

• 案例分析 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.09.041

急性髓系白血病伴有骨髓异常嗜酸性粒细胞 2 例病例报道及文献复习

陆玉洋

云南省文山州人民医院检验科, 云南文山 663000

关键词:急性髓系白血病; inv(16)(p13.1q22); t(16;16)(p13.1q22); CBFB-MYH11; 异常嗜酸性粒细胞; 形态学

中图分类号: R733.71

文献标志码: C

文章编号: 1672-9455(2022)09-1294-03

急性髓系白血病(AML)伴有骨髓异常嗜酸性粒细胞属于伴有重现性遗传学异常的 AML 的一类,形态学多为 FAB 分型中的 AML-M4Eo,是一种较少见的 AML 亚型,占 AML 的 10%~12%,其不同于其他 AML 的形态学特点是骨髓象中出现异常嗜酸性粒细胞,形态上极易与伴有嗜酸性粒细胞增多的其他亚型 AML 及急性嗜酸性粒细胞白血病(AEL)相混淆。本院在近期诊断了 2 例没有典型急性粒-单核细胞白血病的形态学特征,最后分别诊断为 AML 伴 inv(16)(p13.1q22)及 AML 伴 t(16;16)(p13.1q22)的病例,现将病例进行报道并结合文献讨论,以加深临床对该病的认识,提高诊疗水平。

1 病例资料

例 1 患者,男,32 岁,因“咽痛、乏力 1 周”入院。病程中伴食欲减退、胸闷、活动后易疲劳,无气促、呼吸困难、心悸,无发热、畏寒、寒战,无骨痛、胸痛,无牙龈出血、鼻腔出血、肉眼血尿、黑便、呕血等。曾至当地县医院治疗,予输血治疗后症状无缓解。既往无特殊病史。入院查体:体温 36.9℃,脉搏 122 次/分钟,呼吸 20 次/分钟,血压 137/87 mm Hg。贫血貌,全身皮肤无出血点,全身浅表淋巴结未触及肿大,咽部充血,扁桃体化脓伴 II 度肿大,双肺呼吸音粗,未闻及干湿啰音,心率 122 次/分钟,律齐,各瓣膜听诊区未闻及杂音。腹平坦,右下腹压痛,无反跳痛,肝脾未触及肿大,双下肢无水肿。血常规:白细胞计数(WBC) $94.47 \times 10^9/L$,红细胞计数(RBC) $2.18 \times 10^{12}/L$,血红蛋白(Hb) 70 g/L,血小板计数(PLT) $25 \times 10^9/L$ 。

例 2 患者,男,17 岁,因“发热、咳嗽 5 d,胸闷、呼吸困难 1 d”入院,病程中最高体温 39.2℃,咳黄色浓痰,无牙龈出血、鼻腔出血、肉眼血尿、便血、呕血,无心悸;无骨痛、胸痛、头痛等。患者曾在外院用药(退烧药,具体不详)治疗后好转,1 d 前症状复发至本院就诊,入院体检:体温 36.6℃,脉搏 137 次/分钟,呼吸 28 次/分钟,血压 121/90 mm Hg。贫血貌,皮肤、黏膜无黄染,未见瘀点、瘀斑、肝掌、蜘蛛痣,全身浅表淋巴结未触及肿大,双肺可闻及湿啰音,右侧明显,余体征未见明显异常。血常规:WBC $12.5 \times 10^9/L$,

RBC $2.67 \times 10^{12}/L$,Hb 90 g/L,PLT $22 \times 10^9/L$,胸部 X 线片提示双侧肺炎。

2 实验室检查

2.1 细胞形态学检查结果 例 1 骨髓部分稀释,有核细胞分布正常,粒系占 20%,红系占 0.5%,粒系/红系=40/1;可见原始及幼稚单核细胞,约占 39%;另可见嗜酸性粒细胞比例增高,占 17.5%,其中易见异常嗜酸性粒细胞,其细胞质中可见粗大、深染的棕黑色异常嗜碱性颗粒和橘黄色嗜酸性颗粒,部分颗粒覆盖于核上(图 1)。外周血涂片:白细胞明显增多,易见原始及幼稚单核细胞,约占 34%,血小板罕见。

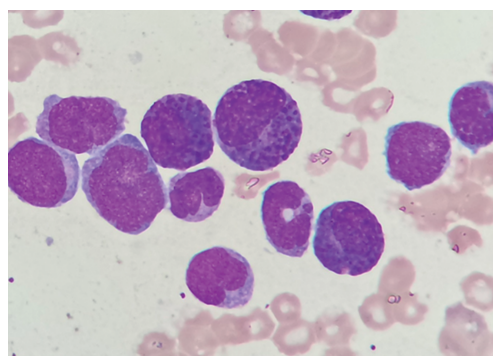


图 1 例 1 骨髓涂片瑞氏-吉姆萨染色($\times 1000$)

例 2 骨髓增生明显活跃,粒系占 25%,红系占 6%,粒系/红系=4.17/1.00;可见原始及幼稚单核细胞,约占 41%;易见嗜酸性粒细胞,其中可见各阶段异常嗜酸性粒细胞,占 11%(图 2)。外周血涂片:白细胞增多,易见幼稚单核细胞,占 8%,血小板少见。

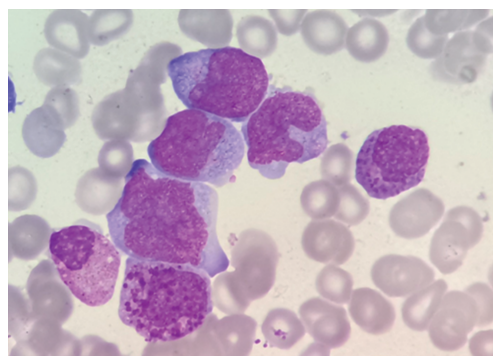
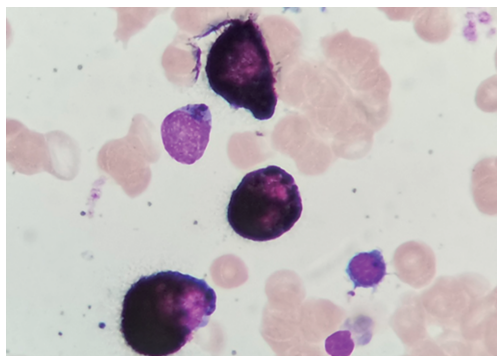


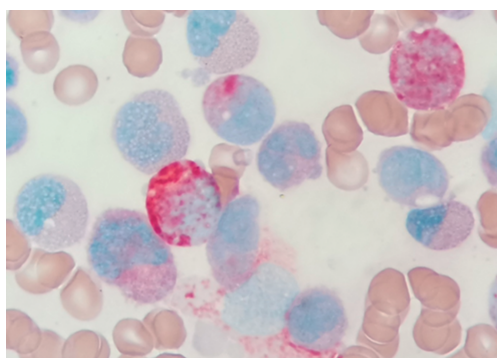
图 2 例 2 骨髓涂片瑞氏-吉姆萨染色($\times 1000$)

2.2 细胞化学染色结果 例 1 过氧化物酶(POX)染色:原始及幼稚细胞弱阳性,见图 3;氯乙酸 AS-D 萘酚酯酶(NAS-DCE)染色:原始及幼稚细胞弱阳性,异常嗜酸性粒细胞呈砖红色阳性,见图 4;糖原(PAS)染色:原始及幼稚细胞弱阳性,异常嗜酸性粒细胞胞质中可见紫红色的中、粗颗粒,呈深粉色小珠状阳性,见图 5。例 2 细胞化学染色结果同例 1,见图 6~8。



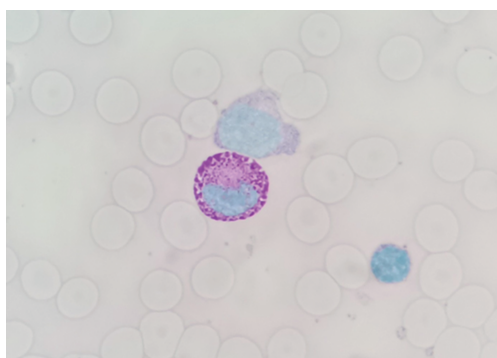
注:可见幼稚细胞为弱阳性,异常嗜酸性粒细胞为强阳性。

图 3 例 1 骨髓 POX 染色(×1 000)



注:可见幼稚细胞为弱阳性,异常嗜酸性粒细胞为砖红色阳性。

图 4 例 1 骨髓 NAS-DCE 染色(×1 000)



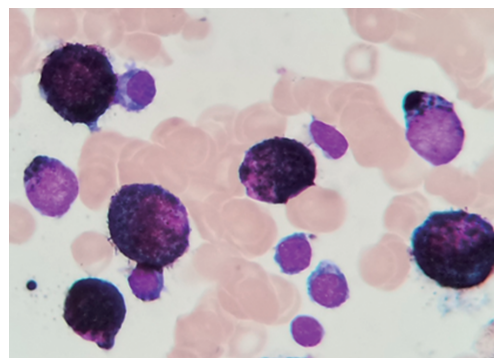
注:可见异常嗜酸性粒细胞胞质中紫红色的中、粗颗粒,呈深粉色小珠状阳性。

图 5 例 1 骨髓 PAS 染色(×1 000)

2.3 流式细胞学检查结果 例 1 $CD34^+$ 细胞占有核细胞总数的 9.50%,其免疫表型为 $CD34^+$ 、 $CD117^+$ 、 $HLA-DR^+$ 部分、 $CD33^+$ 、 $CD13^+$ 、 $CD7^-$ 、 $CD3^-$ 、 $CD4^-$ 、 $CD5^-$ 、 $CD10^-$ 、 $CD11b^-$ 、 $CD14^-$ 、 $CD16^-$ 、 $CD19^-$ 、 $CD20^-$;单核细胞比例增多,约占 37.35%,其免疫表型为 $CD34^-$ 、 $CD117^-$ 、 $CD4^+$ 部分、 $CD11b^+$ 、 $CD13^+$ 、 $CD14^+$ 部分、 $CD15^+$ 部分、 $CD33^+$ 、 $CD36^+$ 、 $CD56^-$ 、

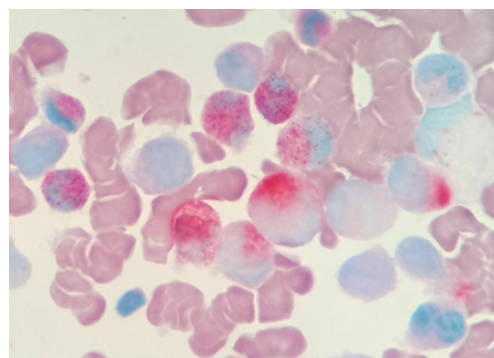
$CD64^+$ 、 $HLA-DR^+$;另可见 10.81%嗜酸性粒细胞。

例 2 原始细胞占有核细胞总数的 13.98%,其免疫表型为 $CD34^+$ 、 $CD117^+$ 、 $CD13^+$ 、 $CD33^+$ 、 $HLA-DR^+$ 、 $CD7^-$ 、 $CD11b^-$ 、 $CD14^-$ 、 $CD15^-$ 、 $CD16^-$ 、 $CD19^-$ 、 $CD20^-$ 、 $CD56^-$;单核细胞占有核细胞总数的 36.85%,其免疫表型为 $CD34^-$ 、 $CD117^-$ 、 $CD2^+$ 部分、 $CD13^+$ 、 $CD33^+$ 、 $HLA-DR^+$ 、 $CD11b^+$ 、 $CD14^+$ 、 $CD15^+$ 部分、 $CD36^+$ 、 $CD64^+$ 。



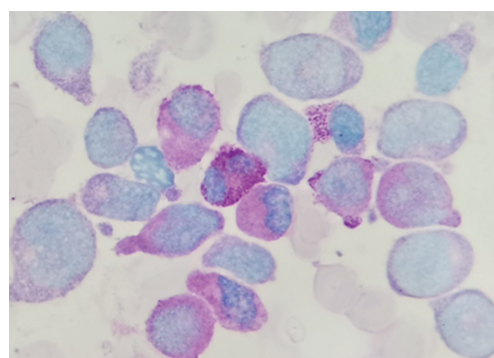
注:可见幼稚细胞为弱阳性,异常嗜酸性粒细胞为强阳性。

图 6 例 2 骨髓 POX 染色(×1 000)



注:可见幼稚细胞为弱阳性,异常嗜酸性粒细胞为砖红色阳性。

图 7 例 2 骨髓 NAS-DCE 染色(×1 000)



注:可见异常嗜酸性粒细胞胞质呈深粉色小珠状阳性。

图 8 例 2 骨髓 PAS 染色(×1 000)

2.4 细胞遗传学检查结果 例 1 分析 10 个中期分裂相,均存在 1 条 16 号染色体臂间倒位,染色体核型:46,XY,inv(16)(p13.1q22)[10]。例 2 分析 20 个中期分裂相,均可见 1 条 16 号染色体与另一条 16 号染色体发生易位,染色体核型:46,XY,t(16;16)(p13.1q22)[20]。

2.5 诊断 例 1 为 AML 伴 inv(16)(p13.1q22);例

2 为 AML 伴 t(16;16)(p13.1q22)。

3 讨 论

骨髓异常嗜酸性粒细胞的检出是区分 AML 伴 inv(16)(p13.1q22)或 t(16;16)(p13.1q22)与 AML 其他亚型的要点之一。典型异常嗜酸性粒细胞的形态为细胞质中充满粗大、大小不一的颗粒,其中有深染的棕黑色异常嗜碱性颗粒,橘黄色的嗜酸性颗粒以及不成熟的嗜酸性颗粒,而这些不成熟的嗜酸性颗粒通常更粗大、颜色深紫,有的颗粒非常密集,甚至看不清细胞形态^[1]。对于这种异常嗜碱性颗粒的形成机制,目前尚无定论。有学者指出,CBFB-MYH11 阳性和异常嗜酸性粒细胞的存在无关^[2]。

不同于 2016 版 WHO 的相关诊断标准^[3],本研究 2 例患者骨髓标本没有典型的急性粒-单核细胞白血病的形态学特征,而是以原始及幼稚单核细胞增多为主,但均出现了异常嗜酸性粒细胞。而嗜酸性粒细胞克隆性增多主要是由于多能造血干细胞或多能髓系祖细胞突变导致,常见于 AML、急性淋巴细胞白血病、慢性髓细胞白血病、骨髓增生异常综合征等^[4],因此需要与之鉴别的疾病主要包括伴有嗜酸性粒细胞增多的 AML-M2b、慢性粒单核细胞白血病(CMML)及 AEL。AML 伴 inv(16)(p13.1q22)或 t(16;16)(p13.1q22)中的异常嗜酸性粒细胞以中晚幼阶段为主,细胞出现明显的成熟障碍,典型表现为粗大紫红色嗜碱性颗粒增多并覆盖于细胞核上;而 AML-M2b 的嗜酸性粒细胞以晚幼阶段为主,多为细小、金黄色的嗜酸性颗粒增多并覆盖于细胞核上,紫色嗜碱性颗粒较少且不粗大,另外可见增生的异常中性中幼粒细胞。细胞化学染色可进一步对二者进行鉴别,原始幼稚细胞的 POX 染色在 AML 伴 inv(16)(p13.1q22)或 t(16;16)(p13.1q22)中为阴性/弱阳性/阳性,而在 AML-M2b 中为强阳性,并于核凹陷处呈团块状反应;NAS-DCE 染色异常嗜酸性粒细胞呈砖红色阳性,而正常嗜酸性粒细胞呈阴性;PAS 染色异常嗜酸性粒细胞颗粒呈深粉色,正常嗜酸性粒细胞颗粒不着色,胞质阳性。与 AEL 的鉴别相对容易,AEL 的骨髓和外周血中嗜酸性粒细胞可达 50%~80%,这些嗜酸性粒细胞颗粒异常粗大,分布不均,呈灰褐色。与 CMML 的鉴别主要是区分幼稚单核细胞和异常单核细胞,异常单核细胞属于未成熟单核细胞,比幼稚单核细胞的染色质更致密,核扭曲、折叠更明显,细胞质更偏灰色。本研究 2 例患者的流式细胞学检查结果很容易误导临床考虑其为伴有嗜酸性粒细胞增多的 CMML。因此,在 AML 伴 inv(16)(p13.1q22)或 t(16;16)(p13.1q22)的诊断及鉴别诊断中,细胞形态

学和细胞化学染色非常重要,尤其是对实验室检测方法不够完善的基层医院。

有研究发现,急性白血病发病有较为明显的季节分布差异,可能与夏季气温高,各类木质家具、生活用品、装修材料中的甲醛、氯乙烯、邻苯二甲酸酯等物质释放增加有关^[5]。另有文献报道,伴 inv(16)的 AML 以干祖系和髓系抗原表达为主,淋系抗原可出现不同程度的表达^[6],而伴 CD2⁺表达者预后较差^[7]。此外,c-kit 基因突变在核心结合因子相关 AML 患儿中检出率较高,且在伴 inv(16)患儿中的检出率又高于伴 t(8;21)患儿^[8],但此突变对伴 inv(16)成年 AML 患者的影响存在争议,有报道显示,c-kit 基因突变患者复发率明显升高,预后较差^[9];但也有研究发现其对患者生存率没有影响^[10],具体仍需进一步研究验证。

参考文献

- [1] 王建中,张时民,刘贵建,等. 临床检验诊断学图谱[M]. 北京:人民卫生出版社,2012:234-236.
- [2] 何苗,赵霄晨,朱金辉,等. 细胞形态检查在伴 AML1-ETO 及 CBFB-MYH11 阳性急性髓系白血病中的作用[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(5):573-577.
- [3] 沈悌,赵永强,周道斌,等. 血液病诊断及疗效标准[M]. 4 版. 北京:科学出版社,2018:97-99.
- [4] 于明华,张悦,蔡文宇,等. 伴嗜酸性粒细胞增多的髓系白血病形态学研究[J]. 临床血液学杂志,2009,22(3):137-140.
- [5] 胡明林,朱付英,阎其均. 骨髓细胞学检查结果回顾性对比分析[J]. 检验医学与临床,2021,18(10):1455-1458.
- [6] 闫晓爽. 急性髓系白血病伴嗜酸性粒细胞增多的临床及实验室特点研究[D]. 苏州:苏州大学,2020.
- [7] PEREA G, DOMING A, VILAMOR N. Adverse prognostic impact of CD36 and CD2, expression in adult de novo acute myeloid leukemia patients [J]. Leuk Res, 2005,29(10):1109-1116.
- [8] 吴珺,于水,陆爱东,等. 伴有 inv(16)/CBFB-MYH11 阳性的儿童急性髓系白血病临床特点及预后研究[J]. 临床儿科杂志,2018,39(8):590-594.
- [9] PASCHKA P, MARCUCCI G, RUPPERT A S, et al. Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): a cancer and leukemia group B study [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(24):3904-3911.
- [10] HOYOS M, NOMDEDEU J F, ESTEVE J, et al. Core binding factor acute myeloid leukemia: the impact of age, leukocyte count, molecular findings, and minimal residual disease [J]. Eur J Haematol, 2013, 91(3):209-218.