

# 妊娠期以弥散性血管内凝血为主要表现的隐匿性卵巢癌 1 例

周明泽 金京春<sup>(通讯作者)</sup>

(延边大学附属医院 吉林延边 133000)

**【摘要】**卵巢癌是妇科疾病中导致死亡最常见的一种恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。以上皮性卵巢癌最为普遍，死亡率最高<sup>[2]</sup>。卵巢透明细胞癌在所有卵巢癌中的占比约为5%左右<sup>[3]</sup>，来源于苗勒氏管上皮<sup>[4]</sup>，其恶性程度高，预后差，有发展迅速，易化学耐药，易复发等特点<sup>[5-6]</sup>。本文就回顾性探讨并报道1例妊娠期以弥散性血管内凝血为主要表现的隐匿性卵巢癌的病例。

**【关键词】**卵巢透明细胞癌 弥散性血管内凝血 静脉血栓栓塞

A Case of Occult Ovarian Cancer Manifesting Primarily as Disseminated Intravascular Coagulation During Pregnancy

Zhou Mingze Jin Jingchun<sup>(Corresponding Author)</sup>

(Affiliated Hospital of Yanbian University Jilin, Yanbian 133000)

**[Abstract]** Ovarian cancer is the most common malignant tumor causing death in gynecological diseases<sup>[1]</sup>. Epithelial ovarian cancer the most common and has the highest mortality<sup>[2]</sup>. The proportion of ovarian clear cell carcinoma in all ovarian cancers is about 5% [3] which is derived from the epithelium of mullerian duct<sup>[4]</sup>, and has a high degree of malignancy, poor prognosis, rapid development, easy to develop chemical, and easy to relapse<sup>[5-6]</sup>. In this paper, a case of occult ovarian cancer with main clinical manifestations of disseminated intravascular coagulation (DIC) during pregnancy was reviewed and reported.

**[Key words]** Ovarian clear cell carcinoma; Disseminated intravascular coagulation; Venous thromboembolism

## 1. 病历摘要:

患者女性，30岁。以停经5周，右下腹痛1天为主诉入院。患者平素月经规律，末次月经时间1月26日，就诊1周前自测尿妊娠试纸阳性，于外院查 $\beta$ -HCG ( $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素) 141.50mIU/L。患者2月29日始出现右下腹痛入住于我院妇科，行阴道三维超声后考虑为“1.未知部位妊娠 2.卵巢瘤待查”，化验发现血小板(PLT)  $91 \times 10^9/L$ ，出凝血时间：凝血酶原时间(PT) 17.2s，凝血酶原时间活动度(PT%) 59%，国际标准化比值(INR) 1.4，部分凝血活酶时间(APTT) 39.8s，纤维蛋白原定量(FBGC) 0.89g/L，凝血酶时间(TT) 26.9s，血浆D二聚体(D-Di)定量 $>20 \mu g/ml$ 。 $\beta$ -HCG 1582.00mIU/L，糖类抗原125(Carbohydrate antigen 125, CA125) 55.50U/mL，2小时后复查血常规PLT  $61 \times 10^9/L$ ，凝血功能进一步恶化，给予氨甲环酸预防出血治疗。3月2复查PLT  $52 \times 10^9/L$ ，糖类抗原19-9(Carbohydrate antigen 19-9, CA199) 102U/mL， $\beta$ -HCG 2912.00mIU/L，行双下肢动静脉彩超：右小腿后静脉血栓形成(完整型)(图1)。考虑患者不排除免疫相关疾病，请我科会诊，建议完善抗核抗体谱，抗心磷脂抗体、狼疮抗凝物和抗 $\beta$ 2-GP1抗体、免

疫球蛋白及补体等相关化验，结果回报未见明显异常，但尚不能完全排除免疫疾病所致血小板减少。3月4日PLT  $20 \times 10^9/L$ ，阴道三维超声可见卵黄囊，明确诊断为“宫内早孕”，请血液内科，血管外科多学科会诊，多学科会诊考虑“1.妊娠合并血小板减少症 2.原发性免疫性血小板减少症(Primary immune thrombocytopenia, ITP)”，给予地塞米松15mg ivgtt qd (3.4日-3.9日)，输血浆治疗。3月5日PLT  $28 \times 10^9/L$ ，3月7日给予低分子肝素钙0.5ml ih qd (3.7日-3.9日)。评估患者病情不建议继续妊娠，于3月8日行人工流产术。3月10日再次复查PLT  $49 \times 10^9/L$ ，考虑血小板有所上升趋势，3月11日好转出院，出院后嘱患者口服泼尼松30mg qd，利伐沙班片10mg qd，定期复查PLT。

3月13日、15日、18日患者定期于我院血液科门诊复查血常规，PLT分别为  $31 \times 10^9/L$ 、 $30 \times 10^9/L$ 、 $21 \times 10^9/L$ 。因血小板显著下降，3月18日于吉林大学第一医院血液科就诊，复查右侧下肢静脉超声检查结果为右小腿肌间静脉附壁血栓再通，仍考虑原发性免疫性血小板减少症，故调整为口服泼尼松60mg 日1次。3月27日复诊于吉林大学第一医院，建议患者口服泼尼松60mg 日1次、艾曲泊帕75mg 日1次，激素用量每3天减10mg。3.28日出现阴道流血，无腹

痛, 31日于我院门诊行血常规  $PLT 11 \times 10^9/L$ , 阴道三维成像示: 子宫肌瘤, 右侧附件区混合回声—黄体破裂出血? 腹腔积液(中等量), 左侧附件区未见占位病变。进一步治疗为目的再次入院, 查体: 口腔黏膜未见出血点, 腹部略有隆起, 脐周可见多个瘀斑, 右下腹轻度压痛, 无反跳痛, 肝脾肋下未触及, 左下肢可见  $3 \times 5cm$  瘀斑, 双下肢无明显水肿。4月2日入院后复查血常规  $PLT 16 \times 10^9/L$ , 双下肢静脉超声结果为双侧腘动脉狭窄(待查血栓来源), 双下肢深静脉未见异常, 调整泼尼松  $40mg po qd$ 、低分子肝素钙  $0.5ml ih bid$ , 4月3日复查  $PLT 40 \times 10^9/L$ 。4日行全身PET-CT: 1. 右侧盆腔囊实性团块影, 代谢不均匀增高, 考虑右侧附件起源肿瘤(图2); 腹、盆腔及双侧胸腔积液, 考虑梅格斯综合征--请结合组织病理学检查。4月5至7日  $PLT$  逐步回升至  $79 \times 10^9/L$ , 凝血功能改善(表1), 遂好转出院。出院后患者再次出现阴道流血, 故就诊于北京大学人民医院, 行右侧附件肿物切除及活检, 病理诊断: 卵巢透明细胞癌。免疫组化结果: ER(-), PR(-), p53(个别细胞+, 野生型表达), p16(部分+), WT1(-), C-erbB-2(2+), NapsinA(部分+), HNF-1 $\beta$ (+), MSH2(+), MSH6(+), PMS2(+), MLH1(+), Ki-67(30%+)。

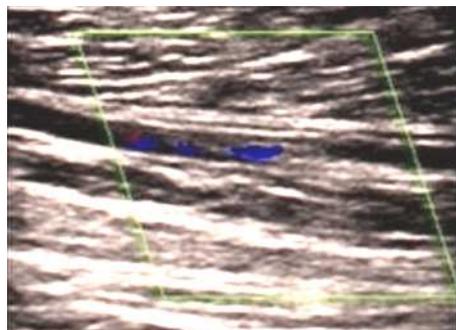


图1 双下肢静脉超声

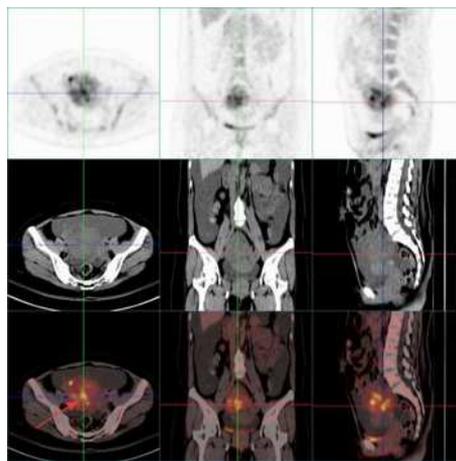


图2 PET-CT: 右侧盆腔囊实性团块影, 代谢不均匀增高 (SUVmax 为 9.2)

表1 患者入院期间血小板, D-二聚体, 出凝血时间变化趋势

|                  | 3.1  | 3.4  | 3.8  | 4.1  | 4.3  | 4.7  |
|------------------|------|------|------|------|------|------|
| PT (s)           | 17.6 | 12.0 | 16.4 | 19.7 | 11.9 | 9.8  |
| APTT (s)         | 40.4 | 31.8 | 35.3 | 37.6 | 30.4 | 38.4 |
| TT (s)           | 23.3 | 20.9 | 24.5 | 23.9 | 21.7 | 20.1 |
| FBGC (g/L)       | 0.8  | 1.2  | 0.7  | 0.6  | 1.1  | 3.0  |
| D-Di (ug/ml)     | >20  | >20  | >20  | >22  | 18.5 | 5.8  |
| PLT ( $10^9/L$ ) | 61   | 20   | 34   | 16   | 40   | 79   |

## 2.讨论

在诊断的过程中, 结合患者的临床表现及相关化验, 我们考虑到引起相似症状疾病的有抗磷脂抗体综合征, 原发性免疫性血小板减少症以及易栓症。

患者血小板减少, 凝血功能异常, D-二聚体水平异常升高, 以及下肢动静脉血栓的形成等这些迹象提示可能与抗磷脂抗体综合征有关。我们随即完善了抗核抗体谱、抗心磷脂抗体、狼疮抗凝物和抗 $\beta 2-GPI$ 抗体、免疫球蛋白及补体等其他免疫相关检测持续阴性, 不排除血清阴性抗磷脂抗体综合征的可能, 但若明确诊断需排除其他自身免疫疾病、

遗传性或后天性易栓症、抗凝血酶功能异常以及恶性肿瘤等可能引发相似临床表现的诸多因素或疾病<sup>[7]</sup>。另外, 原发性免疫性血小板减少症是因患者存在持续性血小板降低而被纳入考虑, ITP作为一种后天获得的自身免疫性出血病症, 不容忽视。其发病机制复杂多样, 以血小板数量减少为主要临床表现, 随着血小板下降可出现皮肤瘀斑、紫癜, 鼻衄、牙龈出血等常见症状。明确原发性免疫性血小板减少症的诊断, 需严谨地排除其他可能导致血小板减少的种种缘由, 包括自身免疫性疾病、血液系统疾病(如再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征等)、恶性肿瘤、感染以及甲状腺疾病等均可能引发血小板减少。患者血小板下降显著且有皮肤瘀

斑,为进一步明确病因,在患者知情同意下行骨髓穿刺,骨髓穿刺结论:三系增生伴巨核产板不良骨髓象,考虑ITP的可能性大,但若要诊断还需进一步排除其他因素。反复的动静脉血栓,也不除外易栓症的可能。易栓症可分为遗传性和获得性两大类。遗传性易栓症主要由基因变异引发,这些变异会干扰凝血、抗凝或纤溶系统中关键蛋白的结构与功能,例如蛋白C、蛋白S或抗凝血酶Ⅲ的缺乏等。而获得性易栓症可由多种因素引起,病因复杂,如手术、恶性肿瘤、免疫相关疾病、妊娠期等均可导致易栓症。这些因素能够使人体内正常的凝血机制被破坏,造成凝血机制的紊乱,打破抗凝功能以及纤溶系统的平衡,导致血栓形成的概率就会显著增加。患者蛋白C测定、蛋白S测定,ADAMTS13酶活性及抑制性抗体检测阴性,但可导致易栓症的因素众多,仍需完善相关化验排除其他疾病可能。

上述三种病症均可能是导致患者出现血小板数量减少、凝血机能紊乱、D-二聚体数值攀升,以及出现下肢动静脉血栓病因。直至通过PET-CT检查,结果提示我们右侧附件起源肿瘤,这一发现为我们提供了极为宝贵的线索。后来通过右侧附件肿物的切除手术及活检,最终明确诊断为“卵巢透明细胞癌”。

卵巢透明细胞癌患者发生静脉血栓栓塞(Venous thromboembolism, VTE)风险显著高于卵巢癌其他类型,有研究表明卵巢透明细胞癌患者发生VTE的发生率高达14.5%,并且被视作预后不佳的一个重要标志。静脉血栓栓塞的发生与恶性肿瘤之间存在着紧密的关联,这种高度凝血状态正是恶性肿瘤诱发DIC的一个重要因素。因患者出现反复的动静脉血栓,血小板减少,凝血功能化验异常,考虑

到患者出现了由卵巢透明细胞癌引发的弥散性血管内凝血(Disseminated intravascular coagulation, DIC)的情况。DIC是一个错综复杂且危害重大的病理生理演变过程,它往往继发于重症原发病之后,临床表现纷繁多样,主要体现为出血、微血管堵塞,严重情况下甚至会出现休克等临床症状。这一过程通常源于某些致病因素的侵袭,使得凝血因子与血小板被异常激活,大量促凝血物质涌入血液循环,凝血酶的数量随之激增,从而在微循环系统内广泛形成微小的血栓。这些微血栓会大量消耗凝血因子与血小板,进而显著提升了出血倾向的发生率。在临床上,导致弥散性血管内凝血的因素纷繁复杂,如重度感染、恶性肿瘤、产科并发症、大型外科手术、剧烈创伤、重度中毒以及免疫性疾病等多种情况均可能诱发。由产科病理因素导致的DIC,多数情况下会展现出高度的血液凝固状态,伴随着广泛的微血栓生成,但有时也会以出血的形式表现出来,尤其是阴道出血较为多见。当中国弥漫性血管内凝血诊断积分系统(简称CDSS)的评分达到或超过7分时,即可确诊为DIC。综合患者的病史、临床表现及化验检查结果,其CDSS得分高达10分,从而可以明确患者确实为卵巢透明细胞癌合并弥散性血管内凝血。

综上所述,这位病患出现了血小板数量大幅度减少、凝血机能紊乱、D-二聚体水平升高及静脉血栓生成等临床表现,提示我们需考虑是否存在弥散性血管内凝血的情况。DIC的患者,我们在给予必要的对症支持治疗的同时,须探寻其致病缘由,尤其是恶性肿瘤作为DIC潜在诱因的可能性,这一点不容忽视。积极完善一系列相关的实验室检查,尽快寻到疾病根源,对原发病采取积极有效的治疗措施,才能避免因诊断失误或遗漏而延误宝贵的治疗时机。

#### 参考文献:

- [1]Roy M, Yang Y P, Bosquet O, et al. Understanding the role and clinical applications of exosomes in gynecologic malignancies: a review of the current literature[J]. *Cancers*, 2021, 14 (1): 158.
- [2]Siegel R L, Miller K D, Wagle N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2023, 73 (1): 17-48.
- [3]Tan D S P, Kaye S. Ovarian clear cell adenocarcinoma: a continuing enigma[J]. *Journal of clinical pathology*, 2007, 60 (4): 355-360.
- [4]Prat J, D'Angelo E, Espinosa I. Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics[J]. *Human pathology*, 2018, 80: 11-27.
- [5]韩杰霞, 孙欣, 黄明莉. 妊娠期卵巢透明细胞癌相关研究进展[J]. *中国生育健康杂志*, 2021, 32 (5): 490-492.
- [6]柳秋月, 张荣君, 汤须崇. 卵巢透明细胞癌30例临床病理特征分析[J]. *重庆医学*, 2024, 53 (21): 3295-3299.
- [7]Pignatelli P, Ettore E, Menichelli D, et al. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of "non-criteria" antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica*. 2020 Mar; 105 (3): 562-572.