 本例就是先有白细胞和血小板减少, 7年后发展为红白血病; (3) 全血细胞减少, *Aksoy* 报道34例白血病, 其前期全血细胞减少占23.5%; (4) 再生障碍性贫血, *Aksoy* 报告1例苯中毒再障, 经治疗恢复后发展为急性粒单混合型白血病。这些前期表现, 也就是慢性苯中毒的表现, 故可以说苯致白血病是在慢性苯中毒之后进展恶化所致。意大利 *Goldstens* 也指出, 似乎还没有证据表明在发病前不出现全血细胞减少症的白血病。本例也是在全血细胞减少的基础上发展为红白血病。我认为这个概念是非常重要的, 可以避免误诊。当然其他如接触苯的浓度、潜伏期、白血病类型特点也都是很重要的诊断依据。另外, 本例肝脏、脾脏进行性肿大, 也是慢性苯中毒性白血病的临床特点之一, 国外已有报导。苯白血病还有些问题有待研究。譬如有很多资料来自回顾性流行病学调查, 没有确切的剂量反应关系资料, 而部分流行病学调查且持否定态度。*Thorpe* 曾调查欧洲8个石油及石油化工企业中有接触低浓度

苯10年以上者, 其白血病发病率与一般人群相比, 无显著差异。另外, 迄今为止未能复制用苯诱发的白血病动物模型。尽管 IARC 已将苯列为致癌物, 但进一步的研究工作仍需进行, 以期阐述清楚。

薛汉麟医师(上海杨浦区中心医院): 慢性苯中毒性白血病, 近十多年来已为我国学者认可。但确诊相当困难, 因为一般人群也可以发生白血病; 而作为诊断基础的职业史, 虽然大多数病例接触苯的浓度较高, 但在我国调查出的30例中, 有1/3的病例接触的苯浓度低于(最高容许浓度) $40\text{mg}/\text{m}^3$; 其中工龄最短者只10月(中华劳动卫生职业病杂志1986年205页)。临床方面, 苯几乎可以引起急、慢性的各种细胞类型的白血病, 细胞学家目前尚无法与非苯引起的其他白血病作出鉴别。更困难的是早期诊断, 虽然经常进行骨髓检查是最佳方法, 但在实际上是行不通的。个人有两个小体会, 一是这类发展成为白血病的病例, 虽然脱离苯接触已久并积极治疗, 但白细胞(及红细胞与血小板)常常仍然是进行性的减少; 这类病例应在短期内复查。二是要仔细检查血液涂片, 以便早期发现幼稚血细胞, 此点常被忽视, 例如只作白细胞计数而不作分类, 或者因为白细胞较少等原因, 只计数50只白细胞便作出白细胞分类报告, 看来是不够的。

丁钺医师(上海医科大学华山医院): 患者诊断为急性红白血病后, 经 COAP (环磷酰胺、长春新碱、阿糖胞苷、强的松) 方案治疗一疗程, 周围血象急骤下降, 临床状况日益恶化而死亡。这与患者(1) 年迈, 骨髓造血代偿功能差; (2) 骨髓造血组织受苯的长期损害, 减少造血干细胞池和分化增殖池细胞池输出和骨髓基质细胞受损, 导致正常骨髓细胞再生障碍和周围全血细胞减少; (3) 长期贫血引起体内各器官, 包括造血器官功能减退; (4) 老年, 白细胞减少和白血病等因素, 使机体防御和免疫功能减退等, 致使患者不能耐受化疗, 失去缓解机会。COAP 的缓解率为44~59%。近年来应用柔红霉素和阿糖胞苷为基本药物的联合方案治疗急性非淋巴细胞白血病的缓解率可达60~80%或以上。国内以三尖杉为基本药物组成的联合方案, 其效果与上述方案相似。但根据患者上述诸多不利因素, 要达到治疗的预期效果是十分困难的。即便试用小剂量三尖杉或阿糖胞苷治疗, 其预后亦不乐观。

(倪为民 杨水莲 整理)