

且血清蛋白电泳、免疫固定电泳阳性,应完善骨髓形态学、免疫分型以及遗传学检查明确是否合并多发性骨髓瘤、淋巴瘤可能;地西他滨联合沙利度胺治疗可能有效。期待有更多 CMML 合并浆细胞疾病的研究,以阐明其机制。

参考文献

- [1] ORAZI A, GERMING U. The myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: myeloproliferative diseases with dysplastic features [J]. *Leukemia*, 2008, 22 (7): 1308-1319.
- [2] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京:科学出版社,2007:163-165.
- [3] SOLARY E, ITZYKSON R. How I treat chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Blood*, 2017, 130(2): 126-136.
- [4] DE WITTE T, BOWEN D, ROBIN M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel[J]. *Blood*, 2017, 129(13): 1753-1762.
- [5] 孙于谦,许兰平,刘代红,等. 异基因造血干细胞移植治疗慢性粒单核细胞白血病 12 例报道[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(2): 113-116.
- [6] 施圆圆,何祎,张桂新,等. 异基因造血干细胞移植治疗慢性粒单核细胞白血病的临床研究[J]. *中华器官移植杂志*, 2019, 40(6): 339-344.
- [7] JIN J, LUO S, YE X, et al. BCOR mutation and TLS-ERG expression in acute myeloid leukemia with monoclonal immunoglobulinemia [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 7123-7127.
- [8] MOUHIEDDINE T H, WEEKS L D, GHOBRIAL I M, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance[J]. *Blood*, 2019, 133(23): 2484-2494.
- [9] MARINAC C R, GHOBRIAL I M, BIRMANN B M, et al. **• 案例分析 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 12. 039**
- al. Dissecting racial disparities in multiple myeloma[J]. *Blood Cancer J*, 2020, 10(2): 19.
- [10] 杨英,杨波,梁志鹏,等. 多发性骨髓瘤合并慢性粒单核细胞白血病 1 例报告并文献复习[J]. *山西医科大学学报*, 2012, 43(11): 878-880.
- [11] 徐敏,张秋蓉. 冒烟型骨髓瘤合并慢性粒单核细胞白血病 1 例报告[J]. *中国医刊*, 2009, 44(5): 394-395.
- [12] BEAR M R, STEWART C C, LAWRENCE D, et al. Expression of the neural cell adhesion molecule CD56 is associated with short remission duration and survival in acute myeloid leukemia with t(8;21)[J]. *Blood*, 1997, 90(4): 1643-1648.
- [13] 蔡梦洁,梅仁,戴兰,等. 多发性骨髓瘤循环肿瘤浆细胞的免疫表型特征及其临床意义[J]. *临床输血与检验*, 2021, 23(4): 478-481.
- [14] 丁雅雯,焦文静,王芃培,等. 多发性骨髓瘤患者浆细胞免疫表型特点及其临床意义研究[J]. *癌变·畸变·突变*, 2020, 32(6): 464-468.
- [15] DIMOPOULOS M A, JAKUBOWIAK A J, MCCARTHY P L, et al. Developments in continuous therapy and maintenance treatment approaches for patients with newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Blood Cancer J*, 2020, 10(2): 17.
- [16] SWAMINATHAN N, GUPTA S, DOURADO, C. Case report: IgG multiple myeloma and chronic myeloid leukemia in a single patient[J]. *F1000Res*, 2020, 9: 488.
- [17] KENEALY M, PATTON N, FILSHIE R, et al. Results of a phase II study of thalidomide and azacitidine in patients with clinically advanced myelodysplastic syndromes (MDS), chronic myelomonocytic leukemia (CMML) and low blast count acute myeloid leukemia (AML)[J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(2): 298-307.

(收稿日期:2021-09-25 修回日期:2022-02-18)

姐弟同患急性粒单核细胞白血病 1 例

包 艳,尹春琼,马丽娟,孙继芹,白志瑶[△]

云南省曲靖市第二人民医院检验科,云南曲靖 655000

关键词:家族性白血病; 急性粒单核细胞白血病; 急性髓系白血病

中图分类号:R733.71

文献标志码:C

文章编号:1672-9455(2022)12-1723-04

家族性白血病指具有家庭或家族聚集性的白血病或白血病前期,即一个家庭或家族中出现 1 例以上的白血病或白血病前期患者。文献报道,患不同类型白血病在同一家族中较为常见,但患同一亚型白血病罕见^[1-3]。急性粒单核细胞白血病(AML-M4)在急性白血病中所占比例较低,而姐弟同患 AML-M4 的病例则更为少见。本文报道 1 例男性,61 岁,于 2021 年

3 月 16 日诊断为 AML-M4 合并肺结核;患者姐姐 59 岁,于 2015 年 1 月 23 日确诊为 AML-M4,同年 6 月死亡,现报道如下。

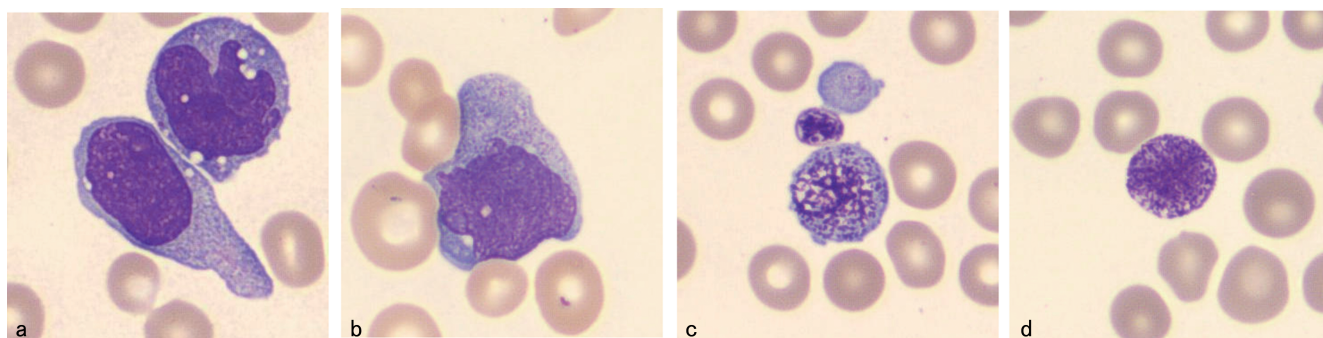
1 临床资料

1.1 患者病史资料 患者男,61 岁,主诉“发热 1 周”,于 2021 年 2 月 3 日入住本院呼吸科。患者自诉无明显诱因出现乏力、面部苍白,自觉症状进行性加

[△] 通信作者, E-mail: BZY3339399@sohu.com.

重,伴活动耐量下降,活动后感心悸,经休息后可减轻,无心前区疼痛。查体:左颈部可扪及核桃大小淋巴结,质地硬,表面光滑,有压痛。2021 年 2 月 4 日血常规:白细胞计数(WBC) $17.05 \times 10^9/L$,红细胞计数(RBC) $3.25 \times 10^{12}/L$,血红蛋白(Hb) 111 g/L,平均红细胞体积(MCV) 101.20 fL,血小板计数(PLT) $71 \times 10^9/L$ 。诊断为细菌性肺炎,予抗感染治疗后体温降至正常,于 2021 年 2 月 14 日出院,院外 2 次复查血常规发现 Hb、PLT 进行性下降,WBC 进行性升高。2021 年 3 月 2 日再次因发热就诊于本院血液科,行传染病检测:梅毒螺旋体抗体(抗-TP)阳性,梅毒抗体(TP-PA)弱阳性,结核抗体(抗-TB)阳性,红细胞沉降率 65 mm/h。尿液分析:尿蛋白+,尿红细胞 16.4 个/微升。 α -羟丁酸脱氢酶(HBDH) 1 043 U/L,腺苷脱氨酶(ADA) 88.1 U/L。2021 年 3 月 4 日胸部 CT:双肺散在多发灶,考虑肺结核可能。B 超引导下左颈部淋巴结活检:大片坏死背景中见以成熟小淋巴细胞为主的淋巴细胞散在分布,可见较多凋亡小体及核碎片,考虑良性病变伴大片坏死,结核不能除外。抗-TB 阳性,痰涂片未检出抗酸杆菌。2021 年 3 月 16 日至昆明市第三人民医院(传染病医院)就诊,确诊浸润性肺结核(利福平耐药)。2021 年 3 月 17 日昆明市第

三人民医院骨髓涂片:原始细胞占 27%,单核细胞占 29%,以幼稚型为主(图 1a、1b),巨大血小板易见(图 1c、1d)。过氧化物酶染色(POX):多数阴性,少部分弥漫阳性。流式细胞免疫分型见约 21.94%的髓系原始细胞及 13.73%的单核细胞,CD34+细胞占有核细胞总数约 21.94%,其免疫表型为 CD34+,CD117+部分,CD33+,HLA-DR-,CD13+,CD56-,CD7-,CD10-,CD11b-,CD16-,CD19+部分;单核细胞相对比例增多,约占 13.73%,其免疫表型为 CD34-,CD117-,CD11b+,CD13+,CD14+,CD15-,CD33+,CD36+,CD56-,CD64+。动态分析患者 2021 年 2 月 4 日至 2021 年 5 月 15 日血常规:WBC $17.05 \times 10^9/L \sim 67.66 \times 10^9/L$,中性粒细胞比例 69.7%~38.7%,淋巴细胞比例 15.4%至不能分类,单核细胞比例 14.7%至不能分类,PLT $71 \times 10^9/L \sim 15 \times 10^9/L$,Hb 111~86 g/L。急性髓系白血病(AML)相关基因突变检查:NPM1、CEBPA、KIT、TP53、ASXL1 未检测到突变;RUNX1NM_001754:c.593A>G(p. G198G) Exon6,突变频率为 45.8%;FLT3NM_004119:c.1739A>C(p. Q580p) Exon14,突变频率为 4.8%。外周血染色体核型:46,XY[20]。综合诊断:AML-M4 骨髓象。



注:a、b 为幼稚单核细胞;c、d 为巨大血小板。

图 1 骨髓涂片(×1 000)

1.2 患者姐姐病史资料 患者女,59 岁,2015 年 1 月初出现咽痛、鼻塞、咳嗽、咳痰,痰多,就诊于当地卫生院,予输液治疗 1 周后咽痛、鼻塞缓解,但饮食减少,精神差,伴畏寒、出汗、背痛。后就诊于本院,胸片检查示:肺部感染,行血常规检查发现 WBC 异常升高,达 $69.98 \times 10^9/L$,外周血涂片检查发现大量幼稚细胞,考虑急白血病待分型,转至云南省第一人民医院血液科。完善骨髓分类、流式细胞免疫分型、融合基因等检查后确诊为急性非淋巴细胞白血病 M4,2015 年 1 月 23 日起予以 DA 方案(阿糖胞苷 100 mg 第 1、5 天,200 mg 第 2~4 天;柔红霉素 60 mg 第 1 天;80 mg 第 2~3 天)化疗,化疗期间出现发热,体温 38℃左右,化疗后出现骨髓抑制,予以丙种球蛋白、亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦抗感染治疗。患者体温

降至正常,于 2015 年 2 月 8 日出院。出院后复查血常规发现 Hb、PLT 进行性下降,伴恶心,饮食少。2015 年 3 月 4 日更换为 DAE 方案(柔红霉素 80 mg 第 1~2 天,60 mg 第 3 天;阿糖胞苷 200 mg 第 1~5 天;依托泊苷注射液 100 mg 第 1~3 天)化疗,化疗后再次出现骨髓抑制和肺部感染,予以输血、抗感染等对症治疗,后患者及家属要求出院,于 2015 年 3 月 26 日办理出院。出院后患者因出现发热,体温最高 38.7℃,伴畏寒、心慌、乏力,再次于 2015 年 3 月 31 日入院,骨髓涂片示:原始(粒+单)细胞占 44.4%,显示化疗后骨髓象未缓解。患者感染控制及病情稳定后于 2015 年 5 月 1 日起行 Flag 方案(磷酸氟达拉滨 45 mg 第 1~5 天;阿糖胞苷 1 g 第 1~6 天)化疗,但 2015 年 5 月 2 日患者再次出现高热,化疗仅行

2 d,且化疗后骨髓抑制时间长,化疗后出现混合痔破溃并感染,继续积极予以联合抗感染、对症输血、升白细胞、清洁肛周、药物纳肛等治疗。后因患者及家属要求出院,予以办理出院。患者于 2015 年 6 月病逝。

1.3 既往史 姐弟二人均为本地居民,姐姐为本市电影公司办公室工作人员,既往有腰椎骨质增生病史、双眼白内障手术史、子宫肌瘤子宫切除术史,对青霉素过敏,无外伤史,有输血史。弟弟为本市电力公司办公室工作人员。姐弟二人既往均身体健康,无射线及其他有毒有害化学物质接触史,否认肝炎、结核等传染病史,无高血压、糖尿病病史,无心、脑、肝、肺、肾疾病史。病史描述中可见该姐弟堂兄的儿子二十年前死于白血病,其亚型不清楚。

2 讨 论

家族性白血病指一个家庭或家族中出现 1 例以上的白血病或白血病前期患者。据 BENSON 等^[4]报道,白血病患者的兄弟姐妹白血病发病率高于自然人群(1/7 005),而同卵发病率高达 1/5^[5]。刘文海^[6]通过分析我国 99 例家族性白血病发现,白血病类型中急性白血病(AL)占 84.85%,其中急性非淋巴细胞白血病(ANLL)占 53.54%;慢性白血病(CL)占 14.14%,其中慢性粒细胞性白血病(CML)占 12.12%,而父(母)子(女)关系患者占 36.36%,亲兄弟姐妹关系患者占 28.28%。我国家族性白血病以父(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(CLL)及 AL 为主有所不同。

研究报道,在同一家族中患不同类型白血病较为常见,但患同一亚型则罕见^[1-3]。AML-M4 在 AL 中发病率低,而姐弟俩同患 AML-M4 则更为罕见。研究显示,可能影响 AL 预后的独立危险因素有年龄、合并症、基础疾病、细胞遗传学及分子生物学等^[7],但经临床实践发现,上述因素用于评估、预测 AML 患者的预后还不准确,仍需探寻其他有效指标准确评估 AML 患者的预后情况,以指导临床早期预防、诊断、治疗及预后评估。近年来有研究发现了部分与白血病发病及预后相关的分子标志物,能在一定程度上提高 AML 的诊疗水平^[8]。但目前尚未发现与 AML 发生、发展及预后相关性高的分子标志物。

AML-M4 占 AML 的 15%~25%,中位发病年龄为 50 岁。主要特征:(1)细胞形态学。呈粒细胞、单核细胞两系增生,骨髓中原始细胞 $\geq 20\%$,粒细胞及其前体细胞,单核细胞及其前体细胞各占骨髓细胞的 $\geq 20\%$,血中单核细胞常 $\geq 5 \times 10^9/L$;原始细胞髓过氧化物酶(MPO)阳性率 $\geq 3\%$,非特异性酯酶(NSE)阳性,如形态学符合单核细胞而 NSE 阴性也不排除本病诊断。(2)免疫表型。可表达髓系抗原 CD13、CD33 及单核细胞分化标志 CD14、CD4、

CD11b、CD11c、CD64、CD36 和溶菌酶,也可表达 CD34。(3)遗传学。无特异细胞遗传学异常,显示 11q23 或 inv(16)异常者则归入伴重现性遗传学异常 AML^[9]。AML-M4 的病因尚未明确,目前化疗仍是临床治疗的主要手段,经联合化疗后低危患者可治愈,但仍有部分患者对联合化疗不敏感,综合治疗后效果不佳,预后不良。

Runt 相关转录因子 1(RUNX1)是造血功能的关键调节因子,它的主要作用是参与造血干细胞的出现和调节,在 AML 的发展中,它以染色体易位、体细胞突变等方式影响造血干细胞的自我更新以及细胞谱系的分化^[10-11]。FMS 样酪氨酸激酶 3(FLT3)为 III 型受体酪氨酸激酶家族(PTK)成员之一,它仅仅表达于骨髓中的造血干/祖细胞,FLT3 与其配体(FL)在正常造血细胞的增殖、分化和存活中发挥重要作用^[12]。FLT3 由 5 个免疫球蛋白样胞外域、1 个跨膜域、1 个膜旁结构域(JM)和 2 个由激酶插入结构域连接的细胞内酪氨酸激酶结构域(TKD)组成^[13],它作为一种突变基因参与了血液系统恶性肿瘤的发生。

肾母细胞瘤过度表达基因(NOV)是一类编码细胞外分泌蛋白的基因,在促进胎儿心血管系统发育、影响血管形成及炎症反应等方面,通过其编码的 CCN 蛋白与其他信号分子相互作用,从而参与机体重要生命活动过程^[14]。目前关于 NOV 基因表达水平与 AL 的关系研究甚少。2011 年一项动物实验研究显示,NOV 在患粒单核细胞白血病小鼠中的表达水平明显升高,可能与小鼠粒单核细胞白血病的发生、发展有一定关系,且与疗效具有一定联系^[15]。本病例患者年龄较大,病情变化快,预后差,目前,该病例的治疗效果尚在进一步观察中。

参考文献

- [1] 米瑞华,魏旭东,李玉富,等. 父女 2 代同患血液系统疾病三例报道并文献复习[J]. 白血病·淋巴瘤,2011,20(1): 56-57.
- [2] 徐卫,李建勇,吴雨洁,等. 母女同患慢性淋巴细胞白血病及其家系调查[J]. 中华血液学杂志,2007,28(11): 768-769.
- [3] 吴光启,张启国,陈素梅,等. 母女同时患急性单核细胞性白血病报道并文献复习[J]. 白血病·淋巴瘤,2005,14(6): 376-377.
- [4] BENSON K F, HORWITZ M. Familial leukemia[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2006, 19(2): 269-279.
- [5] BRÄMSWIG J, SCHELLONG G, VOSS W. Concordant leukemia in identical twins (author's transl)[J]. Klin Padiatr, 1979, 191(2): 140-144.
- [6] 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.
- [7] 王欢,赵真,张滔,等. 影响老年急性髓系白血病患者预后的危险因素分析[J]. 癌症进展, 2017, 15(3): 318-320.

- [8] 吴超,杨新宇,李璇,等. TRPV5/6 通道在急性髓系白血病中的表达研究[J]. 中国现代医学杂志,2017,27(1):71-76.
- [9] 沈悌,赵永强,等. 血液病诊断及疗效标准[M]. 北京:科学出版社,2018:103.
- [10] KRYGIER A, SZMAJDA D, ZEBROWSKA M, et al. Expression levels of the runt-related transcription factor 1 and 3 genes in the development of acute myeloid leukemia[J]. Oncol Lett, 2018, 15(5):6733-6738.
- [11] SPEIDEL D, WELLBROCK J, ABAS M. RUNX1 upregulation by cytotoxic drugs promotes apoptosis[J]. Cancer Res, 2017, 77(24):6818-6824.
- [12] SHI H, YU J, LI J. Nephroblastoma overexpressed gene expression and its prognostic implications of clinical outcomes in renal cell carcinoma patients[J]. Cancer Bio-
- mark, 2017, 20(3):241-246.
- [13] AGNES F, SHAMOON B, DINA C, et al. Genomic structure of the downstream part of the human FLT3 gene; exon /intron structure conservation among genes encoding receptor tyrosine kinases (RTK) of subclass III[J]. Gene, 1994, 145(2):283-288.
- [14] 林泽西,傅西安,钱苏荣,等. CCN3 在胶质瘤细胞中的表达及对肿瘤侵袭作用影响的初步研究[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2017, 16(1):6-10.
- [15] 左洪莉,彭恩兰,赵红霞,等. NOV 及 BNIP3 基因在鼠粒单核细胞白血病中的表达及其意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2011, 19(2):293-297.
- (收稿日期:2021-09-16 修回日期:2022-01-29)
- 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.12.040

1 例发热患者血液及痰液标本中先后检出肠炎沙门菌

梁达炜¹, 朱晓莹²

江门市中心医院:1. 检验科;2. 办公室, 广东江门 529000

关键词:肠炎沙门菌; 血液; 痰液

中图分类号:R446.5

文献标志码:C

文章编号:1672-9455(2022)12-1726-03

沙门菌的感染主要来自于被污染的食物和水源,可以引起人类和动物多种疾病,轻者为自愈性胃肠炎,重者可引起致死性伤寒,其引起的疾病主要包括以下几种:胃肠炎、菌血症或败血症、伤寒和副伤寒。临床患者的沙门菌分离株主要从粪便中分离得到,沙门菌导致的血流感染亦不多见,从痰液中分离得到沙门菌更是少见,本院从 1 例发热患者血液与痰液中先后分离出肠炎沙门菌,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料 患者男,69 岁,于 2020 年 9 月 4 日因发热原因待查,怀疑肺部感染收治入院。入院查血常规:白细胞计数(WBC) $10.03 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比(NEU%) 83.5%,淋巴细胞百分比(LY%) 11.5%,C 反应蛋白(CRP) 85.7 mg/L;胸部 CT 提示双肺尖胸膜下多发肺大泡,未见明显感染,见图 1。入院后予以克林霉素抗感染处理以及护肾、改善心肌功能、控制血压等对症治疗,患者仍反复发热,体温波动在 $37.5 \sim 38.5^\circ\text{C}$,于 10 月 13 日送检外周血血培养(需氧瓶和厌氧瓶),结果显示外周血血培养阳性,需氧瓶和厌氧瓶均有沙门菌属生长,鉴定其血清型均为肠炎沙门菌。由于患者反复发热未能控制,且有明确的血流感染病原学证据,遂将抗菌药物升级为亚胺培南,后患者发热情况得到缓解,但仍有间断发热。10

月 14 日转至上级医院进一步治疗,查胸部 CT 提示胸腔包裹性积液(积脓)可能,两肺炎症;胸 10~12 椎体骨质破坏伴周围软组织肿胀,符合脊柱结核伴周围冷脓肿形成。予以抗结核及抗感染治疗后,患者停止发热 5 d 后出院。出院后再次发热,伴腰痛,期间有恶心、呕吐胃内容物,于 2020 年 10 月 27 日至本院继续治疗。入院行胸部 CT 检查,提示双肺下叶感染并部分含气不全,双侧胸腔积液,右侧部分呈包裹性,见图 2,并送检外周血血培养双瓶和痰液培养,痰液培养出优势菌落,鉴定为肠炎沙门菌,血培养阴性。患者在入院当天即予以亚胺培南联合莫西沙星抗感染治疗,并进行四联药物抗结核治疗以及其他对症、支持治疗。患者情况好转,体温逐渐降至正常,但仍有反复低热、盗汗,继续予以抗结核及抗细菌感染治疗。患者住院期间多次采集痰液查抗酸杆菌阴性,结核感染 T 细胞斑点试验阴性。

1.2 仪器与试剂 全自动血培养仪 Aler3D、基质辅助激光解析电离飞行时间质谱仪(MALDI-TOF MS)、全自动药敏分析仪、N334 革兰阴性菌药敏卡、血培养需氧瓶和厌氧瓶购自法国生物梅里埃公司。血平板、中国蓝平板、巧克力平板均购自广州迪景生物科技有限公司。沙门菌属血清型诊断血清购自宁波天润生物药业有限公司。