

• 临床检验研究 •

# 儿童再生障碍性贫血转化急性淋巴细胞白血病并文献复习

王 平, 邓小娟, 彭贤贵<sup>#</sup>, 刘思恒, 墙 星, 张洪洋, 孔佩艳, 张 曦, 陈幸华<sup>△</sup>

(第三军医大学新桥医院血液科/重庆市医学重点学科, 重庆 400037)

**摘要:**目的 探讨儿童再生障碍性贫血转化为急性淋巴细胞白血病的特点及其可能原因。方法 对儿童再生障碍性贫血转化为急性淋巴细胞白血病的临床资料、细胞形态学、骨髓活检病理、流式细胞仪免疫分型结果进行分析,并结合文献进行复习。结果 19 例儿童首发全血细胞减少,诊断为再生障碍性贫血;经过 1~4 周自然缓解或治疗后缓解;但间隔 1~10 个月发展为急性淋巴细胞白血病。结论 儿童再生障碍性贫血是急性淋巴细胞白血病前期表现;再生障碍性贫血转化为急性淋巴细胞白血病的临床资料及在疾病发展中多种技术联合诊断,有助于提高急性淋巴细胞白血病前期的诊断。

**关键词:**儿童; 再生障碍性贫血; 急性淋巴细胞白血病

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2011.11.022

**文献标识码:**A

**文章编号:**1673-4130(2011)11-1193-02

## One case report of children aplastic anemia transform to acute lymphocytic leukemia and literature review

Wang Ping, Deng Xiaojuan, Pen Xiangui<sup>#</sup>, Liu Siheng, Qiang Xing, Zhang Hongyang, Kong Peiyan, Zhang Xi, Chen Xinghua<sup>△</sup>

(Department of Hematology, Xin qiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the characteristics and possible causes of the transformation of aplastic anemia (AA) to acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children. **Methods** Clinical data and results of cell morphology analysis, bone marrow biopsy and immunological typing by flow cytometry (FCM) of 1 case of patient with the transformation of childhood AA to ALL were analysed and related literatures were reviewed. **Results** 19 cases of patients with pancytopenia were preliminarily diagnosed with AA, achieved natural remission or post-therapy remission 1-4 weeks after treatment, but the transformation to ALL occurred 1-10 months after preliminary diagnosis. **Conclusion** Childhood AA might be the representation of pre-ALL with its own clinical and laboratory features. It's could be useful for the diagnosis of pre-ALL by analyzing the related clinical information and using the combined detection of various diagnostic methods.

**Key words:** childhood; aplastic anemia; acute lymphocytic leukemia

儿童再生障碍性贫血转为急性淋巴细胞白血病(ALL)相当少见,文献报道也较少。在某些 ALL 患者尤其是儿童 ALL 患者之前,存在着另一种骨髓造血功能紊乱现象:一过性全血细胞减少(可伴骨髓再生障碍),数日或数周后发生自发性缓解或由肾上腺皮质激素诱导后的缓解,可持续数周至数月,最后发展为典型的 ALL。这样一组综合征有人提出在一些儿童中可能是白血病前期,即 ALL“白前”(Pre-ALL)。本院于 2010 年收治 1 例儿童再生障碍性贫血,给予止血、口服环孢素胶囊、维 A 酸、沙利度胺片等治疗 2 周后好转,4 个月后转为 ALL,现报道如下。为提高对这一现象的认识,特复习有关文献,将其临床及实验室检查特点在疾病进展过程进行总结。

### 1 病例资料

患者,女,13 岁,因无明显诱因出现头痛、头晕、鼻衄,2010 年 9 月 22 日由外院转入本科。查体:贫血貌,肝脾淋巴结无肿大。血常规:白细胞  $0.6 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 75 g/L,血小板计数  $20 \times 10^9/L$ ,网织红细胞 0.08。于髂后上棘部位分别骨髓穿刺及骨髓活检。骨髓涂片外观可见较多脂滴,镜下见骨髓增生重度减低,粒、红两系增生重度减低,粒细胞系占 8%,红细胞系占 4%,成熟淋巴细胞相对增多占 78%,组织细胞和浆细胞等非造血细胞增多,多张骨髓涂片未见巨核细胞。骨髓小粒细胞少,以非造血细胞为主,呈空旷的纤维支架网状结构。骨髓病理活检查:骨髓有核细胞增生明显减低,造血组织:脂肪组织为 18.73:81.27,粒、红系增生重度减低,巨核细胞极少见,脂肪组织明显增生。溶血检查阴性、肝炎病毒抗体阴性,胸线片正常,超声检查示肝脾无肿大,临床确诊为再生障碍性贫血。

给予止血、口服环孢素胶囊、维 A 酸、沙利度胺片、复方皂矾丸、多种维生素等治疗,并间断给予输注红细胞悬液及血小板治疗。在治疗过程中,患者出现反复发热,给予抗感染治疗后好转。患者出院,口服安雄、环孢菌素 A 维持治疗。2 个月复查血常规:白细胞  $7.6 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 115 g/L,血小板计数  $64 \times 10^9/L$ 。骨髓细胞形态学:骨髓增生明显活跃,粒系占 57%,红系占 25%,各阶段细胞形态大致正常,巨核细胞全片 5 个,血小板散在可见,骨髓小粒造血细胞易见。骨髓病理活检:骨髓有核细胞增生明显活跃,造血组织:脂肪组织为 65.77:34.23,粒、红系增生活跃,可见前体细胞呈簇(ALIP)分布现象;切片巨核细胞偏少,可见位于小梁旁分布现象,脂肪组织增生活跃。结论:ALIP 现象及巨核细胞异常定位现象可见,考虑 MDS。5 个月后,患者再次出现发热,体温达  $40.2^\circ C$ ,血常规:白细胞  $1.56 \times 10^9/L$ ,淋巴细胞占 84%,中性粒细胞占 11.6%;红细胞  $1.95 \times 10^{12}/L$ ,血红蛋白 61 g/L,血小板计数  $42 \times 10^9/L$ 。肝脾淋巴结无肿大。骨髓细胞形态学:骨髓有核细胞增生活跃,粒系占 26.75%,各阶段少见,部分细胞可见巨幼样变;红系占 8.5%,晚幼红细胞可见浆老核幼现象;巨核细胞全片 5 个,血小板少见;淋巴细胞增生活跃,占 61.25%,以成熟为主,幼稚淋巴细胞增多占 5.5%,其胞体偏大,胞质少,染色质固缩不佳,核仁不清晰。过氧化物酶染色阴性,糖原染色强阳性。骨髓活检查:骨髓有核细胞增生明显活跃,造血组织:脂肪组织为 79.19:20.81,粒、红系增生重度减低;切片巨核细胞未见;切片可见淋巴细胞异常增生,呈弥漫性密集型分布,其胞体大小不一,以小细胞居多,成熟型占优势,部分染色

质疏松,核仁可见。结论:淋巴细胞异常增生,考虑淋巴瘤肿瘤,建议做流式细胞仪免疫分型。流式细胞仪免疫分型:CD45/SSC 散点图出现低 SSC,存在 2 群异常细胞群,CD45 强阳性群占 31.35%,其 CD10 为 69.30%,CD34 为 69.30%,CD22 为 41.54%,CD19 为 32.63%,HLA-DR 为 97.31%;CD45 弱阳性细胞群占 15.42%,其 CD10 为 29.90%,CD34 为 2.38%,CD22 为 33.52%,CD19 为 38.76%,HLA-DR 为 68.76%;CD5、CD7、cy-CD3、cy-MPO 呈阴性,提示淋巴细胞异常增生,诊断为 B-ALL。

## 2 讨论

越来越多的临床资料证实,再生障碍性贫血可向骨髓增生异常综合征及白血病转化。最常转化的白血病类型为急性髓细胞白血病,也可转化为急性淋巴细胞白血病、慢性髓细胞白血病等,但转为急性淋巴细胞白血病现象相当少见。此种情况多发生在儿童及青少年,尤其是 10 岁以下的女孩。其发病约占儿童急性淋巴细胞白血病的 1.3%~2.2%<sup>[1-3]</sup>。ALL 在被诊断前可有一过性可恢复的全血细胞减少阶段,即急性淋巴细胞白血病前期(Pre-ALL)。血液细胞形态学上与真正的再生障碍性贫血(AA)是无法区分的,3~6 周后可自动缓解或经肾上腺糖皮质激素治疗后缓解,数月后发生急性淋巴细胞白血病<sup>[4]</sup>。Reid 和 Summerfield<sup>[1]</sup>认为,儿童急性淋巴细胞白血病前期的主要特点女性多见,贫血及粒细胞减少多较严重,血小板减少较轻,骨髓纤维化多见。也有文献报道对此类 ALL 的前身,称为“白前-再障综合征”。目前对其名称说法不一,多数认为可称其为骨髓增生异常综合征(MDS)<sup>[5]</sup>。

MDS 转化的白血病几乎均为急性髓细胞白血病,因此认为 MDS 系髓系前体细胞增生异常的克隆性疾病,但临床观察尚有一部分 MDS 可转化成急性淋巴细胞白血病。国内资料统计,MDS 转化成 ALL 的发生率为 8.14%~9%<sup>[6-7]</sup>。Halse 等<sup>[6]</sup>报道,此类患者临床呈特征性疾病过程,即短暂骨髓增生低下(再障)一自发性缓解一急性淋巴细胞白血病,而转为 AML 的 MDS 的临床表现无此特征。转为 AML 的 MDS 在形态上多见形态学异常,如红系细胞巨幼样变、双核、多核等核畸形,粒系巨幼样变、核浆发育不平衡、假性佩许畸形等,巨核系见小巨核细胞、单核圆核巨核细胞等。转为 ALL 的 MDS 少见细胞病态造血,诊断主要依靠骨髓片,可见原始细胞偏高,骨髓活检见前体细胞异常分布现象(ALIP)、幼红细胞簇及巨核细胞异常定位等现象或回顾性诊断。本病例符合短暂骨髓增生低下(再障)一治疗缓解一急性淋巴细胞白血病病程。在 AA/ALL 期间行骨髓穿刺,但细胞形态学病态造血现象不明显;骨髓活检见 ALIP 现象,提示 MDS;文献报道,部分患者在再生障碍性贫血转为 ALL 之间曾明确诊断为 MDS,部分患者回顾性诊断为 MDS。有报道,MDS/ALL 表现与原发 ALL 类似,MDS/ALL 预后较好,与 ALL 相同<sup>[6-8]</sup>。但用形态学、免疫学表型和分子遗传学方法综合分析,发现 MDS 多数为髓系干细胞受累。有学者把演变成 ALL 的 MDS 表述为 Pre-ALL。多数称其为骨髓增生异常综合征(MDS)<sup>[6]</sup>。ALL 细胞动力学模式显示,从单一白血病细胞发展到 10<sup>12</sup> 细胞需要 3.5 年<sup>[9]</sup>,所需时间如此之长,显然难以解释白血病与 Pre-ALL 的全血细胞减少之间病程短的现象,合理的解释似乎应是白血病发生在 Pre-ALL 之前<sup>[10]</sup>。

急性淋巴细胞白血病前期发病率低,在临床实际工作中 AA 与 Pre-ALL 鉴别较难,但易误诊为急性造血功能停滞或再

生障碍性贫血。通过对本例患者及文献报道的病程总结复习<sup>[5,8,11-15]</sup>,希望提高对 Pre-ALL 的认识及前瞻性诊断。19 例 AA/ALL 演变中发现一些病程规律:(1)部分患者在 AA 期间,可见肝脾淋巴结肿大,此部分患者发展为 ALL 病程较短,一般在 1~10 月内发展为典型的 ALL;分型常见 ALL-L1、L2。(2)AA 经过 1~4 周自然缓解或治疗迅速缓解。(3)部分患者 AA 迅速向 MDS 转化。骨髓穿刺显示,原始细胞比例偏高(5%左右),其他病态造血现象不明显;骨髓活检可见 ALIP 现象。在临床诊断中,骨髓细胞形态学及骨髓活检造血细胞、造血组织减少,考虑 AA,但临床查体肝脾淋巴结肿大;全血细胞减少短时间内自然缓解或治疗后缓解;细胞形态学无病态造血现象,原始细胞偏高;骨髓活检可见 ALIP 现象,AA 短时间向 MDS 转化,但是此阶段 MDS 表象有可能是 Pre-ALL,应多部位穿刺以明确是否为 ALL 细胞早期灶性分布,并加做过氧化物酶、骨髓切片免疫组化及 FCM 检测,监测原始细胞类型,骨髓系或淋巴标记。因此,临床此类病例,联合临床及实验室检查结果(骨髓细胞形态学、骨髓病理活检、FCM 等)有助于提高 Pre-ALL 的前瞻性诊断。

## 参考文献

- [1] Reid MM, Summerfield GP. Distinction between leukemic prodrome of childhood acute lymphoblastic leukemia and aplastic anaemia[J]. J Chin Pathol, 1992, 45(8): 697-700.
- [2] Armata J, Grzeskowiak-Melanowska J, Balwierz W, et al. Prognosis in acute lymphoblastic leukemia(ALL) in children preceded by an aplasticplase[J]. Leuk Lymphoma, 1994, 13(5/6): 517-518.
- [3] Melborm DK, Gross S, Newman AJ. Acute childhood leukemia presenting as aplastic anemia; the response to corticosteroids[J]. J Pediatr, 1970, 77(4): 647-652.
- [4] Marsh JCW. Annotation: is aplastic anaemia a pre-leukaemic disorder[J]. Br J Haematol, 1991, 77(4): 447-452.
- [5] 邹燕, 朱文慧. MDS 发展为急性淋巴细胞白血病 5 例分析[J]. 天津医科大学学报, 2000, 6(3): 359-360.
- [6] Halse H, Heim S, Schroeder H, et al. Transient pancytopenia preceding acute lymphoblastic leukemia (Pre-ALL) [J]. Leukemia, 1995, 9(4): 605-608.
- [7] 赵新民. 小儿骨髓增生异常综合征[J]. 白血病, 1995, 4(4): 249.
- [8] 马旭东, 杨素美, 游慧萍. 骨髓增生异常综合症相关性急性淋巴细胞性白血病(附 7 例报告)[J]. 白血病, 2000, 9(1): 24-25.
- [9] 陆道培, 卞寿庚. 白血病[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2003: 172.
- [10] 黄川英. 关于急性淋巴细胞白血病前期概述[J]. 中国实用医药, 2010, 5(23): 250-251.
- [11] 丁红, 胡清. 急性淋巴细胞白血病前期全血细胞减少 2 例[J]. 中国小儿血液, 2003, 8(4): 179-180.
- [12] 唐玲, 金和谦. 急性淋巴细胞白血病前期全血细胞减少 3 例[J]. 中国实用儿科杂志, 2001, 16(4): 246.
- [13] 王金全, 陈玮, 孙熠. 小儿急性淋巴细胞白血病前期 3 例[J]. 中华儿科杂志, 2000, 38(4): 234.
- [14] 黄费祥, 秦炜. 小儿急性淋巴细胞性白血病前期 1 例[J]. 中国现代医学杂志, 2003, 13(8): 159-160.
- [15] 林玉梅, 张凤春, 于惠珠, 等. 再生障碍性贫血转急性淋巴细胞白血病 1 例[J]. 临床内科杂志, 2004, 21(4): 266.

(收稿日期: 2011-03-07)