

儿童急性微分化型髓细胞白血病3例报道

白燕,余慧,邱奕宁,周东风,肖燕,刘勤,费洪宝,金润铭

(华中科技大学附属协和医院儿科,湖北 武汉 430022)

[中图分类号] R733.71 [文献标识码] E [文章编号] 1008-8830(2009)01-0076-02

急性微分化型髓细胞白血病(AML-M0)是一种分化极微的更早期的骨髓细胞恶性增殖性疾病,临床发病率较低,治疗效果和预后不佳。儿童中该类型的白血病更少见。目前国际上还没有针对此类型的白血病的有效治疗方案。为此我们将近两年收治的3例儿童AML-M0病例做一综合报道,以期为AML-M0患儿的诊治及预后评估提供一些有益的经验。

例1:男,13岁,因面色苍白半月余入院。血常规示白细胞 $19 \times 10^9/L$,红细胞 $2.1 \times 10^{12}/L$,血红蛋白69 g/L,血小板 $45 \times 10^9/L$,骨髓涂片示淋巴细胞占36.5%,胞体大且大小不等,圆形或椭圆形,可见手镜形,胞核圆形或不规则形,核染色质细致或粗糙,核仁大,显隐不一,胞浆丰富,可见拖尾现象及少许空泡,偶见颗粒。化学染色示POX(-),PAS(-),CE(-),ANAE(-)。骨髓涂片提示:淋巴瘤白血病期。免疫分型示原始细胞表达:HLA-DR,CD4,CD13,CD33,CD38,CD34,CD117。染色体:46,xy。RT-PCR法检测融合基因AML1-ETO,BCR/ABL和PML/RARa均为阴性。诊断考虑:AML-M0。行IA(去甲氧柔红霉素 $10 \text{ mg}/\text{m}^2 \times 3 \text{ d}$ + 阿糖胞苷 $100 \text{ mg}/\text{m}^2 \times 7 \text{ d}$)方案化疗后,骨髓未缓解,原始细胞达60%。再次行IA方案化疗,复查骨髓涂片达缓解,随后患儿接受异基因骨髓移植治疗。目前已随访14个月,患儿一般情况良好。

例2:女,8岁,因面色苍白伴间断发热1个月入院。血常规示白细胞 $59.1 \times 10^9/L$,红细胞 $1.23 \times 10^{12}/L$,血红蛋白42 g/L,血小板 $22 \times 10^9/L$ 。骨髓涂片示淋巴细胞占99.5%,其中原幼淋占98.5%,胞体大小不等,以大细胞为主,形态不规则,胞浆丰富,多位于二端,可见伪足及拖尾现象,核形不规则,核染色质细致,核仁显隐不一。化学染色示POX

(-),PAS(-),CE(-),ANAE(-)。骨髓涂片提示:ALL-L2,淋巴瘤白血病期待排除。免疫分型示原始细胞表达:HLA-DR,CD13,CD15,CD33,CD117,CD4,CD38,CD34,TdT。染色体:45,xy,-7。融合基因AML1-ETO,BCR/ABL和PML/RARa均为阴性。诊断考虑:AML-M0。给予IA方案化疗后,复查骨髓涂片示原始细胞达91%。再次给予IA方案化疗,复查骨髓原始细胞为43.5%。化疗两疗程未缓解,患儿家属放弃治疗,回当地接受姑息支持治疗,2个月后患儿死亡。

例3:男,11岁,因咳嗽、发热、面色苍白半月入院,血常规示白细胞 $1.4 \times 10^9/L$,红细胞 $1.34 \times 10^{12}/L$,血红蛋白44 g/L,血小板 $81 \times 10^9/L$ 。骨髓涂片示淋巴细胞占92.5%,其中原幼淋占74%,胞体大小不等,圆形或类圆形,胞浆量偏少,蓝色,部分细胞可见伪足状突起,部分细胞胞核可见凹陷,折叠,核染色质细致,核仁显隐不一。化学染色:POX(-),PAS(-),CE(-),ANAE(-),骨髓涂片提示:ALL-L2,AML-M0或MAL待排除。免疫分型示原始细胞表达:HLA-DR,CD33,CD34,CD13,CD38,CD117,CD15,CD4。融合基因AML1-ETO,BCR/ABL和PML/RARa均为阴性。染色体:46,xy。诊断考虑:AML-M0。给予IA方案化疗后骨髓缓解,因患儿出现严重感染,未按原计划继续化疗。缓解后3周,患儿出现肝脏肿大,磁共振检查提示肝脏多发结节,骨髓涂片检查发现原始细胞达10.5%,考虑患儿可能出现了髓外复发,再次行IA方案化疗,复查骨髓涂片提示原始细胞占7.5%,于是继续给予大剂量阿糖胞苷加VP-16方案(阿糖胞苷每次 $2 \text{ g}/\text{m}^2 \times 6$,VP-16 $100 \text{ mg}/\text{m}^2 \times 2 \text{ d}$)化疗,复查骨髓涂片示原始细胞达40%,肝脏结节缩小不明显。由于化疗效果不佳,患儿进一步接受干细胞移植治

[收稿日期]2008-07-15;[修回日期]2008-08-22
[作者简介]白燕,女,硕士,主治医师。主攻方向:儿童血液病。

疗,后因出现急性移植物抗宿主病而死亡。

讨论:由于检测手段的限制,直到1991年急性粒细胞白血病微分化型才从FAB分型中独立出来,即AML-M0型。正如我们报道的3个病例,在细胞形态学上这种类型白血病的原始细胞和淋巴细胞形态极为相似,大多数表现为ALL-L2型。细胞化学染色没有特异性,髓过氧化物酶(MPO)阴性表达或表达<3%,只有借助于免疫分型才能将两者区分开来^[1,2]。值得关注的是,本文3例患儿骨髓肿瘤细胞胞浆中发现伪足或拖尾现象,这种形态学特征是否有助于诊断,需要更多的病例依据。由于M0型分化程度低,所以多表达不成熟细胞抗原,如HLA-DR,TdT,CD34,CD7等,CD33,CD4,CD5,CD13表达也较多见,几乎不表达B系抗原。该文报道的病例中出现两例表达CD15,这在M0病例中比较少见。超过50%患儿伴有核型异常(5,7,8,11号染色体异常最常见)^[3,4]或肿瘤相关基因突变、重排(包括AML1,N-RAS,FLT3,TEL-MN1,PTPN及IgH/TCR等)^[5],这可能是M0型预后差的原因。该文报道的3例患儿中,仅1例一个疗程达缓解,但是很快出现早期复发,1例经过两个疗程化疗后才达缓解,说明适用于其他类型AML的强烈化疗方案对M0型治疗效果不理想。多数研究认为M0型化疗的缓解率不到50%,可能需要更为强烈的化疗手段或采用非常规手段治疗。化疗缓解后若不进行移植治疗,平均生存中位数大概数月左右,多数患者死于复发^[6],所以缓解后应尽可能早期选择造血干细胞移植治疗。有报道,AML-M0患者接受移植治疗后,长期无病生存率可达60%^[7]。本文1例患儿在达到缓解后立即接受了异基因骨髓移植治疗,术后随访14个月,目前一般状况良好,这显示及早实施异基因骨髓移植治疗是改善这类患儿预后的重要手段。

[参 考 文 献]

[1] Kaleem Z, Crawford E, Pathan MH, Jasper L, Covinsky MA, Johnson LR, et al. Flow cytometric analysis of acute leukemias. Diagnostic utility and critical analysis of data[J]. Arch Pathol Lab Med, 2003,127(1):42-48.

[2] Kaleem Z, White G. Diagnostic criteria for minimally differentiated acute myeloid leukemia (AML-M0). Evaluation and a proposal[J]. Am J Clin Pathol, 2001, 115(6):876-884.

[3] Béné MC, Bernier M, Casasnovas RO, Castoldi G, Doekharan D, van der Holt B, et al. Acute myeloid leukaemia M0: haematological, immunophenotypic and cytogenetic characteristics and their prognostic significance: an analysis in 241 patients [J]. Br J Haematol, 2001, 113(3):737-745.

[4] Cascavilla N, Melillo L, D'Arena G, Greco MM, Carella AM, Sajeve MR, et al. Minimally differentiated acute myeloid leukemia (AML M0): clinico-biological findings of 29 cases [J]. Leuk Lymphoma, 2000, 37(1-2):105-113.

[5] Roumier C, Lejeune-Dumoulin S, Renneville A, Goethgeluck AS, Philippe N, Fenaux P, et al. Cooperation of activating Ras/ rtk signal transduction pathway mutations and inactivating myeloid differentiation gene mutations in M0 AML: a study of 45 patients [J]. Leukemia, 2006, 20(3):433-436.

[6] Stasi R, Del Poeta G, Venditti A, Masi M, Stipa E, Dentamaro T, et al. Analysis of treatment failure in patients with minimally differentiated acute myeloid leukemia (AML-M0) [J]. Blood, 1994, 83(6):1619-1625.

[7] Cohen PL, Hoyer JD, Kurtin PJ, Pewald GW, Hanson CA. Acute myeloid leukemia with minimal differentiation. A mutiple parameter study[J]. Am J Chin Pathol, 1998, 109(1):32-38.

(本文编辑:邓芳明)