

的血常规标本进行处理:血常规结果出现 RBC 与 HCT 异常降低[可利用规则为 $RBC(\times 10^{12}/L) \times 3 \approx Hb(g/dL)$; $Hb(g/dL) \times 3 \approx HCT(\%)$ 大致推算]情况,应警觉标本是否出现冷凝集,及时找出标本,如有肉眼或者镜下可见的红细胞凝集,应 37℃ 水浴 30 min,观察到镜下红细胞解聚后可上机检测,如能纠正则备注后发报告,如不能纠正则采用外周血或末梢血以稀释液 1:7 稀释后检测,如还不能纠正,则采用温育稀释液或生理盐水反复进行血浆置换的方法解决。

参考文献

[1] TOPIC A, MILEVOJ K L, BRONIC A, et al. Effect of cold agglutinins on red blood cell parameters in a trauma patient: a case report[J]. Biochem Med, 2018, 28(3): 031001.
[2] BERENTSEN S, TJONNFJORD G E. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia[J]. Blood Rev, 2012, 26(3): 107-115.
[3] 王秀芹, 司元全. 强冷凝集对血常规检测结果的影响及处理措施的探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(5): 617-

619.
[4] 王加勇, 陆紫敏, 方琦, 等. 1 例急诊冷凝集致血型鉴定和交叉配血困难的处理[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(3): 430-431.
[5] 张志红. 严重冷凝集标本对血常规检测结果的影响分析[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(16): 1956-1958.
[6] 张国清. 分析交叉配血不合的原因及应对措施[J]. 实用医技杂志, 2018, 25(9): 981-982.
[7] 常红. 冷凝集素对血型鉴定和交叉配血的干扰及处理方法[J]. 中国处方药, 2018, 16(12): 152-153.
[8] 邓俊, 李一柯. 冷凝集素综合征疑难血型鉴定 1 例[J]. 中国输血杂志, 2019, 32(6): 588-589.
[9] 郭显悦, 王远杰. 全自动血型仪检测 ABO 血型正反定型不符原因分析及处理策略[J]. 医学信息, 2019, 32(19): 116-118.
[10] 余锋, 孙令凤, 王娟, 等. 淋巴瘤所致冷凝集素综合征 3 例临床回顾性分析并文献复习[J]. 肿瘤药学, 2019, 9(4): 699-704.

(收稿日期: 2019-10-03 修回日期: 2020-03-05)

• 案例分析 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2020. 09. 051

右半结肠癌术后导致慢性粒单核细胞白血病急变 1 例

董姗姗, 李 泉[△]

重庆市长寿区人民医院检验科, 重庆 401220

关键词: 右半结肠癌术后; 慢性粒单核细胞白血病; 急变

中图法分类号: R446. 11+3

文献标志码: C

文章编号: 1672-9455(2020)09-1310-03

本文报道 1 例 81 岁慢性贫血的患者, 在外科手术切除右半结肠癌后, 白细胞持续升高, 期间诊断为慢性粒单核细胞白血病(CMML)-2 型, 最后死于 CMML-2 型急变。CMML 是一种骨髓造血干细胞的恶性克隆性疾病, 以骨髓粒系、单核系细胞明显增殖为主, 外周血中单核细胞绝对数(MO#, $> 1.0 \times 10^9/L$)及相对数(MO%, $> 10\%$)增多为主要诊断依据之一, 是一类罕见的慢性髓系白血病。CMML 起病初期临床表现隐匿, 实验室检查特征不明显, 极易被临床忽视、误诊。目前, CMML 的治疗策略只能以动态观察病情和症状为主, 低甲基化或者去甲基化药物疗效也不尽相同。

1 临床资料

1.1 病例资料 患者, 男, 81 岁, 无明显诱因出现黑便半个月, 伴上腹部不适。无发热, 无关节肿痛, 于本院门诊就诊, 查大便隐血阳性, 血常规血红蛋白(Hb)为 89 g/L, 胃镜示糜烂性胃炎伴胆汁反流, 予以抑酸、

保护胃黏膜等对症治疗, 未引起重视。治疗后乏力及纳差加重, 伴心悸、胸闷, 精神状态较差, 近期体质量下降约 4 kg, 肋下未触及肝脏、脾脏, 全身浅表淋巴结无肿大, 全身检查其余未见异常, 复查 Hb 进行性降低至 74 g/L, 2018 年 6 月 26 日门诊以“贫血待查: 上消化道出血?”收入院。

入院后完善肠镜检查, 结果显示结肠肿瘤、内痔。肠镜(升结肠)病理检查提示黏膜组织慢性炎症, 局部腺体高级别上皮内瘤变。以“右半结肠癌”于 2018 年 7 月 2 日转入普外科, 输血纠正贫血后, 2018 年 7 月 4 日行右半结肠切除术。术后 3 d 患者复查血常规, 显示白细胞计数(WBC)骤然升高, MO% 增加, 并于外周血涂片观察到幼稚细胞。患者术前及术后血常规结果见表 1。

1.2 骨髓细胞形态学检查 2018 年 7 月 13 日行骨髓穿刺, 提示骨髓增生明显活跃, 单核细胞异常增生, 占 40%。原幼单核细胞占 18%, 胞浆量丰富, 呈不透

[△] 通信作者, E-mail: 643353148@qq.com.

明灰蓝色,易见伪足,可见 Auer's 小体;胞核大、呈圆形,易见扭曲、折叠、分叶等现象;核质纤细、疏松,呈网状,核仁 1~2 个,符合骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤(MDS/MPN)CMML-2 型。嗜酸性粒细胞不增多,TET2 突变阳性,无 Ph 染色体,融合基因 BCR-ABL、PML-RARa、AML1-ETO 检测结果为

阴性。
经血液科会诊后,建议转上级医院进一步诊断治疗,然而患者家属拒绝转院,仅同意进行维持治疗。最终患者死于白细胞瘀滞、肺血栓形成和多器官功能衰竭。

表 1 患者血常规结果汇总

日期	WBC ($\times 10^9/L$)	NE% (%)	LY% (%)	MO% (%)	EO% (%)	MO# ($\times 10^9/L$)	RBC ($\times 10^{12}/L$)	Hb (g/L)	PLT ($\times 10^9/L$)	幼稚细胞 (%)
2018 年 6 月 27 日	7.00	69.4	19.6	10.6	0.2	0.74	1.95	66	84	1
2018 年 7 月 4 日	15.52	69.2	16.5	14.0	0.1	2.17	3.02	101	69	1
2018 年 7 月 7 日	42.06	77.4	4.7	14.7	0.0	6.18	2.42	81	45	3
2018 年 7 月 7 日	44.85	75.0	5.4	10.4	0.0	4.66	2.41	78	39	4
2018 年 7 月 8 日	46.22	76.7	5.8	14.4	0.0	6.65	2.41	78	40	3
2018 年 7 月 11 日	73.37	63.6	5.8	22.2	0.1	16.80	2.48	78	35	8
2018 年 7 月 13 日	98.44	58.4	5.5	20.5	0.0	20.18	2.34	80	30	15
2018 年 7 月 18 日	83.37	56.5	4.0	17.5	0.0	17.51	2.06	67	23	18
2018 年 7 月 25 日	119.80	47.0	4.0	19.0	0.0	22.76	1.84	60	36	27

注:NE%为中性粒细胞百分比;LY%为淋巴细胞百分比;EO%为嗜酸性粒细胞百分比;RBC 为红细胞计数;PLT 为血小板计数。

2 讨 论

本文期待通过对本病例诊断治疗过程的总结,查阅、复习相关文献,探讨临床表现结合实验室结果对此类疾病的诊断,以及外科手术后疾病快速进展的原因。

CMML 是一种少见的慢性髓系白血病,每年发病率为 1/100 000~2/100 000,是一种以单核细胞增多为特征的造血干细胞克隆性疾病,以老年患者居多,因为目前缺乏有效的治疗方法,所以预后较差,平均生存期仅有 12~18 个月。由于 CMML 临床表现,血液学、形态学及生物信息学的特点异质性大,既表现有骨髓病态造血的特征,同时又有骨髓增殖的特征,故美国和英国协作组(FAB)将其分为骨髓病态造血型(MD-CMML)和骨髓增殖型(MP-CMML)两类^[1],外周血 MO# 和 MO%对疾病的诊断起到关键作用,是鉴别上述两类的重要界限。

WHO 诊断 CMML 的标准^[2]:(1)持续的外周血单核细胞增多,MO# $>1.0 \times 10^9/L$,MO% $>10\%$;(2)无 Ph 染色体或 BCR/ABL 融合基因;(3)PDG-FRA、PDGFRB、或 FGFR1 重排阴性,PCM1-JAK2 突变阴性,伴有嗜酸性粒细胞增多的患者要特别加以排除上述突变;(4)外周血和骨髓中原始粒细胞或 MO% $<20\%$;(5)一系或多系细胞发育异常。CMML 分类,(1)CMML-0 型:外周血原始细胞 $<2\%$,骨髓原始细胞 $<5\%$;(2)CMML-1 型:外周血原始细胞 $<5\%$,骨髓原始细胞 $<10\%$;(3)CMML-2 型:外周血原始细胞为 $5\% \sim 19\%$,骨髓原始细胞 $<19\%$ 或存在 Auer's 小体。尽管目前对此疾病的分类归属和诊断标准已有明确界定,但其预后差,尚缺乏有效的治疗方法。

CMML 患者中检测出多种基因突变类型,约 90%的 CMML 有 TET2、SRSF2、ASXL1 分子突变,具有重要的诊断及预后判断价值,其中 SRSF2 和 TET2 突变连锁在 CMML 中具有高度的特异性^[3]。在一项基于 629 例 CMML 患者的基因突变分析中发现,TET2 突变在 CMML-0 型和 CMML-1 型中有明显差异。而 ASXL1、RAS(包括 NRAS 和 KRAS)、TP53 及 RUNX1 突变在 3 型中出现的比例相近^[4]。并且,在年龄较大,且出现 WBC 极度升高,PLT 极度降低的患者中,ASXL1 移码突变或者无意义突变(并非错义突变)都是预后不良的独立危险因素^[5],甚至有向急性髓系白血病转化的潜在可能^[6]。

有报道称 RAS 信号通路的 NRAS、KRAS、CBL 也参与了 CMML 的发生^[7]。JAK2V617F 突变可能通过 JAK-STAT 信号通路与 CMML 的发病机制关联,并参与骨髓异常增殖^[8]。包含 NPM1 突变或者 11q23 重排的 CMML 有极高的转白血病风险,需要严密的监测^[9]。曾有学者就 CMML-1 型和 CMML-2 型患者的外周血及骨髓单核细胞进行流式细胞分析,发现从免疫分子标志物上来看二者并无明显区别,但

CMML 患者单核细胞免疫分子标志与正常对照区别明显^[10]。目前 CMML 的治疗策略为只能持观望的态度,动态观察病情和症状^[11-12]。

本研究中,患者入院后,因大便隐血阳性进行了肠镜检查,发现结肠肿瘤,应即拟订方案进行了右半结肠手术,且术前检查较为简单,没有仔细探究贫血发生的真正原因。2018 年 7 月 4 日术前仅 WBC 轻度升高,偶见幼稚细胞,术后第 3 天复查血常规时,WBC 明显升高,同时 MO% 及 MO# 也明显升高,外周血涂片发现幼稚细胞约为 3%。此后,患者每隔几日复查血常规,WBC、MO%、MO#、外周血幼稚细胞百分比持续上升,病情日趋严重,骨髓检查结果符合 CMML-2 型的表现,同时检测融合基因 BCR-ABL、PML-RARa、AML1-ETO 结果为阴性,而 TET2 突变阳性。笔者推测,患者术前已患有 CMML,结合术前血常规判断应为 CMML-0 型,在 81 岁的高龄经历了外科手术的刺激后,机体处于高度应激状态中,术后骨髓造血更加活跃,白血病也急剧进展,急变为 CMML-1 型,甚至后期急变为恶性程度更高的 CMML-2 型。患者最后一次血常规检测结果显示 WBC 已接近 $120 \times 10^9/L$,且幼稚细胞百分比为 27%,转变为急性髓系白血病 M5(急性单核细胞白血病)的可能性极高。根据 2008 年的 CMML 预后评分系统(G-MDAPS)^[13],患者高龄、体能状况差(术后)、PLT 减少、贫血、骨髓原始细胞 $>10\%$ 、外周血出现非成熟髓细胞、WBC 增多、Hb $<120\text{ g/L}$ 、红细胞输注史,积分 ≥ 9 分,属于高危组。故本例患者在外科手术后,白血病急性进展,于住院后不足 1 个月死亡。

CMML 起病初期临床表现隐匿,实验室检查特征不明显,极易被忽视、误诊、漏诊。由此病例带来的启示是对于临床工作中遇到的看似简单的问题,例如贫血,应拓宽诊疗思路,寻找根本病因,结合患者实际情况进行检查、治疗。同时可见基层医院的诊断水平和实验室建设亟待提高,以使此类有重大意义的病例可以得到充分的了解和认识。

参考文献

- [1] BENNETT J M, CATOVSKY D, DANIEL M T, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes[J]. Br J Haematol, 1982, 51(2): 189-199.
- [2] VARDIMAN J W. The World Health Organization (WHO)

classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissue: an overview with emphasis on the myeloid neoplasms [J]. Chem Biol Interact, 2010, 184(1/2): 16-20.

- [3] ALEXANDRA M H, LINDSAY A S, ATOUSA O. Immunophenotypes of chronic myelomonocytic leukemia (CMML) subtypes by flow cytometry [J]. Am J Clin Pathol, 2016, 146(2): 170-181.
- [4] SANAM L, DAWEN S, PENG W, et al. Validation of the 2017 revision of the WHO chronic myelomonocytic leukemia categories [J]. Blood Advances, 2018, 2(15): 1807-1816.
- [5] ITZYKSON R, KOSMIDER O, RENNEVILLE A, et al. Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(19): 2428-2436.
- [6] 赵思达, 赵佑山, 肖志坚, 等. 慢性粒单核细胞白血病的诊断进展 [J]. 诊断学理论与实践, 2018, 17(2): 211-215.
- [7] OKI Y, JELINEK J, SHEN L, et al. Induction of hypomethylation and molecular response after decitabine therapy in patients with chronic myelomonocytic leukemia [J]. Blood, 2008, 111(4): 2383-2384.
- [8] 吴福珍, 梁晔, 刘振芳, 等. 伴 JAK2V617F 突变的慢性粒单核细胞白血病 1 例并文献复习 [J]. 广西医科大学学报, 2014, 31(3): 534-535.
- [9] 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]. 中国内科实用杂志, 2016, 36(8): 658-661.
- [10] MALCOVATI L, PAPAEMMANUIL E, AMBAGLIO L, et al. Driver somatic mutations identify distinct disease entities within myeloid neoplasms with myelodysplasia [J]. Blood, 2014, 124(9): 1513-1521.
- [11] ARIBI A, BORTHAKUR G, RAVANDI F, et al. Activity of decitabine, a hypomethylating agent, in chronic myelomonocytic leukemia [J]. Cancer, 2007, 109(4): 713-717.
- [12] SOLARY E, ITZYKSON R. How I treat chronic myelomonocytic leukemia [J]. Blood, 2017, 130(2): 126-136.
- [13] KANTARJIAN H, ÖBRIEN S, RAVANDI F, et al. Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System [J]. Cancer, 2008, 113(6): 1351-1361.

(收稿日期: 2019-07-14 修回日期: 2019-12-02)