

诊治策略。

3 小 结

ANP 的难点及重点在于准确地进行早期诊断,患者的预后取决于疾病的进展程度,从此病例中总结出以下几点经验:(1)ANP 缺乏典型的临床表现,对于不明原因的蛋白尿,甚至肾病综合征,伴有其他系统症状,如肝脏肿大、肝功受损等,应积极考虑该病的可能性;(2)ANP 诊断的“金标准”为肾穿刺病理组织活检,对于出血风险较高的器官,也可选择在相对安全的皮下脂肪组织或直肠等部位进行穿刺;(3)在治疗方面,根据各型发病原因不同给予不同的治疗方案,应尽早诊断、尽早治疗以延缓受累器官的进展,改善患者预后,延长生存期。

参考文献

[1] MOLLEE P, RENAUT P, GOTTLIEB D, et al. How to diagnose amyloidosis[J]. Inter Med J, 2014, 44(1): 7-17.

[2] THOMAS V E, SMITH J, BENSON M D, et al. Amyloidosis: diagnosis and new therapies for a misunderstood and misdiagnosed disease[J]. Neurodegener Dis Manag, 2019, 9(6): 289-299.

[3] QUOCK T P, YAN T, CHANG E, et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data [J]. Blood Adv, 2018, 2(10): 1046-1053.

[4] OBERTI L, ROGNONI P, BARBIROLI A, et al. Concurrent structural and biophysical traits link with immunoglobulin light chains amyloid propensity [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 16809.

[5] 陈思羽, 韩伟霞, 王晨. 肾淀粉样变性病的病理诊断与分

型、分级的研究进展[J/CD]. 中华肾病研究电子杂志, 2020, 9(2): 86-89.

[6] BENSON M D, BUXBAUM J N, EISENBERG D S, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee[J]. Amyloid, 2018, 25(4): 215-219.

[7] 提蕴, 张运. 提高心脏淀粉样变的诊治水平[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(4): 265-270.

[8] FALK R H, ALEXANDER K M, LIAO R, et al. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(12): 1323-1341.

[9] 吴胜兰, 别彩群. 以巨肝为主要表现的原发性淀粉样变性 1 例[J]. 中华全科医学, 2019, 17(9): 1612-1614.

[10] JAZBEH S, SAID A, HADDAD R Y, et al. Renal amyloidosis[J]. Dis Mon, 2014, 60(10): 489-493.

[11] HOWIE A J. “Green (or apple-green) birefringence” of Congo red-stained amyloid [J]. Amyloid, 2015, 22(3): 205-206.

[12] 孙超, 陈立畅, 徐玉敏, 等. 腹水为首表现的肝淀粉样变性[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(5): 345-348.

[13] LOGAN A, ZUPPAN C, PI A, et al. Rare and unusual clinicopathologic presentation of renal AL amyloidosis [J]. JRSM Open, 2016, 7(5): 2054270416640156.

[14] BHUTANI D, LENTZSCH S. Diagnosis and management of systemic light chain AL amyloidosis[J]. Pharmacol Ther, 2020, 214: 107612.

[15] PAPA R, LACHMANN H J. Secondary, AA, Amyloidosis [J]. Rheum Dis Clin North Am, 2018, 44(4): 585-603.

(收稿日期: 2021-03-22 修回日期: 2021-09-01)

• 案例分析 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 23. 042

1 例 BCR/ABL P230 阳性的慢性粒细胞白血病特殊骨髓形态报道*

郑智康, 黄 健[△]

浙江大学附属第四医院骨髓室, 浙江金华 322000

关键词: 骨髓增殖性肿瘤; 慢性粒细胞白血病; 骨髓细胞形态

中图分类号: R446. 9

文献标志码: C

文章编号: 1672-9455(2021)23-3500-04

骨髓增殖性肿瘤(MPN)是一类造血干细胞或结缔组织细胞出现异常克隆性增殖的疾病。临床上将有关联的 4 种疾病: 真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板增多症(ET)、原发性骨髓纤维化(PMF)和慢性粒细胞白血病(CML)统称为 MPN; 世界卫生组织(WHO)在 2001 年将慢性中性粒细胞白血病(CNL)和慢性嗜酸性粒细胞白血病(NOS)划分到 MPN 当中; 在 2016 年, 又将 PMF 进一步分为骨髓纤维化

(MF)前或早期 PMF (pre PMF)和明显纤维化期 PMF(overt PMF); 根据 Ph 染色体或 BCR/ABL 是否阳性, 又将 MPN 分为 Ph 染色体或 BCR/ABL 阳性 CML 和 Ph 染色体或 BCR/ABL 阴性的 PV、ET 和 PMF^[1]。而伴 P230 阳性、血小板异常增高、骨髓形态原始细胞增多及病态造血明显的伴 P230 阳性的 CML 病例却较为罕见, 且与其他类型 MPN 的骨髓形态较难鉴别, 现报道如下。

* 基金项目: 浙江省基础公益研究计划项目(LGF21H080003)。

[△] 通信作者, E-mail: househuang@zju.edu.cn。

本文引用格式: 郑智康, 黄健. 1 例 BCR/ABL P230 阳性的慢性粒细胞白血病特殊骨髓形态报道[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(23): 3500-

1 临床资料

患者,女,72 岁。2020 年 12 月无明显诱因出现咳嗽咳痰伴胸痛,白细胞计数升高,血小板计数升高及轻度贫血,遂到本院血液科就诊。

2 实验室检查及诊断

白细胞计数 $18.06 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数绝对值 $12 \times 10^9/L$,血红蛋白 101 g/L,平均红细胞体积 97.6 fL,血小板计数 $3\ 526 \times 10^9/L$ 。肝、胆、胰、脾超声未见异常。外周血形态分析:1%原始细胞,1%中幼粒细胞,3%晚幼粒细胞,2%嗜碱性粒细胞,3%嗜酸性粒细胞。外周血中性粒细胞碱性磷酸酶染色(NAP)积分减低,为 0 分。

骨髓涂片:有核细胞数量增多,粒系增生明显活跃,以中幼粒细胞以下阶段增生为主,原始细胞比例增高,见图 1A,占 6%;可见核幼浆老、细胞体积变小。双核粒细胞见图 1B,其中病态双核粒细胞占 8%,嗜酸性粒细胞占 2.5%,嗜碱性粒细胞占 1.5%;巨核细胞增多,易见单圆巨核细胞,见图 1C;病态巨核细胞占比 >10%,涂片易见成堆成簇血小板,见图 1D。组织化学 NAP 积分减低。铁染色:细胞外铁阳性,细胞内铁可见 2% 环铁。骨髓形态学提示原始细胞比例增高,占 6%;嗜酸、嗜碱性粒细胞可见,建议做 BCR/ABL 及染色体等检查。骨髓小巨核酶标(CD61):正常巨核细胞 244 个,双核巨核细胞 8 个,多核巨核细

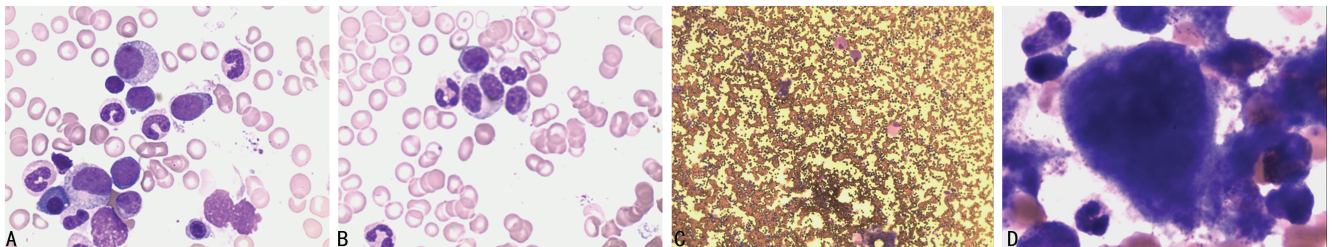
胞 3 个,小单圆核小巨核细胞 55 个。

骨髓造血组织增生十分活跃,粒红比例明显增大,粒系以中晚幼细胞为主,红系减少,巨核增多,散在及簇状分布,特殊染色示网状纤维轻度增生。

MPN 基因检测:JAK2V617F(-),JAK2 exon 12(-),MPL exon 10(-),CALR exon 9(-),BCR/ABL P190(-),BCR/ABL P210(-)。43 种融合基因筛查:BCR/ABL P230(+),BCR/JAK2(-),DEK/CAN(-),ETV6/JAK2(-)。骨髓 DNA 测序 BCR/ABL 激酶突变定性测序:M237V(-),I242T(-),M244V(-),K247R(-),L248V(-),G250E/R(-)等 61 种基因均为阴性。

免疫分型:CD10(+),CD11b(+),CD13(+),CD15(+),CD16(+),CD33(+),CD36(+),CD64(+),粒细胞群(R1)占 81.64%,CD11b/CD16 表达模式提示粒系各阶段细胞比例大致正常。淋巴细胞群(R2)占 3.63%,以 T 细胞为主,全 T 细胞抗原 CD2、CD3、CD5、CD7 表达率基本一致,CD4/CD8 约为 1.2 : 1;B 细胞占淋巴细胞的 6.83%。单核细胞群(R3)占 1.25%。有核红细胞群及血小板(R4)占 9.20%。原始细胞群(RO)占 1.80%,CD34+细胞占有核细胞的 1.05%,CD117+细胞占有核细胞的 0.80%。

染色体核型分析:骨髓染色体核型分析结果是 46,XX,t(9;22)(q34;11.2)[20],见图 2。



注:A 为骨髓涂片可见有核细胞数量增多,粒系增生明显活跃,原始细胞比例增高;B 为骨髓涂片可见双核粒细胞;C 为骨髓涂片巨核细胞增多,易见单圆巨核细胞;D 为骨髓涂片中易见成堆成簇血小板。

图 1 骨髓涂片

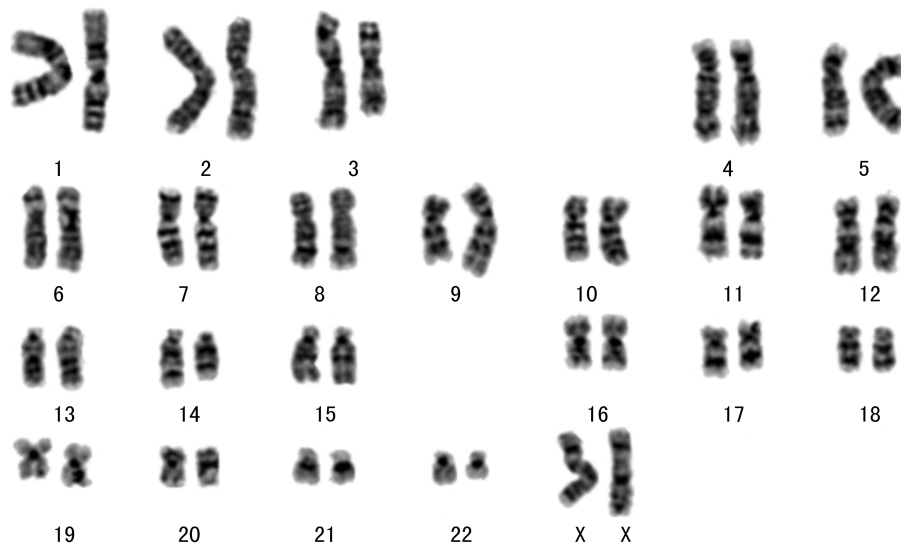


图 2 染色体核型分析

诊断:临床诊断为 CML(BCR/ABL P230, Sokal 评分为 51 分,高危)。2020 年 12 月 22 日开始口服伊马替尼治疗,由于患者细胞分离不耐受,伊马替尼效果不佳,继续使用羟基脲加伊马替尼治疗,于 2021 年 1 月 12 日复查血常规:白细胞计数 $2.9 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数绝对值 $1.7 \times 10^9/L$,血红蛋白 76 g/L,血小板计数 $704 \times 10^9/L$ 。

3 讨论

CML 是一种造血干细胞克隆性增殖所致的 BCR/ABL 阳性的 MPN,表现为不同程度的白细胞增多,外周血涂片常出现幼稚粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞。BCR/ABL 融合基因是导致 CML 发病的重要因素^[2-4],其特征性染色体异常为 22 号染色体上 BCR 基因与 9 号染色体上的 ABL 基因融合成新的基因 BCR/ABL。通过 FISH、RT-PCR 或近年国内外广泛采用的实时定量 PCR(以下称 Q-PCR)方法测定证明存在融合基因转录本(BCR/ABL mRNA),再结合临床表现,血与骨髓象即可诊断 CML。由于 BCR 断裂点的不同,可形成不同的 BCR/ABL1 编码蛋白,最常见的在 BCR 的 M 区(M-BCR),即外显子 e12-16(原称 b1-b5)与 ABL 编码构成典型的 P210bcr/abl1。断裂点也可在 e13(b2)和 e14(b3)间或在 b3 和 e15(b14)间分别形成 b2a2 和 b3a2 两种连接,均编码成 P210bcr/abl1 融合蛋白。若断裂点在 BCR 的 M \rightarrow 区(m-BCR)外显子 1-2,则形成较短的 P190 融合蛋白,P190 型急变类型多为急性淋巴细胞白血病(ALL),也常见于 Ph 染色体阳性的 ALL,而 90% Ph 染色体阳性的 CML 患者中仅可检测到少量的 P190^[5]。少数患者断裂点在 BCR 的 μ 区(μ -BCR),即外显子 17-20(c1-c4)与 ABL1 构成 P230 蛋白,此类患者表现为明显的中性粒细胞成熟。关于不同断裂点在骨髓形态、血常规中是否有区别,目前还没有相关报道。典型的 CML 临床及血液学表现为 20%~40% 患者在诊断时无症状,仅在常规检查时发现白细胞计数增高。常见症状是疲乏、体质量减轻、贫血、盗汗和脾大引起的不适。少数患者以急变为首表现,一般状况较差,有重度贫血、血小板减少和巨脾。患者主要临床特征如下。(1)血常规:白细胞增高, $>50 \times 10^9/L$,甚至高达 $300 \times 10^9/L$,部分患者 Hb <110 g/L,贫血多为正细胞正色素性;血小板早期增多,可高达 $1\ 000 \times 10^9/L$,少数患者可正常或减少^[6]。分类中可见到各阶段幼稚粒细胞,形态基本正常;嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞比例或绝对值增高^[7]。(2)骨髓象:有核细胞增生极度活跃或明显活跃,粒系极度增生或明显增生,以中、晚期粒细胞为主,嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞增多。CML 中约 1/2 的患者骨髓病理检查表现为极度增生,大部分可见前体细胞异常定位(ALIP)及并发 MF^[8],早期有明显的血小板增多和骨髓巨核细胞增生。(3)NAP 积分减低。(4)细胞遗传学及分子生物学检查:90% 以上的患者 Ph 染色体阳性^[9-11],BCR/ABL 融合基因阳性,偶尔发生 9 号染色

体缺失^[12]。

该患者是老年女性,脾脏不大,初诊时血常规显示白细胞计数为 $18.06 \times 10^9/L$,轻度贫血,血小板计数异常增高($3\ 526 \times 10^9/L$),于是行骨髓细胞形态分析、骨髓病理活检、免疫分型、染色体、基因等相关检查。免疫分型结果显示粒系各阶段细胞比例大致正常。骨髓形态学表现为粒细胞增生明显活跃,原始粒细胞比例增高,占 6%,并可见核幼浆老、细胞体积小、双核现象,病态占 8%;易见单圆巨核细胞,病态巨核细胞占比 $>10\%$,成堆成簇血小板易见,NAP 积分减低。外周血可见少量中晚幼粒细胞、原始血细胞及嗜酸、嗜碱性粒细胞,NAP 积分减低。从外周血结合骨髓形态分析来看,因 MPN 没有明显的病态造血现象,不符合临床怀疑的 MPN,但与骨髓增生异常综合征(MDS)有相似之处,存在病态造血、原始细胞增高而单核细胞不高,而白细胞计数增高、血小板计数显著增高、嗜碱性粒细胞增高,亦不能排除 CML 和 MDS 或 MPN;且该患者 NAP 积分低,与 MPN 中的 PV、ET、PMF、CNL 所表现的 NAP 积分增高也不相符,由于骨髓细胞形态学并不典型,因此无法准确诊断出疾病类型。随后骨髓活检结果为骨髓造血组织增生十分活跃,粒红比例明显增大,粒系以中晚幼细胞为主,红系减少,巨核增多,散在及簇状分布,特殊染色显示网状纤维轻度增生,考虑 MPN,但不能准确分型。

根据 WHO 在 2016 年发布的髓系肿瘤和急性白血病分类指南,ET 和伴有网状纤维轻度增生的早期 PMF 的临床表现相似^[1],但可从骨髓细胞形态及骨髓活检鉴别出来。对于 ET 患者,年龄调整后的骨髓增生程度无或轻微增高,粒系和红系无显著增生,巨核细胞的细胞质和细胞核同步增大,体积增大至巨大,细胞核高度分叶,网状纤维染色纤维化分级通常为 MF-0;而 PMF 患者年龄调整后骨髓增生程度显著增高,粒系显著增生,红系增生减低,巨核细胞的细胞核体积增大,体积小至巨大,细胞核低分叶呈云朵状,网状纤维染色纤维化分级常为 MF-0 或 MF-1。该患者外周血血小板计数为 $3\ 526 \times 10^9/L$,达到 ET 的诊断标准,但是骨髓活检和骨髓象巨核细胞形态与 ET 与早期 PMF 均不相符,因此诊断 ET 和早期 PMF 的可能性较小。

通过上述相关实验室检查并未能对该疾病准确诊断,由于 BCR/ABL P230 阳性和 Ph 染色体阳性,临床最终诊断为 CML。临床上血小板计数增高的 CML 患者较多,但是血小板计数达到如此之高的 CML 患者则较为少见。至于 P230 阳性、P210 阳性甚至 P190 阳性的 CML 是否存在形态学差异,相关报道罕见,可以在未来的病例研究中再做分析。MPN 中的几种疾病可以共同存在甚至相互转化,给临床的诊断增加了难度。该患者的骨髓涂片中有核细胞增生程度及形态与 MDS、MD 或 MPN 有相似之处,容易造成形态学的误诊。当某些指标相互冲突时,应紧

密结合临床症状、实验室检查、分子细胞遗传学等检查进行综合判断^[13]。

参考文献

[1] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. Blood, 2016, 127(20):2391-2405.
 [2] 江倩, 黄晓军. 中国慢性粒细胞白血病诊治现状和展望 [J]. 中华内科杂志, 2013, 52(10):803-805.
 [3] 牧启田, 陈志妹, 楼基余, 等. 酪氨酸激酶抑制剂治疗后慢性髓细胞白血病患者 Ph 阴性细胞中染色体异常的遗传学特征和转归 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2012, 29(1):64-67.
 [4] 刘双, 焦玉燕, 毕高峰, 等. 慢性粒细胞白血病的分子靶向治疗 [J]. 山东医药, 2010, 50(11):112.
 [5] 沈悌, 赵永强. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 4 版. 北京: 科学出版社, 2018.
 [6] 袁燕慧, 陈兵, 张启国, 等. 以单纯血小板升高为表现的慢性粒细胞白血病一例报告并文献复习 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(14):971-973.
 [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于印发原发性肺癌等 18 个肿瘤诊疗规范(2018 年版)的通知; 国卫办医函[2018]1125 号 [EB/OL]. [2020-11-25]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201812/b21802b199814ab7b1219b87de0cae51.shtml>.

[8] 彭芝梅, 蔡爱玲. 骨髓组织检查对慢性粒细胞白血病与骨髓增生异常综合征的诊断价值探讨 [J]. 国际医学检验杂志, 2016, 37(12):1731-1733.
 [9] 吴蔚, 顾健, 马莉, 等. 细胞遗传学检测在慢性粒细胞白血病中的应用价值 [J]. 中华全科医学, 2015, 13(8):1320-1322.
 [10] CHEN Y, PENG C, LI D, et al. Molecular and cellular bases of chronic myeloid leukemia [J]. Protein Cell, 2010, 1(2):124-132.
 [11] KANTARJIAN H M, CORTES J, LA ROSEE P, et al. Optimizing therapy for patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase [J]. Cancer, 2010, 116(6):1419-1430.
 [12] 徐方运, 李承文, 刘旭平, 等. 应用双色荧光原位杂交对慢性粒细胞白血病衍生 9 号染色体缺失的研究 [J]. 中国实用内科学杂志, 2008, 28(5):358-359.
 [13] MESA A R, JAMIESON C, BHATIA R, et al. NCCN guidelines insights: myeloproliferative neoplasms, version 2. 2018 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(10):1193-1207.

(收稿日期:2021-03-18 修回日期:2021-08-29)

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.23.043

1 例自身免疫性 GFAP 脑膜炎/脑脊髓炎合并 HIV 感染患者的分析

张金英, 蔡 驰[△]

福建医科大学附属第二医院, 福建泉州 362000

关键词: 自身免疫性胶质纤维酸性蛋白; 脑膜炎; 脑脊髓炎; 人类免疫缺陷病毒
 中图分类号: R741.04 文献标志码: C 文章编号: 1672-9455(2021)23-3503-02

自身免疫性胶质纤维酸性蛋白(GFAP)脑膜炎/脑脊髓炎是 2016 年梅奥医学中心神经免疫实验室率先发现的一种疾病, 皮质类固醇反应性脑膜炎或脑炎是其主要临床表现, 对皮质类固醇治疗有效, 具有复发性, 有时与自身免疫性疾病如视神经脊髓炎谱系病共存, 34%~38% 的 GFAP-免疫球蛋白 G(IgG) 阳性患者合并肿瘤^[1]。GFAP-IgG 血清学阳性是自身免疫性 GFAP 脑膜炎/脑脊髓炎的特异性指标, 可与其他疾病如血管炎、感染、炎性脱髓鞘疾病、淋巴瘤、胶质瘤、转移瘤等进行鉴别。现将本科收治的 1 例 GFAP 血清学阳性合并人类免疫缺陷病毒(HIV)感染患者的诊治过程报道如下。

1 临床资料

患者洪某, 男, 38 岁, 因“头晕、走路不稳 2 个月”入院, 入院前 2 个月患者无明显诱因出现头晕, 呈非

视物旋转性, 伴走路不稳, 无耳鸣、听力减退, 无吞咽困难、饮水呛咳, 无视物双影, 无一侧肢体无力、麻木等不适, 初期未重视、未诊治, 症状逐渐进展, 遂就诊于本院。入院神经系统查体: 生命体征平稳, 神志清楚, 双侧瞳孔等大等圆, 直径约 2.5 mm, 对光反射灵敏, 余颅神经检查(-)。双侧肢体肌力 5 级, 肌张力正常, 双侧腱反射对称等扣++。双侧指鼻试验、跟膝胫试验欠稳, 直线走路不稳, 闭目难立征阳性。入院查 HIV 抗体初筛阳性; 疾病预防控制中心检测 HIV 抗体阳性, 其余三大常规、生化全套、凝血全套、肿瘤指标、免疫指标均未见异常。头颅 MRI 平扫+增强示双侧额顶叶白质区、丘脑、脑干及右侧小脑异常信号灶, 增强扫描未见强化, 见图 1。初步诊断: 颅内多发病变性质待查, 炎性脱髓鞘? 进行性多灶性脑白质病? 进一步完善血清中枢神经系统脱髓鞘疾病

[△] 通信作者, E-mail: 415794814@qq.com.

本文引用格式: 张金英, 蔡驰. 1 例自身免疫性 GFAP 脑膜炎/脑脊髓炎合并 HIV 感染患者的分析 [J]. 检验医学与临床, 2021, 18(23): 3503-3504.