

假假性甲状腺机能减退症(PPHP)、Tuener综合征、Fahr病等相鉴别<sup>[5]</sup>。考虑到该例患者有急性淋巴细胞白血病病史及目前正处于化疗期间,排除化疗引起的不良反应,根据此次发病的临床症状、体征、实验室检查及治疗有效等,明确诊断为PHP<sup>[6-7]</sup>。此病一旦诊断明确,需长期补充钙、维生素D及其衍生物等,定期复查,预后较好<sup>[2]</sup>。

综上所述,PHP是一种罕见的遗传性疾病,发病有家族倾向性,以低钙、高磷及甲状旁腺激素多升高为主要特征,患者可有发育异常、智力低下、反应迟钝,也可出现头痛、癫痫、手足抽搐及神经精神症状等<sup>[8]</sup>。诊断主要依靠血钙、磷、甲状旁腺激素检验及行PHP的刺激试验等。此例患者基本符合以上诊断条件,PHP诊断明确,但发病原因尚不清楚,有待进一步研究。

## 参考文献

- [1] 张阳,刘红. Ph样急性淋巴细胞白血病的分子遗传学进展:第56届美国血液学会年会报道[J]. 白血病·淋巴瘤,2015,24(2):74-78.
- [2] AL-AZEM H, KHAN A A. Hypoparathyroidism [J]. Best ·个案分析·

- Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2012, 26(4):517-522.
- [3] ALVES C, SAMPAIO S, BARBIERI A M, et al. Pseudohypoparathyroidism type Ia: a novel GNAS mutation in a Brazilian boy presenting with an early primary hypoparathyroidism[J]. JPEM, 2013, 26(5/6):557-560.
- [4] POLICEPATIL S M, CAPLAN R H, DOLAN M. Hypocalcemic myopathy secondary to hypoparathyroidism [J]. WMJ, 2012, 111(4):173-175.
- [5] MANTOVANI G, FERRANTI E, GIAVOLI C, et al. Recombinant human GH replacement therapy in children with pseudohypoparathyroidism type I a; first study on the effect on growth[J], J Clin Endocrinol Metabol, 2010, 95(11):5011-5017.
- [6] 邹德慧.《中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗的指南(2016版)》解读[J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(5): 680-682.
- [7] 曲玲,张婷婷,母义明. 15例假性甲状腺功能减退症的临床分析[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(5):685-686.
- [8] 马轶凡. 假性甲状腺功能减退症35例临床分析[D]. 郑州:郑州大学, 2017.

(收稿日期:2018-02-10 修回日期:2018-04-28)

## 1例伴MLL-AF10幼儿急性巨核细胞白血病生物学特征分析

刘亚楠<sup>1</sup>,夏敏<sup>1</sup>,王欢<sup>1</sup>,孙恒娟<sup>1</sup>,杜成坎<sup>1</sup>,马旭<sup>2</sup>,张泓<sup>1△</sup>

(1. 上海市儿童医院检验科,上海 200040;2. 上海源奇生物医药科技有限公司,上海 201400)

**关键词:**白血病; 融合基因; MLL-AF10

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2018.19.035

**文章编号:**1673-4130(2018)19-2462-03

**中图法分类号:**R733.7

**文献标识码:**C

急性巨核细胞白血病(AMKL)是一种罕见的急性髓系白血病,常见于婴幼儿,该病具有发病急,病程短,病情凶险,复发率高等特点。因其缺乏典型的临床表现并具有复杂的生物学特征,临床误诊率较高。现将上海市儿童医院收治的1例AMKL患儿报道如下,以提高对AMKL的认识。

## 1 临床资料

患儿,女,1岁8个月,因“发现血小板下降1月余”就诊。患儿起初因无明显诱因出现发热,伴咳嗽,至当地医院就诊,查血常规“白细胞(WBC)6.9×10<sup>9</sup>/L,血红蛋白(Hb)92 g/L,血小板(PLT)26×10<sup>9</sup>/L,C反应蛋白(CRP)7.18 mg/L”,遂于当地住院治疗,给予抗感染治疗后,患儿PLT上升至52×10<sup>9</sup>/L,半月后门诊复查“PLT47×10<sup>9</sup>/L”,外院随访

PLT未见明显好转,后至上海市儿童医院就诊,查血常规“WBC 3.26×10<sup>9</sup>/L,中性粒细胞(NE)9%,淋巴细胞(LY)87%,Hb 93 g/L,PLT 27×10<sup>9</sup>/L,CRP 2 mg/L”,遂以“PLT减少症”收治入院。入院查体:神清,反应可,皮肤黏膜未见出血点,未及浅表淋巴结肿大,咽稍红,无发绀,无吸凹。双肺呼吸音粗,两肺未及干湿啰音,心音有力,律齐,未及病理包块,肝肋下0.5 cm,质软,脾肋下1 cm,质软,四肢张力可,关节无压痛,生理反射存在,病理反射未引出。

患儿随后完善相关检查。骨髓穿刺结果显示:骨髓增生明显活跃。原始巨核细胞和幼稚巨核细胞占33%,此类细胞体积较小,胞体圆或不规则形;细胞染色质粗而浓集,核仁不明显;胞质呈蓝色或灰蓝色,边缘不整齐,呈云雾状或毛刺状,可有伪足样突起,部分

△ 通信作者,E-mail:zhangh@children.com.cn。

本文引用格式:刘亚楠,夏敏,王欢,等.1例伴MLL-AF10幼儿急性巨核细胞白血病生物学特征分析[J].国际检验医学杂志,2018,39(19):2462-2464.

细胞内含有空泡(见图 1)。细胞化学染色显示:过氧化物酶染色(-)、93%糖原染色(+)、83%非特异性酯酶染色(+),抑制率 17.8%。初步诊断为急性非淋巴细胞白血病,M7 可能性大,建议结合免疫分型。遂行流式细胞术、肿瘤染色体、骨髓融合基因相关检查。免疫分型显示该细胞群表达 CD41、CD61、CD13、CD33、CD34、HLA-DR、MPO、CD7,不表达 CD45、CD10、CD19(见图 2)。细胞遗传学染色体核型分析显示为 46,XX(见图 3),因可分析的细胞数较少,未发现染色体核型异常。双色荧光原位杂交技术(FISH)显示:在所分析的 500 个骨髓间期细胞中,发现 3.6% 的细胞混合谱系白血病(MLL)基因发生断裂并导致 3' MLL 信号缺失且增加一个 5' MLL 信号。进一步检测 4 种 MLL 融合基因 MLL-AF6、MLL-AF10、

MLL-ENL、MLL-ELL,发现 MLL-AF10 阳性。患儿最后确诊为 AMKL,伴 MLL-AF10 阳性,家长放弃治疗出院。

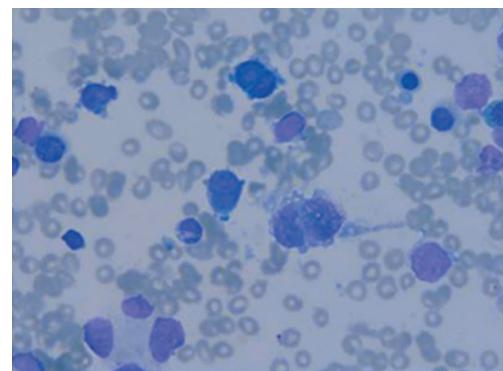
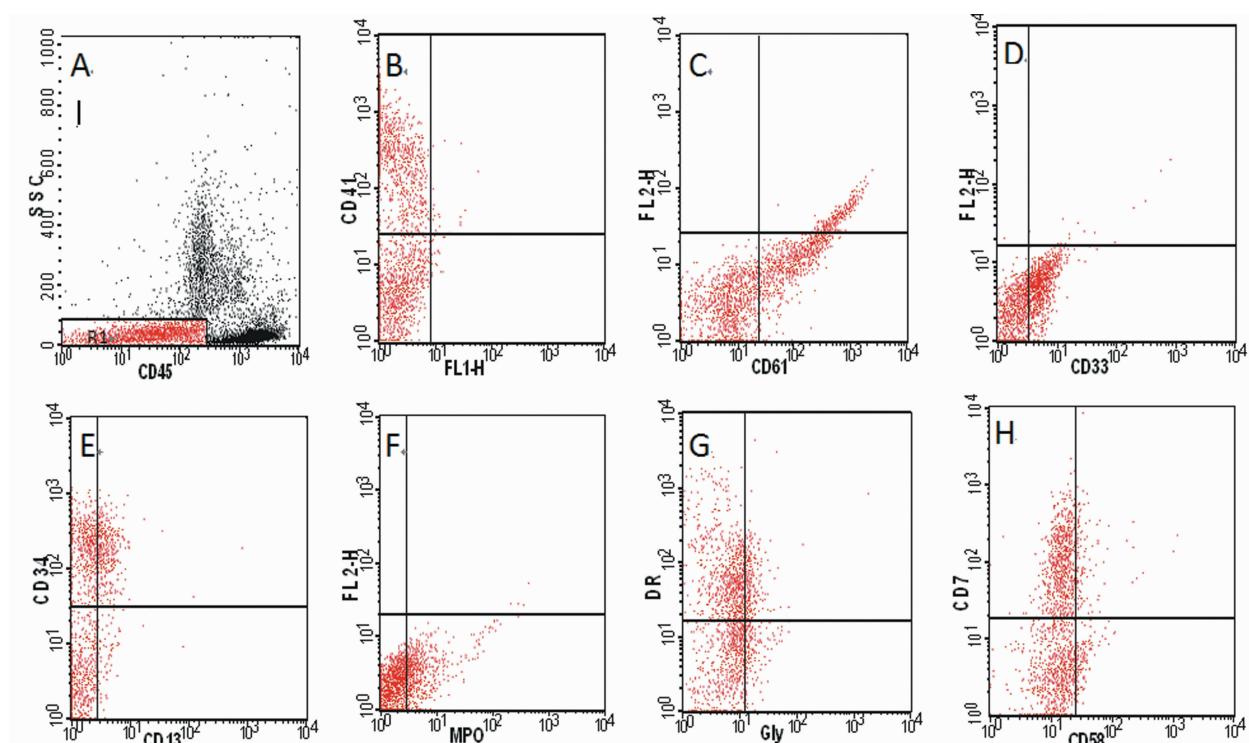


图 1 骨髓涂片见原始和幼稚巨核细胞(瑞士染色,  $\times 1000$ )



注:A 为 R1 门内为异常细胞;B~H 为该异常细胞群表达 CD41、CD61、CD13、CD33、CD34、MPO、HLA-DR、CD7

图 2 骨髓免疫表型



图 3 骨髓 G 显带染色体核型分析

## 2 小结

AMKL 是急性白血病的少见类型,占儿童急性髓

系白血病 5%~10%<sup>[1]</sup>。大多数 AMKL 患儿的巨核细胞为原始或低分化的细胞,缺乏典型的形态特征,并且患儿骨髓纤维化容易出现干抽等原因,故存在较高的误诊率。

AMKL 被定义为骨髓中含有大于或等于 20% 的原始细胞,含巨核系至少 50%<sup>[2]</sup>。但有些 AMKL 患儿,外周血及骨髓中的原始细胞小于 20%,此时应特别注意髓外疾病。同时 AMKL 患儿存在骨髓干抽现象,这也会造成原始细胞计数偏少,导致在疾病的初期常规形态学检查可能出现漏诊,因此,在 AMKL 诊断过程中不能单纯依赖幼稚细胞百分数。在 MAR-GOLSKEE 等<sup>[3]</sup> 报道的 AMKL 病例中,患儿在肝活

检时发现大量的原始巨核细胞浸润,早期骨髓形态学和流式免疫标记均未能检测出明显的异常细胞,最后又结合了细胞遗传学及FISH检查后才得以确诊,14 d后骨髓涂片中才检测到异常细胞。这也提示在疑难病例诊断过程中应结合多种实验室检查以提高确诊率。

AMKL在细胞形态学上,类似原始淋巴细胞,细胞化学染色也无特异性,故不易与急性淋巴细胞白血病和急性髓细胞白血病的M1、M5区分<sup>[4]</sup>。随着流式细胞术和单抗的应用,免疫表型分析成为诊断AMKL的重要手段,其免疫表型与其他白血病有较明显的区别。CD41贯穿巨核细胞系发育的整个过程,对AMKL的诊断具有重要意义。但CD41与CD61并不是巨核细胞系所特有,还可与成熟的PLT结合。虽然有研究报道AMKL不表达其他髓系及淋系标记<sup>[4]</sup>,但也有报道AMKL表达髓系标记病例<sup>[5]</sup>。本病例有所不同,部分表达髓系及淋系的一些分化抗原。因白血病本身具有异质性,而AMKL患者少,所以到目前AMKL免疫表型特征仍不十分明确。

临床研究发现,AMKL患者的巨核细胞染色体多发生复杂性异常,并且无规律可循<sup>[6-7]</sup>。传统的细胞遗传学检查能发现50%的AML存在染色体变异<sup>[8]</sup>。这些重排的染色体通过改变细胞的增殖、分化和生存促进肿瘤的发生。该患儿骨髓培养后可分析的细胞少,未能发现异常核型。FISH检查发现该患儿存在MLL基因重排。由于MLL断裂片段小,同时受染色体中期分裂相数目和质量及染色体隐性异位的影响,常规染色体核型分析将导致部分MLL基因重排漏检<sup>[9]</sup>。FISH技术虽能确定重排染色体的来源,但是无法确认其伙伴基因。MLL基因位于11号染色体长臂2区3带(11q23)。MLL基因重排已成为白血病的标志之一,融合基因产生的融合产物与白血病的发生密切相关。MLL的伙伴基因众多,RT-PCR是检测融合基因类型的简易方法,并能够检测多种融合基因共表达。临床常见的MLL基因融合为MLL-AF4、MLL-AF9,而MLL-AF4多见于急性淋巴白血病,MLL-AF9多见于急性髓系白血病<sup>[10]</sup>。MLL-AF10作为MLL融合基因的一种特殊亚型,临床少见,存在于4%~10%的MLL中,并多见于M4、M5<sup>[9-10]</sup>。在对患儿进行免疫荧光RT-PCR检测融合基因时发现融合基因MLL-AF10,在AMKL患儿中发现MLL-AF10属少见病例。

随着实验室诊断技术水平的发展与完善,多种检

测技术相结合可以提高AMKL诊断符合率,对临床预后判断和选择治疗方案有重要的意义。对于存在MLL基因重排的患者来说,虽易获得完全缓解,但大多数恶性程度高,易髓外浸润,易复发,复杂核型者预后差<sup>[11]</sup>。虽有文献报道Allo-HSCT可改善MLL-AF10阳性患者的预后<sup>[9]</sup>,但仍需要进一步的临床研究。

## 参考文献

- [1] DE ROOIJ J, MASETTI R, HEUVEL-EIBRINK D M, et al. Recurrent abnormalities can be used for risk group stratification in pediatric AMKL: a retrospective intergroup study[J]. Blood, 2016, 127(26):3424-3430.
- [2] JAYASUDHA A V, NAIR R A, JACOB P M, et al. Clinical and hematological profile of acute megakaryoblastic leukemia: a 2 year study[J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2015, 31(2):169-173.
- [3] MARGOLSKEE E, SAAB J, GEYER J T, et al. A novel variant t(1;22) translocation-ins(22;1)(q13;p13p31)-in a child with acute megakaryoblastic leukemia[J]. Am J Case Rep, 2017, 18(1):422-426.
- [4] 张玮玮,孙晓明,陈英剑,等.幼儿急性巨核细胞白血病1例[J].国际检验医学杂志,2013,34(23):3270.
- [5] LEE H, KIM Y, KIM Y J, et al. An unusual case of Myeloperoxidase-Positive acute megakaryoblastic leukemia [J]. Ann Lab Med, 2015, 35(4):466-468.
- [6] 董树旭,赵轼轩,王颖,等.22例急性巨核细胞白血病的实验室检查特点分析[J].中华血液学杂志,2016,37(4):297-301.
- [7] 王婷,付蓉.急性巨核细胞白血病细胞遗传学及分子机制研究进展[J].白血病·淋巴瘤,2009,18(1):51-54.
- [8] KIM Y, SCHULZ V P, SATAKE N, et al. Whole-exome sequencing identifies a novel somatic mutation in MMP8 associated with a t(1;22)-acute megakaryoblastic leukemia[J]. Leukemia, 2014, 28(4):945-948.
- [9] 何易,李旭东,王东宁,等.伴MLL-AF10急性白血病的临床特征[J].中华医学杂志,2013,93(46):3711-3713.
- [10] 王立娜,秦亚漆,贾晋松,等.MLL-AF10阳性急性白血病的临床特征及预后分析[J].中华血液学杂志,2015,36(10):840-843.
- [11] 陈伟红,卓家才,汪鹏程,等.白血病MLL基因重排及融合基因检测的临床意义[J].临床血液学杂志,2008,21(11):566-568.

(收稿日期:2018-02-11 修回日期:2018-05-08)