

2020

新冠期间重症出血病例讨论

主持：珠江医院·血液科·邓兰

01

入院介绍

入院介绍

一般信息

患者，男，30岁

口腔粘膜及皮下出血10余天，头晕、乏力3天于2020 - 4 - 14入院

就诊过程

2020-4-2无明显诱因出现口腔粘膜血泡，伴左侧腰背瘀斑，因新冠肺炎就诊附近医院口腔科失败，转中医科就诊，予中药治疗，口腔血泡好转

4-10在牙医诊所拔牙，术后出血不止，予对症后好转

4-12出现头晕、乏力

体格检查

精神差，贫血貌

左侧腰背、双大腿内侧大片瘀斑
胸骨压痛

心、肺、腹部查体未见异常
颈软，病理征阴性。

CBC : WBC 56G/L, HGB 53g/L,
PLT 53G/L

入院介绍



01

讨论

1

正常白细胞的范围？常见的白细胞升高有哪些疾病？如何鉴别？

2

患者贫血处于什么程度？常见的贫血有哪些疾病？如何鉴别？

3

常见血小板减少有哪些疾病？如何鉴别

4

出血性疾病从病因和发病机制角度分为哪几大类？

5

该患者的临床特点、诊断倾向、诊断依据，诊断计划

病例小结及诊疗计划

1 患者特点？

患者男性，青年

症状：出血、贫血

体征：贫血、出血、胸骨压痛

辅助检查：三系异常

2 诊断倾向？

急性白血病？
出血症状非常严重

3 诊疗计划？

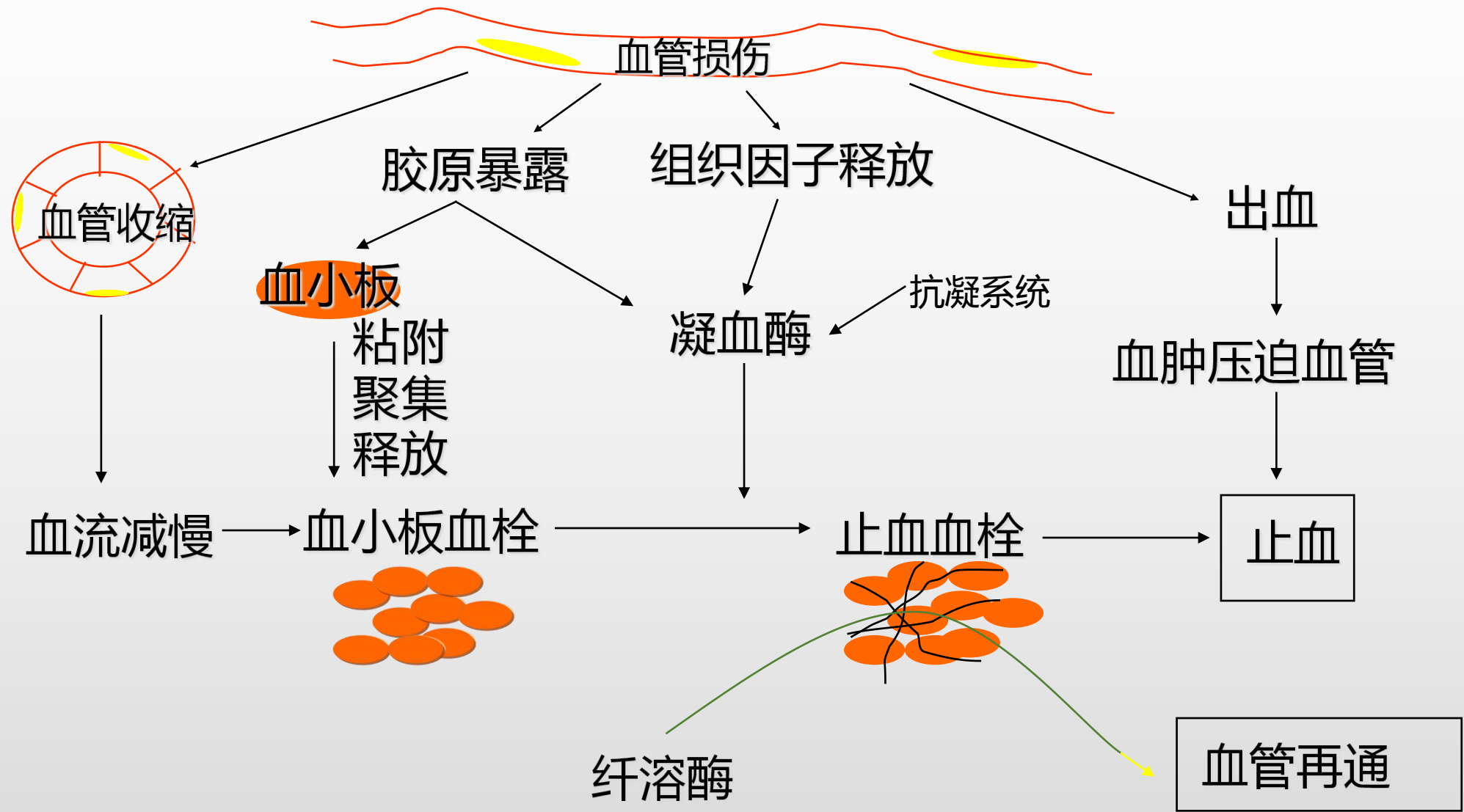
诊断相关的检查：

血常规、肝肾功能、凝血功能、骨髓穿刺、骨髓活检

治疗相关的检查：

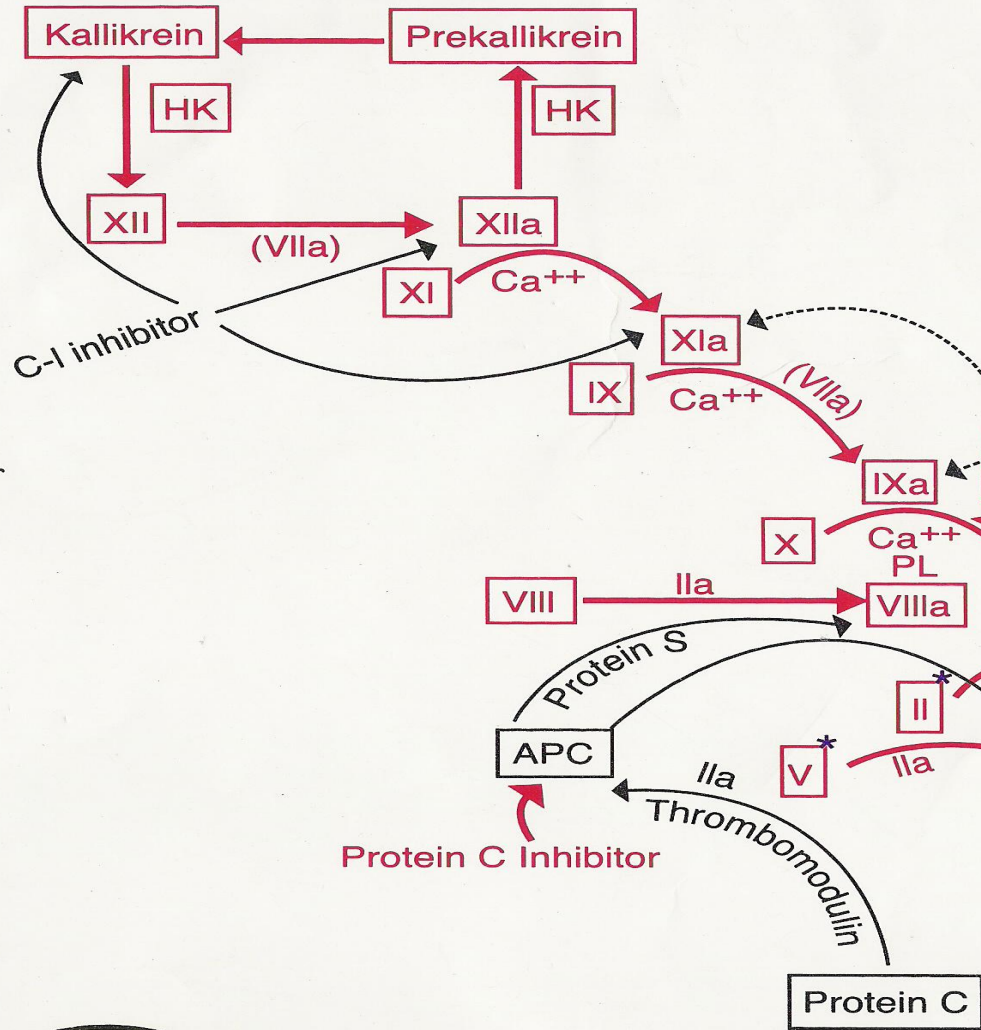
传染病检查、尿便检查、肺部检查、心电图、肝脾超声、头部CT

补充材料—Process of hemostasis



Contact Factor Pathway

(Intrinsic Pathway)



Tissue Factor Pathway

(Extrinsic Pathway)

"Tissue Damage"

Tissue Factor

TFPI → Xa

VII → VIIa

VIIa → Xa

Xa → IIa

IIa → Fibrinogen → Fibrin Monomer → Fibrin Polymer → Fibrin Clot

XIII → XIIIa

XIIIa → Fibrin Clot

Antithrombin → IIa

Heparin Cofactor II → IIa

Protein C Inhibitor → APC

Thrombomodulin → APC

Protein C → APC

APC → IIa

IIa → Fibrin Clot

Fibrin Clot → FXDP → FDP

Protein Concentrations

Component	Molecular Weight	Plasma Half Life	Plasma Concentration μ M
Fibrinogen (I)	330,000	120 hr	9.09
Prothrombin (II)	72,000	100 hr	1.388
Factor V	330,000	25 hr	0.03
Factor VII	50,000	5 hr	0.01
Factor VIII	330,000	10 hr	0.0003
Factor IX	56,000	20 hr	0.08928
Factor X	58,800	65 hr	0.13605
Factor XI	160,000	65 hr	0.031
Factor XII	80,000	60 hr	0.375
Factor XIII	320,000	150 hr	0.03125
Protein C	62,000	6 hr	0.0645
Protein S	69,000	60 hr	0.1449
Protein Z	62,000	ND	0.0355
Prekallikrein	86,000	ND	0.5814
HK	110,000	170 hr	0.6363
Fibronectin	450,000	60 hr	0.6667
Antithrombin III	58,000	72 hr	5
Plasminogen	90,000	Glu 60 hr, Lys 18 hr	2.4
Urokinase	53,000	10 min	0.001887
Heparin Cofactor II	66,000	60 hr	1.3636
Alpha ₂ -Antiplasmin	63,000	60 hr	0.9524
Protein C Inhibitor	57,000	18 min	0.0702
Alpha ₂ -Macroglobulin	725,000	ND	2.8966

Fibrinolysis

Plasminogen

UK, SK tPA

PAI-1

Plasmin

α -2 Antiplasmin

Inhibitors in black

* Thrombophilia gene mutation

ND-Not Determined



412 South Lafayette
 South Bend, Indiana 46601
 Phone: (219) 288-4377 • Fax: (219) 288-2272
 888-727-2729
 E-mail: r2@enzymeresearch.com
 Web Site: www.enzymeresearch.com

02

病情评估

病情评估

CBC : WBC83.4G/L, Mono:67.2%,
Hb:70g/L, PLT:16G/L

生化：肝肾功能均正常

凝血功能：PT:11.6s, APTT:20s,
Fg:1.19g/L,D-DI:21.45mg/L

血型AB , HBsAb : +

- 临床表现

- 血象

- 骨髓

MICM : Morphology , Immunology,
Cytogenetics, Molecular biology

临床表现

存在引起DIC的基础疾病

有下列二项以上临床表现

(1) 多发性出血倾向

(2) 不易用原发病解释的微循环衰竭或
休克

(3) 多发性微血管栓塞的症状、体征

(4) 抗凝治疗有效

实验室检查 ≥3项以上异常

(1) PLT<100G/L或进行性下降,肝病或白血病时
<50G/L

(2) Fg<1.5g/L或进行性下降 , 或>4g/L,白血病或其
它肿瘤<1.8g/L , 肝病<1.0g/L

(3) 3p试验阳性或FDP> 200mg/L , 或D-DI升高或
阳性

(4) PT缩短或延长3s以上 , 或APTT缩短或延长10s以
上。肝病时PT延长5s以上。

病情评估—DIC—ISTH DIC SCORE

1. Risk assessment:

does the patient have an underlying disorder known to be associated with overt DIC?

If yes: Proceed

If no: Do not use this algorithm

2. Order global coagulation tests

- platelet count
- prothrombin time
- fibrinogen
- fibrin-related marker

3. Score global coagulation test results.

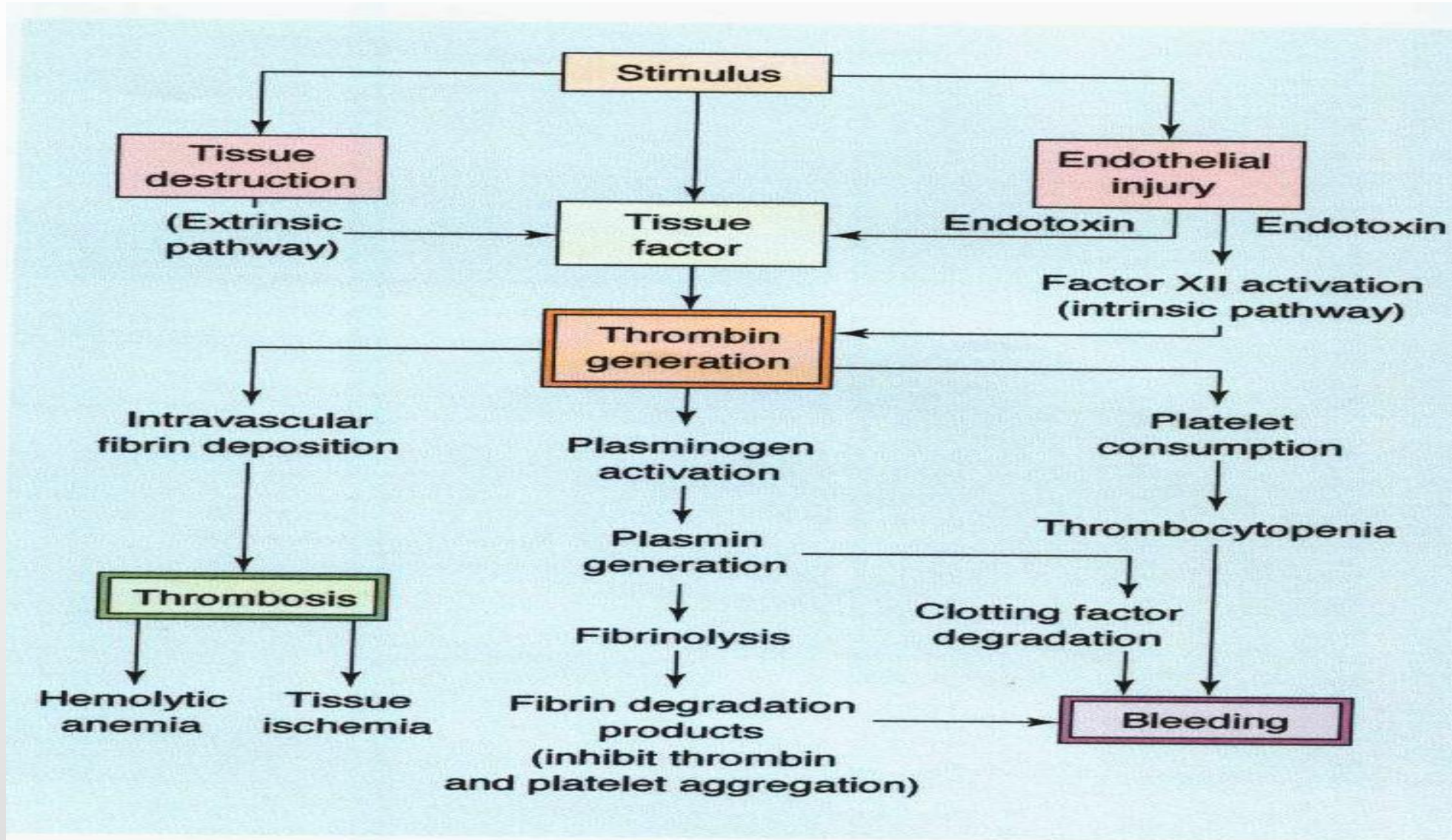
- PLT ($>100 = 0$; $<100 = 1$; $< 50 = 2$)
- Elevated fibrin related marker (e.g. D-DI; FDP)
(no increase = 0; moderate increase = 2; strong increase = 3)
- Prolonged PT ($< 3 \text{ s} = 0$; $> 3 \text{ but } < 6 \text{ s} = 1$; $> 6 \text{ s} = 2$)
- Fibrinogen level ($>1.0\text{g/L} = 0$; $< 1.0\text{g/L} = 1$)

4. Calculate score

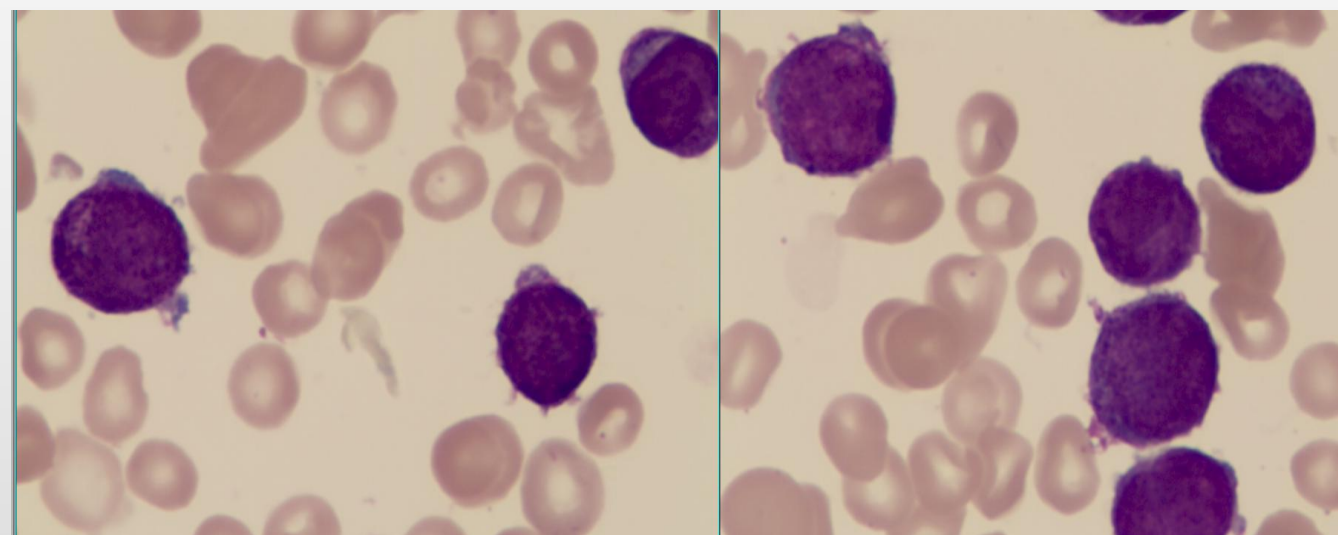
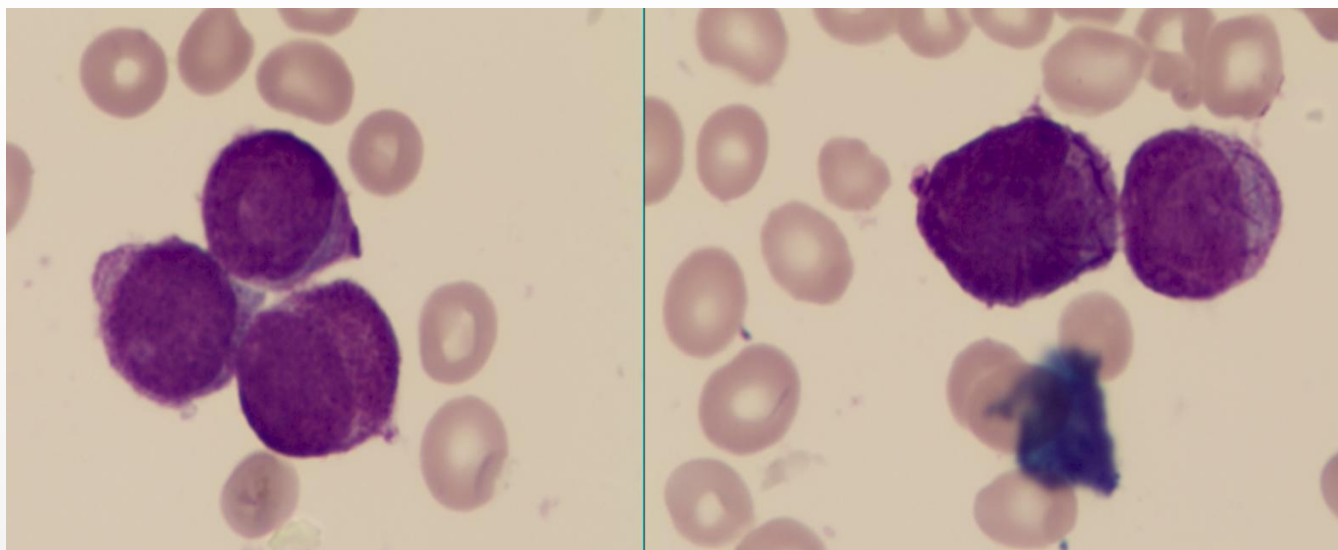
If ≥ 5 : compatible with overt DIC:
repeat score daily

If < 5 : suggestive (not affirmative) for non-overt DIC: repeat next 1–2 days.

补充材料—pathophysiology of DIC



病情评估—白血病诊断-M



骨髓涂片 (M) 报告：骨髓增生活跃，粒系增生活跃，异常早幼粒占91.5%，可见Auer's小体。POX：100%+，PAS：60%+，AS - DCE：98% (2+)

APL (acute promyelocytic) - M3
- FAB诊断标准：骨髓中以颗粒增多的早幼粒细胞为主，占NEC30%以上

关于Auer's小体 (棒状小体)：

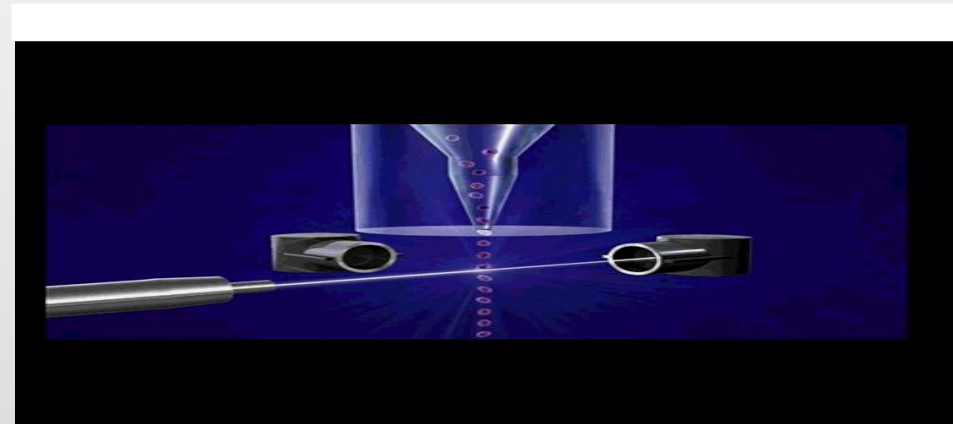
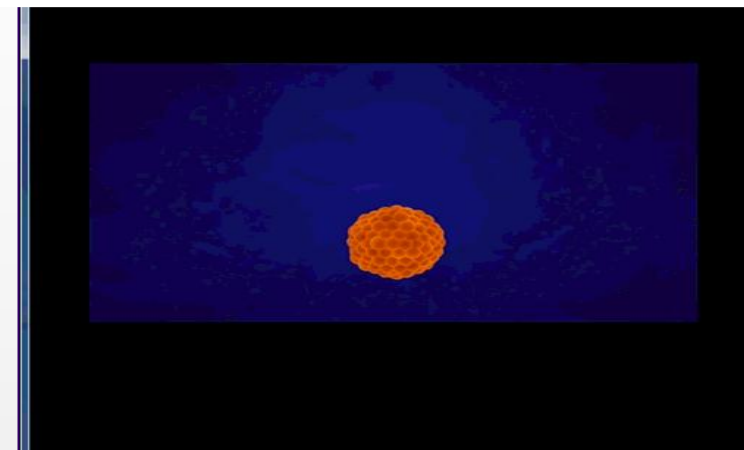
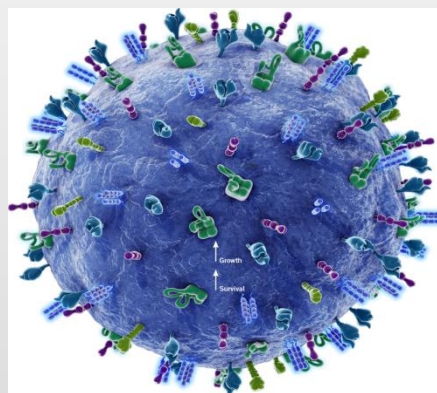
- 1.瑞氏姬姆萨染色，白细胞胞浆中紫红色细杆状，1-6um，数量不定；
- 2.在急性粒细胞白血病的幼稚粒细胞胞浆中较多见，常1-2条；
- 3.APL中最多见，可至数十条；
- 4.ALL骨髓中通常没有，有助于鉴别ALL和AML；
- 4.电镜显示它由溶酶体融合而成，在胞浆PH酸性时聚凝成晶体样

流式细胞技术原理及特点

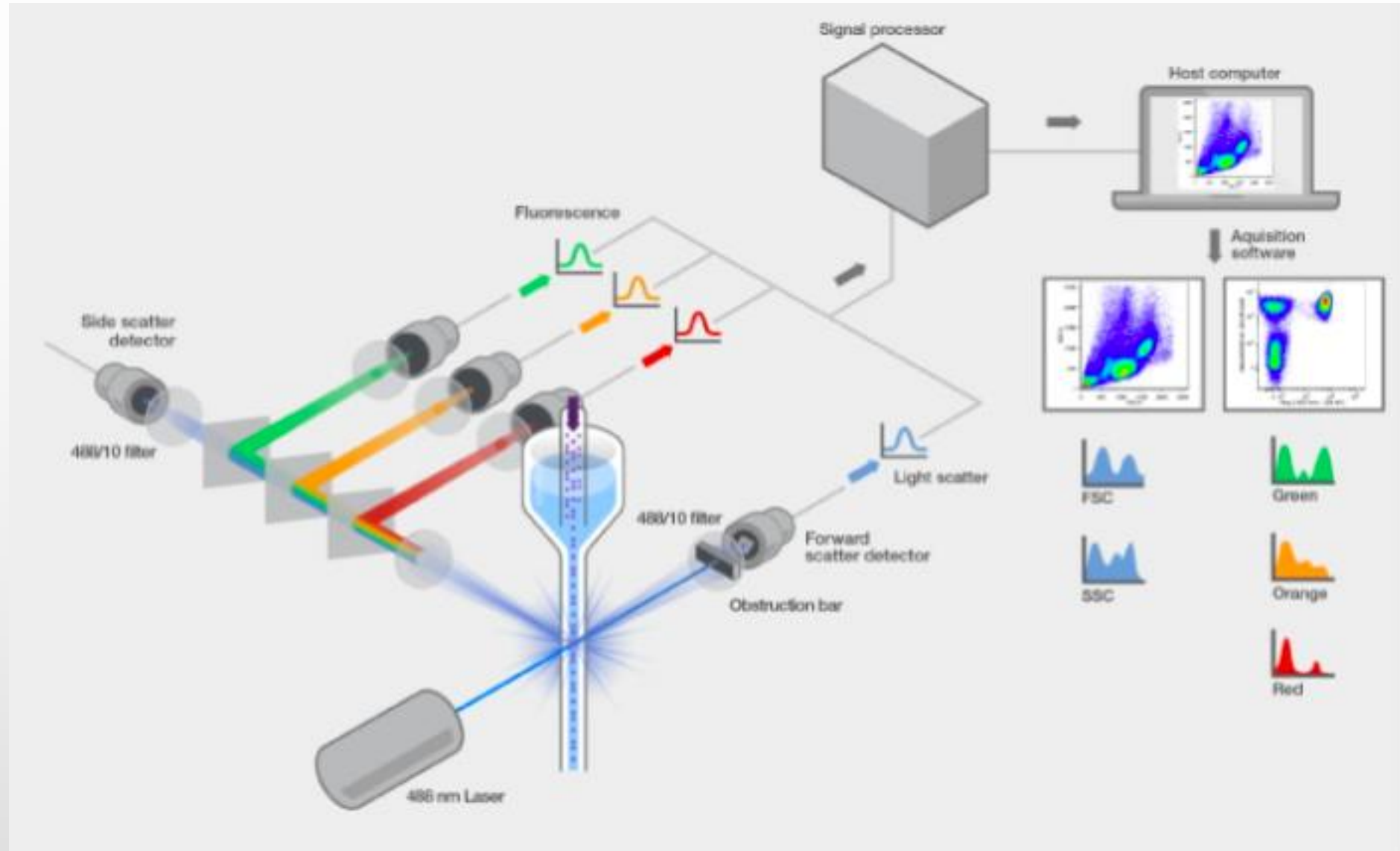
流式细胞术 (Flow Cytometry, FCM) 是一种可以快速、准确、客观，并且能够同时检测快速直线流动状态中的单个细胞的多项物理及生物学特性，加以分析定量的技术，同时对特定群体加以分选。

流式细胞术的特点

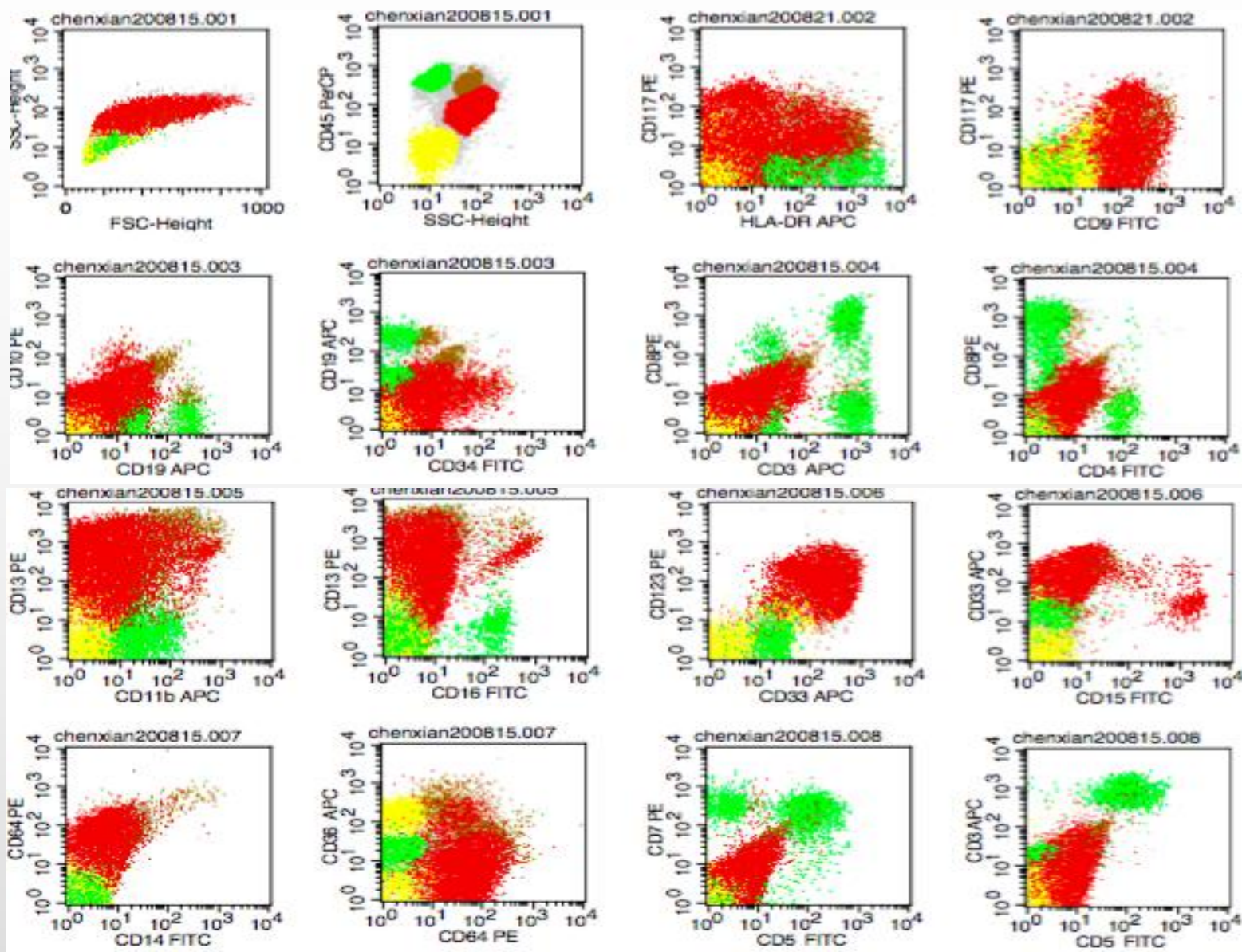
- 极短时间内可分析大量细胞
- 可同时分析单个细胞的多种特征
- 定性或定量分析细胞



流式细胞仪检测原理图



病情评估—白血病诊断-I



骨髓流式 (immunology) 报告 :

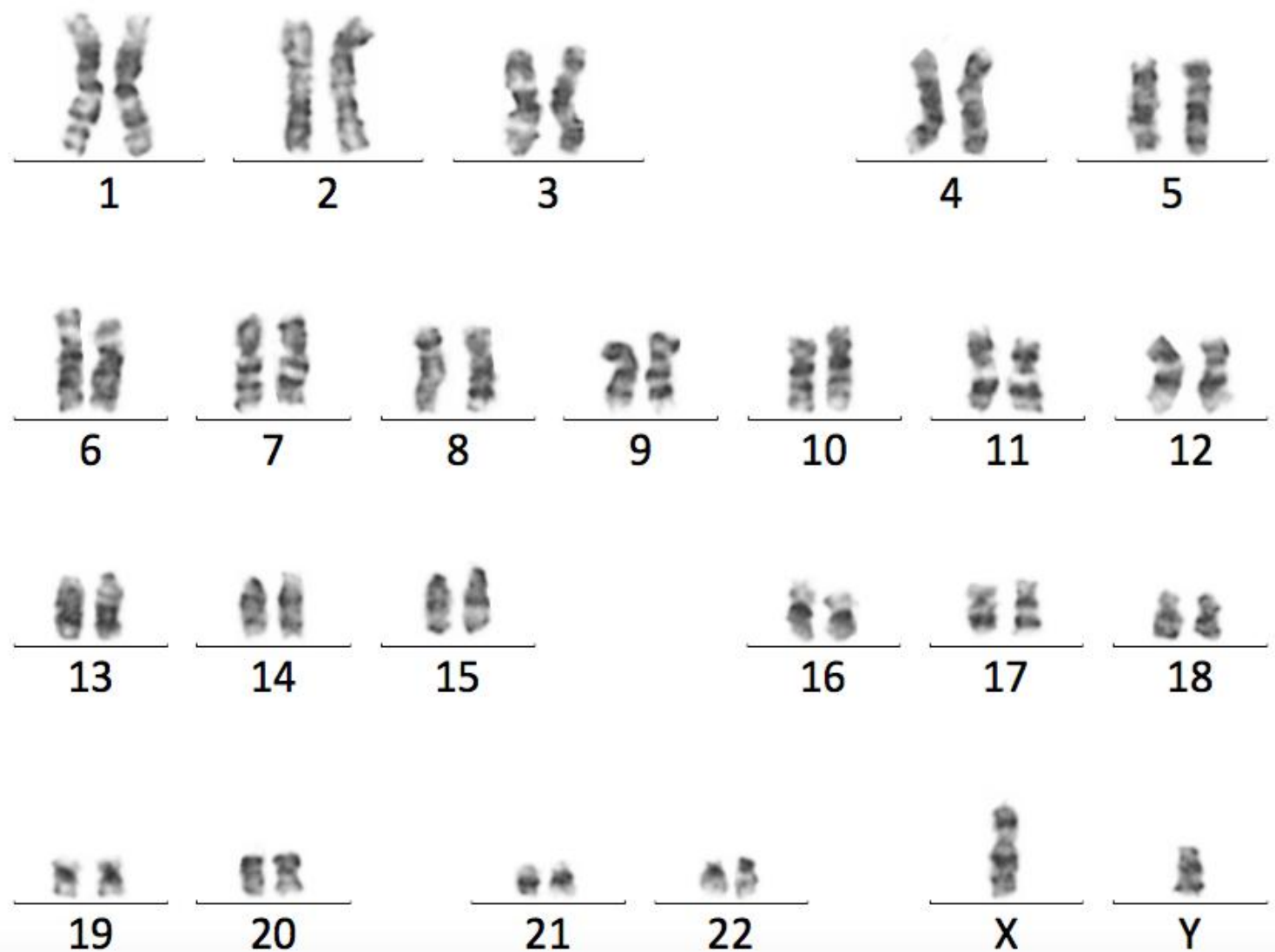
异常细胞群占有核细胞90.98% , 表达CD9 , CD13 , CD33 , CD38、CD64 , CD117 , CD123 , MPO ;

部分表达HLA - DR、 CD56 ;

不表达CD3 , CD4 , CD5 , CD7 , CD8 , CD10、 CD11b , CD14 , CD15 , CD16 , CD19 , CD34 , CD36 , cCD3 , cCD79a , TDT.

诊断 : AML

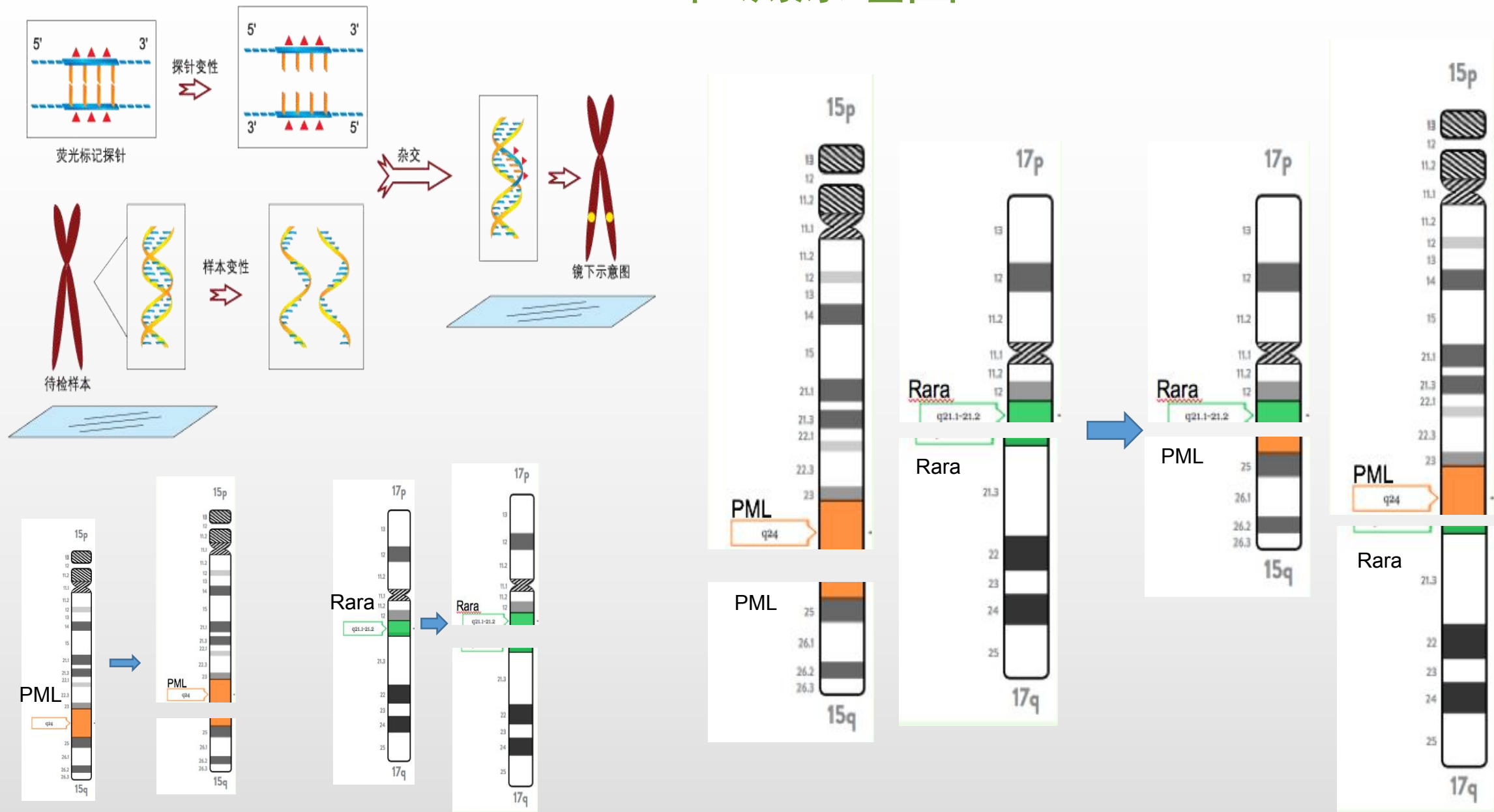
病情评估—白血病诊断-C



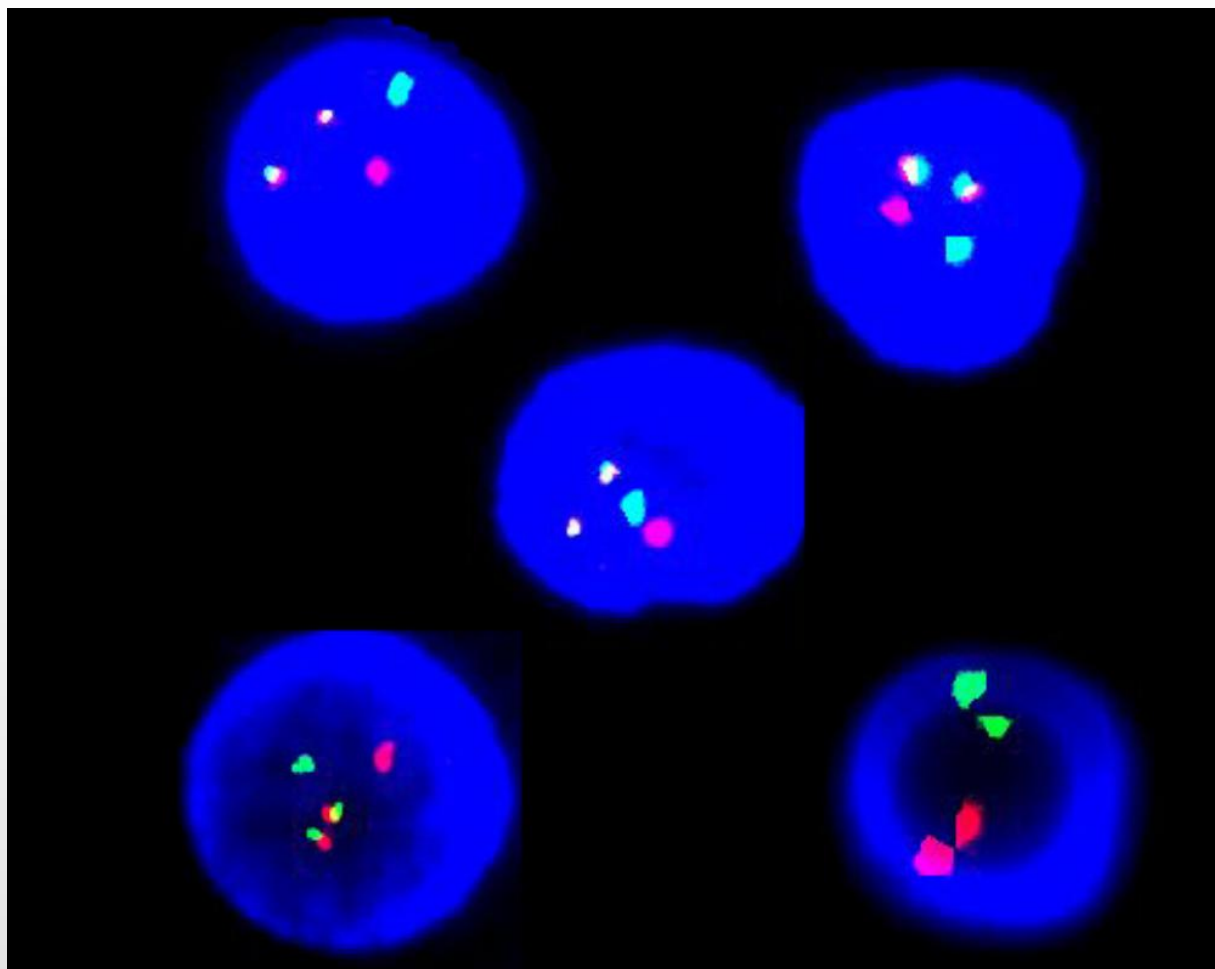
核型分析结果：

46, XY, t(15; 17)(q24;
q21) [17] / 46, XY [3]

FISH检测原理图



病情评估-白血病诊断-C



骨髓FISH (Fluorescence in situ hybridization) 报告：

t (15 ; 17) (q24 ; q21) , PML / RARα融合基因阳性

阳性率98 , 4%

病情评估—白血病诊断-M

SIL-TAL1	MLL-AF9	FIP1L1-PDGFR α	TEL-ABL	CALM-AF10
E2A-HLF	AML1-ETO	TEL-PDGFR β	NUP98-(HoxA13/HoxC11/HoxD13/HoxA9/HoxA11/PMX1)	SET-CAN
BCR-ABL-P210/230	PML-RAR α (V)	TEL-JAK2	AML1-MDS1/EVI1/MTG16	PML-RAR α (S)
E2A-PBX1	NPM-MLF1	CBF β -MYH11	MLL-(AF17/AF1q/AF1p/AFX/SEPT6)	BCR-ABL-P190
MLL-AF4	MLL-(AF6/AF10/ELL/ENL)	DEK-CAN	(NPM/FIP1L1/PRKAR1A/NUMA1)-RAR α	MLL-AF5
TEL-AML1	PLZF/STAT5 β -RAR α	ETV6-PDGFR α	(BCR/KIF5B/STRN/CDK5RAP2)-PDGFR α	TLS-ERG
HLXB9-ETV6	HOX11L2	PML-RAR α (L)	WT1	HOX11

检测结果:

阳性基因名称	PML-RAR α (S)	WT1	/
阳性基因CT值	27.63	29.17	/

内参基因CT值: 24.41

结论:

经检测该患者56种白血病相关基因筛查结果为PML-RAR α (S), WT1阳性。

病情评估—白血病诊断

M：骨髓增生活跃，粒系增生活跃，异常早幼粒占91.5%，可见Auer's小体。POX：100%+

I：异常细胞群占有核细胞90.98%，表达CD9，CD13，CD33，CD38、CD64，CD117，CD123，MPO

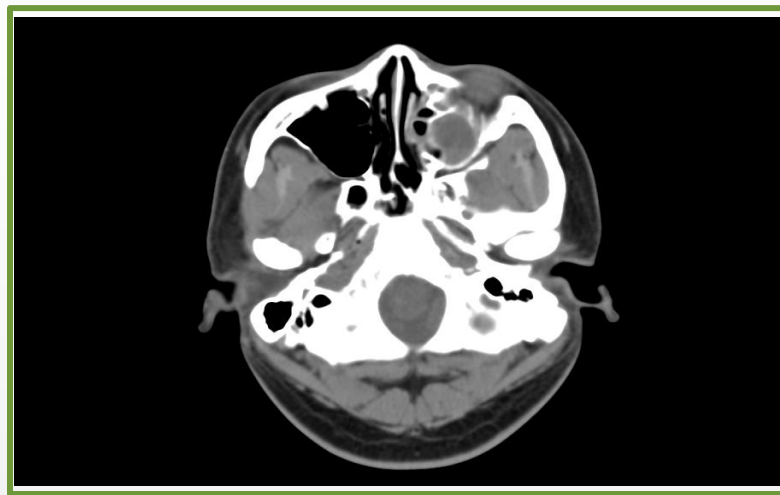
APL

C：核型46，XY，t(15；17)(q24；q21)[17]/46，XY[3]

FISH:t(15；17)(q24；q21)，PML/RARa融合基因阳性，98.4%

M: PML-RARa(S)

病情评估—合并疾病



02

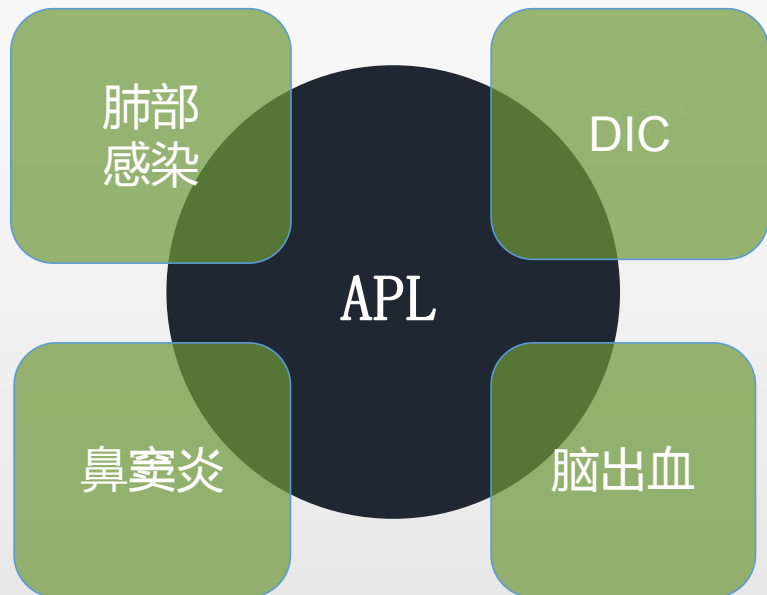
讨论

1 患者全面诊断

2 MICM在白血病
诊断中的地位

3 治疗计划

病情评估



预后分层1

ATRA 联合化疗作为一线治疗模式下：

- 低危:WBC $\leq 10 \times 10^9/L$, PLT $\geq 40 \times 10^9/L$
- 中危:WBC $\leq 10 \times 10^9/L$, PLT $< 40 \times 10^9/L$
- 高危:WBC $> 10 \times 10^9/L$ 。

预后分层2

ATRA 联合砷剂作为一线治疗模式下：

- 低危:WBC $\leq 10 \times 10^9/L$
- 高危:WBC $> 10 \times 10^9/L$

03

治疗

03

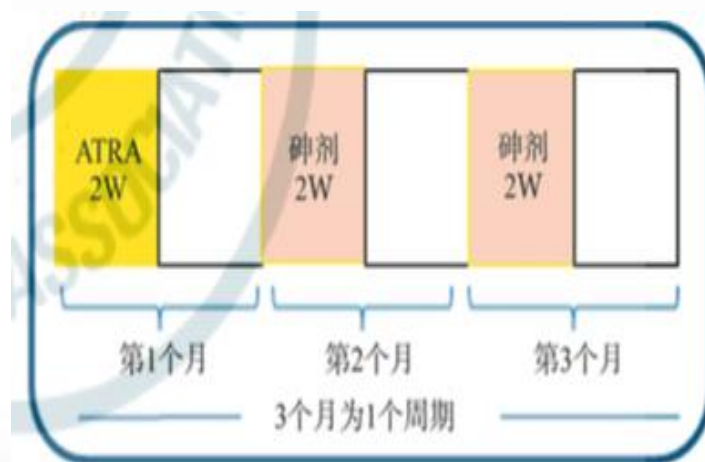
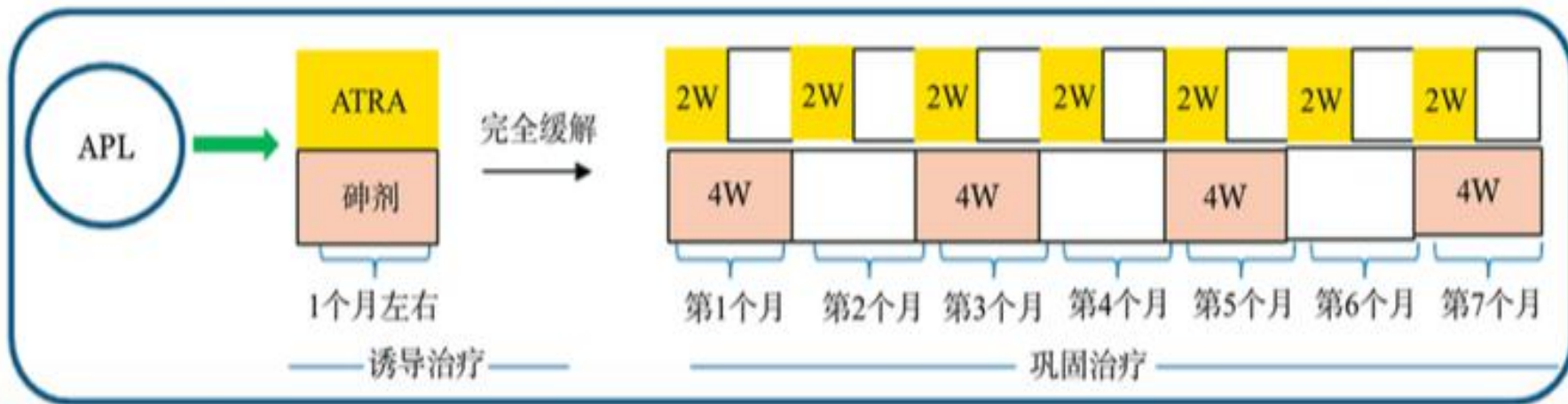
讨论

1 APL治疗

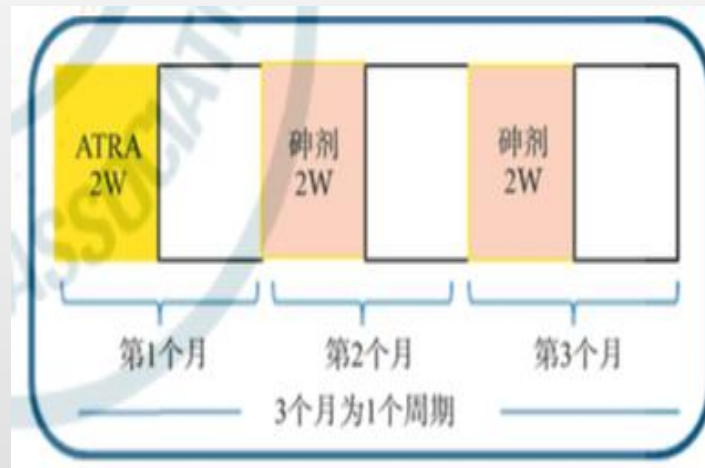
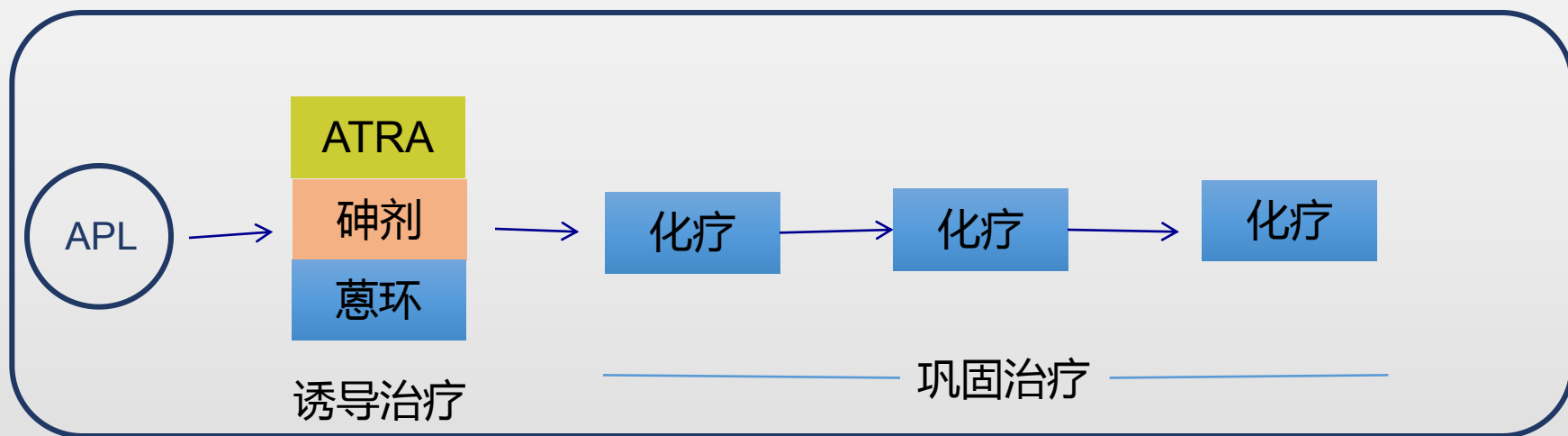
2 感染治疗

3 出血治疗

治疗1—APL



LR / MR, 维持3个周期



HR, 维持8个周期

治疗1—APL分化综合征

表现：

不明原因发热

呼吸困难

胸腔或心包积液、

肺部浸润

肾脏衰竭

低血压

体重增加 5 kg

符合 2~3 个者属于轻度分化综合征,符合 4 个或更多 个者属于重度分化综合征。

分化综合征通常发生于初诊或复发患者，WBC $>10\times 10^9/L$ 并持续增长者

应考虑停用 ATRA 或亚砷酸，或者减量

密切关注体液容量负荷和肺功能状态，尽早使用地塞米松(10 mg，静脉注射，每日 2 次)直至低氧血症解除

治疗2-DIC

1

治疗原发病、去除诱因

控制感染

产科处理

治疗肿瘤

外伤处理

纠正水电解质紊乱，改善缺血

缺氧状态

2

抗凝治疗

- 抗凝治疗是终止DIC病理过程、减轻器官损伤、重建凝血-抗凝平衡的重要措施
- 目前认为DIC的抗凝治疗应在处理基础疾病的前提下，与凝血因子补充同步进行

3

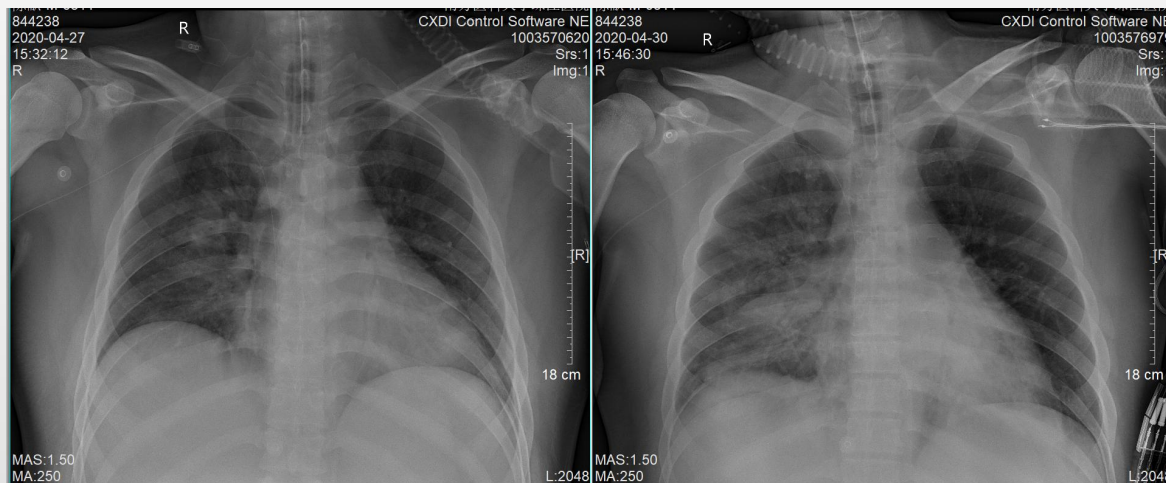
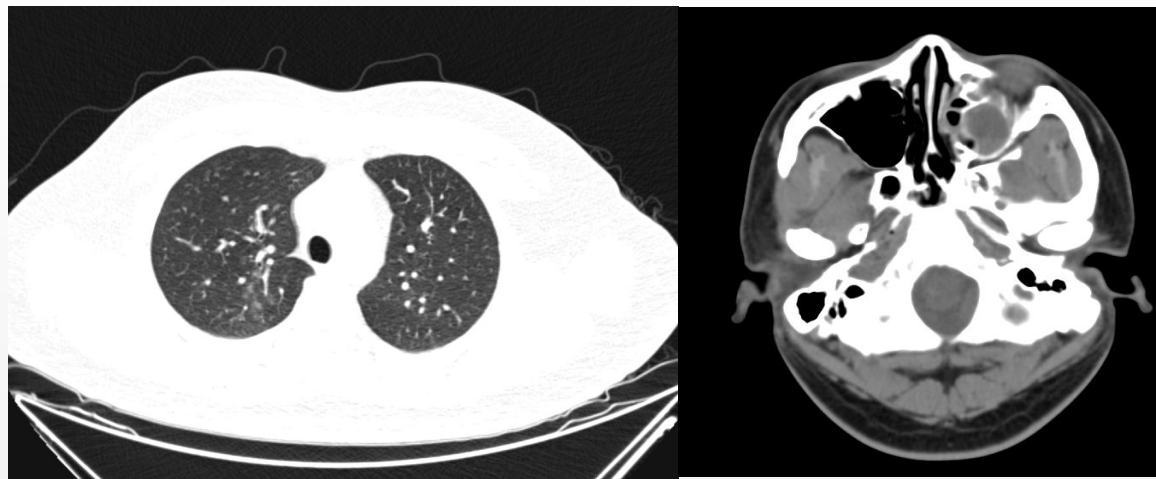
补充治疗

血小板及凝血因子的补充，包括新鲜血浆、血小板悬液、纤维蛋白原、FVIII及凝血酶原复合物

治疗3—感染

治疗原则

- 积极寻找感染源和致病菌
- 无病原学证据的情况下应用广谱抗生素经验性治疗
- G-优先考虑
- 特殊情况考虑G+和真菌
- 特殊感染：结核等



03

讨论—医嘱

1 APL治疗

2 感染治疗

3 出血治疗

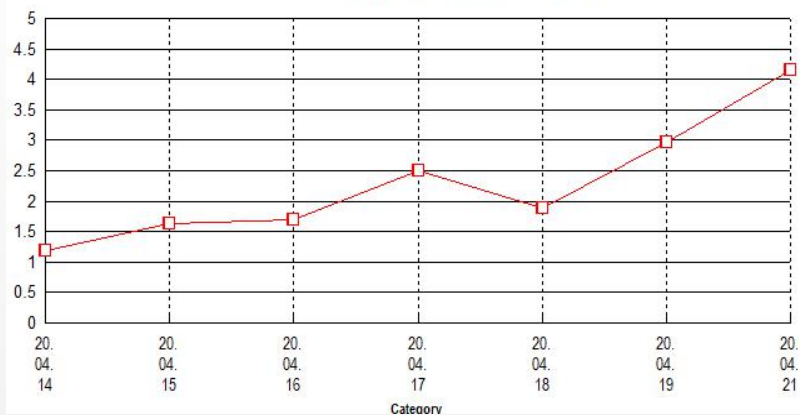
04

转归

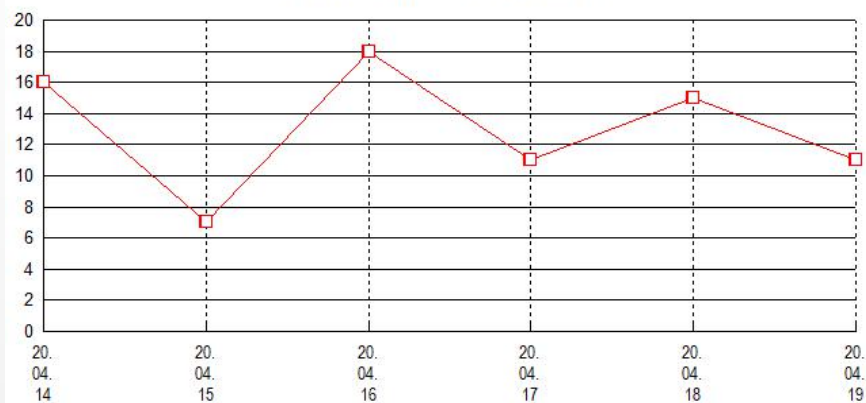
04

转归

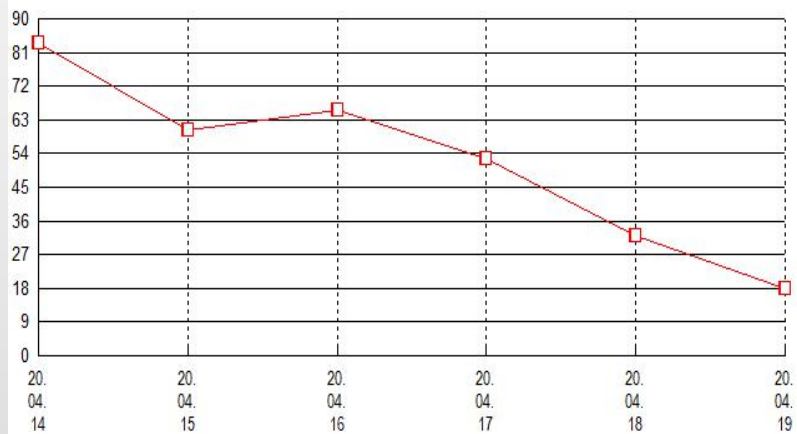
纤维蛋白原(Fg)变化趋势图



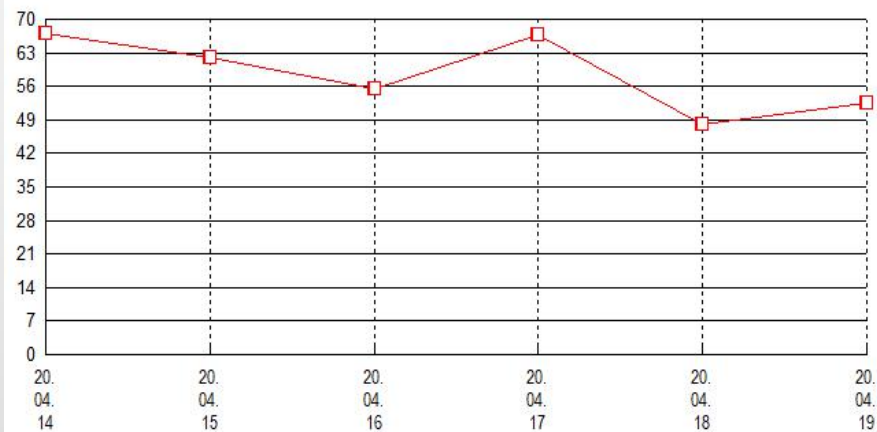
血小板计数(PLT)变化趋势图



白细胞计数(WBC)变化趋势图

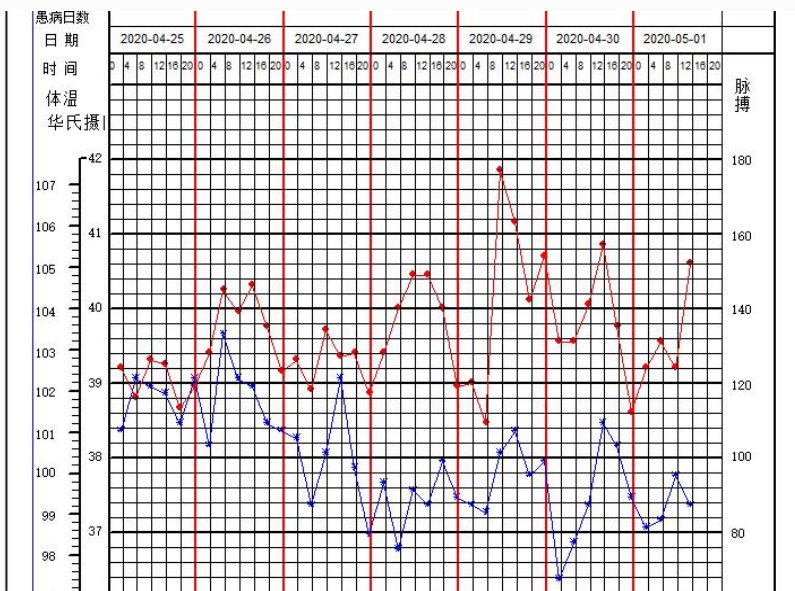
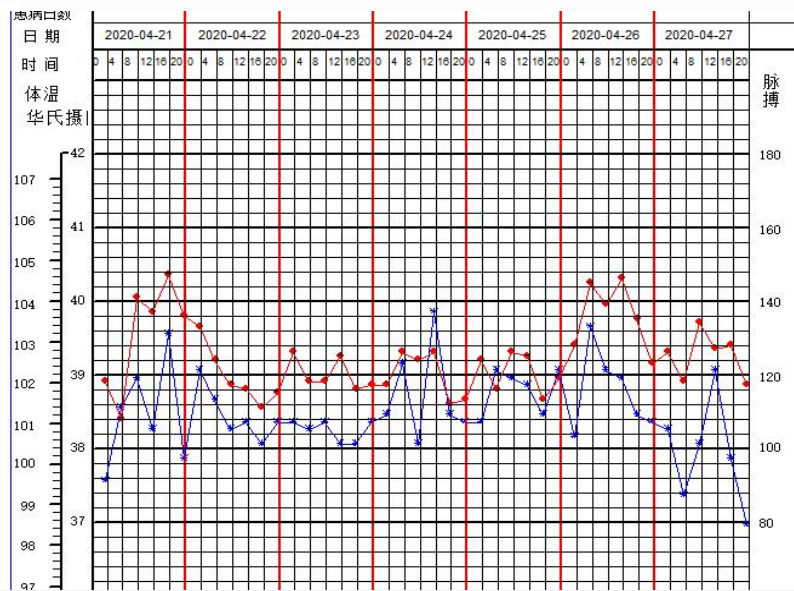
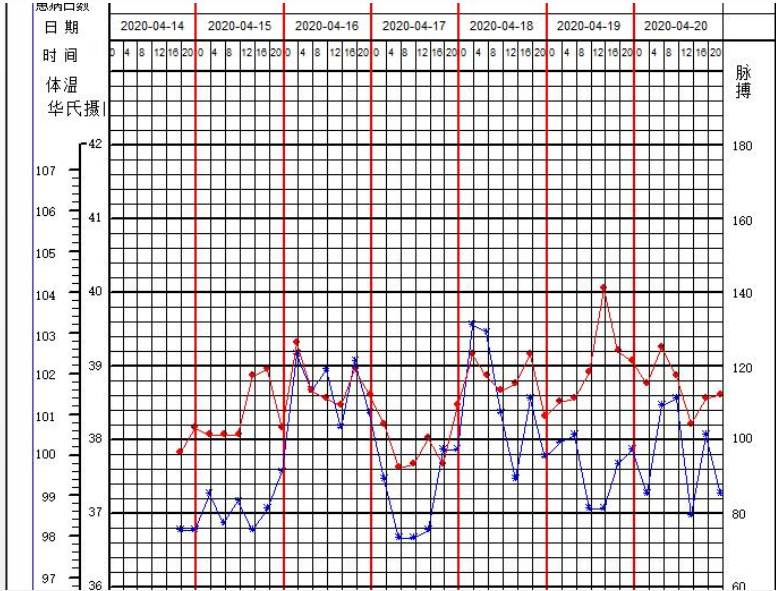


单核细胞百分数(Mono%)变化趋势图



04

转归



2020-05-03 11:00	白细胞计数(WBC)	6.08
	中性粒细胞百分数(Neut%)	81.8
	淋巴细胞百分数(Lymph%)	15.6
	嗜酸性粒细胞百分数(Eos%)	0
	单核细胞百分数(Mono%)	2.60
	红细胞计数(RBC)	1.28
	血红蛋白(Hb)	38
	红细胞比容(Hct)	0.11
	平均红细胞容积(MCV)	89.1
	平均红细胞血红蛋白量(MCH)	29.7
	平均红细胞血红蛋白浓(MCHC)	333
	红细胞体积分布宽度(RDW)	15.7
	血小板计数(PLT)	28
	平均血小板体积(MPV)	12.40
	血小板比积(PCT)	0.03
	血小板体积分布宽度(PDW)	14.6
	有核红细胞绝对数(NRBC#)	0

9	尿素(Urea)	19.88
	肌酐(酶法)(CREA_E)	182.20
	白蛋白(免疫比浊法)(Alb_I)	27.80
	总胆红素(TBil)	19.90
	直接胆红素(DBil)	15.40
	丙氨酸氨基转移酶(ALT)	78
	天门冬氨酸氨基转移酶(AST)	172
	肾小球滤过率估算值(eGFR)	42.0
	AST/ALT比值(AST/ALT)	2.2
	间接胆红素(IBil)	4.5

	凝血酶原时间(PT_I)	12.2	s
	国际标准化比值(INR_I)	1.18	
	部分凝血活酶时间(APTT_I)	27.4	s
	凝血酶时间(TT_I)	14.9	s
	D-二聚体(DDI_I)	> 10.0	H mg/L
	纤维蛋白原(FIB_I)	2.92	g/L
	凝血酶原时间对照(PT CON.I)	13.0	s
	部分凝血活酶时间对照(APTT CON)	34.0	s
	凝血酶时间对照(TT CON.I)	17.0	s

总结

- 1 APL临床特点
- 2 APL实验室检查特点
- 3 APL治疗特点
- 4 APL预后特点



Take it home, and give it back



为何APL较其它类型更常出现
DIC



何为Auer 's小体? 在白血病诊断
中有何意义?



何为PML / RARa? 在APL发生发
展中的机制



DIC治疗原则



维A酸和砷剂治疗APL机制

2020.5

感谢大家的精彩参与

珠江医院·血液科·邓兰