

姐妹同患急性髓系白血病 2 例并文献复习

徐建利 吴志光 宋宇

作者单位:264200 威海市,威海市立医院检验科(徐建利 宋宇)

264200 威海市,威海市妇幼保健院(吴志光)

doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2016.01.017

病例 1,患者,女,24 岁,主因“食欲减退 1 年,乏力,活动后心慌气短 1 个月”收入院。

1 病程情况

1.1 现病史 患者青年女性,食欲减退 1 年,乏力,活动后心慌气短 1 个月,门诊血常规检查血红蛋白、血小板减少,为求进一步诊治收入院。

1.2 既往史 患者有轻度银屑病病史 3 年,未行治疗,两年前其姐被诊断为急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML)M3 型。否认肝炎、结核传染病史,否认药物过敏史,无手术输血史。

1.3 体格检查 患者体温:35.8℃,脉搏:105 次/min,呼吸:17 次/min,血压 124/72 mmHg。重度贫血貌,皮肤黏膜未出血点及瘀斑,左侧颈部触及一枚豆粒大淋巴结,质韧,活动,无压痛,胸骨无压痛,心肺听诊无异常。腹部平软,无压痛,肝脾肋下未触及。双下肢无水肿。四肢、脊柱正常。

1.4 实验室检查 血常规结果:白细胞 $5.69 \times 10^9/L$,血红蛋白 45 g/L,血小板 $34 \times 10^9/L$;外周血细胞形态学检查:白细胞计数正常,原始细胞占 25%,并见大量 Auers 小体;红细胞大小不等;血小板少见。骨髓细胞学检查结果:骨髓增生明显活跃,G=85.00%、E=6.50%、G/E=13.1:1,原始粒细胞比例增高,占 56%,细胞大小不等,圆形或不规则形,核多不规则,染色体可见颗粒状聚集,核仁明显,1~2 个,胞浆灰蓝色,可见细小颗粒,Auers 小体易见,成熟粒细胞比例减低。有核红细胞占 6.5%,红细胞大小不等。全片未见巨核细胞,血小板少见。未见其他异常细胞及寄生虫。骨髓活检结果显示:骨髓组织,腔内造血细胞增生明显活跃,以原始粒细胞增生为主,未见巨核细胞。骨髓细胞免疫分型结果显示:原始细胞向髓系细胞延伸的分布区域可见异常细胞群体,约占核细胞的 48.9%,表达 HLA-DR、CD13、CD34、CD38、CD117、MPO,部分细胞表达 CD33,少数细胞表达 CD56、CD64,考虑为 AML-M2 可能。

1.5 辅助检查 B 超示:双侧甲状腺多发结节(最大直径 2 mm,边界清,未见明显钙化及液化),双侧颌下淋巴结稍大

(最大约 11 mm×4 mm),腋窝、腹股沟及锁骨上未见明显肿大淋巴结,肝、胆、胰、脾、肾、腹腔未见明显异常。肺 CT 平扫未见明显异常。

1.6 诊疗经过 完善血液、骨髓检查,明确诊断,进行输血纠正贫血及血小板减少治疗,并密切注意有无出血情况。患者入院后出现发热,最高时体温达 38.9℃。偶有咳嗽,不能排除发热与恶性发热有关,故未予抗生素治疗。支持化疗,及早达到完全缓解,化疗前行外周静脉置入中心静脉导管减轻化疗药物对外周血管的损伤,保证化疗顺利进行。给予 HAA(高三尖酯碱+阿柔比星+阿糖胞苷)方案化疗,同时给予止吐、碱化水及脏器保护等对症支持治疗,过程顺利,随诊中。

病例 2,患者中年女性,上述患者之姐,既往有银屑病病史,两年前因无明显诱因出现皮肤瘀斑就诊。

2 病程情况

2.1 现病史 患者中年女性,上述患者之姐,两年前患者无明显诱因出现皮肤瘀斑,偶有牙龈少量渗血,左侧鼻腔出血。因无诱因出现左下牙龈肿痛,静滴抗生素症状无缓解就诊。

2.2 既往史 既往有银屑病病史 3 年,应用乙双吗啉治疗 2 年。否认肝炎、结核等传染病病史,否认药物过敏史,无手术及输血史。

2.3 体格检查 患者体温:36.5℃,脉搏:106 次/min,呼吸:19 次/min,血压 127/83 mmHg。患者贫血貌,周身皮肤散在瘀斑,皮肤散在红斑,上覆银白色鳞屑,Auspitz 征(+),表面脱屑。双侧颌下分别可触及 1 枚花生粒大小淋巴结,左侧淋巴结压痛,活动度可。左下第 3 磨牙后方牙龈红肿、触痛。心肺听诊未见异常,腹部平软,无压痛及反跳痛,肝脾未触及,双下肢未见浮肿,脊柱四肢正常。

2.4 实验室检查 血常规检查结果显示:全血细胞减少,白细胞 $2.06 \times 10^9/L$,血红蛋白 92 g/L,血小板 $18 \times 10^9/L$ 。外周血细胞形态学检查:白细胞数减低,幼稚细胞占 60%,骨髓穿刺检查结果显示:全片以异常的早幼粒细胞为主,占 88%,该类细胞大小不等,形态不规则,核不规则,可见扭曲,染色质为细颗粒状,胞浆丰富,见大量粗细不一颗粒,可见内外浆及伪

足,偶见“柴捆”细胞,粒红两系其他各阶段少见或缺如。红细胞形态大致正常,淋巴细胞比例减低,形态大致正常。全片见巨核细胞 3 个,血小板少见,未见其他异常细胞及寄生虫。染色体检查结果:46,XY,t(15;17)(q22;q21)[16]/46,XY[4],PML/RARa 融合基因阳性,诊断为 AML-M3。

2.5 诊疗经过 该病起病凶险,但远期预后良好。治疗中监测凝血功能,必要时输注冷沉淀补充凝血因子。给予维 A 酸诱导分化,亚砷酸诱导凋亡治疗,同时防治维甲酸综合征,监测血常规变化,若白细胞升至 $(6\sim 10)\times 10^9/L$ 以上,加用米托蒽醌抑制骨髓细胞过度增殖。同时给予止吐、碱化尿液治疗。经诱导缓解治疗 28 d 后以达缓解,治疗效果好,脑脊液无异常,但达缓解状态下体内的白血病细胞并未被完全消灭,体内仍残存约 $10^8\sim 10^9/L$ 的白血病细胞,需继续口服维甲酸巩固治疗,复查血象,现随诊状况良好。

3 病例分析

白血病是我国十大恶性肿瘤之一,但家族性白血病并不多见,具体发病原因尚不明确,可能与放射线、化学因素、病毒感染以及遗传因素等相关。病例中两姐妹都有过银屑病病史,在五年内相继发病,且均为 AML,因此被认定为家族性白血病^[1]。

3.1 主管医师分析

病例 1,患者青年女性,主因“食欲减退 1 年,乏力,活动后心慌气短 1 月”收入院。对患者询问病史及家族史获知,患者有轻度银屑病病史,未行治疗。结合临床表现及各项检查结果,患者确诊为 AML-M2。

病例 2,中年女性,病历 1 中患者之姐,两年前患者无明显诱因出现皮肤瘀斑,偶有牙龈少量渗血,左侧鼻腔出血。因无诱因出现左下牙龈肿痛,静点抗生素症状无缓解就诊。患者既往有银屑病病史,Auspitz 征(+)表面脱屑,用药治疗。染色体检查 PML/RARa 融合基因阳性,最终结合临床表现及各项检查结果,诊断为 AML-M3。

3.2 检验医师分析 白血病是血液系统最常见的恶性肿瘤。急性白血病年发病率约为 4/10 万,AML 约占 70%^[2]。有学者认为 AML 的发生发展是先天遗传因素和后天造血细胞正常的生长、增殖、分化机制被改变的结果^[3,4]。

家族性白血病系指同一家族成员中有 1 例以上患白血病。在目前白血病病因尚未明了情况下,家族性白血病的存在提示了白血病的发病可能与遗传有关。Segel 等^[5]认为,染色体异常在白血病的发病中起了很重要的作用,提出第 7 号染色体缺失与家族性 AML 的发病有关,在不同的家族可能有不同的异常基因和不同的遗传方式。以上理论研究均提示,在白血病发生中,遗传因素与白血病相关。据统计白血病患者兄弟姐妹之间发病率比自然人口发病率高,为 1/700^[6],而同卵孪生发病率高达 1/5^[7]。国内外对于家族性 AML 遗传

模式的报道很少,可能与家系资源少有关。但也有报道一个家族中 293 位家庭成员中,13 例白血病患者,但这些白血病患者细胞的遗传学检查均未发现染色体的异常^[8]。本病例中,妹妹未做染色体检查,因此无法判定姐妹同患白血病是否与遗传因素有关,笔者也正致力于进一步完善此方面检查。

本文病例中两姐妹均为普通工人,无化学毒物、致癌剂、放射线等接触史。但在姐妹的病史中发现,姐妹均有银屑病病史,且姐妹均罹患 AML。银屑病患者并发 AML,其中大多数是与应用乙双吗啉或其他药物治疗银屑病有关^[9]。而本文病例中妹妹虽患银屑病,但未经药物治疗,此种情况文献罕见报道。多年来,不少学者关注银屑病本身是否有易患白血病的倾向。有研究^[10]表明,部分银屑病患者自身的染色体存在不稳定性及 DNA 修复能力有缺陷。Nielsen 等^[11]对 10 例重症银屑病患者外周血的淋巴细胞进行核型分析发现其裂隙、断裂、双着丝粒染色体和无着丝粒的检出率明显高于对照组。

4 小结

白血病发病因素复杂,是许多因素综合作用所致。家族成员有接触共同致病因素的可能性,如病毒等。在某些白血病的发病中环境因素起重要作用,例如成人 T 淋巴细胞白血病与人类 T 细胞病毒感染有关。并呈区域性小流行趋势。也有学者^[12]报道淋巴瘤的发病与共同生活、密切接触有关。

家族性白血病发病率低,但预后较差,病死率高^[13]。随着对白血病的深入认识,白血病的检测手段及治疗层面不断深入遗传及基因水平,分子靶向治疗药物的成功问世,骨髓移植技术的成熟,家族性白血病的缓解难、生存期短、易复发等难题将可以解决,我们将对其发病原因进行进一步探讨,这将有助于加强对家族性白血病的了解和认识。

5 参考文献

- 1 陈斗佳, 张建武. 家族性白血病 6 例临床分析. 现代医药卫生, 2014, 30: 2240.
- 2 Laubach J, Rao AV. Current and emerging strategies for the management of acute myeloid leukemia in the elderly. *Oncologist*, 2008, 13: 1097-1108.
- 3 米瑞华, 魏旭东, 李玉富, 等. 父女 2 代同患血液系统疾病三例报道并文献复习. 白血病-淋巴瘤, 2011, 20: 56-57.
- 4 Mrózek K, Marcucci G, Paschka P, et al. Clinical relevance of mutations and gene-expression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: are we ready for a prognostically prioritized molecular classification? *Blood*, 2007, 109: 431-448.
- 5 Segel GB, Lichtman MA. Familial (inherited) leukemia, lymphoma, and myeloma; an overview. *Blood Cells Mol Dis*, 2004, 32: 246-261.
- 6 Benson KF, Horwitz M. Familial leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2006, 19: 269-279.

(下接第 44 页)

激素治疗对该病的效果欠佳,建议早期联合羟氯喹、来氟米特、环孢素等免疫抑制剂治疗。本文研究中,以 PLT 减少为首发症状的 CTD 患者采用激素、丙种球蛋白/rhTPO 和免疫抑制剂联合治疗的总有效率为 94.4%,高于文献^[14]报道的甲强龙与环磷酰胺和长春新碱联合用药治疗 SS 的 80% 的有效率。说明对于以 PLT 减少为首发症状的 CTD 患者,采用多种方法联合治疗可提高治疗总有效率。本文研究中,22 例 ITP 患者采用激素治疗的有效率为 50.0%,激素无效者建议首先加用丙种球蛋白、rhTPO、达那唑等治疗,且有效率(18.2%)高于以 PLT 减少为首发症状的 CTD 患者(11.1%),但免疫抑制剂治疗效果欠佳,有效率为 13.6%,低于以 PLT 减少为首发症状的 CTD 患者。本文研究结果显示,以 PLT 减少为首发症状的 CTD 患者治疗总有效率(94.4%)高于 ITP 患者(81.8%),但因本文纳入研究的例数较少,因此对于以 PLT 减少为首发症状的 CTD 患者采用激素、丙种球蛋白、rhTPO 和免疫抑制剂联合治疗的效果是否优于 ITP 患者,尚需增加样本量进一步研究。

综上所述,对于 PLT 减少的患者,应通过实验室相关检查确定疾病类型,注意鉴别以 PLT 减少为首发症状的 CTD 和 ITP,对于临床表现不典型的 CTD,应动态监测自身抗体谱以进一步确诊,并进行相应治疗。

4 参考文献

- 1 中华医学会风湿病学分会.干燥综合征诊治指南(草案).中华风湿病学杂志,2003,7:446-448.
- 2 中华医学会风湿病学分会.系统性红斑狼疮诊治指南(草案).中华风湿病学杂志,2003,7:508-513.
- 3 中华医学会风湿病学分会.原发性抗磷脂综合征诊治指南(草案).中华风湿病学杂志,2003,7:574-576.

- 4 中华医学会风湿病学分会.混合性结缔组织病诊治指南(草案).中华风湿病学杂志,2004,8:374-377.
- 5 Mosca M, Tani C, Vagnani S, et al. The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases. J Autoimmun, 2014, 48-49:50-52.
- 6 中华医学会血液分会血栓与止血学组.成人原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2012年版).中华血液学杂志,2012,33:975-977.
- 7 Reveille JD, Bartolucci A, Alarcon GS. Prognosis in systemic lupus erythematosus. Negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death. Arthritis Rheum, 1990, 33:37-48.
- 8 陈明玉,赵佳,周再高,等.系统性红斑狼疮并发血小板减少的研究进展.实用预防医学,2006,13:1672-1674.
- 9 Schattner A, Friedman J, Klepfish A, et al. Immune cytopenias as the presenting finding in primary Sjogren's syndrome. QJM, 2000, 93: 825-829.
- 10 Miescher PA, Tucci A, Beris P, et al. Autoimmune hemolytic anemia and/or thrombocytopenia associated with lupus parameters. Semin Hematol, 1992, 29:13-17.
- 11 保红云,王丽,荣冬靖,等.以血小板减少为首发症状的结缔组织病 36 例分析.中国医学创新,2011,8:140-141.
- 12 姚冬云,宋庆林,李文永,等.以 AITP 为首表现的系统性红斑狼疮 33 例分析.中国误诊学杂志,2004,4:1114-1115.
- 13 Mosca M, Tani C, Talarico R, et al. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): simplified systemic autoimmune diseases. Autoimmun Rev, 2011, 10: 256-258.
- 14 Tamai Y, Takami H, Akagi T, et al. Combination chemotherapy in a patient with severe multiple systemic autoimmune disease. Clin Lab Haematol, 1998, 20: 315-316.

(收稿日期:2016-02-19)

(本文编辑:李霖)

(上接第 59 页)

- 7 Bramswig J, Schellong G, Voss W. Concordant leukemia in identical twins (author's transl). Klin Padiatr, 1979, 191:140-144.
- 8 王业生,李晨阳,刘文刚,等.母女共患急性白血病 2 例并文献复习.医学研究杂志,2009,38:107-108.
- 9 Heenen M, Simonart T. Apoptosis in psoriatic epidermis. J Cutan Pathol, 2008, 35:346.
- 10 镜滢,张伟华,王德炳,等.银屑病与白血病的关系-附 33 例报告.

北京医科大学学报,1999,31:83-85.

- 11 Nielsen J, Zachariae H. Chromosome aberrations in severe psoriasis. Acta Derm Venereol(Stockh), 1973, 53:1922-1924.
- 12 徐卫,李建勇,吴雨洁,等.母女同患慢性淋巴细胞白血病及其家系调查.中华血液学杂志,2007,28:768-769.
- 13 陈雪,张阳,王芳,等.疱疹病毒相关淋巴瘤患者家族性噬血细胞综合征基因突变研究.白血病-淋巴瘤,2015,24:91-95.

(收稿日期:2015-08-01)

(本文编辑:陈淑莲)