

• 个案与短篇 •

急性淋巴细胞白血病转变为急性单核细胞白血病1例并文献复习

罗丽卿¹,于文征^{1△},彭振翼²

(山东省滨州医学院附属医院:1.血液科;2.超声科,山东滨州 256603)

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.24.094

文献标识码:C

文章编号:1673-4130(2013)24-3436-02

原发疾病(包括恶性肿瘤和良性疾病)化疗或放疗后发生的白血病,称为治疗相关性白血病(TRL)。近年来,由于强烈化疗和放疗的应用,原发疾病的缓解率和生存期有了较大的提高,TRL发生率有不断升高的趋势。现报道本科1例急性淋巴细胞白血病治疗后转变为急性单核细胞白血病病例,并进行文献复习。

1 病例资料

患者,中年女性,因乏力、心慌2月,活动后明显,伴双下肢出现片状瘀斑于2009年8月14日入院。查体示:贫血貌,神志清、精神可,全身皮肤粘膜无出血点、无黄染,全身浅表淋巴结未触及肿大,心、肺、腹未见阳性体征。血常规示:WBC $4.59 \times 10^9/L$, RBC $2.42 \times 10^{12}/L$, HGB 79 g/L, PLT $86 \times 10^9/L$ 。骨髓片示:骨髓增生明显活跃,中幼粒细胞1%,晚幼粒细胞3.5%,杆状核粒细胞1%,分叶核粒细胞0.5%,中幼红细胞1%,晚幼红细胞2%,原始淋巴细胞2.5%,幼稚淋巴细胞49.5%,成熟淋巴细胞32%,单核细胞7%;血片示:杆状核粒细胞1%,分叶核粒细胞2%,幼稚淋巴细胞44%,成熟淋巴细胞49%。流式细胞免疫分型:异常细胞表达CD38,CD117,CD34,CD2,cCD3,cTdT,部分表达CD7;MPO-。临床诊断T系急性淋巴细胞白血病(ALL)。给予VDPC方案诱导化疗1疗程,化疗期间给予保肝、营养心肌、水化碱化等对症支持治疗,同时给予预防感染、抗感染、成分血输注等对症处理。化疗结束后于9月20日复查骨髓,骨髓片示:骨髓增生活跃,原始粒细胞1%,早幼粒细胞0.5%,中幼粒细胞26%,晚幼粒细胞17%,杆状核粒细胞23%,分叶核粒细胞6%,早幼红细胞0.5%,中幼红细胞8%,晚幼红细胞10%,淋巴细胞7.5%,单核细胞0.5%,血片示:原始粒细胞1%,早幼粒细胞1%,中幼粒细胞18%,晚幼粒细胞8%,杆状核粒细胞36%,分叶核粒细胞14%,淋巴细胞20%,单核细胞2%,可见1个晚幼红。血常规:WBC $13.57 \times 10^9/L$, RBC $3.29 \times 10^{12}/L$, HGB 103 g/L, PLT $387 \times 10^9/L$ 。考虑为:急淋化疗后恢复期骨髓象,结合临床表现基本达到完全缓解。后给予腰穿+鞘内注射甲氨蝶呤+阿糖胞苷1次。建议继续给予腰穿+鞘内注射治疗,并近期内尽快行巩固治疗,患者家属拒绝,鉴于患者症状较稳定,于9月23日准予出院。出院后患者未进行复查及治疗,病情较稳定,于2011年4月22日,患者因再次“出现乏力、心慌、头晕,伴左上肢瘀斑、月经量过多半月”再次入本院。血常规示:WBC $113 \times 10^9/L$, RBC $2.92 \times 10^{12}/L$, HGB 64 g/L, PLT $7 \times 10^9/L$ 。骨髓细胞形态学检查,骨髓片示:骨髓增生明显活跃,原幼细胞78%,细胞大小不一,部分细胞体积较小,浆量少,核有切迹,核染色质细致致密,部分细胞体积较大,浆量较丰富,胞浆中可见细小紫红色颗粒,核染色质细致,可见核仁;早幼粒细胞5%,中幼粒细胞0.5%,晚幼粒细胞0.5%,分叶核粒细胞1%,晚幼红细胞0.5%,淋巴细胞11%,单核细胞3.5%。

POX:阳性率10%。流式细胞免疫分型:CD7 71%,CD117 42.9%,CD13 59.1%,CD14 55.3%,cytMPO 64.2%,CD33 21.7%,CD34 53.2%,HLA-DR 66.6%,CD38 98.4%。临床诊断为急性髓系白血病(AML)-M5b,并给予MEAP方案化疗(米托蒽醌+足叶乙甙+阿糖胞苷+地塞米松)诱导缓解。5月19日血常规示:WBC $2.52 \times 10^9/L$, RBC $2.35 \times 10^{12}/L$, HGB 73 g/L, PLT $45 \times 10^9/L$ 。建议患者行骨穿检查,了解病情变化,并决定下一步治疗方案,患者家属拒绝,于5月21日出院。出院后具体情况不详。

2 讨 论

上述该患者临床诊断结合临床表现、骨髓细胞形态学检查和流式细胞免疫分型结果,诊断明确,是1例急性淋巴细胞白血病治疗后转变为急性单核细胞白血病即TRL患者。

TRL约占急性白血病患者总数的10%~30%,90%以上的TRL有克隆性染色体畸变,大部分TRL的产生与细胞毒药物的使用有关,目前认为可分为以下两大类^[1-2]:(1)烷化剂所致TRL;(2)TOP II抑制剂所致的TRL。TRL的发生是多因素作用的结果,不仅与细胞毒药物的使用有关,而且与患者自身易感性有关,包括对药物的代谢及处理功能和基因损伤修复功能。如果患者对药物的处理功能和代谢功能减弱,就会增加体内细胞毒药物作用浓度,使机体受到很大的危害,可能引起DNA损伤。DNA损伤后如果不能得到及时修复,就会出现基因突变,最终导致TRL的发生。

近年来,已有学者从基因水平研究TRL患者的药物代谢及处理功能和基因损伤修复功能。(1)药物代谢和处理基因:Bolufer等^[3]指出CY1A1*2A,del{GSTT1}和NQO1*2三种基因多态性组合将增加TRL发生的危险性,缺少其中任何一种基因多态性都会减少TRL发生的危险性,然而,单独NQO1*2基因多态性或其中一种基因多态性出现将增加TRL发生的危险性。Rund等^[4]的研究表明,CYP3A4*1B基因多态性和MDR1 C3435T基因多态性是减少患者发生TRL危险性的保护性因子。(2)DNA损伤修复基因与抑癌基因:Rund等^[4]通过研究TRL患者DNA修复基因和抑癌基因hMSH2,hMLH1,p73,BAX及ABL1的启动子序列甲基化,发现与对照组相比,只有ABL1抑癌基因的启动子序列甲基化有意义。基因启动子序列甲基化会引起相应基因表达减少,增加了TRL发生的危险性。DNA损伤后不能修复可以导致基因微卫星不稳定性,基因微卫星不稳定性可能作为TRL发生发展的标志,但并不是所有的TRL患者都会发生微卫星不稳定性。通过应用免疫组化检测hMSH2蛋白的表达,Rund等^[4]发现,与不存在微卫星不稳定性TRL患者相比,存在微卫星不稳定性TRL患者hMSH2蛋白表达减少,hMSH2基因是一种DNA损伤修复基因,hMSH2蛋白与基因损伤修复有关,hMSH2蛋白表达减少可能引起患者发生微卫星不稳定性,导

致 TRL 发生。还有许多基因与 TRL 的发病有关,这有待进一步研究和探索。

不同 TRL 患者预后不同,根据治疗效果可分为疗效好、疗效差、疗效一般 3 组^[5]。TRL 患者预后不好与其原发耐药和继发耐药有关。导致白血病耐药的机制中最主要是多药耐药。临幊上随化疗次数增加,耐药蛋白表达也逐渐增强,说明抗白血病药物也是诱发耐药的原因之一^[1]。因此,在 TRL 患者的化疔方案中加用耐药逆转剂有助于提高化疔的疗效。

参考文献

- [1] 马军,张伯龙.白血病[M].北京:北京大学出版社,2007.
- [2] 张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准[M].3 版.北京:科学出版
- 个案与短篇 •

社,2007:109-115.

- [3] Bolufer P, Collado M, Barragan E, et al. Profile of polymorphisms of drug-metabolising enzymes and the risk of therapy-related leukaemia[J]. Br J Haematol, 2007, 136(4): 590-596.
- [4] Rund D, Krichevsky S, Bar-Cohen S, et al. Therapy-related leukemia: clinical characteristics and analysis of new molecular risk factors in 96 adult patients[J]. Leukemia, 2005, 19(11): 1919-1928.
- [5] Visani G, Pagano L, Pulsoni A, et al. Chemotherapy of secondary leukemias[J]. Leuk Lymphoma, 2000, 37(5/6): 543-549.

(收稿日期:2013-10-04)

浆膜腔积液常规检测嗜酸性粒细胞增高的肺腺癌 1 例

赵 田,陈晓华,刘斌剑

(中国人民解放军第一六一医院,湖北武汉 430010)

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.24.095

文献标识码:C

文章编号:1673-4130(2013)24-3437-02

1 临床资料

患者,老年男性,79岁,胸痛2周,呈钝痛,伴轻微咳嗽咳痰,咳白色泡沫痰,无发热、咳血、乏力,无头昏、心慌、胸闷、腹痛,盗汗明显。症状持续不缓解,于2012年9月26日来本院就诊。门诊以右肺肺炎伴胸腔积液收住呼吸科住院治疗。自患病以来,患者精神、饮食尚一般,大小便正常。自述体质量较前减轻2kg。体格检查:体温36℃,心率90次/min,呼吸20次/min,血压126/80mmHg,神志清楚,查体合作。全身体表皮肤黏膜无黄、出血点及紫癜,浅表淋巴结无肿大;双肺呼吸音增粗,右中下肺呼吸音减低,可闻及少许细湿罗音。腹软,全腹无压痛及反跳痛,肝脾肋下无触及,肝区无叩击痛,双下肢无水肿。WBC:9.71×10⁹/L;分类:中性粒细胞71.2%,淋巴细胞11.5%,单核细胞3.6%,嗜酸性粒细胞13.4%,嗜碱性粒细胞0.3%。RBC:4.16×10¹²/L;PLT:239×10⁹/L;红细胞沉降率:40mm/h。肿瘤标志物:CA125 201.4 U/L,CA199 41.65 U/L,CEA,CA153、AFP、NSE、SCC、CA242 均正常。经4次抽胸水病理学找癌细胞均未见,未见抗酸杆菌。各种寄生虫免疫学检测阴性。11月6日结防所PPD试验阴性。胸部CT:(1)右肺下叶病变,性质待定;(2)右侧胸腔积液部分进入叶间隙;(3)纵隔淋巴结肿大;(4)右肾低密度灶,性质待定。PET-CT提示右肺恶性肿瘤,并胸膜、纵隔淋巴结转移可能。胸腔穿刺抽出暗红色浑浊液体855mL。胸水常规第1次检测结果:李凡他试验阳性;WBC 1 600×10⁶/L,多核白细胞65%,单核白细胞35%;RBC 32 020×10⁶/L。沉淀物推片,瑞氏-吉姆萨染色,分类:中性粒细胞20%,嗜酸性粒细胞55%,淋巴细胞25%。给予抗感染治疗7d,症状无缓解。4次胸水常规细胞学检测,均找到恶性肿瘤细胞,呈腺癌特征,或疏松排列,或聚集成团,见图1(见《国际检验医学杂志》网站“论文附件”)。癌细胞呈腺管样排列,胞核大而畸形,胞质丰富,嗜碱性,有囊泡状。10月19日转入肿瘤科,在B超引导下行右肺穿刺术,病理结果显示:可见恶性肿瘤细胞,考虑为肺腺癌。最后诊断:右肺癌Ⅳ期(胸膜、纵隔淋巴结转移)。随后进行胸腔抽液/胸腔化疗3次,胸水控制良好。11月5日行右肺癌伽玛刀放疗,背

部疼痛稍缓解。

2 讨 论

浆膜腔积液常规细胞学检测对恶性肿瘤诊断具有优势,但目前各医院对脱落细胞学的检测重视不够^[1]。病理细胞学检测采用巴氏或苏木精染色,注重低倍镜下观察成堆细胞或组织结构,浆膜腔积液细胞学常规检测采用瑞氏-吉姆萨染色,细胞着色鲜艳明亮,容易观察,检出肿瘤细胞的阳性率显有优势。在本病例中病理学4次都未发现恶性细胞,而常规细胞学检测都找到,也说明了这一点。

嗜酸性粒细胞增高的肺腺癌可能提示预后不良^[2]。胸腔积液中嗜酸性粒细胞大于或等于10%为嗜酸性细胞增多性胸腔积液^[3]。已知促嗜酸性粒细胞增多的细胞因子有白细胞介素(IL)-3、IL-5 和粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)。IL-3 和 GM-CSF 除作用于嗜酸性粒细胞外 尚可作用于其他骨髓细胞系,而 IL-5 只刺激嗜酸性粒细胞生成。机体受内、外因子刺激,激活 T 细胞,特别是辅助性 T 细胞,释放 IL-5 及少量 GM-CSF 刺激骨髓,生成嗜酸性粒细胞增多。嗜酸性粒细胞本身有 IL-5 mRNA 转录,表达免疫组化能检出的 IL-5 蛋白。此外,嗜酸性粒细胞亦能分泌 IL-3 和 GM-CSF,使嗜酸性粒细胞进一步增多。嗜酸性粒细胞代谢过程中生成氧化性产物,其单独或与过氧化物酶联合作用进一步引起氧介导损害,破坏细胞。嗜酸性粒细胞还能产生多种引起炎症及纤维化的因子如转化生长因子 α 和 β(TGF-α, TGF-β)、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、巨噬细胞炎性蛋白 1α(MIP-1α)、IL-1α IL-6 和 IL-8 等。因此,许多嗜酸性疾病的病死率很高,和目前治疗选择缺乏功效以及细胞毒性密切相关^[4]。本病例中痰涂片多次,均发现霉菌孢子,免疫力低下,预后严重不良,医治无效死亡。浆膜腔积液常规细胞学检查有助于明确病变的性质,为临床寻找原发病灶提供重要线索,对恶性肿瘤的诊断具有重要价值,而且嗜酸性粒细胞增高的恶性肿瘤提示预后不良。

参考文献

- [1] 卢兴国,马顺高,康可上.体液脱落细胞学图谱[M].北京:人民卫