

颗粒性急性淋巴细胞白血病实验室检查与分析

王立维 高广智 张继红

基金项目:沈阳市科学技术局项目资助“市血液病及肿瘤研究重点实验室建设”(F10-218-1-00)

作者单位:110022 沈阳市,中国医科大学附属盛京医院血液研究室(王立维 张继红)

111003 辽阳市,中国石油辽阳石化总医院检验科(高广智)

通讯作者:张继红, E-mail: zhangjh1@sj-hospital.org

【摘要】 目的 通过报道 1 例形态学特殊的颗粒性急性淋巴细胞白血病(granular acute lymphocyte leukemia, G-ALL), 并就有关文献进行复习, 以增加对本病的认识和提高诊断水平。**方法** 采用 MICM 标准确诊; 采用骨髓涂片(瑞氏-吉姆萨染色法)、细胞化学染色进行形态学检测; 采用 R 显带技术进行细胞遗传学分析; 多色流式细胞仪分析免疫表型并进行分子生物学检测。**结果** 该例患者确诊为正常核型的普通 B 细胞型 ALL。**结论** ALL 诊断时应慎重, 形态上需与大颗粒淋巴细胞白血病及反应性大颗粒或颗粒增多淋巴细胞增多症相鉴别。

【关键词】 白血病; 颗粒性淋巴细胞; 急性; 诊断, 鉴别

The laboratory inspection and analysis on granular acute lymphocyte leukemia

WANG Li-wei¹, GAO Guang-zhi², ZHANG Ji-hong¹. ¹Department of Hematology Laboratory, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110022, China ²Department of Clinical Laboratory, Liaoyang Petrochemical General Hospital of CNPC, Liaoyang 111003, China

【Abstract】 Objective To report 1 case morphology special granular acute lymphocytic leukemia (G-ALL), and review relevant literature to improve and raise the diagnosis level on the disease. **Methods** The MICM standard was used to make a definite diagnosis. Marrow smear (Wright-Giemsa stain method) and cytochemistry stain were used to do morphology detection. R-banding technique was used in cell genetics analysis. Immunophenotype and molecular biology analysis were detected by multiple color flow cytometry. **Results** The patient was diagnosed as Common-B ALL with normal karyotype. **Conclusion** It must be to take care to diagnose ALL and distinguish it with large granular lymphocyte leukemia, reactivity large granular or the granular lymphocytosis.

【Key words】 Leukemia; Granular lymphocytic cells; Acute; Diagnosis, differential

颗粒性急性淋巴细胞白血病 (granular acute lymphocytic leukemia, G-ALL) 属于克隆性增生性疾病, 为急性淋巴细胞白血病 (acute lymphocytic leukemia, ALL) 的一种变异^[1], 是相对少见的 ALL 形态亚型, 细胞质中可见到较多的粗大颗粒。现报告我院诊断的 1 例 G-ALL 并结合文献讨论。

1 病例资料

1.1 病例特点 ①患者, 男, 7 岁, 以“间断头晕乏力、腿疼半月, 面色苍白伴皮肤淤青 1 w, 咳嗽 2 d”为主诉入院。②患儿半月前无明显诱因间断出现头晕、乏力, 以晨起为重, 同时间断有双髋、膝关节疼痛, 家长未予以重视。1 w 前患儿逐渐出现面色苍白同时伴有轻微外伤后皮肤大片淤青难褪, 2 d 前患儿咳嗽, 为声咳, 无发热, 无喘息, 于当地门诊静脉点滴

头孢类抗生素 1 d 无明显效果, 血常规: WBC: $76.9 \times 10^9/L$, 中性粒细胞绝对值: $17.1 \times 10^9/L$, HGB: $55g/L$, PLT: $8 \times 10^9/L$, 血涂片可见幼稚细胞。③患儿自发病以来进食可, 大便干燥, 小便正常, 睡眠佳。④既往史: 患儿既往体健, 否认手术、外伤史, 否认肝炎、结核等传染病史。

查体: 体温 $36.9^\circ C$, 脉搏 98 次/min, 呼吸 24 次/min, 神志清楚, 状态反应可, 贫血貌, 周身皮肤黏膜未见出血点及瘀斑, 巩膜无黄染, 咽充血, 扁桃体 I 度肿大, 颈部及颌下淋巴结肿大, 活动度佳, 无触痛, 胸骨压痛(+), 双肺呼吸音清, 无罗音, 心音有力, 节律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音, 腹平软, 肝肋下 4 cm 可及, 质地 I 度硬, 脾肋下 5 cm 可触及, 质地 I 度硬, 全腹无压痛, 双下肢无浮肿。神经系统

查体未见异常。

1.2 骨髓穿刺 患儿仰卧于诊疗床上,取胸骨上窝下 1 cm 为穿刺点,常规碘伏消毒,戴无菌手套,持 5 ml 注射器垂直骨面刺入,有落空感即达髓腔,抽吸约 0.2 ml 骨髓液以涂片用,再分别抽取 2~3 ml 骨髓液注入肝素钠抗凝管中,用于免疫分型及细胞遗传学检查,拔针,局部覆以消毒纱布,胶布固定。

1.3 实验室检查 形态学检查:用瑞氏+姬氏混合染液常规染色 15 min,水洗,待干燥后,油镜观察形态,计数并分数 500 个有核细胞。同时进行过氧化酶(peroxidase stain, POX)、苏丹黑 B (sudan black B stain, SBB)、非特异性脂酶(non-specific esterase stain, NSE)、中性粒细胞碱性磷酸酶(neutrophil alkaline phosphatase stain, NAP)、糖原染色(periodic acid-schiff reaction, PAS)等细胞化学染色;并对骨髓标本进行流式细胞术(flow cytometer, FCM)免疫分型。

2 结果

2.1 骨髓象 骨髓增生明显活跃。无核细胞:有核细胞=1000:95,其中粒系占 10.4%,红系占 2.4%,粒:红=4.33:1。淋巴细胞系异常增生,原始、幼稚淋巴细胞以大细胞为主占 42.8%,呈圆形或椭圆形,边缘较规则,胞浆量较多,呈天蓝色,部分呈深蓝有透亮感。部分原始、幼稚淋巴细胞胞浆边缘可见粗大紫黑色非特异性嗜天青颗粒,颗粒约 0.5 μm 大小,不是淋巴细胞固有的稀少的嗜苯胺蓝颗粒,此类细胞约占 30%。核形不规则,可见凹陷与折叠,染色质较疏松细致,核仁清楚,1~3 个;粒、红、巨核三系明显受抑,PLT 罕见。血象:原始、幼稚淋巴细胞占 72.0%。形态学初步诊断为:G-ALL。见图 1。

2.2 细胞化学染色检查结果 POX (-);SBB (-);NSE(-);NAP 强阳性;PAS:本组患者的血片及骨髓片经染色处理后,用油镜观察,大部分病理细胞均呈 PAS 阳性,胞浆中可见紫红色的糖原颗粒,原来胞浆中含颗粒的细胞也可见有少数紫红色的糖原颗粒。

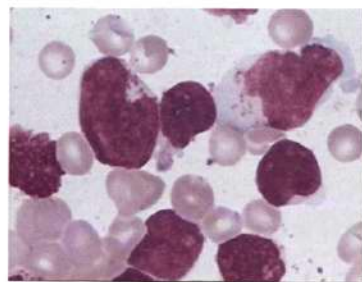


图 1 骨髓象

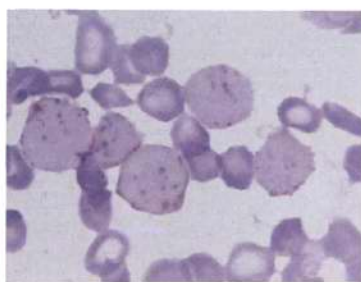


图 2 PAS 染色

见图 2。

2.3 免疫学分型 R3 为异常淋系表型,占 45.67%,表达 CD45、CD10、CD34、CD19、HLA-DR、CD20、CD22,部分细胞表达 CD38。但 CD2、CD7、CD3、CD13、CD33、CD15、cIgM 均阴性,诊断为普通 B 型 ALL。见图 3。

3 讨论

G-ALL 是一种相对少见的 ALL 形态亚型,在儿童 ALL 中占 2%~7%,可能与唐氏综合症有相关性^[2];Stein 等^[3]最早注意到这一特殊形态的 ALL,并于 1983 年将其命名为 G-ALL,视为 ALL 的一个新亚型。诊断标准为:5%以上的原始细胞中存在直径>0.5 μm 的一个或多个嗜天青颗粒或包涵体者。这种颗粒性质不明,可能起源于线粒体或溶酶体颗粒,也可能是发育异常的细胞器生成、融合或退化的结果。电子显微镜超微结构显示这些细胞质颗粒类似多泡体(姬姆萨染色为嗜苯胺蓝颗粒)或高尔基体。

在细胞形态学诊断上 G-ALL 很容易与大颗粒淋巴细胞白血病(large granular lymphocytic leukemia, LGL)/NK 细胞白血病的嗜天青颗粒、原始粒细胞的初级颗粒、幼稚嗜碱性粒细胞的嗜碱性颗粒、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相混淆^[4],使诊断有一定难度,应注意进行鉴别。在正常成熟淋巴细胞中也常见嗜苯胺蓝溶酶体颗粒,但这些颗粒直径明显小于 G-ALL 细胞的颗粒^[5]。LGL 又称 CD8⁺慢性淋巴细胞白血病或慢性 T γ -淋巴细胞增生性疾病,1977 年首次被描述^[6],常见中老年发病,中位发病年龄为 60 岁,是进展缓慢的淋巴系统肿瘤。按免疫表型可分为两类:T-LGL 免疫表型为:CD3⁺、CD8⁺、CD16⁺、CD57⁺、HLA-DR⁺、TCR $\alpha\beta$ 阳性,CD4⁻、CD56⁻;NK-LGL 免疫表型为:CD2⁺、CD10⁺、CD56⁺、CD3⁻、CD4⁻、CD57⁻。其形态学特点是:胞浆丰富、浅蓝色、含有数个或粗或细的嗜天青颗粒,核圆或椭圆,染色质呈块状,核仁不易见到,酸性磷酸酶阳性,特异性酯酶阳性,NSE 染色

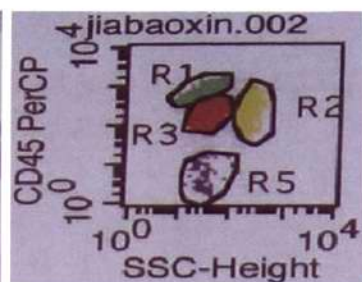


图 3 免疫分型

弱阳性或阴性^[6]。临床表现可有全身症状,肝脾肿大等。WHO(2001)的淋巴组织分类中,把此二型作为独立疾病分别描述。当临床及形态诊断困难时,免疫表型与 TCR/NKR 基因克隆性重排可做为诊断及鉴别诊断的主要依据,以区别增殖细胞是单克隆还是多克隆,排除反应性及良性大颗粒细胞增多症。

本例中患儿在形态学上淋巴细胞胞浆中具有粗大的嗜天青颗粒,细胞遗传学及分子生物学方面检查未发现特异性异常染色体重排,易与 LGLL 混淆;但根据其临床表现具有急性白血病的特征,骨髓原始+幼稚淋巴细胞>30%,且免疫分型中 CD10⁺、CD19⁺、HLA-DR⁺、CD34⁺、cIgM⁻与普通 B 细胞型 ALL 相符,并结合胞浆中出现 PAS 强阳性、包涵体样颗粒的原幼淋巴细胞占 30%,可排除 LGLL,确定 G-ALL 诊断。

综上所述,在诊断 G-ALL 时要慎重,应以细胞形态学为基础,在完善免疫表型、分子生物学及细胞

遗传学的相关检查基础上,结合临床并综合 MICM 进行诊断。

4 参考文献

- 1 吴晓芝. 血液病诊断与鉴别诊断图谱. 北京: 人民卫生出版社, 2009, 212-213.
- 2 Cap J, Babusikova O, Kaiserova E, et al. Granular acute lymphoblastic leukemia in a 15-year-old boy. Med Oncol, 2000, 17: 144-146.
- 3 Stein P, Peiper S, Butler D, et al. Granular acute lymphoblastic leukemia. Am J Clin Pathol, 1983, 79: 426-430.
- 4 姬美容, 谢毅. 临床疑难血液病细胞形态学诊断精要. 上海: 上海科学技术文化出版社, 2002, 182-203.
- 5 Fulcher JW, Allred TJ, Kulharya A, et al. Granular acute lymphoblastic leukemia in adults: report of a case and review of the literature. SouthMed J, 2006, 99: 894-897.
- 6 张之南, 沈悝. 血液病诊断及疗效标准. 第三版. 北京: 科学出版社, 2008, 148-150.

(收稿日期: 2011-01-19)

(本文编辑: 陈淑莲)

【 消 息 】

2011 全国细菌耐药专题学术会议暨卫生部全国细菌耐药监测网工作会议

由北京大学临床药理研究所主办, 北京协科技术培训中心承办的“2011 全国细菌耐药专题学术会议”定于 2011 年 6 月 17-19 日在北京铁道大厦举行。同期将举办卫生部全国细菌耐药监测网工作会议。

2011 全国细菌耐药专题学术会议暨卫生部全国细菌耐药监测网工作会议参会人员不仅来自全国 100 余家卫生部全国细菌耐药监测网的成员单位, 更有呼吸、感染、药学等临床医务工作者和基础研究人员参会, 组委会欢迎各致力于细菌耐药监测与防治事业的基础研究及临床医师、感染控制相关部门人员参加本次大会。

1 会议组织结构

1.1 会议主席及秘书长

会议主席: 吕媛 秘书长: 阙呈立、郑波、李耘

1.2 学术委员会成员(按姓氏汉语拼音排序)

曹照龙、曹彬、陈佰义、成军、褚云卓、府伟灵、胡云建、胡必杰、胡继红、胡志东、贾伟、季萍、蒋燕群、李若瑜、李艳、李耘、刘玉村、刘又宁、刘新民、刘文恩、刘勇、路娟、吕媛、马小军、孟灵、倪语星、潘世扬、裴凤艳、齐慧敏、阙呈立、邵海枫、孙自镛、童明庆、王辉、王明贵、魏莲花、徐修礼、徐菲莉、杨亚静、杨健、喻华、俞云松、赵建宏、赵旺胜、张秀珍、张波、郑

波、周玲、卓超

1.3 秘书处成员

侯芳、马序竹、王旭、张淑谦

2 拟定会议主题

1、2010 年卫生部全国细菌耐药监测结果汇报; 2、细菌耐药机制研究进展; 3、耐药菌感染临床治疗策略; 4、重症感染与临床对策; 5、耐药菌检测与临床; 6、真菌感染的实验室检测与临床; 7、细菌检测技术新进展; 8、开展细菌耐药监测, 促进抗菌药物合理使用。

3 注册及会议时间

注册时间: 2011 年 6 月 17 日 09:00-22:00 (铁道大厦大堂)

会议时间: 2011 年 6 月 18-19 日 (铁道大厦多功能厅)

4 会务组联系方式

联系人: 张淑谦、王旭

联系电话: (010) 88597680

传真: (010) 88597578

手机: 13801362827/15711352518

邮箱: kathy.zhang@bjxie.com