

• 个案分析 •

粒细胞肉瘤实验室诊断误诊分析*

白 洁¹, 张 静¹, 张 森¹, 李 芳¹, 殷雨梅¹, 朴文花^{1,2△}

(1. 宁夏回族自治区人民医院, 银川 750002; 2. 西北民族大学第一临床医院, 兰州 730000)

关键词: 粒细胞肉瘤; 急性髓细胞性白血病; 非霍奇金淋巴瘤; 误诊

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.08.040

中图法分类号: R446.8

文章编号: 1673-4130(2018)08-1022-03

文献标识码: C

粒细胞肉瘤(GS)是指髓系原始细胞浸润或破坏原有的组织结构,可发生在骨髓,也可单独发生^[1]。其特点是髓系原始细胞在骨髓中或髓外局部大量浸润形成实质性肿瘤。粒细胞肉瘤是急性髓细胞性白血病(AML)的一种表现,发病部位不确定,临床表现多种多样,误诊率较高^[2]。现将宁夏回族自治区人民医院收治的 4 例髓系肉瘤患者报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院血液科 2009 年 1 月至 2016 年 12 月收治的 4 例 GS 患者病例资料,GS 起源于眼眶 1 例,睾丸 1 例,乳腺 1 例,合并 AML 1 例。

1.2 方法

1.2.1 细胞形态学 所有患者术前均取外周血行外周血细胞分类分析。

1.2.2 骨髓细胞学检查 按照 FAB 标准诊断分型。所有涂片由本院经验丰富的形态学专家分析报告。4 例患者中,2 例报告骨髓细胞学正常,2 例报告为 AML 骨髓象。

1.2.3 免疫组织化学染色 活检组织经 10% 中性甲醛固定,常规石蜡包埋切片,切片厚 4 μL,常规苏木精-伊红染色(HE 染色)。用过氧化物酶(MPO)、CD3、CD56、CD117、CD34、TdT 等抗体标记,所用试剂均购自北京中山生物技术有限公司。

1.2.4 流式细胞学免疫分型 取适量肝素抗凝骨髓常规处理,采用 BD 公司抗体 MPO、CD34、TdT、CD56、CD117、CD13、CD33、CD16、CD11b、CD15、CD3、等标记后,使用 FACS Ariel II 流式细胞仪进行检测,采用 45/SSC 点图设门圈出目标细胞群,运用 Diva 软件进行四色流式细胞术分析。

2 结 果

回顾性分析的 4 例患者中,2 例血常规及骨髓检测均显示异常,另外 2 例显示正常。病例 1 既往诊断 AML-M2 1 年后,以眶内肿物为主要临床表现入院,经外周血和骨髓检测发现较多的原始粒细胞,因早期

实验室缺乏骨髓病理免疫组织化学和细胞分子相关检测,通过形态学检查结合临床表现,诊断为白血病性粒细胞肉瘤。病例 2 是无意间发现乳腺肿块就诊,血常规及骨髓穿刺未见异常,无急性髓系白血病病史,病理冰冻组织形态学改变主要表现为局部占位性病变,HE 染色光镜下观察 2 块不同组织来源的切片均见肿瘤细胞呈片状,索条状列兵样排列,弥漫分布,中等大小形态单一弥漫片状分布细胞间可见较多嗜酸性粒细胞,提示“乳腺小细胞肿瘤”,倾向恶性。免疫组织化学结果显示:MPO、CD34、CD117 均为(+),Ki-67(index 40%),提示为粒细胞肉瘤。病例 3 入院血常规检测正常,仅表现为“右侧睾丸肿大”,病程始终未出现急性髓系白血病的血象和骨髓象,病理组织形态学提示:睾丸附睾管之间母细胞样细胞浸润,右侧睾丸曲精小管间淋巴样肿瘤细胞弥漫浸润,大小较均匀,不规则,细胞质有空泡,染色质深,未见明显核仁,局灶淋巴细胞聚集。免疫组织化学染色结果为:LCA(+),CD117(+),Bcl-2(++),Ki-67(index 约 50%)、其他均为阴性。结合免疫组织化学结果,符合淋巴造血系统恶性肿瘤,倾向弥漫大 B 细胞淋巴瘤。为进一步明确诊断,将病理标本外送,专家会诊意见为:可见异型细胞弥漫性增生浸润,细胞体积增大,细胞质丰富,核大不规则、核染色质较细,核仁不明显。免疫组织化学结果:CD34(+),CD117(+),Ki-67(index 80%+),其他均为阴性,诊断为原发睾丸髓系肉瘤。病例 4 间断上腹痛 2 个月就诊,血常规异常,外周血涂片:可见 62% 幼稚细胞,骨髓细胞形态学及骨髓病理结果为 AML 骨髓象。病理活检回报:胃窦溃疡伴出血穿孔,周围炎性肉芽肿形成伴淋巴组织高度反应性增生,其中可见弥漫中等偏大的转化淋巴细胞呈片状增生,较多浆细胞、中性粒细胞、嗜酸粒细胞及组织细胞浸润,局部可见核碎屑。免疫组织化学染色结果显示:Ki-67(index 80%),Bcl-2(++),MPO(++),CD34(+),CD117(+),其他均为阴性,提示

* 基金项目:宁夏自然科学基金资助项目(NZ16184)。

△ 通信作者, E-mail: wenhuapiao@163.com。

本文引用格式:白洁,张静,张森,等. 粒细胞肉瘤实验室诊断误诊分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(8): 1022-1024.

为淋巴细胞呈现非特异性表达,不完全排除黏膜相关性淋巴瘤可能。流式细胞结果提示:急性髓细胞白血病 AML-M4 可能性大。因骨髓形态学报告结果与组织病理学报告结果不一致,将标本外送,请专家会诊

意见为:(胃切除)粒细胞肉瘤。结合上述实验室相关检查和临床表现,最终患者诊断为白血病性粒细胞肉瘤,具体见表 1。

表 1 病历资料及实验室检查				
病例	1	2	3	4
病变部位初次诊断	右眶内粒细胞肉瘤	乳腺乳腺肿瘤?	睾丸弥漫大 B 细胞淋巴瘤	胃黏膜相关淋巴瘤?
血常规	WBC:4.5×10 ⁹ /L, RBC: 110 g/L, PLT:98×10 ⁹ /L	WBC:7.2×10 ⁹ /L,RBC:121 g/L, PLT:140×10 ⁹ /L	WBC:5.5×10 ⁹ /L,RBC:140 g/L, PLT:198×10 ⁹ /L	WBC:93×10 ⁹ /L,RBC:125 g/L, PLT:26×10 ⁹ /L
骨髓细胞学检查	粒系增生活跃,以原始粒细胞为主。	粒系、红系、巨核系比例及形态大致正常。	粒系增生活跃,红系、巨核系比例及形态大致正常。	粒系增生活跃,原始(幼稚)细胞占 50%,胞体较大,不规则,核圆形或椭圆形,染色质较粗,可见 1~2 个清晰核仁,细胞质中等量呈灰蓝色,部分胞浆中可见少许紫红色颗粒。形态学考虑 AML。
组织病理	原始粒细胞纯一性浸润,其他各系增生受抑。	HE 染色光镜下观察 2 块组织来源的切片均见肿瘤细胞呈片状,索条状列兵样排列,弥漫分布,中等大小形态单一弥漫片状分布细胞间可见较多嗜酸性粒细胞,提示乳腺小细胞肿瘤,倾向恶性。	镜下见睾丸附睾管之间致密分布母细胞样细胞浸润,右侧睾丸曲精小管间淋巴样肿瘤细胞弥漫浸润,大小较均匀,不规则,细胞质空泡,染色质深,未见明显核仁,局灶淋巴细胞聚集,结合免疫组织化学结果,符合淋巴造血系统恶性肿瘤,倾向弥漫大 B 细胞淋巴瘤。 Bcl-2(+),LCA(+),CD117(+),MPO(-),CD34(-)CD20(-),CD79a(-),CD3(-),Ki-67(index 80%),CD10(-),Bcl-2(++),Bcl-6(-),MPO(++),CD34(+),CD117(+),ALK(-),CD30(-),EMA(-),CD38(-),CD138(-)。	胃窦溃疡伴出血穿孔,周围炎性肉芽肿形成伴淋巴组织高度反应性增生,其中可见弥漫中等偏大的转化淋巴细胞呈片状增生,较多浆细胞、中性粒细胞、嗜酸粒细胞及组织细胞浸润,局部可见核碎屑。
免疫组织化学	未查	MPO、CD34、CD117 均(+),Ki-67(index 40%)	CD34 ⁺ 占有核细胞 0.8%,未见异常免疫表型细胞。	AML-M4
流式细胞术	未查	未查		

注:WBC 为白细胞计数,RBC 为红细胞计数,PLT 为血小板

3 讨 论

粒细胞肉瘤误诊率高达 47%,原发者误诊率高达 75%~86%。孤立部位的粒细胞肉瘤难以诊断,如有白血病外周血或骨髓异常改变时有提示作用^[3]。无论粒细胞肉瘤骨髓或外周血的状态如何,出现粒细胞肉瘤则诊断为 AML^[2]。回顾性分析的 4 例患者中,2 例患者血常规及骨髓检测均显示异常,另外 2 例显示正常。对于缺乏骨髓或外周血异常实验依据,原发疾病局限于粒细胞肉瘤的患者,精确分类可能有困难^[4-6]。病例 1 因早期实验室缺乏骨髓病理免疫组织化学和细胞分子相关检测,通过形态学检查结合临床表现,确诊为白血病性粒细胞肉瘤。病例 2 因患者是无意间发现乳腺肿块就诊,血常规及骨髓穿刺未见异常,无 AML 病史,病理冰冻组织形态学提示“乳腺小细胞肿瘤”,因 MPO、CD34⁺ 对识别粒细胞肉瘤具有高度敏感性和特异性^[7],所以结合免疫组织化学结果确诊为粒细胞肉瘤。病例 3 入院血常规检测正常,仅表现为“右侧睾丸肿大”,病程始终未出现 AML 的血象和骨髓象,病理组织形态学结合免疫组织化学结果,提示符合淋巴造血系统恶性肿瘤,倾向弥漫大 B

细胞淋巴瘤。因实验室诊断与临床表现不符,为进一步明确诊断,将病理标本外送,专家会诊意见为:原发睾丸髓系肉瘤。误诊原因分析:本例患者的免疫组织化学未设实验室内对照,导致部分结果出现假阴性,干扰诊断医师做出正确诊断。病例 4 间断上腹疼痛 2 个月就诊,血常规异常,外周血涂片:可见 62%幼稚细胞,骨髓细胞形态学及骨髓病理结果为 AML 骨髓象。病理活检和免疫组织化学结果提示为黏膜相关性淋巴瘤可能。流式细胞结果提示:AML-M4 可能性大。因骨髓形态学报告结果与组织病理学报告结果不一致,将标本外送,请专家会诊意见为:(胃切除)粒细胞肉瘤。误诊原因分析:病理组织学诊断未结合骨髓细胞和流式细胞结果,仅凭组织形态学及免疫组织化学做出诊断,而导致误诊。

粒细胞肉瘤具有形态单一,中等大小的肿瘤细胞呈弥漫性增生和浸润,多有幼稚嗜酸性粒细胞的存在。根据细胞分化成熟的水平不同可分为三型:I 原始细胞构成的母细胞型;II 原始和早幼粒细胞构成的不成熟髓细胞;III 早幼及晚幼较成熟阶段粒细胞构成的分化型。本研究中 2 例与以上分型中的 I 型相符,

仅靠形态学与分化较差的弥漫大 B 细胞淋巴瘤、淋巴瘤母细胞淋巴瘤、母细胞样套细胞淋巴瘤鉴别有困难。GS 还可能与其他小圆细胞恶性肿瘤(如实体型腺泡状横纹肌肉瘤、神经母细胞瘤、尤文肉瘤/PNET、未分化癌等非造血系统肿瘤)发生混淆^[8-9],免疫表型特征有助于鉴别诊断。目前尚无一个针对粒细胞肉瘤诊断的特异抗体,但是免疫表型在诊断粒细胞肉瘤时仍是必不可少的。粒细胞肉瘤可表达的抗体谱系较广,这与细胞原始和分化阶段不同有关,关键在于抗体的搭配使用和结果的分析判断^[10]。MPO 是目前公认诊断粒细胞肉瘤最敏感和特异的标记物,可在粒细胞分化的各个阶段表达,但低分化母细胞型肿瘤细胞常不表达,粒系细胞肿瘤的阳性表达率高达 93%。4 例患者中仅有 2 例送“骨髓流式细胞学”检测,回顾性分析诊断流程应进一步开展“组织流式细胞学”以弥补组织病理学的局限性。

综上所述,要积极开展室内质控,临床工作中遇到孤立性肿块且在骨髓涂片或活检中发现来源不明的幼稚(单核)细胞浸润时,一定要结合细胞形态学、免疫组织化学、流式细胞学及染色体的联合诊断以明确诊断,防止临床误诊、误治。

参考文献

[1] PILERI S A, ORAZI A, FALINI B S, et al. WHO classification of lymphoid neoplasms[M]. Geneva: World Health Organization, 2008: 140-141.

[2] 陈刚, 李小秋. 血液病理学[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2013: 795.

[3] LI X P, LIU W F, JI S R, et al. Isolated pancreatic granulocytic sarcoma: a case report and review of the literature[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(4): 540-542.

[4] 李素毅, 周健, 宋永平, 等. 粒细胞肉瘤 28 例临床分析[J]. 肿瘤防治研究, 2013, 40(3): 273-277.

[5] 于慧, 孙雪梅, 陈薇, 等. 粒细胞肉瘤 4 例并文献复习[J]. 临床血液学杂志, 2014, 27(1): 51-54.

[6] SIRAJ F, KAUR M, DALAL V, et al. Myeloid sarcoma: a report of four cases at unusual sites[J]. Ger Med Sci, 2017, 15(18): Doc03.

[7] 庞雨晴, 万鼎铭, 曹伟杰, 等. 粒细胞肉瘤 57 例临床分析[J]. 肿瘤基础与临床, 2017, 30(1): 34-39.

[8] NGU I W, SINCLAIR E C, GREENAWAY S, et al. Unusual presentation of granulocytic sarcoma in the breast: a case report and review of the literature[J]. Diagn Cytopathol, 2001, 24(1): 53-57.

[9] 沈卫章, 金立方, 赵岩, 等. 孤立性眼眶髓系肉瘤 1 例[J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(12): 1146-1148.

[10] 姜青明, 卢萍, 周文文, 等. 6 例髓系肉瘤的临床病理分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 4(4): 351-356.

[1] PILERI S A, ORAZI A, FALINI B S, et al. WHO classification of lymphoid neoplasms[M]. Geneva: World Health Organization, 2008: 140-141.

(上接第 1009 页)

竭严重程度相关性分析[J]. 中西医结合心血管病杂志, 2014, 5(10): 106-106.

[7] 阿米娜·马合木提, 马建军. 血浆脑钠肽及 N 端脑钠肽前体与心力衰竭的研究新进展[J]. 医学综述, 2015, (21): 3861-3864.

[8] KITAGAWA A, OKAN, KIMURA S, et al. Clinical utility of the plasma brain natriuretic peptide level in monitoring tetralogy of fallot patients over the long term after initial intracardiac repair: considerations for pulmonary valve replacement[J]. Pediatr Cardiol, 2015, 36(4): 752-758.

[9] MIYAJI Y, IWANAGA Y, NAKAMURA T, et al. Interrelationship between the Myocardial Mass, Fibrosis, BNP, and Clinical Outcomes in Hypertrophic Cardiomyopathy[J]. Intern Med, 2016, 55(10): 1261-1268.

[10] 罗友军, 周新媚, 肖媛. BNP、cTnI、T3 联合检测对老年心力衰竭的临床意义[J]. 中国现代医生, 2014, 52(18): 60-62.

[11] WU L, CHEN Y, ZHONG S, et al. Blood N-terminal pro-brain natriuretic peptide and interleukin-17 for distinguishing incomplete kawasaki disease from infectious diseases[J]. Indian Pediatr, 2015, 52(6): 477-480.

[12] 徐亚妹, 葛均波. 新型心衰标志物 sST2 的生物学特征和

cation of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues[J]. 2008: 140-141.

[2] 陈刚, 李小秋. 血液病理学[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2013: 795.

[3] LI X P, LIU W F, JI S R, et al. Isolated pancreatic granulocytic sarcoma: a case report and review of the literature[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(4): 540-542.

[4] 李素毅, 周健, 宋永平, 等. 粒细胞肉瘤 28 例临床分析[J]. 肿瘤防治研究, 2013, 40(3): 273-277.

[5] 于慧, 孙雪梅, 陈薇, 等. 粒细胞肉瘤 4 例并文献复习[J]. 临床血液学杂志, 2014, 27(1): 51-54.

[6] SIRAJ F, KAUR M, DALAL V, et al. Myeloid sarcoma: a report of four cases at unusual sites[J]. Ger Med Sci, 2017, 15(18): Doc03.

[7] 庞雨晴, 万鼎铭, 曹伟杰, 等. 粒细胞肉瘤 57 例临床分析[J]. 肿瘤基础与临床, 2017, 30(1): 34-39.

[8] NGU I W, SINCLAIR E C, GREENAWAY S, et al. Unusual presentation of granulocytic sarcoma in the breast: a case report and review of the literature[J]. Diagn Cytopathol, 2001, 24(1): 53-57.

[9] 沈卫章, 金立方, 赵岩, 等. 孤立性眼眶髓系肉瘤 1 例[J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(12): 1146-1148.

[10] 姜青明, 卢萍, 周文文, 等. 6 例髓系肉瘤的临床病理分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 4(4): 351-356.

(收稿日期: 2017-09-17 修回日期: 2017-11-07)

临床意义[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(7): 498-501.

[13] 赵丽华, 杜卉莲, 姜秀春, 等. 终末期肾衰竭患儿血清脑钠肽水平与心血管疾病相关性研究[J]. 医学综述, 2015, 22(5): 933-934.

[14] 李红艳, 凌凯. CRP 及 BNP 与高龄尿毒症患儿心血管疾病发病的相关性[J]. 中国医药导刊, 2013, 15(12): 2010-2011.

[15] SUGIMOTO M, MANABE H, NAKAU K, et al. The role of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in children[J]. Circ J, 2010, 74(5): 998-1005.

[16] 吴利伟, 王凤鸣. 脑钠肽在患儿心血管疾病诊治中的研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(7): 679-682.

[17] 吴凤丽, 马晓光. 联合检测慢性心力衰竭患儿血清 NT-proBNP、hs-CR 和 cTnI 的临床意义[J]. 中国实用医药, 2014, 9(5): 12-13.

[18] 刘华, 杨敏, 高小夏, 等. 成纤维细胞生长因子 23 与血液透析患儿心血管疾病的关系[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, (19): 1591-1593.

[19] 王野峰. 脑钠肽和氨基末端脑钠肽尿肽原在患儿心血管疾病诊治中的进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(6): 470-474.

(收稿日期: 2017-09-20 修回日期: 2017-11-10)