

骨髓幼稚细胞比例18%患者1例报道 及鉴别诊断

王秀红 曹晖 金红

骨髓形态学是诊断血液系统恶性肿瘤的重要手段。急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 的原始细胞比例一般高于20%, 骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS) 中的部分患者骨髓常规可表现为原始细胞比例在5% ~ 20%之间, 但两者的鉴别有困难。本次研究报道1例骨髓幼稚细胞比例18%的患者并作分析和鉴别诊断。现报道如下。

1 临床资料

患者, 女性, 因2015年3月9日至当地卫生院体检时发现白细胞 $29.7 \times 10^9/L$, 中性粒细胞46%, 单核细胞37.7%, 血红蛋白 106 g/L, 血小板 $35 \times 10^9/L$, 遂于2015年3月11日至浙江大学医学院附属邵逸夫医院下沙院区就诊, 无乏力、胸闷、头晕、头痛等不适, 否认发热。查体: 神志清, 未见明显贫血貌, 皮肤巩膜无黄染, 双下肢未见明显瘀点, 胸骨压痛可疑阳性, 浅表淋巴结未及明显肿大, 肝脾肋下未及。复查血常规示白细胞 $34.4 \times 10^9/L$, 血红蛋白 104 g/L, 血小板 $40 \times 10^9/L$; 白细胞分类: 分叶52%, 淋巴13%, 单核5%, 嗜酸15%, 杆状2%, 晚幼粒9%, 幼稚细胞4%。凝血功能示活化部份凝血活酶时间凝血酶原时间正常范围, 纤维蛋白原 4.69 g/L。D-二聚体1.69 $\mu g/ml$ 。C反应蛋白 18.2 mg/L。考虑血液系统恶性肿瘤? 3月13日予骨髓穿刺。骨髓常规见封三图3。由封三图3示有核细胞增生极度活跃。粒系增生极度活跃, 以嗜中性中晚幼粒细胞及杆状核粒细胞为主。原始细胞比例明显增高, 占18%, 此类细胞外形规则, 圆形或椭圆形; 核圆形, 染色质细致呈

沙粒状, 核仁不明显; 胞浆量中等, 呈淡蓝色, 部分细胞胞浆内可见细小紫红色颗粒, 部分细胞胞浆内可见单根Auer小体。嗜酸性粒细胞比例稍增。红系增生受抑。淋巴细胞比例减低。全片见巨核细胞22只, 其中幼巨3只, 颗粒巨19只。组化染色: 过氧化物酶阳性, 苏丹黑阳性, α -乙酸萘酯酶阳性, α -乙酸萘酯酶氟化钠抑制试验不受抑。白血病免疫分型: 原始髓细胞群约占11.4%, 表达分化簇(CD) 117, CD34, HLA-DR, CD13, CD38, CD33, 部分表达CD64, 伴随表达CD7、CD56。考虑AML或MDS? 患者因经济原因及其他个人原因, 未收住入院进行进一步诊治。2015年4月1日患者至当地医院住院, 复查骨髓常规示原始细胞比例增高占11%, 各阶段细胞形态无殊。免疫分型示原始髓系细胞群约占非红系细胞的12.15%, 异常粒细胞群约占非红系细胞的77.84%。骨髓活检示幼稚细胞异常增生。2015.4.11起予地西他滨+HA方案(地西他滨针25 mg静脉滴注, 每日一次, 第1到5天+高三尖杉酯碱针2 mg静脉滴注, 每日一次, 第6到15天+阿糖胞苷针50 mg微泵静脉推注, 每日一次, 第6到17天) 诱导化疗。2015.5.15复查血常规示白细胞 $6.2 \times 10^9/L$, 血红蛋白 66 g/L, 血小板 $236 \times 10^9/L$ 。2015.5.28复查骨髓常规有核细胞量中等, 原始细胞比例占0%。此后分别于2015.6.16、2015.7.22、2015.12.7、2016.3.1再予地西他滨+HA方案(地西他滨针25 mg静脉滴注, 每日一次, 第1到5天+高三尖杉酯碱针2 mg静脉滴注, 每日一次, 第6到13天+阿糖胞苷针50 mg微泵静脉推注, 每日一次, 第6到15天) 化疗4次。期间于2015年7月9日复查骨髓常规示有核细胞量中等, 原始细胞比例占1%, 各阶段细胞形态无殊。2016年2月18日复查骨髓常规示有核细胞量中等, 原始细胞比例占1%, 各阶段细胞形态无殊。

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2016.04.034

作者单位: 310018 浙江杭州, 浙江大学医学院附属邵逸夫医院下沙院区检验科(王秀红), 血液内科(曹晖); 浙江大学医学院附属邵逸夫医院检验科(金红)

2 讨论

AML最早的被全世界广泛认可和接受的分类标准为1976年提出的法美英分类,其中提出除急性单核细胞白血病(M5)及红白血病(M6)外幼稚细胞需在所有有核细胞中占比在30%以上,M5及M6则另作要求^[1],此后的研究发现,幼稚细胞在所有有核细胞中比例在20%~30%的这部分患者,其生物学行为与达到30%的患者无异。因此,目前通行的2008年世界卫生组织血液与淋巴组织肿瘤分类中明确指出,伴有重现性遗传学异常包括易位(t)(8;21)(染色体长臂(q)22;q22)、倒置(inv)(16)(染色体短臂(p)13;q22)或t(16;16)、t(15;17)(q22;q12)的患者,外周血或骨髓幼稚细胞比例不作硬性要求。其余患者外周血或骨髓幼稚细胞比例必须不低于20%^[2]。同时,由于技术的不断进步和对白血病发病机制的进一步了解,具有诊断意义的重现性遗传学异常的种类有可能会进一步增加。本次研究患者外周血及骨髓涂片经反复计数,未达到该标准。同时,免疫分型也报告原始髓细胞群约占11.4%,未达20%,未见明显原始及幼稚细胞向单核系或红系分化表现。据此直接依据幼稚细胞比例来作出AML的诊断有困难。因患者在首次骨髓穿刺明确血液系统肿瘤的情况下于外院就诊时仍未进行遗传学异常的相关检查,是否当时由于骨髓常规中幼稚细胞比例未达20%而忽视了急性白血病的可能性?因此未能得知是否有重现性遗传学异常存在。

世界卫生组织分类中诊断MDS标准中的外周血或骨髓原始细胞比例低于20%。MDS定义为一组克隆性的造血干细胞疾病,特征为一系或多系细胞减少及病态造血、无效造血^[3,4]。骨髓有核细胞增生为活跃至明显活跃,少数则为低增生性^[5]。本次研究患者就诊时骨髓有核细胞增生极度活跃,粒系增生极度活跃,有明显的血小板减少,但白细胞不低反高,病态造血不明显,不符合MDS的表现。MDS具体又分为八小类,其中除MDS伴单纯5q-外其余七小类均明确需有病态造血。而MDS伴单纯5q-中骨髓中幼稚细胞低于5%,不能有Auer小体^[2]。该患者多次骨髓检查均未见病态造血,并伴有Auer小体,可见该患者亦难以符合其中任一小类的定义。MDS的治疗反应比较差,治疗的完全反应率各家报道在7%~35%之间,其中大部分研究在20%以下^[6],本次研究患者能首次化疗即完全缓解,并维持至今,与MDS一般的治疗反应相左。

在AML伴MDS样改变这一分类中,也要求外周血或骨髓幼稚细胞比例必须不低于20%,同时伴有MDS样形态学改变或先前有明确的MDS或MDS/骨髓增殖性肿瘤病史或MDS相关异常学异常。本次研究患者无病态造血,也没有相关病史,因此也不符合该项诊断。

综上所述,本次研究患者的诊断为血液系统髓系肿瘤无疑异,但具体为MDS、AML抑或AML伴MDS样改变有待推敲。本次研究患者很可能是处于急性白血病发病过程中,由于偶然去体检而被发现,就诊时尚不足以诊断AML,但其自然病程下骨髓幼稚细胞比例将迅速超过20%从而达到AML诊断标准。由于AML发病迅速,这一情况实属罕见。同时虽然该患者骨髓幼稚细胞比例未能达到20%这一最低标准,本次研究认为其疾病的生物学特点、自然病程、治疗原则、治疗反应及预后评估也仍然同于AML。通过此病例总结分析得出提示:虽然绝大多数AML患者在就诊时幼稚细胞比例超过20%,仍有部分患者未达该比例,因此,重现性遗传学异常的检查不仅在治疗选择和预后判断中非常重要,在诊断中也不可或缺。

参考文献:

- 1 Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group[J]. Br J Haematol, 1976,33(4):451-458.
- 2 Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds). World health organization classification of Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [M].4th. Lyon:IARC Press,2008.29,89.
- 3 Cazzola M, Malcovati L. Myelodysplastic syndromes — coping with ineffective hematopoiesis[J]. N Engl J Med, 2005,352(6):536-538.
- 4 Bowen DI, Culligan D, Jowitt S, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes[J]. Br J Haematol, 2003,120(2):187-200.
- 5 卢兴国. 骨髓细胞学和病理学[M],北京:科学出版社,2008.754.
- 6 Sauntharajah Y. Key clinical observations after 5-azacytidine and decitabine treatment of myelodysplastic syndromes suggest practical solutions for better outcomes[C]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program,2013,2013(1):511-521.

(收稿日期 2016-04-29)

(本文编辑 蔡华波)