

• 个案分析 •

1 例骨髓增生异常-骨髓增殖性肿瘤不能分类型的分析

税国顺¹, 黄 莺², 何代莉²

1. 重庆市荣昌区妇幼保健院检验科, 重庆 402460; 2. 重庆永荣矿业有限公司总医院检验科, 重庆 402460

关键词:骨髓增生异常-骨髓增殖性肿瘤; 骨髓形态学; 白血病**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2021.08.031 **中图法分类号:**R557**文章编号:**1673-4130(2021)08-1019-04**文献标志码:**C

骨髓增生异常-骨髓增殖性肿瘤(MDS-MPN)是一组临床表现、实验室检查和细胞形态特征上既有骨髓增生异常综合征(MDS)表现又有骨髓增殖性肿瘤(MPN)表现的髓系肿瘤^[1]。在骨髓形态学诊断实际工作中往往接触的是不同的患者,因遗传学和生物学差异,其预后、治疗方案、分子易感性及转归可能完全不同。按世界卫生组织(WHO)分类,综合临床表现、细胞形态学、染色体、流式细胞、基因指标等^[2]信息做出准确的诊断,对临床有较好的指导作用。骨髓增生异常-骨髓增殖性肿瘤不能分类型(MDS-MPN, U)是WHO在1999年提出的一个新病种,目前国内报道不多。经中国知网(CNKI)搜索查询,2013年至今,MDS-MPN其他类型多有报道。黎建云等^[3]、葛仁英等^[4]、吴学琼等^[5]对MDS-MPN, U进行了报道。笔者现将1例MDS-MPN, U患者的诊治过程报道如下。

1 临床资料

女,62岁,农民,头昏、乏力1周,晕厥1h于2019年11月13日11:52入院。既往史:近半个月来一直牙疼不适,在外口服药物治疗。查体:体温36.8℃,脉搏78次/分,呼吸22次/分,血压131/74 mm Hg,发育正常,营养中等,形体正常,急性面容,面色苍白,神志欠清,呼之能应,对答稍差,抬入病房,查体合作。嘴唇无发绀,心、肺、腹部未见阳性体征,头颅无畸形,左前额部见约4 cm×4 cm的血肿,高出皮肤,皮肤无破溃,触压痛明显;双眼无充血、压痛,无上睑下垂,巩膜无黄染,双侧瞳孔等大等圆,直径约0.35 cm,对光反射存在。听力良好,鼻腔通畅,耳鼻无出血及脑脊液漏。四肢肌力正常,肌张力不高。病理反射:双侧霍夫曼征、巴宾斯基征、查多克征、奥本海姆征、戈登征阴性。脑膜刺激征:颈软无强直。布鲁辛斯基征及双侧克尼格氏征阴性。

入院诊断如下。(1)晕厥待查:①短暂性脑缺血发作? ②脑梗死? ③脑出血? ④低血糖晕厥? ⑤心

源性晕厥? ⑥其他? (2)左额部皮下血肿。

诊疗经过如下。入院后完善相关检查,头颅CT显示:(1)双侧基底节区及半卵圆中心多发性腔隙性脑梗死;(2)脑萎缩,深部脑白质脱髓鞘改变;(3)左额部皮下血肿。腹部彩超显示:(1)心脏各腔室大小正常;(2)主动脉瓣局限性反流;(3)左室舒张功能减退。颈部血管彩超示:(1)双侧颈动脉内膜粗糙,左侧颈内动脉走行稍弯曲;(2)双侧椎动脉未见明显异常。经颅多普勒显示:左侧大脑中动脉、大脑前动脉血流速度增快。血液相关指标检查结果见表1。

11月13日第1次血细胞分析手工分类200个有核细胞,中性粒细胞(NEU)58.0%,单核细胞(MON)2.0%,杆状核细胞6.0%,幼稚粒细胞24.0%,晚幼红细胞5.0%,网织红细胞(Ret)5.4%。直接抗人球蛋白试验弱阳性。肝功能正常,肾功能正常,血糖(GLU)9.41 mmol/L,凝血4项筛查正常,D-二聚体(D-Dimer)2.30 mg/L,乳酸脱氢酶(LDH)1 084 U/L,α-羟丁酸脱氢酶(α-HBDH)835 U/L,心肌肌钙蛋白I(cTnI)阴性,降钙素原(PCT)0.30 ng/mL。入院后予头孢米诺抗感染,血塞通改善循环,奥拉西坦营养脑细胞。请血液科主任会诊考虑白血病可能性,于2019年11月14日转血液科进一步治疗。予A型RH(D)阳性红细胞悬液共4U纠正贫血。行骨髓形态学检查:骨髓增生明显活跃,粒细胞系统(以下简称粒系)占79.50%,红细胞系统(以下简称红系)占11.75%,粒红比例为6.77。粒系异常增生,原始细胞比例增高,占11%,后期细胞各阶段可见,形态可见S颗粒、发育差、假性P-H及环形核等核畸形变现象,嗜碱性粒细胞比例增高。红系增生活跃,以中晚幼红细胞增生为主,形态可见芽孢、花瓣等核畸形变现象。环片一周见巨核细胞650个,产板巨核细胞254个,血小板少见。小巨核及多圆核巨核细胞易见。铁染色:细胞外铁++,细胞内铁粒幼细胞占比21%,未见环形铁粒幼细胞。血常规:白细胞计数增高,粒系前

体细胞易见,嗜碱性粒细胞比例增高,血小板少见,无核红细胞形态大小不一。考虑急性髓系增殖性病变,建议到上级医院做 MIGM 分型检查。

陆军军医大学第二附属医院全军血液病中心骨髓细胞形态学检查报告显示,粒巨两系异常增生,伴三系病态造血,提示髓系肿瘤,类型倾向于 MDS-MPN,建议做相关 BCR/ABL 融合基因及染色体核型分析。骨髓病理检查报告显示,骨髓增生极度活跃,幼稚单核细胞较易见,请结合 MIGM 分型鉴别 MDS-MPN 或急性髓系白血病(AML)。AML、MDS、MPN 免疫学分型流式报告示:淋巴细胞(LYM)占有核细胞(NC)的 5.53%,为成熟 TBNK 细胞;NEU 占 NC 的 79.45%,比例正常,CD13/CD16 可见发育异常,CD15 减弱 CD56⁺。MON 占 NC 的 0.42%,比例减低。红系及碎片红细胞占 NC 的 8.73%,比例正常。血型糖蛋白 A⁺可见 CD71⁺。嗜酸性粒细胞占 NC 的 0.17%,嗜碱性粒细胞占 NC 的 0.09%,CD38⁺DR⁻CD11c⁺CD123⁺⁺CD22⁺。前体细胞群 B 占 NC 的 3.82%,CD34⁺CD117⁺DR⁺CD7⁺CD13⁺CD38⁺⁺CD123⁺CD33⁺CD11c⁺MPO⁻为异常髓系体细胞。

意见:异常髓系前体细胞增生伴粒系发育异常,考虑 MDS 或 MDS-MPN。遗传学荧光原位杂交(FISH)分析报告显示,BCR/ABL 融合基因阳性细胞占比 0.0%。分子生物学血液病相关基因 PCR 检测报告显示,WT1 基因数为 1 050,ABL 基因数为 560 000,WT1/ABL 为 0.19%,BCR-ABL 基因数为 0,ABL 基因数为 710 000、BCR-ABL/ABL 基因数为 0(BCR-ABL 基因是 BCR-ABLP210 和 BCR-ABLP190 混合型)。血液病相关基因 TEL-ABL、TEL-JAK2、AML1-MDS1/EV11/MTG16、MLL-AF4、MLL-AF9、MLL-AF6/AF10/ELL/ENL、MLL-AF17/AF1q/AF1q/AFX/SEPT6、F1P1L1-PDGFR A、ETV6-PDGFR A、TEL-PDGFR B、NUP98-HoxA13/HoxC11/HoxD13/HoxA9HoxA11/PMX1、BCR-ABL、AML1-ETO、C BFβ-MYH11、PML-RARa、PLZF/STAT5b-RARa、F1P1L1/PRKR1A/NUMA/NPM-RARa、DEK-CAN、N PM-MLF1、E2A-PBX1、E2A-HLF、SIL-TAL1、TEL-AML1 全部阴性。按照 WHO 提出的形态学、免疫学、遗传学、分子生物学结合的 MIGM 诊断模式,本病例诊断为 MDS-MPN,U。患者的骨髓象见图 1。

表 1 患者不同时间的血液相关指标的检查结果

时间	WBC(×10 ⁹ /L)	NEU(%)	LYM(%)	MON(%)	EOS(%)	BASO(%)	RBC(×10 ¹² /L)
11月13日	32.38	75.8	20.7	3.0	0.0	0.5	2.38
11月13日▲	28.47	78.7	16.5	4.1	0.1	0.6	1.99
11月14日	21.05	80.3	15.7	3.5	0.1	0.4	1.90
11月15日*	18.60	77.9	19.1	2.6	0.0	0.4	2.31

时间	HB(g/L)	HCT(%)	MCV(fL)	MCH(pg)	MCHC(g/L)	RDW-CV(%)	RDW-SD(fL)	PLT(×10 ⁹ /L)
11月13日	66	23.8	100.0	27.8	278	16.5	57.1	104
11月13日▲	56	19.4	97.9	28.2	288	16.2	55.3	84
11月14日	53	18.9	99.5	28.0	281	16.2	55.6	81
11月15日*	67	22.7	98.3	29.1	296	15.4	52.2	66

注:WBC为白细胞,NEU为中性粒细胞,LYM为淋巴细胞,MON为单核细胞,EOS为嗜酸性粒细胞,BASO为嗜碱性粒细胞,RBC为红细胞,HB为血红蛋白,HCT为血细胞比容,MCV为红细胞平均体积,MCH为平均血红蛋白含量,MCHC为平均血红蛋白浓度,RDW-CV为红细胞分布宽度变异系数,RDW-SD为红细胞分布宽度标准差,PLT为血小板;▲表示11月13日复查结果;*表示4U红细胞悬液输注后的检查结果。

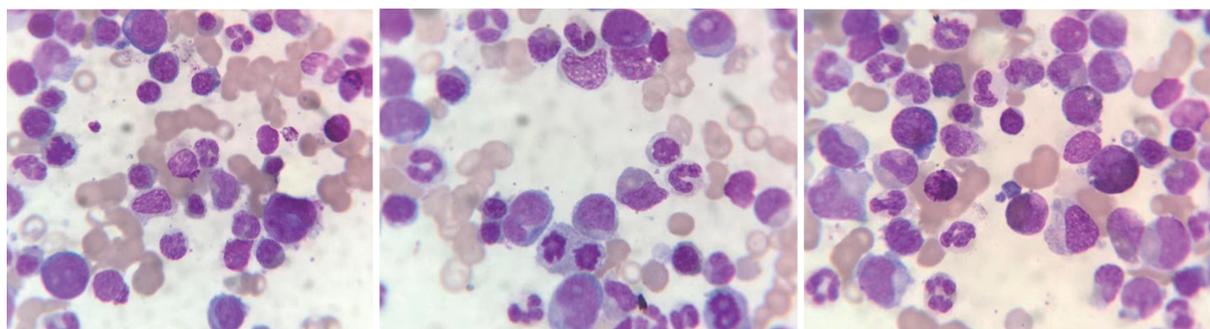


图 1 患者的骨髓象

2 治 疗

入院后予头孢米诺抗感染,血塞通改善循环,奥拉西坦营养脑细胞。输注红细胞悬液纠正贫血。明确诊断后,患者及家属放弃进一步治疗。随访后该患者 5 个月后病逝。

3 讨 论

MDS 是起源于造血干细胞的一组异质性髓系恶性克隆性疾病^[6],主要特征是髓系细胞发育异常,表现为无效造血、难治性血细胞减少,具有高危向 AML 转化的风险^[7]。WHO 在 2008 年提出的分型方案分为难治性血细胞减少伴单系发育异常(RCUD),包括难治性贫血(RA)、难治性中性粒细胞减少(RN)、难治性血小板减少(RT)、难治性贫血伴环状铁粒幼红细胞(RARS),难治性血细胞减少伴多系发育异常(RCMD),难治性贫血伴原始细胞增多-1(RAEB-1),难治性贫血伴原始细胞增多-2(RAEB-2),MDS-未分类(MDS-U),MDS 伴单纯 5q⁻。

MPN 是一组起源于造血干细胞,一系或多系髓系细胞(包括红系、粒系和巨核系)增殖为主要特征的克隆性造血干细胞肿瘤,骨髓有核细胞增多,增殖的细胞可向终末分化成熟,多不伴发育异常;外周血一系或多系细胞增多,外周器官浸润,常伴有肝脾肿大。MPN 包括慢性髓细胞白血病(CML)、真性红细胞增多症(PV)、原发性骨髓纤维化(PMF)、原发性血小板增多症(ET)、慢性嗜酸性粒细胞白血病(CEL)、慢性中性粒细胞白血病(CNL)和肥大细胞增多症^[8]。

MDS-MPN 患者中具有高白细胞数、贫血或血小板减少(也可增加),以及不同程度病态造血特征。骨髓和外周血原始细胞百分数通常 $<20\%$ 。尽管常见脾肿大,但患者临床常表现为 MDS 或 MPN^[9]。WHO 在 2016 年提出 MDS-MPN 分类如下:慢性粒单核细胞白血病(CMML);不典型 CMML,BCR-ABL1 阴性(aCML);幼年型粒单核细胞白血病(JMML);MDS-MPN 伴环形铁粒幼细胞和血小板增多;MDS-MPN,U^[10]。近年来,随着二代测序在临床的应用,MDS-MPN 的基因突变谱系得以解析,从而诊断较前更为精准。

MDS-MPN,U 是 WHO 在 1999 年提出的一个新病种,由于历史尚短,在许多方面还需要认识和充分的理解。MDS-MPN,U 为初诊时,临床、实验室和形态学上既有 MDS 也有 MPN 特征,符合 MDS-MPN 诊断标准,但又不符合 CMML、JMML 或 aCML 诊断条件者。特征为一系或一系以上血细胞增多,表现为血小板增多($\geq 450 \times 10^9/L$),或白细胞计数增加($\geq 13 \times 10^9/L$),伴有或不伴有明显的脾脏肿

大,和未伴有 MDS 或 MPN 病史。在 MDS 特征中,骨髓一系或二系细胞异常增生,表现在外周血中一系或二系血细胞减低;在 MPN 特征中有一系或多系病态造血,在外周血中为一系或多系血细胞增高。近期没有使用细胞毒药物或生长因子治疗可以解释相关 MDS-MPN 特征的病史。无 BCR-ABL1,也无 PDG-FRA、PDGFRB 或 FGFR1 基因重排,无 $t(3;3)(q21;q25)$ 或 $inv(3)(q21q25)$ 。

黎建云等^[3]报道的 2 例患者中白细胞均升高($33.6 \times 10^9/L$ 、 $16.8 \times 10^9/L$),脾脏都有进行性增大。1 例血小板正常($112 \times 10^9/L$),年龄 23 岁,既往有 5 年苯接触史。1 例血小板降低($59 \times 10^9/L$),年龄 43 岁。葛仁英等^[4]报道的 2 例患者中,1 例白细胞升高($24.1 \times 10^9/L$),血小板降低($90 \times 10^9/L$),脾肿大,年龄 47 岁;1 例白细胞降低($1.58 \times 10^9/L$),血小板升高($633 \times 10^9/L$),肝脾肿大,年龄 70 岁。吴学琼等^[5]报道的 1 例患者白细胞正常($9.5 \times 10^9/L$),血小板异常升高($1359 \times 10^9/L$),初诊肝脾未见肿大,年龄 69 岁。这 3 篇研究报道的病例其临床、实验室和形态学上既有 MDS 的特征也有 MPN 特征,符合 MDS-MPN 诊断标准,但又不符合 CMML、JMML 或 aCML 诊断条件。CLARA 等^[11]指出,生存率低的患者血小板减少发生的可能性较大,可能代表更具侵袭性的表型。

本例患者发病近期无细胞毒性药物或生长因子治疗病史,肝脾无肿大。血细胞分析结果显示:白细胞计数增高,呈增殖性;血红蛋白、红细胞、血小板未输血前呈进行性下降,重度贫血,红细胞平均体积偏大,血小板明显减少。形态学上粒细胞病态造血特征明显,以粒系病态造血为主,红系和巨核系也有病态表现,符合 MDS-MPN 的特点;未见环形铁粒幼细胞(可与 MDS-MPN 伴环形铁粒幼细胞和血小板增多鉴别);免疫学方面,流式细胞学检测可见粒系异常发育,也可以见到异常表型的异常原始细胞,MON 占 NC 的比例为 0.42% ,比例减低(可与 CMML、aCML、JMML 鉴别)。遗传学方面,BCR/ABL 基因阴性;分子生物学相关基因检测全部阴性。卢兴国等^[12]指出,一些之前没有发现 MPN 慢性期,初诊时已经转化为 MDS 的患者,如果不能确定 MPN 病史,归类为 MDS-MPN,U 是适当的。所有这些都支持本例患者 MDS-MPN,U 的诊断。

MDS-MPN,U 是特异性最差的 MDS-MPN 亚型,发病率尚不清楚,但约占所有髓系恶性肿瘤的 5% ,年龄中位数为 71 岁,其他共同特征包括脾肿大,单核细胞计数低, $20\% \sim 30\%$ 的患者 JAK2V617F 阳性,且目前还没有公认的 MDS-MPN,U 的特定细胞

遗传学或分子特征,而 MDS-MPN, U 的细胞遗传学研究主要用于排除其他类似的疾病^[11]。

MDS-MPN, U 患者少见,迄今尚无共识治疗方案。可依据患者个体情况选用去甲基化药物、免疫调节剂(如来那度胺)、羟基脲等降细胞药物治疗,在临床实践过程中注意个体化评估和处理。如有合适供体且患者自身状况允许可以考虑造血干细胞移植(HSCT)^[13]。随着发病分子机制的不断阐释,分子靶向治疗有望改善这类患者的整体疗效。

参考文献

- [1] ORAZI A, GERMING U. The myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: myeloproliferative diseases with dysplastic features [J]. *Leukemia*, 2008, 22 (7): 1308-1319.
- [2] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2391-2405.
- [3] 黎建云, 涂传清, 唐攻琴, 等. 不能分类的骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病转化为急性髓系白血病 2 例并文献复习 [J]. *临床血液学杂志*, 2013, 26(7): 474-476.
- [4] 葛仁英, 徐旭燕, 毛汉文, 等. 骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤-不能分类 2 例报告并文献复习 [J]. *内科急危重症杂志*, 2014, 20(1): 15-17.
- [5] 吴学琼, 齐小宁, 李文佳, 等. 骨髓增生异常/骨髓增殖性

肿瘤-不能分类白血病急变 1 例并文献复习 [J]. *内科急危重症杂志*, 2015, 21(5): 390-391.

- [6] PANG W W, PLUVINAGE J V, PRICE E A, et al. Hematopoietic stem cell and progenitor cell mechanisms in myelodysplastic syndromes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(8): 3011-3016.
- [7] TEFFERI A, VARDIMAN J W. Myelodysplastic syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(19): 1872-1885.
- [8] 朱雨, 何广胜. 世界卫生组织 2016 年骨髓增殖性肿瘤及骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤分类更新解读 [J]. *中国实用内科杂志*, 2016, 36(8): 658-661.
- [9] JAFFE E S, HARRIS N L, STEIN H, 等. 造血与淋巴瘤组织肿瘤 WHO 分类 [M]. 周小鸽, 陈辉树, 译. 4 版. 北京: 诊断病理学杂志社, 2012.
- [10] 叶向军, 卢兴国. 2016 年新版《WHO 造血和淋巴组织肿瘤分类》之髓系肿瘤和急性白血病修订解读 [J]. *临床检验杂志*, 2016, 34(9): 686-689.
- [11] CLARA J A, DAVID A S, PADRON E. Clinical management of myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm overlap syndromes [J]. *Cancer Biol Med*, 2016, 13(9): 360-372.
- [12] 卢兴国, 叶向军, 徐根波. 骨髓细胞与组织病理诊断学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 566-580.
- [13] 肖志坚. 骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤的诊断和治疗 [J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(2): 93-97.

(收稿日期: 2020-09-13 修回日期: 2020-12-17)

圣乔治诺卡菌致老年患者肺诺卡菌病 1 例

邹自英, 徐常军, 黄鑫, 许黎莉, 黄英, 甘立果
四川省成都市第五人民医院检验科, 四川成都 611130

关键词: 圣乔治诺卡菌; 诺卡菌病; 肺部感染

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.08.032

文章编号: 1673-4130(2021)08-1022-03

中图法分类号: R446.5

文献标志码: C

肺诺卡菌病影像学检查和临床表现均无特异性, 磺胺类、碳青霉烯类、氨基糖苷类、利奈唑胺等多种抗菌药物对该病可能有效^[1], 体外培养生长非常缓慢, 易被其他快生长定植菌覆盖, 难于检出, 极易被误诊为普通细菌性肺炎, 使得病情迁延反复, 重则危及生命。笔者于 2020 年 5 月连续两次成功从 1 例老年女性患者痰液中分离出诺卡菌, 经飞行时间质谱(MALDI-TOF)结合形态学鉴定为少见的圣乔治诺卡菌, 获得病原学诊断依据并进行目标治疗后, 疗效显著, 现

将诊治过程报道如下。

1 临床资料

患者, 女, 78 岁, 因“反复咳嗽、咳痰 30 余年, 加重伴痰中带血 10 余天”, 于 2020 年 5 月 9 日入院。查体: 体温 36.6 °C, 心率 76 次/分, 呼吸 20 次/分, 血压 121/74 mm Hg。患者自诉本次入院前 30 余年, 因受凉后出现咳嗽、咳白色泡沫痰, 痰不易咳出, 量少, 不带血, 无特殊气味; 咳嗽白天重于夜间, 初始无胸闷、气紧, 无畏寒、发热, 无心悸、胸痛, 无潮热、盗汗, 夜间