

原发性血小板增多症转变为急性髓系白血病 伴骨髓纤维化 1 例分析

韦美萍 刘梅 史敏 胡蕊 李博

作者单位:050000 石家庄市,河北医科大学第二医院检验科

通讯作者:史敏, E-mail:Sm8344@hotmail.com

doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2014.03.016

患者,女,39岁,主因原发性血小板增多症6年,乏力1个月,于2013年12月9日入我院治疗。

1 病程情况

1.1 现病史 患者于6年前无明显诱因自觉乏力,当地查血常规WBC、RBC、Hb正常,PLT约为 $1200 \times 10^9/L$,在我院诊断为原发性血小板增多症,予羟基脲+干扰素治疗约3年,间断复查PLT约 $600 \times 10^9/L \sim 700 \times 10^9/L$,PLT正常后间断羟基脲治疗,未规律监测血常规。一个月前出现乏力,无发热、心悸、下肢水肿、腹泻、尿频、鼻衄等不适,当地查血常规Hb 68 g/L, WBC $59.47 \times 10^9/L$, PLT $213 \times 10^9/L$,为求进一步诊治入我院。患者自发病以来,饮食可,睡眠可,小便正常,无茶色、酱油色尿,大便正常,无血便、黑便等,体重无明显减轻。

1.2 既往史 6年前诊断为原发性血小板增多症。无肝炎、结核、伤寒、疟疾等传染病病史;无高血压、糖尿病等慢性病病史;无外伤史;曾有输血史;无药物及其他过敏史;无射线、毒物接触史;预防接种随当地。系统回顾无特殊。

1.3 体格检查 体温 $36.3^\circ C$,脉搏96次/min,呼吸24次/min,血压114/75 mmHg,发育正常,神清语利,中度贫血貌,全身皮肤黏膜无黄染,无出血点及瘀斑,浅表淋巴结无肿大,口唇稍苍白,无紫绀,口腔黏膜无溃疡,伸舌居中,咽无充血,扁桃体无肿大,触胸骨无压痛,双肺呼吸音清,未闻及干、湿性啰音及胸膜摩擦音,心前区无隆起,心尖搏动不弥散,触无震颤、摩擦感及抬举样搏动,叩心界不大,心率96次/min,律齐,心音有力,各瓣膜听诊区未闻及杂音。肝肋下未触及,脾肋下4 cm,质中等,无触痛,四肢、脊柱正常。

2 实验室检查

2.1 流式细胞仪检查 以CD45/SSC设门,骨髓有核细胞中异常细胞约87%,其表型:HLA-DR:77.7%;CD34:86.5%;CD123:52.0%;CD38:99.7%;CD117:96.5%;CD13:98.3%;CD33:3.7%;CD11c:70.3%;髓过氧化物酶:15.9%;CD33、CD15、CD11b均有少量表达;CD16、CD14、CD64、CD2、CD7、

CD56、cyCD3、CD19、CD10、CD20、CD22、CD79a均未见表达。淋巴细胞4%,粒细胞2%,单核细胞1%,有核红细胞3%,结果提示急性髓系白血病。

2.2 血常规 Hb 61g/L, WBC $51 \times 10^9/L$, PLT $129 \times 10^9/L$ 。

2.3 骨髓象 骨髓有核细胞增生明显活跃。其中原始细胞占86.5%,该细胞体积较小,形态较规则,核呈圆形、椭圆形或不规则形,部分细胞可见凹陷,核染色质较细致,核仁1~2个,胞质量少,染蓝色,偶见Auer小体(图1)。细胞化学染色:过氧化物酶染色(peroxidase stain, POX):部分原始细胞阳性(图2);糖原染色(staining for glycogen, PAS):原始细胞弥漫弱阳性(图3);非特异性酯酶染色(nonspecific esterase stain, NSE):原始细胞阴性(图4)。

2.4 骨髓病理组织检查 骨质较多,骨髓增生较活跃,原、幼细胞增多,粒系各阶段细胞均可见,红系中、晚幼红细胞散在分布,见到2个巨核细胞,可见浆细胞,纤维组织明显增生,银染色(+++)。

2.5 融合基因检查 BCR/ABL及JAK2V617F均阴性。

2.6 辅助检查 肺CT示右下肺下叶外侧基底段小硬结,直径约0.3 cm;右肺中叶及双肺下叶少许纤维条索牵拉邻近胸膜;胸腔密度减低,符合血液性疾病表现;两侧胸膜局限性稍增厚;腹部超声示脾肿大。

2.7 其他检查 生化检查:超敏C反应蛋白18.1 mg/L,乳酸脱氢酶301 U/L, α -羟丁酸脱氢酶260 U/L,尿酸86.8 $\mu\text{mol/L}$,余无明显异常。凝血检查:凝血酶原时间14.5 s,凝血酶原活动度57%,国际标准化比值1.3。红细胞沉降率:139 mm/h。IgG:24.1 g/L, IgA:5.06 g/L, IgM:4.77 g/L, 补体C4 0.41 g/L。维生素B₁₂ 1118 pg/mL,铁蛋白及叶酸,术前四项(乙肝五项、丙肝、梅毒、艾滋),甲肝及戊肝抗体,甲状腺功能检查均阴性;肿瘤筛查非特异性酯酶20.69 ng/mL,余无明显异常。

3 诊疗经过

根据①中年女性,39岁;②主因诊断原发性血小板增多

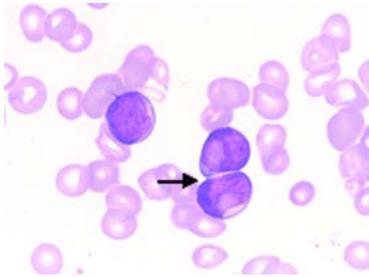


图 1 骨髓涂片(瑞-姬染色,1000×)

注:箭头所示 Auer 小体

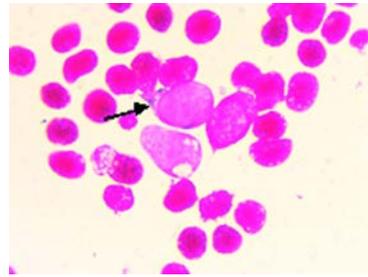


图 2 骨髓涂片(POX 染色,1000×)

注:箭头所示原始细胞阳性

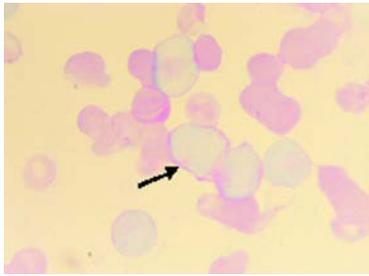


图 3 骨髓涂片(PAS 染色,1000×)

注:箭头所示原始细胞弥漫弱阳性

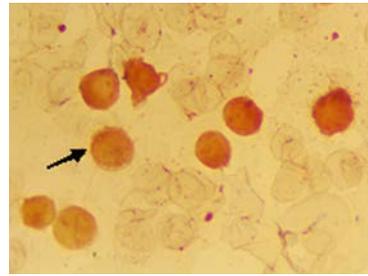


图 4 骨髓涂片(NSE 染色,1000×)

注:箭头所示原始细胞阴性

症 6 年,乏力 1 个月入院;③查体同上;④既往血小板增多症病史,有输血史;⑤血常规示 Hb 61 g/L, WBC $51 \times 10^9/L$, PLT $129 \times 10^9/L$;生化检查结果显示超敏 C 反应蛋白 18.1 mg/L, 乳酸脱氢酶 301 U/L, 余无明显异常;⑥免疫球蛋白及补体: IgG 24.1 g/L, IgA 5.06 g/L, IgM 4.77 g/L, C4 0.41 g/L;⑦血沉 139 mm/h;维生素 B₁₂ 1118 pg/mL, 铁蛋白及叶酸,术前四项(乙肝五项、丙肝、梅毒、艾滋),甲肝及戊肝抗体,甲状腺功能检查均阴性;肿瘤筛查非特异性酯酶 20.69 ng/mL,余无明显异常;⑧骨髓液 BCR/ABL、JAK2V617F 阴性;⑨骨髓流式细胞检测结果显示(1)异常细胞约 87.0%, HLA-DR: 77.7%; CD34: 86.5%; CD123: 52.0%; CD38: 99.7%; CD117: 96.5%; CD13: 98.3%; CD33: 3.7%; CD11c: 70.3%; 髓过氧化物酶: 15.9%; CD33、CD15、CD11b 均有少量表达; CD16、CD14、CD64、CD2、CD7、CD56、cyCD3、CD19、CD10、CD20、CD22、CD79a 均未见表达;(2)淋巴细胞 4%, 粒细胞 2%, 单核细胞 1%, 有核红细胞 3%, 结果提示急性髓系白血病;骨髓象显示增生明显活跃,原始粒细胞 86.5%, 血片原始粒细胞 92.0%, POX 部分原始细胞阳性, PAS 原始细胞弥漫弱阳性, NSE 原始细胞阴性, 考虑急性髓系白血病 M1 型;骨髓病理示增生较活跃,原、幼细胞增多,见到 2 个巨核细胞,可见浆细胞,纤维组织明显增生,银染色(+++),形态学符合急性髓系白血病伴骨髓纤维化。⑩肺 CT 示右肺下叶外侧基底段小硬结,直径约 0.3 cm;右肺中叶及双肺下叶少许纤维条索牵拉邻近胸膜;胸腔密度减低,符合血液性疾病表现;两侧胸膜局限性稍增厚;腹部超声示脾肿大;综上诊断为:1.急性髓系白血病伴骨髓纤维化;2.原发性血小板增多症。院内予羟基脲治疗,期间输注血液制品支

持治疗。入院 3 d,复查血常规示 WBC $44.85 \times 10^9/L$, Hb 77 g/L, PLT $160 \times 10^9/L$, 患者及家属要求自动出院。

4 病例分析

4.1 主管医师分析 本例患者女,39 岁,主因乏力 1 个月入院,有原发性血小板增多症病史 6 年,予羟基脲+干扰素治疗约 3 年,PLT 正常后间断羟基脲治疗,未规律监测血常规。本次因乏力 1 个月入院,入院综合检查后诊断为①急性髓系白血病伴骨髓纤维化②原发性血小板增多症。近年有原发性血小板增多症转化为急性髓系白血病^[1-3]、嗜碱性粒细胞白血病^[4]及急性淋巴细胞白血病^[5]的文献报道,但很少见。本例患者 PLT 增多 6 年多,有脾肿大,但无出血及血栓,最终转化为急性髓系白血病伴骨髓纤维化,非常少见。有学者认为化疗药物如烷化剂、羟基脲或 ³²P 均可加速原发性血小板增多症向白血病的转化^[6,7],也有学者认为这种转化是原发性血小板增多症的自然发展过程^[2]。本例患者发病期间间断应用化疗药物羟基脲及干扰素治疗,是否与该结局有关,有待进一步深入研究。

4.2 检验医师分析 原发性血小板增多症是主要累及巨核细胞系的克隆性慢性骨髓增殖性肿瘤,以 PLT 持续增多、血栓形成和(或)出血以及骨髓巨核细胞异常增生为特征。发病较隐匿,起病缓慢,通常发生于 40~70 岁,临床表现轻重不一,多数患者可无自觉症状,常规检查时才偶然发现 PLT 显著增高,表现为巨核细胞增生,外周血 PLT 持久性增多,但功能异常,病情轻者可表现出乏力、头晕等高黏滞血症症状,病情重者常伴有不同程度的出血和(或)血栓栓塞发作,可伴脾、肝肿大。本例患者诊断为原发性血小

(下接第 167 页)

- with chronic hepatitis B; a cross-sectional study. *J Med Microbiol*, 2012, 30: 150-154.
- 4 Teriaky AI, Al-Judaibi B. Correlation between HBsAg quantitation and HBV DNA in HBeAg-negative HBV/D patients. *Saudi J Gastroenterol*, 2013, 19: 243-244.
- 5 陆向东, 孙翔, 翟祥军, 等. HBsAg 阳性孕妇 HBsAg、HBeAg 和 HBV-DNA 关系探讨. *江苏预防医学*, 2012, 23: 1-3.
- 6 李筠竹, 张振华, 张亚飞, 等. 慢性乙型肝炎患者血清 HBV DNA 水平与 HBsAg 和 HBeAg 水平的相关性分析. *实用肝脏病杂志*, 2012, 15: 220-222.
- 7 Lee JH, Kim SJ, Ahn SH, et al. Correlation between quantitative serum HBsAg and HBV DNA test in Korean patients who showed high level of HBsAg. *J Clin Pathol*, 2010, 63: 1027-1031.
- 8 Ganji A, Esmailzadeh A, Ghafarzagdegan K, et al. Correlation between HBsAg quantitative assay results and HBV DNA levels in chronic HBV. *Hepat*, 2011, 11: 342-345.
- 9 Li MH, Xie Y, Qiu GH, et al. The relationship of serum HBsAg, HBeAg concentration and HBV-DNA load in chronic hepatitis B during IFN treatment. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*, 2011, 25: 26-28.
- 10 Nguyen T, Thompson AJ, Bowden S, et al. Hepatitis B surface Antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: a Perspective on Asia. *J Hepatol*, 2010, 52: 508-513.
- 11 Tuailon E, Mondain AM, Nagot N, et al. Comparison of serum HBsAg quantitation by four immunoassays, and relationships of HBsAg level with HBV replication and HBV genotypes. *PLoS One*, 2012, 7: e32143.
- 12 Zeng L, Ding A, Jiang L, et al. Analysis of hepatitis B surface antigen levels in patients with chronic hepatitis B in Guangzhou. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2014, 34: 974-977.
- 13 赵婷婷, 李小松, 殷丈伟, 等. 体内转导 HBV cccDNA 法建立 HBV 慢性感染的小鼠模型. *中华肝脏病杂志*, 2014, 22: 260-265.
- 14 李华东, 江建宁, 陆晖, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染者肝细胞 HBV cccDNA 含量与血清 HBV DNA、HBsAg、HBeAg 的关系研究. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2012, 26: 499.
- 15 Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. *Liver Int*, 2009, 29: 100-107.

(收稿日期: 2014-07-17)

(本文编辑: 张志成)

(上接第 188 页)

板增多症后, 间断化疗药物治疗, 6 年后转变为急性髓系白血病伴骨髓纤维化, 比较少见, 此种转变是疾病自然发展过程还是间断药物治疗引发有待临床进一步研究。

5 小结

原发性血小板增多症发病较隐匿, 也比较缓慢, 男女发病比例无明显差异, 该病中位生存期为 10-15 年, 疾病终末期约 5% 患者可转化为急性髓系白血病或骨髓增生异常综合征^[8], 少数转为骨髓纤维化^[9]。近年来报道的此类病例较少, 对于化疗药物对此类病例转归的影响尚无明确结论。

6 参考文献

- 1 宋军, 胡蕊, 李刚, 等. 原发性血小板增多症转变为急性髓系白血病临床分析. *河北医药*, 2013, 35: 3761-3762.
- 2 陈况, 黄细莲, 钱申贤. 原发性血小板增多症转变为急性髓系白血病一例. *中华内科杂志*, 2006, 45: 700.
- 3 Gangat N, Wolanskyj AP, McClure RF, et al. Risk stratification for survival and leukemic transformation in essential thrombocythemia a

single institutional study of 605 patients. *Leukemia*, 2007, 21: 1270-1276.

- 4 张富兰, 王继红. 原发性血小板增多症转化为嗜碱性粒细胞白血病 I 例报告. *山东医药*, 2000, 40: 4.
- 5 李汉贵. 原发性血小板增多症以急淋告终 1 例. *临床血液学杂志*, 1999, 12: 82.
- 6 米丰年. 原发性血小板增多症、真性红细胞增多症转变白血病二例. *白血病·淋巴瘤*, 2006, 15: 156.
- 7 张冬霞, 云雁. 原发性血小板增多症治疗研究进展. *血栓与止血学*, 2011, 17: 133-134, 137.
- 8 Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC, Lyon, 2008: 48-50.
- 9 Georgii A, Buesche G, Kreft A. The histopathology of chronic myeloproliferative diseases. *Baillieres Clin Haematol*, 1998, 11: 721-749.

(收稿日期: 2014-06-19)

(本文编辑: 陈淑莲)