

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.26.056

误诊为急性早幼粒细胞白血病 2 例报道

温贤浩,管贤敏,宛莹,肖剑文[△]

(重庆医科大学附属儿童医院血液肿瘤科 400016)

中图分类号:R725.5

文献标识码:C

文章编号:1671-8348(2014)26-3550-02

急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)是一种特殊类型的急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML),t(15;17)(q22;q21)易位形成的 PML/RAR α 基因是 APL 的特征性分子生物学标记^[1]。目前认为有 t(15;17)(q22;q21)和(或)PML/RAR α 基因表达,即使细胞形态学和免疫表型不符合经典的 APL 也可诊断本病^[2],但其他疾病或其他类型的白血病仍有可能与 APL 相混淆。为减少误诊误治,现将本院收治的 2 例误诊为 APL 的患儿资料进行分析,现报道如下。

1 临床资料

1.1 病例 1 患儿,男,3 个月 29 d,因“反复咳嗽、进行性面色苍白 1 个月,加重伴发热 3 d”入院,有穿刺处不易止血、皮下瘀斑及接种卡介苗局部有糜烂,肝肋下 7 cm,脾肋下 5 cm。血常规:红细胞(RBC)2.66 $\times 10^{12}$ /L,血红蛋白(Hb)64 g/L,白细胞(WBC)3.46 $\times 10^9$ /L,血小板(PLT)19 $\times 10^9$ /L,中性粒细胞(N)0.81,淋巴细胞(L)0.16,可疑细胞 0.03,C-反应蛋白(CRP)40 mg/L;骨髓检查:细胞学:粒系增生明显活跃,原始粒细胞 3%,早幼粒细胞 32.5%,细胞肿胀、空泡及中毒颗粒,未见 Auer 小体,红系及巨核细胞增生减低。髓过氧化物酶(POX)染色++,醋酸荼酚酯酶(NAE)及糖原染色(PAS)(-);免疫表型:CD33、CD13、CD2、CD9 及 MPO 表达,符合 AML-M3;染色体核型分析:46,XY,t(15;17)(q22;q21);用 RT-PCR 方法,检测到 PML/RAR α 融合基因。尿培养:白色假丝酵母菌,胸部 CT 提示肺结核。综合考虑拟诊为 APL 合并感染,但患儿年龄小,APL 少见且骨髓原粒细胞比例未超过 5%,未见 Auer 小体,不同于常见 APL 表现,故给予维甲酸(ATRA)7.5 mg 每日 1 次诱导分化,暂未加用蒽环类药物;同时给予泰能抗细菌、伏立康唑抗真菌、抗结核、静脉丙球替代治疗。3 d 后复查血常规:RBC 2.35 $\times 10^{12}$ /L,Hb 68 g/L,WBC 10.41 $\times 10^9$ /L,PLT 92 $\times 10^9$ /L,N 0.95,L 0.05,CRP<8 mg/L。骨髓细胞学:粒系增生活跃,未见原粒细胞,早幼粒细胞 16%,细胞肿胀、空泡及中毒颗粒,未见 Auer 小体,红系及巨核细胞增生有好转;染色体核型:46,XY;本次及复查第一次骨髓标本,用 RT-PCR 及荧光原位杂交(FISH)方法均未检测到 PML/RAR α 融合基因。免疫相关检查:硝基四唑氮蓝试验正常,免疫球蛋白:IgG 2.338 g/L(3.05~8.87 g/L),IgA 0.107 g/L(0.11~0.45 g/L),IgM 0.354 g/L(0.31~0.85 g/L),IgE 3.3 U/L(<150 U/L);多次行淋巴细胞分类均为:CD3+、CD3+/CD4+、CD3+/CD8+及 CD3+/CD16+/CD56+均 0%,CD19+:100%。结合基因检查,最终诊断为:X-连锁重症联合免疫缺陷病(severe combined Immunodeficiency, SCID)、类白血病反应、重症肺炎、败血症、播散性卡介苗感染。患儿未找到 HLA 配型相合供者,故给予抗感染、定期静脉丙球替代治疗无效,11 个月时因重症肺炎、播散

性卡介苗感染、呼吸衰竭死亡。

1.2 病例 2 患儿,男,4 岁 10 个月,因“发热咳嗽伴进行性面色苍白半月”入院,无明显出血表现,双侧腋下及腹股沟区 2~5 cm 淋巴结 7 枚,肝肋下 3 cm,脾肋下 5 cm。血常规:RBC 1.91 $\times 10^{12}$ /L,Hb 63 g/L,WBC 2.5 $\times 10^9$ /L,PLT 28 $\times 10^9$ /L,N 0.95,L 0.05。骨髓检查:细胞学:原单细胞 40.5%,幼单细胞 38.5%,未见 Auer 小体,红系及巨核细胞增生减低。POX 及 NAE 染色++,PAS 染色(-);免疫表型:CD4、CD14、CD36、CD68、MPO 及溶菌酶表达,符合 AML-M4/M5;考虑诊断为急性单核细胞白血病(AML-M5 型),按儿童急性髓细胞白血病诊疗建议给予 DAE 方案诱导化疗。染色体核型分析:46,XY,t(15;17)(q22;q21);用 RT-PCR 方法,检测到 PML/RAR α 融合基因。染色体及融合基因检测结果回后经综合考虑诊断为 APL,嘱出院服用 4 周 ATRA。家属给予患儿 ATRA 近 3 周、继用中药 2 个月后来院,再次入院时无发热、贫血、出血、感染及肝脾肿大但牙龈明显增生。复查血常规:RBC 3.28 $\times 10^{12}$ /L,Hb 128 g/L,WBC 2.76 $\times 10^9$ /L,PLT 102 $\times 10^9$ /L,N 0.19,L 0.75,M 0.05。骨髓检查:细胞学:原单细胞 15.5%,幼单细胞 16%;免疫表型:CD4、CD14、CD36、CD68、MPO 及溶菌酶表达;染色体核型分析:46,XY;多重巢式 PCR 及 RT-PCR 均检测到 Evi1 基因表达,未检测到 PML/RAR α 、PZLF/RAR α 、STAT5b/RAR α 及 NPM/RAR α 融合基因。RT-PCR、RQ-PCR 及 FISH 方法均未检测到 PML/RAR α 融合基因表达。最终诊断为:急性髓细胞白血病(M5 型, Evi1+),再次给予 DAE 方案诱导化疗,化疗结束后回家自行服用中药未来院,至发病约 10 月因“发热、皮肤出血、神志丧失”于当地医院死亡。

2 讨论

长期以来法、英、美三国学者从形态学角度制定的 FAB 诊断标准一直是 AML 诊断及分型的基础,但 FAB 分型的重复性较差且不能反映 AML 的预后^[3]。WHO 在 FAB 分类的基础上,总结了免疫学、细胞遗传学及分子生物学等领域的研究进展,提出了以骨髓细胞形态学(M)、免疫表型(I)、细胞遗传学(C)、分子遗传学(M)并结合临床特征(C)来鉴定和分类疾病的基本原则,2008 年提出并创立了全新的血液淋巴系统肿瘤“MICM-C”的诊断标准,将 AML 分为 AML 伴重现性遗传学异常、AML 伴骨髓增生异常综合征、治疗相关性 AML、急性未定系列白血病及非特殊型 AML 共 5 个组别^[4]。WHO-2008 诊断标准已经逐渐被广泛接受和采纳。

APL 是一种特殊类型的 AML,属于 AML 伴重现性遗传学异常组,约占所有 AML 的 10%~15%,临床上以容易合并弥散性血管内凝血为主要特征,早期病死率高^[5]。APL 骨髓细胞学以早幼粒细胞增生为主,原始细胞比例多大于或等于 5%,常有 Auer 小体,病态早幼粒细胞大小不一,有大量深紫色

颗粒胞核畸形,有核折叠扭曲,核仁大而明显,胞浆出现有界膜的颗粒可出现“内、外”浆现象;免疫标记多高表达 CD33,常共表达 CD2 和 CD9,CD13 表达程度不一,HLA-DR 及 CD34 多为阴性;t(15;17)(q22;q21)易位形成 PML/RAR α 融合基因是 APL 特征性分子生物学标记,少数不典型病例系 t(11;17)等易位形成 PZLF/RAR α 、STAT5b/RAR α 或 NPM/RAR α 融合基因^[6]。目前认为只要 AML 患者具有 t(15;17)(q22;q21)和/或 PML/RAR α 基因表达,即使细胞形态学和免疫表型不符合经典的 APL 也可诊断本病,反之,即使形态学和/或免疫分型符合 AML-M3 但无特征性分子生物学标记也不能诊断为 APL^[2]。

病例 1 为男性,起病早,主要表现为生后反复多次多重病原感染,外周血淋巴细胞数量及各种免疫球蛋白均显著降低,多次淋巴细胞分类均 T 细胞及 NK 细胞比例为 0,结合基因检测结果,原发疾病 X-SCID(T-B+NK-)诊断明确^[7]。该患儿有发热、贫血、感染及肝脾肿大表现,外周血可见幼稚细胞,骨髓早幼粒细胞大于 30%,红系及巨核系受抑且染色体核型、融合基因检测均符合 APL 特异性细胞遗传学及分子遗传学改变,拟诊 APL。但 SCID 患儿感染重、多数 1 岁内死亡,合并恶性肿瘤者未见文献报道。且该患儿外周血白细胞增加不明显,骨髓原始粒细胞比例小于 5%,早幼粒细胞刚好大于 30%,细胞肿胀、空泡及中毒颗粒明显,未见 Auer 小体,无论临床表现及骨髓细胞学均不符合 APL 常见表现^[8];免疫表型仅提示有早幼粒细胞比例增加,无法明确是否系 APL 所致,故仅给予 AT-RA 而未用化疗药物,积极抗感染、支持治疗后复查骨髓早幼粒细胞比例明显降低,而染色体核型正常、采用 RT-PCR 及 FISH 方法复查未检测到 APL 特异性改变,考虑其临床表现、血常规及骨髓改变为类白血病反应所致。病例 2 患儿临床上表现为发热、感染、贫血及浸润,骨髓检查符合 AML 改变,故 AML 诊断可明确。其细胞学及免疫表型符合 AML-M5 型,但染色体核型、融合基因检测亦符合 APL 特异性改变,故综合考虑诊断为 APL。但患儿用 ATRA 而未用化疗,很快白血病复发,再次入院时牙龈明显增生,复查骨髓细胞学及免疫表型仍符合 AML-M5 型,未检测到 APL 特异性改变,而多重巢式 PCR 检测到 Ev1 基因,最终诊断为急性髓细胞白血病(M5 型,Ev1+)。

类白血病反应系 1926 年由 Krumbart 首先报道,是指某种原因(儿童多系感染)机体出现暂时性白细胞反应性增生、外周血白细胞多明显增高且伴有数量不等幼稚细胞,多数类白血病患者骨髓原始细胞小于 5%、早幼粒细胞小于 30%,早幼粒细胞肿胀、固缩及有中毒颗粒^[9]。故病例 1 患儿形态学符合类白血病反应,抗感染治疗后早幼粒细胞比例明显降低,结合其基础疾病为 SCID,故血常规及骨髓改变系感染所致类白血病反应^[9]。病例 2 患儿 AML 诊断明确,细胞形态学及免疫分型均符合 AML-M5 型、ATRA 治疗无效且复发时染色体核型、融合基因检测均无 APL 特异性改变,而新出现牙龈增生、Ev1 基因阳性均多见于 AML-M5 型,故该患儿也不考虑 APL^[10]。

按照 WHO-2008 诊断标准,只要患者具有 t(15;17)(q22;q21)和(或)PML/RAR α 基因表达,即使骨髓白血病细胞达不到 20%、即使骨髓细胞形态学和(或)免疫表型不符合经典的 APL 也可诊断 APL;反之,即使形态学和(或)免疫分型符合 AML-M3 但无特征性分子生物学标记者也不能诊断为 APL^[1-2]。随着细胞遗传学和分子遗传学的进展,包括 APL 在内的 AML 诊断标准发生了重大改变,甚至有人对 AML 的临床表现和骨髓细胞形态学的意义也提出了质疑,认为细胞遗传学和分子生物学是否可以替代前二者成为 AML 诊断的金标

准。但是从本次报道的 2 例误诊为 APL 的患儿来看,其他疾病引起的血常规和骨髓改变、其他类型的白血病仍有可能与 APL 相混淆。经过仔细分析和反复检查,两例患儿均不考虑 APL,其第一次染色体及融合基因有 APL 特异性改变的阳性检测结果均考虑为实验室误差所致。这提示应该辩证地看待 WHO-2008 诊断标准的意义。WHO-2008 诊断标准是建立在临床特征和骨髓细胞形态学基础上的,结合了免疫表型、细胞遗传学和基因突变的诊断标准和分类方法,临床特征和骨髓细胞形态学仍然是 AML 诊断的基石,当细胞和分子遗传学改变与前 2 者不符合时候,需要采用包括多重巢式 PCR、RT-PCR 及 FISH 方法在内的多种手段进行复核,除外实验室误差,避免误诊误治^[11]。

参考文献:

- [1] Douer D. The epidemiology of acute promyelocytic leukaemia[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2003, 16(3): 357-367.
- [2] 陈竺,陈赛娟,周光飏. 实验血液学架起实验室与临床的桥梁——血液学的希望[J]. 中国实验血液学杂志, 2008, 16(1): 1-21.
- [3] 王劲,罗成基. 急性白血病免疫分型的临床应用[J]. 重庆医学, 2008, 37(20): 2363-2365.
- [4] Avvisati G, Lo-Coco F, Paoloni FP, et al. AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: very long-term results and role of maintenance[J]. Blood, 2011, 117(18): 4716-4725.
- [5] Dai CW, Zhang GS, Shen JK, et al. Use of all-trans retinoic acid in combination with Arsenic trioxide for remission induction in patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia and for consolidation/maintenance in CR patients[J]. Acta Haematol, 2009, 121(1): 1-8.
- [6] Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M, et al. Favourable outcome of patients with childhood acute promyelocytic leukaemia after treatment with reduced cumulative anthracycline doses[J]. Br J Haematol, 2010, 149(3): 399-409.
- [7] Roxo-Junior P, Silva J, Andrea M, et al. A family history of serious complications due to BCG vaccination is a tool for the early diagnosis of severe primary immunodeficiency[J]. Ital J Pediatr, 2013, 39(1): 54-58.
- [8] 刘朝阳. 急性粒细胞缺乏症合并败血症误诊为早幼粒细胞白血病 1 例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2007, 7(9): 2053.
- [9] 邱春红,丘春东. 3 例慢性中性粒细胞白血病与类白血病反应鉴别诊断分析[J]. 重庆医学, 2009, 38(18): 2392-2393.
- [10] Ammatuna E, Montesinos P, Hasan SK, et al. Presenting features and treatment outcome of acute promyelocytic leukemia arising after multiple sclerosis[J]. Haematologica, 2011, 96(4): 621-625.
- [11] 韩兰秀,林江,周剑波,等. 51 例 APL 患者 PML/RAR α mRNA 转录本的检测及其意义[J]. 重庆医学, 2012, 41(1): 1-3, 7.