

近四倍体急性淋巴细胞白血病形态学特点及其临床特征

张校辉¹, 陶朝欣¹, 白明明¹, 陈磊², 张玉娜², 杜辉娟¹, 邢江涛¹, 朱芸³

(1.河北医科大学附属平安医院实验诊断学部, 河北石家庄 050021;

2.河北医科大学附属平安医院血液内科, 河北石家庄 050021;

3.河北医科大学第二医院检验科, 河北石家庄 050000)

摘要: **目的** 探讨近四倍体急性淋巴细胞白血病 (NT-ALL) 的临床表现、形态学改变及其预后。**方法** 分析 1 例 NT-ALL 患者的血涂片、骨髓象、免疫表型、遗传学等结果, 结合相关文献分析 NT-ALL 的性质。**结果** 该例 NT-ALL 患者以急腹症为首发表现, 根据骨髓形态学、免疫表型被确诊为急性 B 淋巴细胞白血病 (B-ALL), 染色体为近四倍体核型 (81-103 染色体)。**结论** 成人 NT-ALL 比较罕见, 形态学特点与经典急性淋巴细胞白血病 (ALL) 有所不同, 原幼淋巴细胞体积大或巨大, 细胞核形态多不规则, 核仁大, 有空泡且预后差, 这可能与近四倍体核型异常有关。

关键词: 染色体; 近四倍体核型; 急性淋巴细胞白血病; 形态学特点; 预后

Morphological and clinical characteristics of near-tetraploid acute lymphocytic leukemia ZHANG Xiaohui¹, TAO Chaixin¹, BAI Mingming¹, CHEN Lei², ZHANG Yuna², DU Huijuan¹, XING Jiangtao¹, ZHU Yun³. (1. Department of Laboratory Diagnostics, Pingan Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050021, Hebei, China; 2. Department of Hematology, Pingan Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050021, Hebei, China; 3. Department of Clinical Laboratory, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei, China)

Abstract: Objective To study the morphological and clinical characteristics of near-tetraploid acute lymphocytic leukemia (NT-ALL). **Methods** All the clinical data and laboratory examinations (blood smear, bone marrow morphology, immunophenotype and genetic examinations) of 1 NT-ALL patient were collected for comprehensive analysis. **Results** The patient had acute abdomen. According to bone marrow morphology and immunophenotype, he was diagnosed as B-acute lymphocytic leukemia (B-ALL), and the chromosome was near-tetraploid karyotype (81-103 chromosome). **Conclusions** Adult NT-ALL is rare. The morphological characteristics are different from those of classic acute lymphocytic leukemia (ALL). The nuclear shape is irregular, the nucleolus is large, the vacuole is large, and the prognosis is poor, which may be related to the abnormal karyotype of near-tetraploid.

Key words: Chromosome; Near-tetraploid karyotype; Acute lymphocytic leukemia; Morphological characteristic; Prognosis

急性白血病 (acute leukemia, AL) 是来源于造血干细胞的克隆性恶性肿瘤。细胞遗传学是诊断白血病的重要指标之一, 遗传学的快速发展使研究者对 AL 发病机制有了更深入的了解。染色体异常与白血病的发生、发展密切相关, 对判断 AL 患者的预后有重要作用^[1]。AL 患者染色体异常占 70% 左右, 主要涉及结构异

常、数目异常及复杂核型, 其中以结构异常多见, 占 60% 左右, 包括染色体易位、缺失、重复等结构畸变; 数目异常占 20% 左右, 如超二倍体、高超二倍体、亚二倍体、近单倍体及近四倍体等; 复杂核型的患者既有结构异常又有数目异常, 多 < 20%^[2]。染色体数目异常中的近四倍体是一种非常罕见的染色体核型异常,

作者简介: 张校辉, 女, 1987 年生, 学士, 主管技师, 主要从事血液病诊断相关工作。

通信作者: 张玉娜, 联系电话: 0311-67502324。

在急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 中以成人为主^[3], 在急性淋巴细胞白血病 (acute lymphocytic leukemia, ALL) 中以儿童为主, 成人较少见。河北医科大学附属平安医院发现 1 例成人近四倍体急性淋巴细胞白血病 (near-tetraploid acute lymphocytic leukemia, NT-ALL)。由于发生于成人的 NT-ALL 较为罕见, 因此本研究综合国内外文献, 对其进行综合分析。

1 材料和方法

1.1 研究对象

患者, 男, 76 岁, 于 2019 年 1 月 12 日无明显诱因间断出现腹部疼痛, 呈加重趋势, 不可忍受, 遂就诊于当地县医院, 考虑胃肠炎, 给予镇痛、消炎药物治疗。1 月 21 日, 自觉疼痛较前明显加重, 口服药物缓解不明显, 考虑肠系膜动脉血栓。为进一步明确诊断, 遂就诊于河北省医科大学附属平安医院, 门诊以“肠系膜动脉血栓?”收入院。

1.2 研究方法

对该例患者进行体格检查、血常规检测及血涂片分类、骨髓细胞形态学检查、骨髓流式细胞术检测、染色体核型分析以及其他实验室相关检查分析。所有项目均按照标准操作程序进行操作。

1.3 仪器与试剂

BC6900 全自动血液分析仪 (深圳迈瑞公司) 及其配套试剂及质控品, CX31、BX41 普通光学显微镜 (日本 OLYMPUS 公司), 瑞氏-姬姆萨染色液 (自配), 过氧化酶染色液 (上海太阳生物技术有限公司)。FACSCanto II 流式细胞仪 (美国 BD 公司), CD3、CD7、CD22、CD11C、CD19、CD20、cCD79A、CD9、CD13、cMPO、HLA-DR、CD56、cP170 检测试剂购自美国 Beckman Coulter 公司, CD10、CD25、CD11B、CD14、CD15、CD33、CD117、CD64、CD34 检测试剂购自美国 BD 公司。LEICADM2500 染色体遗传工作站 (德国 Leica Microsystems CMS 公司), 无血清淋巴细胞培养基 (广州和能生物技术有限公司), CHromed G 姬姆萨染色液 (上海乐辰生物科技有限公司)。C3510 全自动凝血分析仪 (北

京普利生仪器有限公司) 及配套试剂, FS-301 飞测干式荧光免疫分析仪 (广州万孚生物技术股份有限公司) 及配套试剂, 纤维蛋白 (原) 降解产物 (fibrin/fibrinogen degradation product, FDP) 测定试剂盒购自美德太平洋生物技术有限公司。本研究涉及的生化项目试剂均购自威海威高生物科技有限公司, 检测仪器为 ADVIA2400 全自动生化分析仪 (德国西门子公司)。

1.4 检查方法

1.4.1 血细胞形态学观察 血涂片、骨髓涂片经瑞氏-姬姆萨染色液染色后, 在光学显微镜下进行检查, 骨髓涂片计数 200 个有核细胞, 血涂片计数 100 个白细胞。重点观察异常细胞的形态学特点, 包括细胞体积大小、核染色质、核仁的大小与数量、胞质的内含物。过氧化物酶染色: 骨髓涂片经过氧化酶染色后, 观察原始细胞胞质内有无棕黄色或蓝黑色沉淀物以及沉淀物强弱程度, 计数 100 个原始细胞, 计算阳性细胞所占百分比。

1.4.2 流式细胞术检测 采用 FACSCanto II 流式细胞仪分析肿瘤细胞免疫表型。

1.4.3 染色体核型分析 将肝素抗凝的骨髓液接种于培养瓶, 培养 48 h 后, 收集细胞制片, 采用 G 显带分析中期细胞染色体核型。

1.4.4 凝血与生化项目检查 采用 C3510 全自动凝血仪进行活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间、凝血酶时间及纤维蛋白原的检查; 用 FS-301 飞测干式荧光免疫分析仪检测 D-二聚体; 并用 FDP 试剂盒对 FDP 进行半定量分析。采用 ADVIA2400 全自动生化分析仪检测患者生化指标。

2 结果

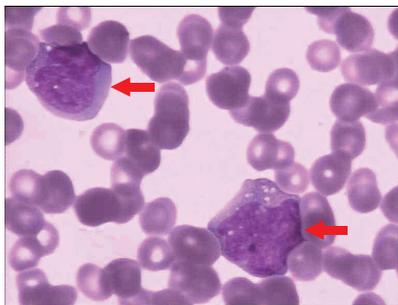
2.1 体格检查

患者体温 36 °C, 脉率 85 次/min, 律不齐, 呼吸 20 次/min, 血压 18.7/9.3 kPa, 轻度贫血貌, 疼痛表情, 喘息状, 全身皮肤黏膜无黄染, 可见散在瘀点、瘀斑, 肝、脾及浅表淋巴结未触及肿大, 胸骨无压痛, 肺肝浊音位于右侧锁骨中线第 5 肋间, 双肺呼吸音粗, 右侧可闻及湿啰音, 下腹膨隆, 有压痛, 有反跳痛、肌紧张, 肠鸣音亢进。患者自发病以来进食差、尿频、大便次数多。肺部电子计算机断层扫描提示两

肺感染伴小空洞样结构，纵膈淋巴结肿大，心脏增大；胸部正位片提示右中肺野炎症，主动脉钙化。既往病史：肺部感染、脑梗死、支气管哮喘。

2.2 血常规及血涂片检查

白细胞计数为 $0.29 \times 10^9/L$ ，红细胞计数为 $3.09 \times 10^{12}/L$ ，血红蛋白为 100 g/L ，血小板计数为 $19 \times 10^9/L$ 。血涂片有核细胞少见，不易分类，可见体积较大的原幼淋巴细胞，该类细胞外形不规则，核呈圆形、椭圆形或不规则形，可见凹陷或折叠，核染色质疏松，核仁 $1 \sim 3$ 个，胞质量中等，呈蓝色或浅蓝色，部分细胞可见空泡及紫红色颗粒。图1。



注：箭头所指为原幼淋巴细胞
图1 外周血涂片（瑞氏-姬姆萨染色， $\times 1000$ ）

2.3 骨髓象检查

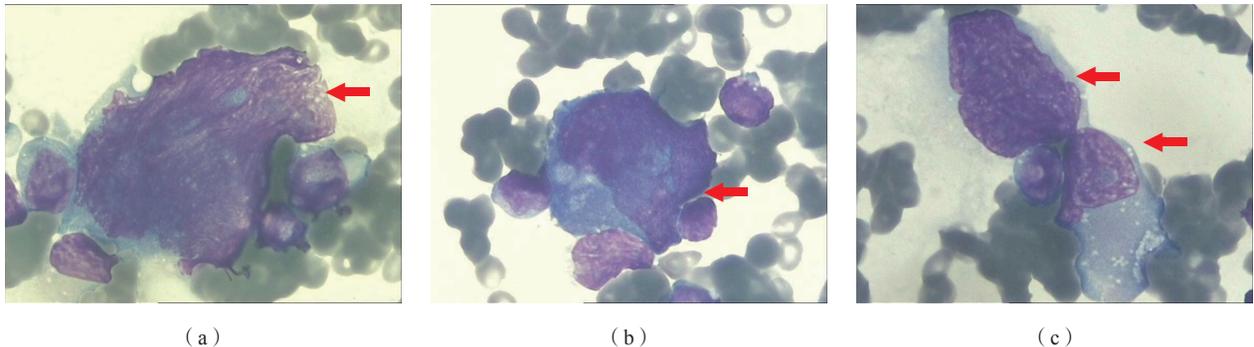
骨髓有核细胞增生活跃，淋巴细胞增生，原始淋巴细胞占 77.5% ，幼稚淋巴细胞占 7.5% ，该类细胞体积大，部分原始细胞体积巨大，外形不规则，可见伪足样突起，胞核呈圆形或椭圆形或核不规则，可见凹陷或折叠，核染色质疏松，核仁大， $1 \sim 3$ 个，胞质量中等，有的细胞胞质量较丰富，呈蓝色或浅蓝色，部分细胞可见空泡及紫红色颗粒，见图2。细胞化学染色：原始细胞过氧化物酶染色阴性，见图3。

2.4 流式细胞术检测

免疫表型CD45/SS散点图所示异常细胞群CD45强表达，侧向散射光大，占 37.5% 。其他免疫表型占比分别为CD19 71.0% 、CD22 69.3% 、cCD79A 64.4% 、CD9 33.7% 、CD13 87.5% 、CD15 60.6% 、CD117 37.1% 、HLA-DR 80.6% 、CD34 93.7% 、CD38 80.0% 、cP170 92.0% 、cMPO 2.1% 。见图4。

2.5 染色体核型分析

浏览4张染色体涂片，共分析8个中期分裂象，染色体G显带核型为 $88-92, XY, +mar[3]/46, XY[5]$ 。见图5。



注：体积巨大的原幼淋巴细胞；（a）箭头处为胞核染色质疏松，呈条索状；（b）箭头处为细胞大核仁；（c）胞核染色质疏松，扭曲折叠（上箭头处），细胞胞质量丰富，并含有空泡（下箭头处）

图2 骨髓涂片（瑞氏-姬姆萨染色， $\times 1000$ ）

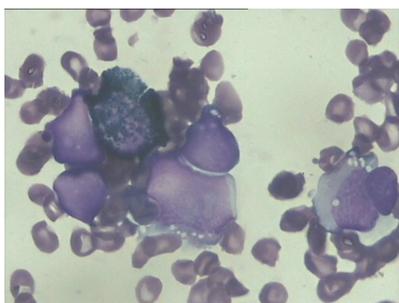
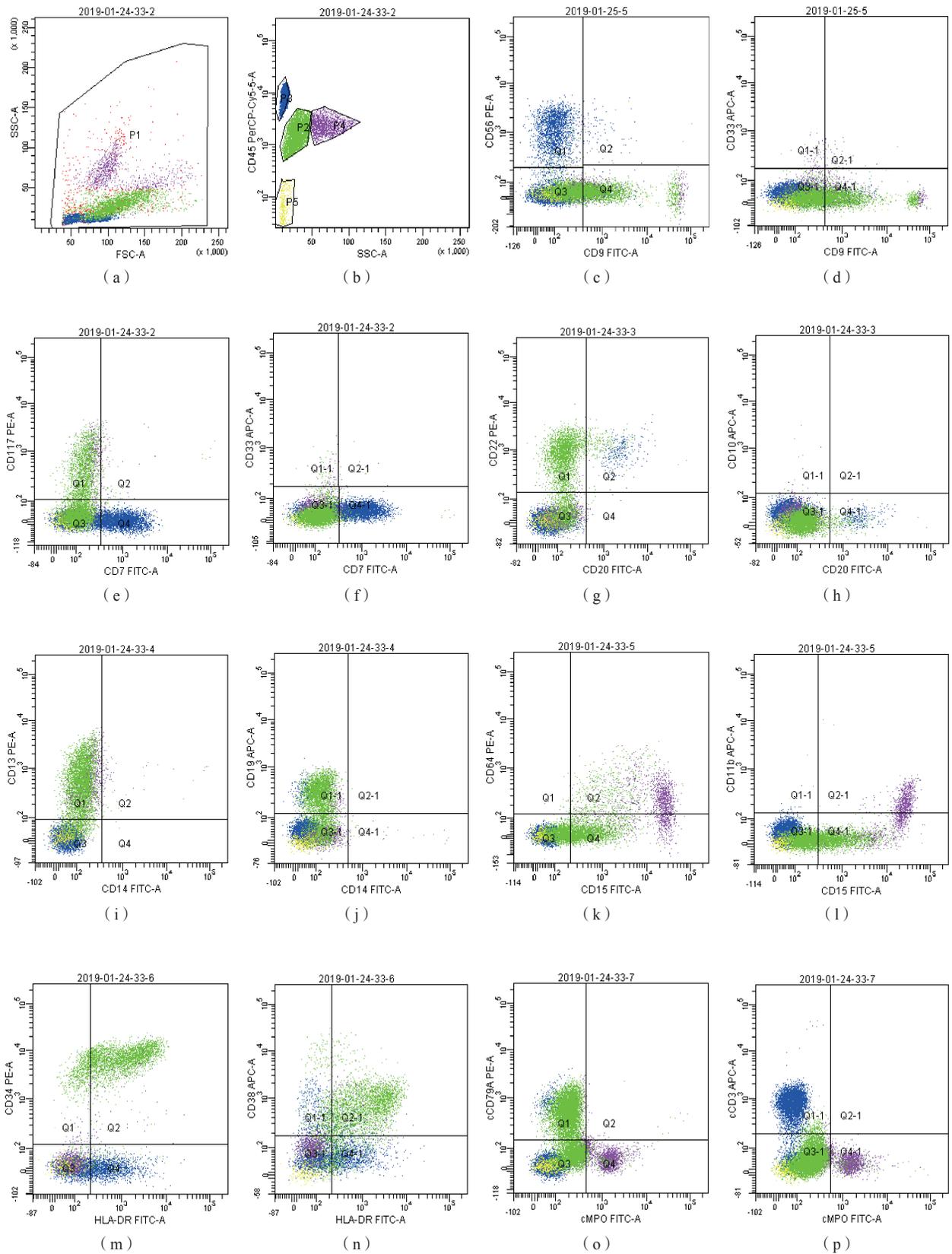


图3 原始细胞过氧化物酶染色（ $\times 1000$ ）

2.6 凝血及生化项目检测

凝血常规：D-二聚体 $>10 \mu\text{g/mL}$ ，FDP为 $20 \sim 40 \mu\text{g/mL}$ ；其他凝血项目基本正常。

生化项目：总胆红素为 $21.06 \mu\text{mol/L}$ ，直接胆红素为 $7.33 \mu\text{mol/L}$ ，间接胆红素为 $13.73 \mu\text{mol/L}$ ，尿素为 9.48 mmol/L ，乳酸脱氢酶为 721.9 U/L ， α -羟丁酸脱氢酶为 386.0 U/L ，红细胞沉降率为 69 mm/h ，C反应蛋白为 46.37 mg/L ，丙氨酸氨



注：(a) FSC/SSC分析图；(b) CD45/SSC分析图；(c) CD9/CD56分析图；(d) CD9/CD33分析图；(e) CD7/CD117分析图；(f) CD7/CD33分析图；(g) CD20/CD22分析图；(h) CD20/CD10分析图；(i) CD14/CD13分析图；(j) CD14/CD19分析图；(k) CD15/CD64分析图；(l) CD15/CD11b分析图；(m) HLA-DR/CD34分析图；(n) HLA-DR/CD38分析图；(o) cMPO/cCD79A分析图；(p) cMPO/cCD3分析图

图4 流式细胞术免疫表型分析

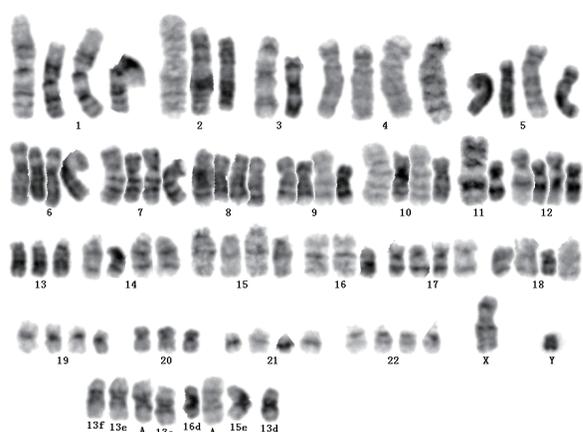


图5 染色体G显带核型分析图

基转移酶为31.2 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶为125.4 U/L。

2.7 诊断与治疗

综合实验室检查结果诊断为NT-ALL。鉴于患者年龄较大, 身体条件差, 既往有房颤史, 肺部感染严重, 耐受不了化疗毒副作用, 针对患者间断发热、严重感染等症状, 给予退热药物、美罗培南及伏立康唑抗感染治疗, 体温可降至正常水平, 给予粒细胞刺激因子以提升白细胞。住院期间间断输血及血小板支持治疗, 输血浆改善凝血功能。患者终因感染严重, 导致全身炎症反应综合征, 出现多脏器功能衰竭, 入院第12天死于并发症。

3 讨论

本例患者为老年男性, 以急腹症为首发表现, D-二聚体及FDP明显增高, 考虑有肠系膜动脉血栓, 患者既往有脑血栓病史, 再次发生其他部位血栓的频率非常高, 肠系膜动脉血栓是造成腹部疼痛的主要原因。入院后经骨髓象检查、流式细胞术检测及染色体核型分析等实验室检查被确诊为NT-ALL, 白血病细胞浸润胃肠道, 可发生胃肠道黏膜充血、水肿, 毛细血管通透性增加, 甚至发生胃肠道的坏死、出血等, 也是造成腹部疼痛的重要因素。

NT-ALL多发生于儿童, 约占儿童ALL的1%。欧洲白血病免疫表型分组的成员回顾性地搜索了NT-ALL患者数据库, 收集到自1992年以来被诊断为NT-ALL的7个欧洲国家的36例儿童的数据^[4]。RAIMONDI等^[5]回顾了620例儿童ALL, 其中有14例NT-ALL。ATTARBASCHI

等^[6]在783例儿童患者中发现12例NT-ALL; 王贵杰等^[7]在212例白血病患者中发现2例NT-ALL, 但作者未说明这2例是成人还是儿童。郭晓红等^[8]在研究163例儿童ALL细胞遗传学特征时发现2例NT-ALL。潘梅等^[9]在134例白血病患者中发现2例儿童NT-ALL。这表明NT-ALL多发生于儿童, 发生于成人的NT-ALL比较罕见, 而本研究中的NT-ALL患者为老年男性。NT-ALL形态学与常规ALL有所不同, 表现为体积较大或巨大, 核不规则, 染色质较常规的ALL粗糙, 且核仁大, 部分细胞胞质中可见空泡。有研究结果显示, 近四倍体白血病患者细胞形态学改变, 不仅可发生于NT-ALL, 也可发生于NT-AML^[3, 10-11]。NT-ALL或NT-AML的细胞形态学特点均为体积增大、形态不规则等, 这可能与近四倍异常染色体有关。

SWOG-9400试验^[12]对成人ALL进行危险度分层, 分为标危组(5年生存率>50%)、中危组(5年生存率为40%~50%)、高危组(5年生存率为30%~40%)、极高危组(5年生存率<30%)。NT-ALL属于中危组。有研究结果显示, 不同的染色体核型异常往往意味着不同的预后^[13-14]。有关NT-ALL的预后研究结果不一。有研究结果显示, 儿童NT-ALL有良好的预后^[4]。王贵杰等^[7]的研究结果显示, 212例白血病患者中的2例NT-ALL均属于中危组。潘梅等^[9]的研究结果显示, NT-ALL患者病情比较严重, 住院后不久死亡。本例NT-ALL患者为老年男性, 在确诊后第12天死亡。染色体核型分析是诊断NT-ALL的重要依据。由于目前NT-ALL病例极少, 仅凭少数患者的资料难以涵盖所有NT-ALL患者的临床表现及预后, 需今后积累相关病例, 进行更深入的研究。

参考文献

- [1] DING B, ZHOU L, JIANG X, et al. The relationship between clinical feature, complex immunophenotype, chromosome karyotype, and outcome of patients with acute myeloid leukemia in China[J]. Dis Markers, 2015, 2015: 382186.
- [2] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood, 2016, 127 (20): 2391-2405.
- [3] 朱建锋, 王蓓丽, 郭玮, 等. 1例近四倍体急性髓系白血

- 病的临床特点分析[J]. 检验医学, 2017, 32 (7): 652-655.
- [4] LEMEZ P, ATTARBASCHI A, BÉNÉ M C, et al. Childhood near-tetraploid acute lymphoblastic leukemia: an EGIL study on 36 cases[J]. Eur J Haematol, 2010, 85 (4): 300-308.
- [5] RAIMONDI S C, ZHOU Y, SHURTLEFF S A, et al. Near-triploidy and near-tetraploidy in childhood acute lymphoblastic leukemia: association with B-lineage blast cells carrying the ETV6-RUNX1 fusion, T-lineage immunophenotype, and favorable outcome[J]. Cancer Genet Cytogenet, 2006, 169 (1): 50-57.
- [6] ATTARBASCHI A, MANN G, KÖNIG M, et al. Near-tetraploidy in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia is a highly specific feature of ETV6/RUNX1-positive leukemic cases[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2006, 45 (6): 608-611.
- [7] 王贵杰, 夏新舍, 杨宝珍. 212例白血病患者染色体分析[J]. 宁夏医科大学学报, 2012, 34 (4): 349-352.
- [8] 郭晓红, 翟晓文, 钱晓文, 等. 163例儿童急性淋巴细胞白血病细胞遗传学特征[J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 23 (2): 312-317.
- [9] 潘梅, 张小琼, 胡正, 等. 白血病患儿的骨髓染色体核型分析[J]. 江苏医药, 2013, 39 (18): 2140-2142.
- [10] HUANG L, WANG S A, DINARDO C, et al. Tetraploidy/near-tetraploidy acute myeloid leukemia[J]. Leuk Res, 2017, 53: 20-27.
- [11] PANG C S, PETTENATI M J, PARDEE T S. Clinicopathological analysis of near-tetraploidy/tetraploidy acute myeloid leukaemia[J]. J Clin Pathol, 2015, 68 (3): 236-240.
- [12] PULLARKAT V, SLOVAK M L, KOPECKY K J, et al. Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: results of southwest oncology group 9400 study[J]. Blood, 2008, 111 (5): 2563-2572.
- [13] MARTINELLI G, BOISSEL N, CHEVALLIER P, et al. Complete hematologic and molecular response in adult patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia following treatment with blinatumomab: results from a phase II, single-arm, multicenter study[J]. J Clin Oncol, 2017, 35 (16): 1795-1802.
- [14] 秘营昌, 邹德慧. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2016年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37 (10): 837-845.

(收稿日期: 2019-05-15)

(本文编辑: 范基农、伍潇怡)

上海市实验医学研究院顺利通过专家论证

2020年7月20日下午, 成立上海市实验医学研究院(以下简称研究院)的专家论证会在上海市临床检验中心举行。本次专家论证会由上海市卫生健康委科教处组织, 由中国工程院闻玉梅院士担任论证会专家组组长。研究院筹备小组由上海市临床检验中心主任、研究院筹备小组负责人王华梁领衔, 上海交通大学医学院、复旦大学生命科学学院、上海国际人类表型组研究院、上海市微技术工业研究院、复旦大学附属华山医院、上海交通大学医学院附属新华医院、上海市儿童医学中心等研究院主要参与方均派代表参加本次专家论证会。

论证会上, 王华梁代表研究院筹备小组汇报了研究院的建设情况。研究院的宗旨是: “发挥体制优势、补齐科技短板”, 研究院的体制创新模式是: 学术委员会领导下的院长负责制、“无院墙”开放合作联合攻关研究转化平台。同时还介绍了研究院建设的可行性、特色与创新点、管理体制与组织架构等情况, 研究院以上海市临床检验中心为依托单位, 由高等院校、医疗机构、科研院所、医药企业等机构联合建立, 集“政产学研医防用资”为一体, 打通实验医学研发与创新转化的链条, 具有汇集多方资源、集中力量重点攻关的优势, 具备“紧抓源头, 瞄准应用, 打通链条, 集聚要素, 技术攻关, 解决难题”六大特点, 着力打造体外诊断新技术、新方法、新仪器的研发平台等7个研究平台, 最终实现保障公共卫生和临床医疗安全与发展, 助力健康上海、健康中国建设的目标。

专家组认真听取了筹备小组的汇报, 并进行了深入点评。专家组经过讨论, 一致同意成立上海市实验医学研究院, 认为“上海市实验医学研究院”建设目标明确, 方案可行, 前期基础扎实, 研究团队实力雄厚, 建议上海市临床检验中心牵头, 联合有关优势单位和相关医药企业, 立足本市特点, 凝聚重点, 推动上海市实验医学研究院的发展。

研究院筹备小组对专家组所提出的宝贵意见和上海市卫健委科教处所给予的工作指导表示由衷感谢, 并对专家组提出的意见建议以及上海市卫生健康委科教处提出的工作要求一一进行了回应, 表示研究院参与单位将在论证会后继续精诚合作, 针对论证会意见进行深入思考、科学研究, 进一步谋划工作重点, 推进上海市实验医学研究院尽快落地落实, 为上海和全国卫生事业发展贡献力量。

(上海市临床检验中心)