

家族性急性髓细胞白血病的诊断

尹春琼 白志瑶 包艳

作者单位: 655000 云南曲靖, 曲靖市第二人民医院检验科

通讯作者: 白志瑶, Email: 1937403511@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2018.03.018

【摘要】 曲靖市第二人民医院于 2016 年 9 月 26 日收治 1 例急性髓细胞白血病 (AML)-M2b 男性患者, 该患者经血液细胞分析、血涂片、骨髓涂片、白血病融合基因检查以及流式细胞免疫分型确诊。患者母亲于 2017 年 4 月 23 日因消化道出血收入消化内科, 4 月 26 日被确诊为 AML-M2a。分析家族性白血病 (FL) 的临床特征和发病规律。我国 FL 以父 (母) 子 (女) 关系及亲兄弟姐妹关系最为常见, 且以 AML 及慢性粒细胞白血病 (CML) 为主。早期发现 FL 对提高治疗效果至关重要, 故对 FL 的高危人群随访应引起临床医生重视。

【关键词】 家族性白血病; 急性髓细胞白血病; 临床特征

Diagnosis of familial acute myeloid leukemia

Yin Chunqiong, Bai Zhiyao, Bao Yan. Department of Laboratory, Qujing Second People's Hospital, Qujing 655000, Yunnan, China

Corresponding author: Bai Zhiyao, Email: 1937403511@qq.com

【Abstract】 A male patient initially diagnosed as acute myeloid leukemia was admitted into Qujing Second People's Hospital on September 26, 2016. After admission, he had undergone many examinations, such as blood cell analysis, blood smear, bone marrow smear, leukemia fusion gene test and flow cell immunophenotyping detection, and finally he was definitely diagnosed as acute myeloid leukemia (AML)-M2b. On April 23, 2017, his mother was admitted into the Department of Gastroenterology in this hospital because of digestive tract bleeding, and on April 26, her definite diagnosis was also AML-M2a. The clinical characteristics and occurrence regularity of familial leukemia (FL) were analyzed. In China, the hereditary transmission of this disease is mostly often seen in father (mother) and son (daughter) relationship, so among members of full sibling relationship more than one of FL patient can be found, and the main types of leukemia are AML and chronic granulocytic leukemia. The early detection of FL is of great importance, as early proper treatment can get better therapeutic effect, therefore, clinicians should pay attention to the follow-up of the people who have high risk of familial leukemia.

【Key words】 Familial leukemia; Acute myeloid leukemia; Clinical characteristics

家族性白血病 (familial leukemia, FL) 是指一个家族中发生 1 例及 1 例以上白血病, 具有家族聚集性的特点, 可见于父辈与子代、同辈之间。临床上 FL 发病率低, 可表现为相同或不同的白血病类型。目前我们对 FL 发病规律及机制的了解还不够全面, 大多数学者认为 FL 的发病可能与遗传因素有关^[1]。我院于 2016 年 9 月 26 日收治 1 例急性髓细胞白血病 (acute myeloid leukemia, AML)-M2b 男性患者, 患者母亲于 2017 年 4 月 23 日因消化道出血收入我院消化内科, 于 4 月 26 日也确诊为 AML-M2a, 该现象实属罕见, 现报告如下。

1 病例资料

1.1 一般资料 患者男性, 34 岁, 咳嗽咳痰 1 周,

发现外周血异常细胞 1 d。患者自诉于 2016 年 9 月 20 日无明显诱因出现咳嗽、咳痰, 呈阵发性发作, 休息后可好转, 伴全身酸痛, 无发热、胸痛、咯血、气促等。在曲靖市南关卫生院就诊, 未完善相关检查, 仅予输液治疗 (具体不详) 后上述症状好转。2016 年 9 月 26 日该患者经体检发现外周血异常细胞占 40%, 建议住院治疗, 门诊以“急性白血病 (acute leukemia, AL)?”收入血液内科。病程中, 患者无牙龈出血、皮肤瘀点瘀斑、全身骨痛等表现, 精神可, 饮食、睡眠正常, 二便正常, 体质量无明显变化。既往体健, 育有 1 女。2015 年其妻生产二胎时因羊水栓塞死亡, 胎儿也于出生后死亡。否认有家族性遗传病, 其父亲约 5 年前因肺癌病故, 母亲既往体健。

1.2 体格检查 体温 37.3 °C, 心率 82 次/min, 呼吸频率 20 次/min, 血压 136/84 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 脉搏血氧饱和度 (surplus pulse O₂, SpO₂) 0.98。中度贫血貌, 全身皮肤及黏膜无黄染, 无皮下出血点及瘀斑, 全身未触及浅表淋巴结肿大, 胸肋骨无压痛, 其余体检阴性。

1.3 实验室检查

1.3.1 血液细胞分析 2016 年 9 月 27 日血液细胞分析结果显示, 白细胞计数 (white blood cell count, WBC) $5.87 \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数 (neutrophil, Neu) $1.62 \times 10^9/L$, 中性粒细胞比例 (Neut%) 27.64%, 淋巴细胞计数 (lymphocyte, Lym) $3.52 \times 10^9/L$, 淋巴细胞比例 (Lym%) 60.04%, 单核细胞计数 $0.73 \times 10^9/L$, 单核细胞比例 12.44%, 血小板计数 (blood platelet, PLT) $23 \times 10^9/L$, 血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 83 g/L, 平均红细胞体积 (erythrocyte mean corpuscular volume, MCV) 114.2 fl。肝功能、肾功能、凝血功能检查均正常, 传染病标志物检测呈阴性。

1.3.2 血涂片 2016 年 9 月 27 日外周血涂片显示, “异常细胞” 占 40%, 胞体呈多圆形、核圆形或椭圆形, 染色质呈细颗粒状; 核仁 1~4 个不等, 清晰可见; 浆染蓝色或灰蓝色, 部分浆内可见细小紫红色颗粒, 因此建议患者进一步行骨髓穿刺涂片检查以明确诊断。见图 1。

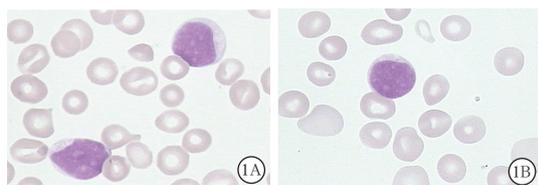


图 1 1 例血细胞检测异常男性患者的血细胞外周血涂片 (A ~ B) 瑞-姬染色 10×100

1.3.3 骨髓涂片 2016 年 9 月 29 日骨髓细胞学显示, 骨髓增生极度活跃, 粒系明显增生, 其中原始粒细胞占 7.6%, 涂片中可见一类严重核浆发育失衡的中性中幼粒细胞占 28% (其中原始细胞非红系细胞占 40%), 其胞体多圆形或椭圆形, 核圆形或椭圆形; 胞核可见凹陷; 染色质较疏松; 核仁 1~4 个不等, 清晰可见; 胞浆量丰富, 染粉红色或灰蓝色, 部分浆内可见细小紫红色颗粒, 可见细长、单根 AUER 小体。红系增生, 以中、晚幼红细胞为主, 部分细胞巨幼变, Lym% 减少; 全片见巨核细胞 13 个, 均为成熟型颗粒巨核细胞; PLT 极度减少, 散在偶见。骨髓病变细胞过氧化物酶染色 (peroxidase stain, POX)

阳性率 100%, 积分 206 分。见图 2。

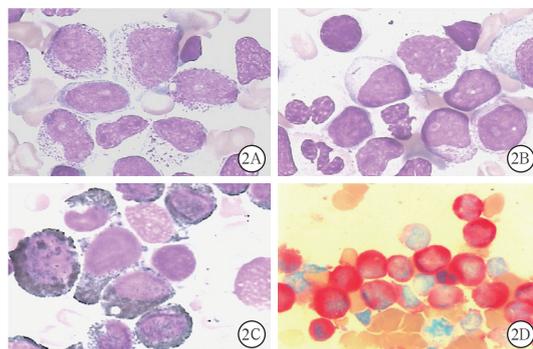


图 2 1 例血细胞检测异常男性患者的瑞-姬染色 (A ~ B)、POX 染色 (C) 与 AS-DCE 染色 (D) 骨髓涂片 10×100

1.3.4 白血病融合基因检查 2016 年 9 月 29 日进行急性非淋巴细胞白血病 (acute nonlymphocytic leukemia, ANLL) 融合基因筛查显示, MLL/AF4、MLL/AF6、MLL/AF9、MLL/AF10、MLL/AF17、MLL/AF1P、MLL/AF1Q、MLL/AFX、MLL/ELL、MLL/ENL、dupMLL、CBFβ/MYH11、AML1/ETO、AML1/MDS1、SET/CAN、DEK/CAN、PML/RARα、PLZF/RARα、NPM/RARα、NPM/ALK、TEL/AML1、E2A/PBX1、BCR/ABL1 (P190)、BCR/ABL1 (P210)、NPM/MFL1、TEL/ABL1、E2A/HLF、TLS/ERG、SIL/TAL1、TEL/PDGFR、EV11、HOX11, 筛查结果为阴性。

1.3.5 流式细胞免疫分型 2016 年 10 月 1 日由北京海斯特临床检验所提供的免疫分型结果显示, 在 CD45/SSC 点图上设门分析, 异常细胞群体约占有核细胞的 33%, 主要表达 HLA-DR, CD33、CD34、CD38、CD117、CD123, MPO, 部分表达 CD7; 髓系细胞约占有核细胞 45.5%, 部分细胞存在发育异常, 淋系增殖明显受抑制。最终结论为 AML, 综合鉴别为 AML-M2 亚型。

1.3.6 染色体检查 2016 年 9 月 29 日染色体检查结果, 该患者染色体为 46, XY [20]。

1.4 患者家属资料 患者母亲 59 岁, 于 2017 年 4 月 23 日因消化道出血收入我院消化内科, 于 4 月 26 日被确诊为 AML-M2a。

2 讨论

据统计, 白血病患者兄弟姐妹之间的白血病发病率较自然人口发病率升高 (1/7 005)^[2], 而同卵发病率高达 1/5^[3]。刘文海^[4]分析我国 99 例 FL 发现, 白血病类型中 AL 占 84.85% (84/99), 其中 ANLL 占 53.53% (53/99); 慢性白血病 (chronic leukemia, CL) 占 14.14%, 其中慢性粒细胞性白血病 (chronic

myelocytic leukemia, CML) 占 12.12% (12/99), 而父(母)子(女)关系患者占 36.36% (36/99), 亲兄弟姐妹关系患者占 28.28% (28/99)。我国 FL 以父(母)子(女)关系及亲兄弟姐妹关系最为常见, 且以 AL 及 CML 为主, 与国外报道的以慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 及 AL 为主有所不同^[4]。关于 FL 的类型, 目前研究中无一定规律, 一个家族中的白血病类型可以相同也可不同, 其差异较大。本研究中母子患 AML 的同一亚型 AML-M2 非常罕见, 其子经 8 个疗程化疗后持续完全缓解, 至今仍存活, 母亲由于家庭原因放弃治疗, 半年后死亡。

AML-M2 是骨髓或外周血中原始细胞 $\geq 20\%$, 并有 Neu 成熟证据 (不同成熟阶段 Neu $\geq 10\%$) 和骨髓中单核系细胞 $< 20\%$ 的 AML, 约占 AML 的 30% ~ 45%, 可发生于任何年龄组, 临床上贫血、PLT 减少和 Neu 减少所致的骨髓衰竭, 口腔溃疡和感染

症状较常见, 而脾脏肿大较少。患者生存期不定, t(8;21) 异位者预后良好, t(6;9) 异位者预后不良^[5]。目前认为, FL 的发生与染色体突变、异位有关。冯宝章等^[6]研究提示, 早期发现和逆转 FL 是可能的, FL 的高危人群随访将日益受到临床医生的重视。

参考文献

- 1 陈斗佳, 张建武. 家族性白血病 6 例临床分析 [J]. 现代医药卫生, 2014, 30 (14): 2240.
- 2 Benson KF, Horwitz M. Familial leukemia [J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2006, 19 (2): 269-279.
- 3 Brämsswig J, Schellong G, Voss W. Concordant leukemia in identical twins (author's transl) [J]. Klin Padiatr, 1979, 191 (2): 140-144.
- 4 刘文海. 家族性白血病 99 例临床分析 [J]. 中国现代医生, 2007, 45 (12): 6, 17.
- 5 卢兴国. 骨髓细胞学和病理学 [M]. 北京: 科学出版社, 2008: 793.
- 6 冯宝章, 陈文杰. 我国家族性白血病研究进展 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2005, 14 (4): 243-245.

(收稿日期: 2018-07-02)

(本文编辑: 张耘菲)

(上接第 183 页)

同温度下的强弱变化可间接区分抗体类型。MNS 血型系统同种异体抗体一般很少引起输血反应或 HDN, 国内时有抗 M 抗体、抗 N 抗体引起交叉配血困难和母婴血型不合引起 HDN 的报道^[10]。

本案例游离试验发现不规则抗体, 用微柱凝胶抗人球蛋白法抗体鉴定, 结果进一步证明患儿血清中含有不规则抗 M 抗体, 抗体性质为 IgM 型或含有 IgM 型, 因此游离试验检测出抗 A、抗 B 抗体的可靠性值得分析。患儿为 NN 型时, 将 NN 型献血人员细胞制备成反定细胞 A1 细胞、B 细胞重新检测游离试验, 凝集强度结果比第 1 次游离试验减弱, 从而确定游离试验受抗 M 抗体干扰。另外, 通过不同介质对抗 M 抗体的效价进行区分, 患儿 MN 分型为 NN 型, 表明该患儿抗 M 抗体未引起 HDN, 而是 ABO 系统引起了 HDN。

综上所述, 在临床工作中发现不规则抗体时, 应增加抗体筛查或抗体鉴定试验, 若怀疑不规则抗体干扰了游离抗体试验结果, 应该对反定细胞进行相应抗原鉴定或筛选相应抗原缺乏的反定细胞重新进行游离抗体试验, 以获得更为可靠的结果。本案例中, 因患儿体内存在抗 A 抗体、抗 B 抗体和抗 M 抗

体, 如需输血应选择 O 型、M 抗原阴性洗涤红细胞, 以提高输血的安全性。

参考文献

- 1 刘达庄. 免疫血液学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2002: 218-220.
- 2 李勇, 马学严. 实用血液免疫学 [M]. 北京: 科学出版社, 2006: 417-422.
- 3 Khalid S, Dantes R, Varghese S, et al. Naturally occurring anti M complicating ABO grouping [J]. Indian J Pathol Microbiol, 2011, 54 (1): 170-172.
- 4 胡丽华. 临床输血学检验 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 28.
- 5 刘凤霞, 刘竞, 屈琳, 等. 抗 -M 引起血型鉴定困难、交叉配血不合 1 例 [J]. 中国输血杂志, 2011, 24 (8): 707-708.
- 6 刘鹏, 冯国基, 李燕, 等. IgG、IgM 型抗 -M 抗体致血型正反定型不符 (附病例报告) [J]. 实用医药杂志, 2009, 26 (8): 31-32.
- 7 王谦. 孕妇 IgM、IgG 抗 -M 致血型鉴定困难 1 例 [J]. 中国输血杂志, 2010, 23 (1): 62-63.
- 8 杰夫·丹尼尔. 人类血型 [M]. 朱自严主译. 2 版. 北京: 科学出版社, 2007: 171-180.
- 9 牛天林. 抗 M 导致 ABO 血型鉴定正反定型不符的原因分析 [J]. 吉林医学, 2012, 33 (14): 2992-2993.
- 10 赵树铭, 史春梦, 李忠俊. 实用临床输血学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 13.

(收稿日期: 2018-06-12)

(本文编辑: 张耘菲)