

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.03.0393

• 病例报告 •

疑似急性嗜碱粒细胞白血病的急性 B 淋巴细胞白血病 1 例

刘付芹^{1,2}, 丁 静¹, 郭孟乔¹, 柳 敏¹, 黄正霞¹, 苗晋华², 杨建民¹, 唐古生^{1*}

1. 第二军医大学长海医院血液内科, 上海 200433

2. 解放军 264 医院检验科, 太原 030001

[关键词] 急性嗜碱粒细胞白血病; 急性 B 淋巴细胞白血病; 鉴别诊断; 综合诊断

[中图分类号] R 733.71 [文献标志码] B [文章编号] 0258-879X(2017)03-0393-03

Suspected acute basophilic leukemia identified as acute B-lymphoblastic leukemia: a case report

LIU Fu-qin^{1,2}, DING Jing¹, GUO Meng-qiao¹, LIU Min¹, HUANG Zheng-xia¹, MIAO Jin-hua², YANG Jian-min¹, TANG Gu-sheng^{1*}

1. Department of Hematology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. Department of Laboratory Medicine, No. 264 Hospital of PLA, Taiyuan 030001, Shanxi, China

[Key words] acute basophilic leukemia; acute B-lymphoblastic leukemia; differential diagnosis; comprehensive diagnosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(3): 393-395]

1 病例资料 女性, 41 岁, 因“乏力 20 余天, 头晕、头痛 6 d”于 2015 年 6 月 11 日入院。患者入院时无发热、咳嗽、腹痛、腹泻, 无呕血黑便。体格检查示重度贫血貌, 口唇、甲床苍白。全身皮肤黏膜无黄染, 双下肢可见散在瘀斑。全身淋巴结无肿大, 胸骨中下段压痛, 肝脾肋下未触及。血常规: 白细胞 $43.27 \times 10^9/L$, 分类淋巴细胞占 46%、中性粒细胞占 2%, 异常细胞占 50%, 血小板 $28 \times 10^9/L$, 血红蛋白 53 g/L。提示恶性血液病可能, 于 2015 年 6 月 11 日在第二军医大学长海医

院行骨髓穿刺检查。骨髓及外周血涂片(图 1)示: 增生极度活跃, 白血病细胞占 95%, 此类细胞中等偏小, 核圆形或类圆形, 核染色质粗糙, 部分可见核仁; 胞质量少呈灰蓝色, 大部分可见粗大密集的颗粒, 部分覆盖胞核, 篮细胞易见; 细胞间可见大量散落颗粒。外周血涂片可见多数白血病细胞结构不完整, 呈部分溶解状。细胞化学染色(图 1)示: 过氧化物酶(POX)阴性, 特异性酯酶(CE)阴性, 糖原(PAS)多数颗粒状阳性, 甲苯胺蓝染色阳性。

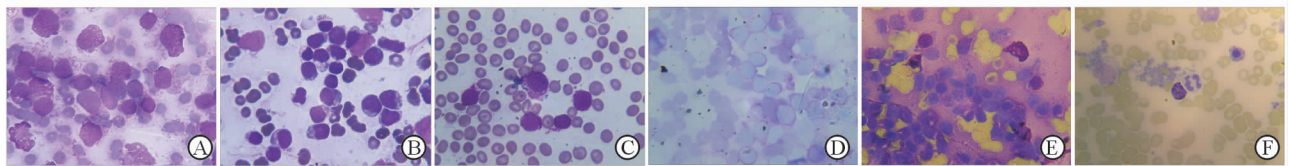


图 1 骨髓及外周血涂片检查

A: 骨髓涂片瑞氏-吉姆萨染色可见大量胞质含粗大密集颗粒的白血病细胞; B: 过氧化物酶(POX)染色阴性, 同时白血病细胞胞质内颗粒消失; C: 外周血涂片示白血病细胞多数细胞结构不完整, 呈部分溶解状; D: 骨髓涂片糖原(PAS)染色, 可见颗粒状阳性; E: 骨髓涂片甲苯胺蓝染色, 白血病细胞中可见阳性颗粒; F: 外周血涂片甲苯胺蓝染色, 示嗜碱性细胞中颗粒阳性。Original magnification: $\times 1\ 000$

骨髓组织活检示: 骨髓增生极度活跃, 可见一类幼稚细胞广泛增殖、弥漫性分布, 细胞中等偏小、核型不规则; 染色质细致, 无明显核仁, 约占骨髓有核细胞的 80%; 少量偏成熟阶段的粒红系细胞散在分布, 可见个

别分叶巨核细胞, 网状纤维染色(+). 骨髓活检组织免疫组化标记: MPO(粒系+), CD20(-), CD4(-), Ki-67(不理想), CD235a(红系+), CD19(-), CD7(-), CD42b(巨核+), B0b. 1(-), BCL-2(+), CD34(+),

[收稿日期] 2016-08-06 [接受日期] 2016-10-17

[作者简介] 刘付芹, 主管技师. E-mail: 455579173@qq.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31161294, E-mail: drake015@163.com

CD5(-)、CD10(+)、CD117(-)、CD3(-)、BCL-6(-)。骨髓白血病细胞检测免疫分型:骨髓异常细胞占有核细胞的92%,表达CD19、CD34、CD10、cCD79a、cTDT、CD22、CD58、CD20,不表达CD7、CD13、CD33、CD117、MPO、cCD3、CD123、CD38、*cμ*、CD66c、HLA-DR;提示急

性B淋巴细胞白血病(B-ALL)、Common-B亚型。白血病相关基因筛查阴性。细胞遗传学分析提示t(5,9)(q33;p13)、免疫荧光原位杂交(FISH)检测示*IgH*基因分离缺失(90.34%,图2),未见*BCR-ABL*基因融合、*PDGFR*基因重排。

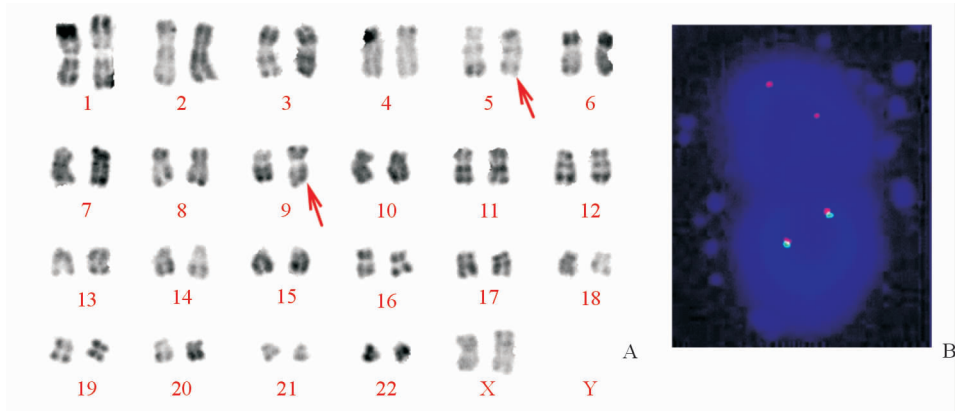


图2 细胞遗传学核型分析和免疫荧光原位杂交(FISH)检测

A: 染色体核型分析提示5号和9号染色体(红色箭头)易位融合t(5,9)(q33;p13); B: FISH检测[上面细胞*IgH*基因分离探针缺失(绿色探针消失),荧光模式呈2红0绿(2R0G);下面细胞*IgH*探针正常杂交显色,荧光模式呈2融合(2Y)]

综合实验室形态学、免疫学、分子生物学和细胞遗传学检测(MICM)检查和患者临床表现,最终该例患者诊断为急性B淋巴细胞白血病、Common-B-ALL亚型。患者起病急,病程进展快。临床确诊为B-ALL后立即采用VDLP方案化疗(长春地辛4mg,第1、8、15、22天;去甲氧柔红霉素10mg,第1~4天;地塞米松15mg,第1~14天,10mg,第15~17天,7.5mg,第18~20天,5mg,第21~23天,2.5mg,第24~28天;培门冬酶3000单位,第9天),过程中出现腹痛。CT示胃壁明显弥漫性增厚,考虑白血病胃浸润或胃癌可能,因血小板明显减低,无法行胃镜检查及活检,遂对症支持治疗,继续密切监测病情并化疗。后出现持续呕血,高热,血压、心率进行性下降,最终患者死亡。

2 讨论 急性嗜碱性粒细胞白血病(acute basophilic leukemia, ABL)是一种主要向嗜碱性粒细胞分化的急性髓系白血病(acute myelocytic leukemia, AML),病例罕见,在所有AML中比例<1%。其临床表现与其他急性白血病类似,白血病细胞中通常含有数量不等的粗大嗜碱性颗粒。最具特征的细胞化学反应是甲苯胺蓝染色阳性,PAS染色可呈块状或“湖状”阳性,苏丹黑(SBB)染色、POX染色、CE染色和非特异性酯酶(NSE)染色常阴性,骨髓活检示骨髓被弥漫性原始细胞取代^[1]。临床上多种恶性血液病肿瘤细胞胞浆内可见各种颗粒,如ABL^[1-3]、大颗粒淋巴细胞白血病(LGLL)/NK细胞白血病的嗜天青颗粒^[4-7]、含显著粗

颗粒的ALL(G-ALL)^[8-9]、肥大细胞白血病^[1]、原始粒细胞的初级颗粒甚至小的Auer小体以及反应性大颗粒或颗粒增多淋巴细胞增多症等,临床对相关不典型病例应关注鉴别诊断。

ABL临床少见,形态学仍然是ABL的诊断基础,最特征性的表现是白血病细胞甲苯胺蓝染色实验阳性^[1-3]。白血病细胞常表达髓系标记,如CD13和(或)CD33、CD123、CD11b和CD203c等,可表达CD25、CD34、CD9、HLA-DR,但CD117阴性,单核细胞标记常阴性。部分细胞可表达CD22和(或)TdT,但其他淋系标志常阴性。国内近几年报道有关LGLL比较多,多数认为是T细胞(多为CD3⁺、CD8⁺、CD16⁺、CD56⁻等)或NK细胞(CD3⁻、CD16⁺、CD56⁺等)来源^[4-5],也可见其他少见类型T细胞来源LGLL的报道^[6-7]。本实验室和其他研究者也曾报道过B细胞来源的G-ALL病例,白血病细胞胞浆中可见较多的粗大嗜天青颗粒,但流式免疫表型均提示B细胞来源^[8-9]。肥大细胞白血病罕见,形态学常见肥大细胞弥漫性密集浸润,脂肪细胞和正常造血细胞显著减少。肥大细胞常有显著不典型性、胞质颗粒可多或少、核型不规则呈单核细胞样或双叶核、可有明显核仁等特点,其最特异性的鉴别方法是免疫组化检测类胰蛋白酶/糜蛋白酶、CD117(+)和CD25(-),有助于与ABL区分鉴别诊断^[1,3]。上述病例虽然少见,但最终均可依赖于免疫组化和流式细胞免疫表型的特征性结果得以确诊。

本文报道的病例中,瑞氏-吉姆萨染色血片可见大量白血病细胞、多数细胞结构不完整;骨髓增生极度活跃,白血病细胞形态为原始细胞,主要特点为瑞氏-吉姆萨染色胞浆可见粗大密集的颗粒,部分覆盖胞核,似嗜碱性颗粒;组化染色结果也支持嗜碱性粒细胞白血病。为进一步明确胞浆颗粒的特性,我们加做了甲苯胺蓝染色,以骨髓片中的嗜碱性粒细胞为阳性对照,可以判断白血病细胞甲苯胺蓝染色阳性,因此形态学上该例患者完全符合嗜碱性粒细胞白血病诊断。但与此同时,我们在进行过氧化物酶组化染色检查时,发现显微镜下所有白血病细胞胞浆内的颗粒均消失。这种有趣的现象未见报道,也未在 ABL 相关文献中见到类似描述,这也进一步促使我们寻找更多的证据以确诊该例是否为 ABL 患者。由于本实验室已开展了几乎所有恶性血液病诊断相关的 MICM 技术,我们为患者进一步进行了流式免疫表型分析、常见白血病融合基因筛查、染色体核型分析、FISH 检测、骨髓活检组织病理和免疫组化等多种检测,最终确诊为 B-ALL,并进行临床治疗。

骨髓形态学检测结果判断会受检测人员工作经验及主观性判断限制,细胞形态也会因治疗等临床相关因素影响而变得不典型。由于国内就诊条件好转,一些罕见、少见特殊病例的检出率增加,但其与部分已知疾病的鉴别诊断困难。随着免疫学、分子生物学及细胞遗传学等诊断技术的快速发展及临床应用广泛,尽管骨髓涂片形态学检查对于部分血液系统疾病(缺铁性贫血、骨髓转移瘤等)诊断价值仍不可替代,但其对于恶性血液病诊断和分型的重要性应该有所下调。对于罕见、少见和不典型疾病仅有形态学证据支持时,更不能轻易诊断。国内已经有类似病例误诊为 ABL 的报道^[10],患者首次诊断错误进而影响临床化疗方案的选择及其治疗效果,进一步完善 MICM 检测后,患者得到正确诊断治疗并获得了缓解。本例报道患者因本实验室 MICM 相关检测技术均有开展,因而能够有效沟通交流并及时补充实验室检查,获得快速确诊和治疗,但因为疾病已至晚期并出现严重并发症,患者未能完成治疗并死亡。

综上所述,我们建议对于恶性血液病有必要强制推行综合诊断,采取形态学、免疫学、分子生物学、细胞遗传性、骨髓穿刺病理及免疫组化等多种手段进行确

诊,以达到目前国内外精准医疗的需求。无法开展全部 MICM 技术的临床科室应尽可能外送标本检测,以获得患者全面的实验室检测信息并进行综合准确诊断,指导临床精准医疗的开展。

[参考文献]

- [1] SWERDLOW S H, CAMPO E, HARRIS N L, JAFFE E S, PILERI S A, STEIN H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, fourth edition [M]. Lyon: IARC Press, 2008: 137-138.
- [2] EVEILLARD M, DESJONQUERES A. Acute basophilic leukemia[J]. Blood, 2014, 123: 3071.
- [3] LUO X H, ZHU Y, TANG X Q. Acute basophilic leukemia presenting with maculopapular rashes and a gastric ulcer: a case report[J]. Oncol Lett, 2014, 8: 2513-2516.
- [4] 赵弘,郑程程,孙婉玲,惠吴函,孙雪静,苏力,等. 大颗粒淋巴细胞白血病三例并文献复习[J]. 白血病·淋巴瘤, 2015, 5: 278-281.
- [5] 郑程程,马慧娟,贾明宇,刘聪艳,万岁桂. 大颗粒淋巴细胞白血病临床特征[J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22: 1196-1199.
- [6] 李洋,武志洁,李建平,李园,彭广新,宋琳,等. CD4⁺CD8⁻ T-大颗粒淋巴细胞白血病一例报告并文献复习[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36: 739-742.
- [7] RABADE N, MANSUKHANI D, KHODAJI S, PADTE B, BHAVE A, TEMBHARE P, et al. Unusual immunophenotype of T-cell large granular lymphocytic leukemia: report of two cases[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2015, 58: 108-112.
- [8] 普永芬,熊树民,马琼美. 颗粒性急性淋巴细胞白血病 2 例[J]. 报告诊断学理论与实践, 2004, 3: 455-456.
- [9] 黄正霞,许燕群,李津婴,龚胜蓝,王健民. 特殊类型大颗粒淋巴细胞白血病一例[J]. 上海医学, 2004, 27: 716-716.
- [10] 田欣,李筱梅,赵敏,于明华. 颗粒性急性淋巴细胞白血病误诊为急性嗜碱性粒细胞白血病一例[J]. 中华检验医学杂志, 2011, 34: 467-468.

[本文编辑] 曾奇峰