

## • 个案分析 •

## 骨髓细胞形态学诊断早期急性早幼粒粒细胞白血病 1 例并文献复习\*

赵 强<sup>1</sup>, 杨 柯<sup>1</sup>, 蔡永刚<sup>1</sup>, 豆兴芳<sup>2</sup>, 蔺 莉<sup>1△</sup>1. 甘肃省中心医院血液肿瘤科, 甘肃兰州; 2. 中国人民解放军联勤保障部队  
第九四〇医院神经外科, 甘肃兰州 730050

关键词: 急性早幼粒粒细胞白血病; 早期; 骨髓细胞形态学

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.01.024

中图法分类号: R446.11

文章编号: 1673-4130(2023)01-0121-03

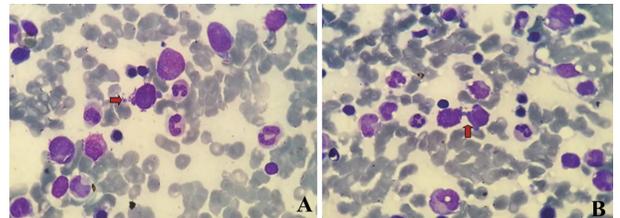
文献标志码: C

急性早幼粒白血病 (APL) 是急性粒细胞白血病的一种亚型, 其特征是 15 号染色体上的早幼粒白血病基因 (PML) 与 17 号染色体上的维甲酸受体  $\alpha$  基因 (RAR $\alpha$ ) 发生易位。该融合基因的转录导致 PML/RAR $\alpha$  融合蛋白通过与 RAR 元素的相互作用阻断参与骨髓细胞分化的关键基因的表达。PML/RAR $\alpha$  融合蛋白抑制 PML 和 RAR $\alpha$  的正常功能, 抑制细胞凋亡<sup>[1]</sup>。临床上 APL 发病常较为凶险, 早期弥散性血管内凝血 (DIC) 死亡率高, 因此及时明确的诊断对患者的治疗和预后具有重要意义。MICM 即骨髓细胞形态学 (M)、细胞免疫学 (I)、细胞遗传学 (C) 和分子生物学 (M) 在白血病的临床诊断中具有重要临床价值, 其中形态学检查是白血病临床诊断的基础。本文报道 1 例疾病早期恶性早幼粒细胞比例不高, 分子生物学特征不明显, 仅有骨髓细胞形态学见极低比例异常早幼粒细胞的 APL, 并结合相关文献进行复习, 以期类似患者的早期诊断和治疗提供经验。

## 1 临床资料

患者, 男, 63 岁, 2021 年 8 月前出现间断性乏力, 伴胸闷、气短, 活动后加重, 无发热、头晕、恶心、呕吐、腹痛、骨痛、出血等症状, 就诊于中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院心内科, 查血常规: 白细胞  $2.09 \times 10^9/L$ 、红细胞  $4.33 \times 10^{12}/L$ 、血红蛋白 143 g/L、血小板  $17 \times 10^9/L$ , 未予以重视。此后多次复查血常规示白细胞低下; 外周血细胞形态学: 有核细胞减少, 余未见异常细胞。遂就诊于甘肃省中心医院血液肿瘤科, 查体: 无皮疹及出血点, 全身淋巴结未触及肿大, 肝脾肋下未触及。2021 年 8 月第一次骨髓细胞形态学检查结果: 有核细胞增生活跃, 细胞分类 250 个有核细胞, 异常早幼粒细胞占 0.8%, 异常早幼粒细胞中等偏大, 细胞一侧可见明显伪足, 胞质内布满粗大的紫红色嗜苯胺蓝颗粒, 胞核不规则, 疑似急性早幼粒白血病 (图 1A), 收住入院。入院后完善相关

检查, 凝血六项: 纤维蛋白原 (FIB) 1.77 g/L。外周血细胞形态学仍未见异常细胞。2021 年 8 月第二次骨髓细胞形态学: 细胞分类 250 个有核细胞, 异常早幼粒细胞占 4.4% (图 1B)。流式细胞术检测免疫表型未见明显异常免疫表型。13 种白血病融合基因检查: BCR-ABL1、NPM-MLF1、AML-ETO、PML-RARA、PLZF-RARA、NPM-RARA、DEK-CAN、STAT 5B-RARA、NUMA1-RARA、PRKARIA-RARA、FIPIL1-RARA、NPM-ALK、CBF $\beta$ -MYH11 均为阴性。染色体核型分析为正常核型, 患者办理出院。



注: A 为第 1 次骨髓涂片; B 为第 2 次骨髓涂片。

图 1 骨髓细胞形态学检查 (瑞氏染色,  $\times 100$ )

2021 年 12 月门诊复查, 第三次骨髓细胞形态学结果: 分类 250 个有核细胞, 异常早幼粒细胞占 32.8%, 该细胞胞体中等偏大, 胞核大、不规则状, 有折叠、凹陷, 核仁清楚, 1~3 个, 细胞一侧可见明显的伪足及内外胞质, 胞质内布满粗大的紫红色嗜苯胺蓝颗粒 (图 2)。流式细胞术检测免疫表型检查结果: 原始细胞向髓系延伸的分化区域见异常细胞, 占有核细胞 42.5%, 表达 CD2、CD9、CD33、CD13、CD38、CD56、CD64、CD117、CD123、MPO, 部分表达 CD15, 不表达 CD34、HLA-DR、CD3、CD11b、CD11、CD19、CD64、CD7、CD71、CD20、CD22、TdT、cCD79a。13 种白血病融合基因套餐检查结果: BCR-ABL1、NPM-MLF1、AML-ETO、PML-RARA、PLZF-RARA、NPM-RARA、DEK-CAN、STAT 5B-RARA、NUMA1-RARA、PRKARIA-RARA、FIPIL1-RARA、NPM-ALK、CBF $\beta$ -MYH11, 检出 PML-RARA。PML-RARA 融合基因分型定量检测: Bcr3 型

\* 基金项目: 甘肃省青年科技计划项目 (21JR11RA014); 甘肃省青年科技计划项目 (21JR7RA013)。

△ 通信作者, E-mail: gs\_linli@163.com。

(S 型) PML-RARA 阳性, PML-RARA/ABL1 = 0.171 7。染色体核型检查结果:47,XY,<sup>[2]</sup>/46,XY<sup>[3]</sup>。

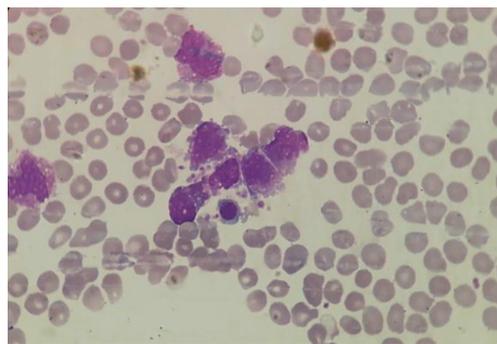


图 2 2021 年 12 月第 3 次骨髓细胞形态学检查(瑞氏染色,×100)

结合 3 次骨髓细胞形态学、2 次流式免疫表型、2 次白血病融合基因检查,最终诊断为 APL 伴 PML-RAR $\alpha$  阳性。

## 2 讨论

APL 是一种具有独特遗传学并与特定的形态学和免疫表型相关的 AML,约占 AML 患者的 10%~15%。按细胞形态学,APL 分为多颗粒型和微颗粒型两种。多颗粒型异常早幼粒细胞的核大小和形状不规则,变化很大,往往是肾形或双叶,细胞质浓密集,甚至合并大颗粒,罗曼诺斯基染色呈粉红色,红色或紫,胞质颗粒很大和/或数量极多以致遮盖了核质边缘,并易见“柴棒”状 Auer 小体细胞。微颗粒型异常早幼粒细胞颗粒明显减少或无颗粒,核形主要为双叶,但许多病例中,仍能见到少数异常早幼粒细胞含有清晰的颗粒和/或“柴棒”状 Auer 小体<sup>[3]</sup>。本病例早幼粒细胞中等偏大,细胞一侧可见明显伪足,胞质内布满粗大的紫红色嗜苯胺蓝颗粒,胞核不规则,为明显异常的早幼粒细胞。

PML-RAR $\alpha$  是 APL 发病的分子细胞遗传学基础,是 APL 的关键驱动突变,具有显性负性调控作用,影响髓系分化、增殖、凋亡及 DNA 复制和修复<sup>[3]</sup>。同时,PML-RAR $\alpha$  融合基因还是全反式视黄酸与抑制剂靶向治疗 APL 的靶点。检测 PML-RAR $\alpha$  融合基因是诊断 APL 的最特异、灵敏的方法之一,也是 APL 治疗方案选择、疗效评价、预后分析和复发预测最可靠的指标<sup>[1]</sup>。根据 PML 基因中的断裂位点不同,基因表达产物通常会生成 3 个主要的融合转录本,这些断点分别是 PML 基因的第 6 外显子与 RAR $\alpha$  第 3 外显子结合形成长型(L 型)融合基因(约 56%),PML 第 3 外显子与 RAR $\alpha$  第 3 外显子结合形成短型(S 型)融合基因(约 40%),PML 第 6 外显子与 RAR $\alpha$  第 3 外显子结合形成变异型(V 型)融合基因(约 4%)<sup>[4-5]</sup>。到目前为止,报道了 APL 的 16 个 RAR $\alpha$  变异型,产生融合的小伙伴基因分别为 ZBTB16(PLZF)、NPM1、NuMA、STAT 5b、PRKAR1A、FIP1L1、BCOR、

NABP1、TBLR1、GTF2I、IRF2BP2、FNDC3B、ADAM-DTS17、STAT 3、TFG 和 NUP98,还有累及 RARB、RARG 的相关报道<sup>[6]</sup>。这强烈表明 RAR $\alpha$  的破坏是其发病机制的基础。融合伙伴的性质对疾病特征有重要影响,包括对类维生素 A 和 ATO 的灵敏度,因此需要快速准确的诊断,也需要高度特异性的治疗方法。本例患者 PML-RAR $\alpha$  基因呈阳性,是 APL 变异型中最常见的类型。

APL 的临床特征常与 DIC 和纤溶增加有关,异常早幼粒细胞颗粒释放促凝剂,引起 DIC<sup>[7]</sup>。NCCN 指南明确当初诊形态怀疑 AML-M3 时即可全反式维甲酸,当细胞遗传学和分子生物学检查不支持 APL 时应该停止维甲酸治疗<sup>[8]</sup>。这无疑为广大血液病诊断形态工作者指明了方向:形态学上的 AML-M3,并不等同于 APL 伴 PML-RAR $\alpha$  或 APL 伴 RAR $\alpha$  变异型。有时 AML 伴 NPM1 或 IDH1 阳性的患者骨髓细胞形态上很难与 AML-M3 区别,即使骨髓细胞形态上和流式免疫表型都符合 AML-M3,最后也不一定诊断为 APL,因此 WHO(2017 版)强调了 PML-RARA 的重要性。

该患者有长期乏力症状,多次血常规检查提示白细胞低,凝血功能 FIB 和 DD 未见异常。第一次骨髓细胞学检查异常早幼粒细胞仅占 0.8%,第二次骨髓细胞学检查异常早幼粒细胞占 4.4%,融合基因 PML-RAR $\alpha$  阴性。3 个月后,第三次骨髓细胞学结果显示异常早幼粒细胞占 33.2%,融合基因结果显示 PML-RAR $\alpha$  阳性,同时流式细胞免疫分型、FISH 检测结果也提示 APL,以及 FIB 降低和 D-二聚体增高,符合 APL 诊断。由于诊断较早,并得到了有效治疗,诱导治疗 15 d 后患者达到缓解,随访至今仍持续完全缓解中。由此可见,骨髓细胞形态学检查在白血病诊断尤其是早期诊断具有重要价值。此外,还应尽量完善 PML-RAR $\alpha$  及 RAR $\alpha$  变异型检查,如做二代测序有助于发现少见或新的异常基因型。

## 参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会,中国医师协会血液科医师分会. 中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2018 年版)[J]. 中华血液学杂志,2018,39(3):179-183.
- [2] BABA S M, PANDITH A A, SHAH Z A, et al. Pathogenic implication of fusion genes in acute promyelocytic leukemia and their diagnostic utility[J]. Clin Genet, 2019, 95(1):41-52.
- [3] POLYATSKIN I L, ARTEMYEVA A S, KRIVOLAPOV Y A. Revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 2017 (4th edition): lymphoid tumors[J]. Arkh Patol, 2019, 81(3):59-65.
- [4] 邹成业,朱尊民. 急性早幼粒细胞白血病分子生物学研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(5):534-537.

[5] YOUSEFNIA S. Mechanistic effects of arsenic trioxide on acute promyelocytic leukemia and other types of leukemias[J]. Cell Biol Int, 2021, 45(6):1148-1157.

[6] MANNAN A, MUHSEN I N, BARRAGÁN E, et al. Genotypic and phenotypic characteristics of acute promyelocytic leukemia translocation variants[J]. Hematol Oncol Stem Cell Ther, 2020, 13(4):189-201.

[7] LO-COCO F, HASAN S K. Understanding the molecular

pathogenesis of acute promyelocytic leukemia[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2014, 27(1):3-9.

[8] TALLMAN M S, WANG E S, ALTMAN J K, et al. Acute myeloid leukemia, version 3. 2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(6):721-749.

(收稿日期:2022-06-08 修回日期:2022-10-11)

• 个案分析 •

## 骨髓增生异常综合征合并噬血细胞综合征患儿 1 例\*

马 鸣<sup>1</sup>, 焦文静<sup>1</sup>, 邵俊国<sup>1</sup>, 鹿 刚<sup>1</sup>, 朱秀丽<sup>2△</sup>

河北医科大学第四医院:1. 检验科;2. 儿科, 河北石家庄 050011

**关键词:**骨髓增生异常综合征; 儿童患者; 噬血细胞综合征; EB 病毒感染

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2023.01.025

**中图法分类号:**R733.4

**文章编号:**1673-4130(2023)01-0123-03

**文献标志码:**C

儿童骨髓增生异常综合征(MDS)临床上较为少见,仅占儿童血液恶性肿瘤的5%左右<sup>[1-2]</sup>。2018年5月,本院儿科收治一名MDS伴噬血细胞综合征(HPS)。

### 1 临床资料

患儿,男,2岁。因发热8d,流涕6d,于2018年5月27日来本院儿科就诊。一般检查:体温37.4℃,患儿发育正常,营养良好;精神差;全身皮肤无黄染、皮疹及出血点;双侧颈部可触及肿大淋巴结,最大约1.2cm×1cm;两肺呼吸音粗,无干湿啰音;肝肋下5cm可触及;脾肋下1cm可触及。胸片示:支气管炎。腹部超声示:肝体积增大,胆囊壁水肿。

血常规:白细胞 $2.04 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞计数 $0.37 \times 10^9/L$ ,血红蛋白88g/L,血小板计数 $48 \times 10^9/L$ 。血细胞学形态检查示:幼红细胞约占1.00%,幼粒细胞约占2.00%。生化检查:丙氨酸氨基转移酶180.6U/L,天门冬氨酸氨基转移酶310.5U/L,清蛋白28.8g/L,三酰甘油6.05mmol/L,铁蛋白 $>2000$ ng/mL;纤维蛋白原0.80g/L。骨髓象检查示:骨髓标本为凝后涂片;粒系以中、晚期细胞为主,可见内外细胞质,偶见Pelger-Huët核畸形及双核粒细胞,原始粒细胞占1.00%;红细胞系以中、晚幼红细胞居多,可见巨幼样变、碳核幼红细胞;巨核细胞199只,可见单圆核、多圆核及小巨核细胞;噬血细胞占2.00%;诊断结论:目前骨髓象显示粒、红、巨三系病态造血伴噬血细胞易见(图1)。骨髓活检(外送天津金域医学检验实验室)显示:骨髓有核细胞增生程度极度减低

(Vol%:20.00%),粒/红比例略减低;粒系少见,以幼稚阶段细胞为主;红细胞系少见,以中晚幼红细胞为主;巨核细胞数量在正常范围内,示轻度病态造血,可见少量单圆核;结合骨髓细胞学,考虑骨髓增生异常综合征。其他检查:C反应蛋白19.8mg/L,白细胞介素-2受体 $>7500$ U/mL。进一步检查NK细胞活性:1.21%,NK细胞活性减低;EB病毒DNA PCR检查:阳性;噬血细胞综合征基因突变检查:阴性。临床诊断:1.噬血细胞综合征;2.骨髓增生异常综合征;3. EB病毒感染;4. 肝功能损伤;5. 低清蛋白血症;6. 支气管炎。

入院后,患儿病情危重,积极予地塞米松、丙种球蛋白及VP-16化疗;6月1日行腰穿,脑脊液常规及生化检测均未见明显异常;复方甘草酸酐及还原性谷胱甘肽保肝治疗;纤维蛋白原低,给予冷沉淀补充凝血因子;先后静点美洛西林钠、哌拉西林钠他唑巴坦钠抗感染治疗;并予更昔洛韦抗病毒治疗及维生素C支持治疗。经治疗复查血常规:白细胞 $7.95 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞计数 $2.63 \times 10^9/L$ ,血红蛋白89g/L,血小板 $651 \times 10^9/L$ ;铁蛋白87.88ng/mL;白细胞介素-2受体887U/mL;C反应蛋白1mg/L;生化检查:丙氨酸氨基转移酶30.6U/L,天门冬氨酸氨基转移酶38.3U/L,清蛋白43.5g/L,三酰甘油0.86mmol/L,纤维蛋白原1.79g/L。复查骨髓象示:有核细胞多推至尾端;粒系以中、晚期细胞为主,可见巨幼样变及内外浆,偶见双核粒细胞;红系以中、晚幼红细胞居多,可见巨幼样变;巨核细胞132只,可见单圆

\* 基金项目:河北省财政厅政府资助临床医学优秀人才课题(冀财预复[2020]397号);河北省三三三人才工程资助项目(A20203003);河北省卫健委重点资助项目(20201094)。

△ 通信作者, E-mail:13831120105@139.com。