

- pseudomallei isolates collected in Southeast Asia from 1964 to 1967 provides insight into the epidemiology of melioidosis[J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(8):2951-2962.
- [6] 吴多荣, 朱雄, 黄会, 等. 海南地区类鼻疽伯克霍尔德菌 PFGE 分子分型及同源性分析[J]. 中国病原微生物学杂志, 2014, 20(6):516-518.
- [7] TEPARRUKKUL P, NILSAKUL J, DUNACHIE S A. Clinical epidemiology of septic arthritis caused by burkholderia pseudomallei and other bacterial pathogens in Northeast Thailand[J]. Amer J Tropical, 2017, 97(6):1695-1701.
- [8] SCHULTZE D, MUELLER B, BRUDERER T A, et al. A traveller presenting with severe melioidosis complicated by a pericardial effusion; a case report[J]. BMC Infect Dis, 2012, 12(1):242.
- [9] SAIDANI N, GRIFFITHS K, MILLION M A, et al. Melioidosis as a travel-associated infection: Case report and review of the literature[J]. Travel Med Infect Dis, 2015, 13(5):367-381.
- [10] 方瑶, 陈建国, 朱叶飞, 等. 1 例输入性类鼻疽病例的溯源分析[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(11):1224-1225.
- [11] FRANCIS A, AIYAR S, YEAN C Y, et al. An improved selective and differential medium for the isolation of Burkholderia pseudomallei from clinical specimens[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2006, 55(2):95-99.
- [12] 段梦, 唱凯, 王艺, 等. 泰国伯克霍尔德菌错误鉴定 1 例[J]. 临床检验杂志, 2016, 34(3):237-239.

(收稿日期:2019-02-20 修回日期:2019-05-28)

## • 个案分析 •

## 小儿急性髓系白血病 M2a 成熟粒细胞浆中出现柴捆状奥氏小体 1 例报告

周百灵<sup>1</sup>, 雷庆龄<sup>2</sup>, 杜廷义<sup>1</sup>, 夏世梅<sup>1</sup>, 世淑兰<sup>1</sup>, 胥冀<sup>1</sup>, 奎莉越<sup>1△</sup>

(昆明市儿童医院:1. 检验科;2. 血液肿瘤科, 云南昆明 657900)

**关键词:**急性髓系白血病; 柴捆状奥氏小体; FLT3-ITD 突变**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2019.19.034**中图法分类号:**R733.71**文章编号:**1673-4130(2019)19-2430-03**文献标识码:**C

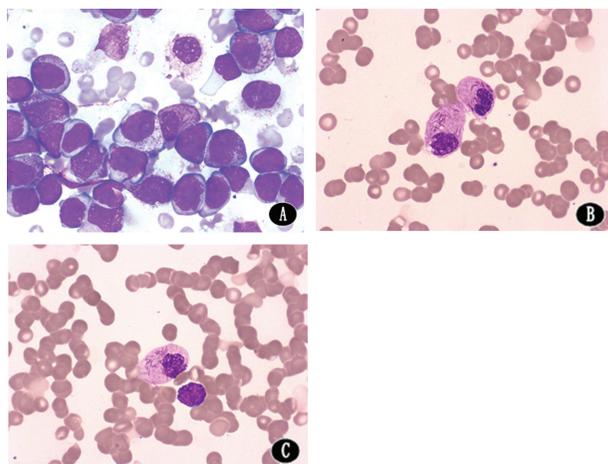
Auer 小体又称奥氏小体,其出现在形态学上标志着该细胞是起源于白血病细胞克隆<sup>[1]</sup>,在急性髓系白血病(AML)中具有高度特异性,是 AML 一个具有诊断意义的形态学特征<sup>[2]</sup>。奥氏小体常见于原始阶段细胞中,在成熟阶段出现奥氏小体是比较少见的。柴捆细胞的出现往往提示急性早幼粒细胞白血病(APL)<sup>[3]</sup>,而在 AML(非 APL)中发现成熟粒细胞浆中出现柴捆状奥氏小体的病例十分少见,现结合相关文献复习以提高对其的认识。

**1 病例资料**

患儿,男性,13 岁,因反复发热伴进行性面色苍白,乏力 20 余天。于 2016 年 5 月 17 日在外院行血常规示白细胞计数  $72.09 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 89 g/L。为进一步诊治于 2016 年 5 月 19 日入本院,入院时面色苍白,颈部淋巴结肿大,肝脾无肿大。血常规:白细胞计数为  $24.5 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 75 g/L,血小板计数为  $31 \times 10^9/L$ ,原始细胞比率为 40%。骨髓涂片示骨髓有核细胞增生明显活跃,分类原始粒细胞占 76%,此类细胞呈圆形或椭圆形,胞浆量中等呈淡蓝色,少部分浆中可见一条奥氏小体,核圆形,易见凹陷,核染色质粗颗粒状,核仁 1~4 个(图 1A)。组化

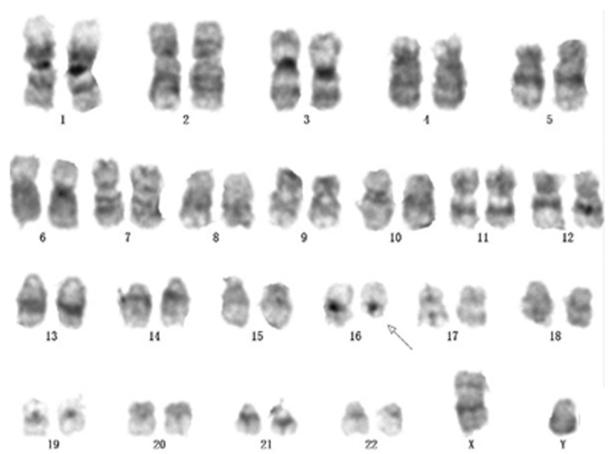
染色 POX 部分阳性。综合考虑为 AML-M2a。骨髓细胞免疫分型结果提示为急性髓系白血病(AML,非 M3)免疫表型,主要表达 CD34<sup>+</sup>, CD117<sup>+</sup>, CD33<sup>+</sup>, 未见明显的单核/红系/巨核系列分化标记物表达。白血病中 30 个融合基因筛查均为阴性,其中 PML-RARa 融合基因也为阴性。基因突变检测中检测到 FLT3-ITD 突变。染色体核型分析:46,XY,del(16)(q12),见图 2。患儿明确诊断后,按照 CCCG-AML-2015 方案进行化疗,诱导化疗药物为阿糖胞苷、依托泊苷及柔红霉素,对患者化疗后第 21 天及第 29 天行骨髓细胞学检查及 MRD 进行疗效评估。两个时间段均检出较高比例的原始粒细胞,同时在中性晚幼粒及杆状核粒细胞浆中可见较多 Auer 小体,甚至部分为柴捆状(图 1B、C)。第 21 天流式检测结果表明 CD34<sup>+</sup>肿瘤细胞占有核细胞总数约 22.1%,其免疫表型为 CD34<sup>+</sup>、CD117<sup>+</sup>、CD33<sup>-</sup>、HLA-DR<sup>+</sup> 部分。回顾分析时发现患儿初诊骨髓片中其成熟中性粒细胞浆中偶见柴捆状奥氏小体(图 1A)。此时患儿一般情况较差,家属要求放弃治疗出院,后电话回访患儿已死亡。

△ 通信作者, E-mail:79769522@qq.com.



注: A 为 AML-M2a 患儿初诊成熟粒细胞浆中出现多量奥氏小体细胞形态学特征; B 为患儿化疗第 21 天骨髓细胞形态学; C 为化疗第 28 天骨髓细胞形态学

图 1 患者诊疗过程中的骨髓细胞学(瑞士吉姆萨×100)



注:箭头示 16 号染色体

图 2 患者染色体核型

## 2 讨 论

1906 年 John Auer 首次对 Auer 小体进行报道, 后研究发现, 其电镜显示 Auer 小体与细胞内的嗜天青颗粒结构电子密度相似, 呈条纹状结构, 有规律排列; 其过氧化物酶染色, 苏丹黑染色, 糖原染色、酸性磷酸酶染色剂碱性磷酸酶染色均为阳性, 而脂肪酶和核酸染色为阴性, 推测 Auer 小体是由胞浆内嗜天青颗粒融合而成。其形态长 1.0~6.0 μm, 形状多为棒状, 其次为柴捆状、弧形、针尖状、圆形、卵圆形等不同形态。柴捆状 Auer 小体多见于 APL, 而其他髓系白血病细胞中大多仅见 1~2 条 Auer 小体。该患儿初诊时的骨髓象中白血病细胞浆中可见 1 条 Auer 小体, 回顾分析再次审阅初诊骨髓片时发现在成熟中性粒细胞浆中偶见呈柴捆状的奥氏小体, 患儿进行诱导化疗第 21 天及第 28 天后, 骨髓检查中很容易观察到中性晚幼粒及杆状核粒细胞浆中含有较多 Auer 小体, 甚至部分为柴捆状。同时三个时期流式结果均证实此白血病细胞非 APL, 融合基因也显示未有 PML-RARa 的表达。在 AML(非 M3 型)患者中成熟中性

粒细胞胞浆中存在柴捆状的奥氏小体, 是很少见的<sup>[4]</sup>。DAWSON 等<sup>[5]</sup>报道 1 例 AML(非 M3 型)成人患者初诊骨髓片中成熟中性粒细胞易见多量奥氏小体, 但此患者染色体核型正常, 化疗后缓解, 该患者融合基因及基因突变等检查未提及; GUÉRIN 等<sup>[6]</sup>报道 1 例在 AML(非 M3 型)中原始细胞及成熟中性粒细胞浆中见到柴捆状奥氏小体, 其患者染色体核型分析为 46, XY, der(6)t(6;11)(p21;q13), der(8)t(8;6)(q24;p21), der(9)del(9)(p12)del(9)(q12), der(11)t(6;11)(p21;q13)t(11;17)(p13;p11), der(17)t(11;17)(p13;p11), 同时 FISH 检测到 MYC 基因的高表达, 该患者在诱导治疗后死亡; 国内杨立东等<sup>[7]</sup>报道 1 例 AML-M2 复发患者中在其较成熟阶段浆中发现较多量的 Auer 小体, 患者在治疗中死亡, 该患者的融合基因、染色体检查及基因突变等检查未提及。而 APL 患者经 ATRA(全反式维甲酸)诱导治疗后, 其成熟阶段中性粒细胞浆中可见柴捆状奥氏小体, 类似的病例报道较多<sup>[8-9]</sup>。成熟粒细胞中出现 Auer 小体的意义在于证明了一部份白血病患者的某些白血病原始细胞可以在人体内自发分化或在某些诱导分化剂(治疗 APL 使用的三氧化二砷、维甲酸等诱导分化药物)的作用下分化为成熟细胞<sup>[10]</sup>。而本例病例中, 该患儿出现的 Auer 小体, 考虑可能为白血病原始细胞在人体内自发向下成熟分化, 但成熟后其奥氏小体的数量却大大增多, 不过也不排除是否成熟中性粒细胞浆中的嗜天青颗粒在病理情况下也能融合形成奥氏小体。

fms 酪氨酸激酶 3(FLT3)作为一个刺激造血干/祖细胞增殖、分化的生长因子受体, 在正常骨髓 CD34<sup>+</sup>造血干/祖细胞中表达, 在其他细胞一般不表达。早在其基因发现之初 FLT3 就被认为是一个潜在的引发白血病的原癌基因。FLT3 基因突变已被公认是 AML 中发生率最高的一种基因改变, 最常见的突变有 ITD 和 TKD 两种形式<sup>[11]</sup>。FLT3-ITD 突变可导致造血细胞的增殖、分化及凋亡异常, 从而引起白血病的发生。在疾病特征方面, 伴 FLT3/ITD 突变的儿童 AML 患者初诊时白细胞计数及骨髓原始细胞比例更高。在预后方面, 国内外多项研究已证实 FLT3/ITD 突变是 AML 一个重要的独立预后不良指标<sup>[12-13]</sup>。该患儿基因突变检测中检测到 FLT3 基因 ITD 突变, 其初诊时白细胞总数较高为 72.09 × 10<sup>9</sup>/L, 骨髓原始细胞比例也较高, 为 76%。在初期的诱导治疗中一直不缓解, 可能与 FIT3-ITD 突变提示其预后不良有关, 而在未化疗前骨髓中出现的成熟中性粒细胞浆中可见较多 Auer 小体, 是否与此基因突变有关, 尚未有资料提及。患儿染色体核型分析为 46, XY, del(16)(q12), 属于非特异的改变, 此核型改变是否与此现象相关, 也未查到相关资料报道。

在过去很多研究报道, 奥氏小体在 AML 中出现提示预后良好, 但近来也有研究提示奥氏小体与

AML 患者总生存率没有明显差异<sup>[14]</sup>,但在 MDS 与 CMML 中出现奥氏小体却是向急性白血病转化的潜在风险标志<sup>[15-17]</sup>。本例 AML(非 M3 型)白血病患儿初诊骨髓中发现成熟中性粒细胞浆中含有柴捆状奥氏小体,证实柴捆状奥氏小体对 APL 并不特异,而此种形态是否与 FLT3-ITD 突变或是染色体核型改变有关,甚至该形态在用药上是否有帮助,少有的资料仍无法判断,需要在今后工作中继续研究。

参考文献

[1] 杨云霞,林雅萍,熊树民,等. Auer 小体在诊断 ANLL 中的价值——附 255 例分析[J]. 上海医学检验杂志,1998,13(1):40-41.

[2] 蒋显勇,王庚,葛昌文,等. 具有棒状小体的慢性淋巴细胞白血病[J]. 中华检验医学杂志,2013,36(8):764-765.

[3] GORDON S W, KRYSTAL G W. Auer Rods[J]. *New Engl J Med*,2017,376(21):2065-2065.

[4] MA S, YANG L H, LUEDKE C, et al. “Faggot” neutrophils in acute promyelocytic leukaemia with ongoing tretinoin therapy[J]. *British J Haematol*,2018,183(2):169.

[5] DAWSON M A, WHITEHEAD S. Mature neutrophils with multiple Auer rods: a rarity in normal karyotype acute myeloid leukaemia[J]. *British J Haematol*,2007,137(2):86.

[6] GUÉRIN E, MAHON F X, LIPPERT E. Bundles of Auer rods in blast cells and mature neutrophils in a non-promyelocytic acute myeloblastic leukaemia [J]. *British J Haematol*,2008,141(6):749.

[7] 杨立东,黄玉平,马云枫,等. AML-M2 复发患者白血病细胞中 AUER 小体增多 1 例分析[J]. 当代医学,2016,22(5):59-61.

[8] 杜春兰,李福玲,尹世伟,等. 急性早幼粒细胞白血病治疗

后成熟中性粒细胞胞浆内出现 Auer 小体 2 例报道[J]. 中国医药导报,2013,10(5):96-99.

[9] HUNG S L, PETRA A R. Mature neutrophils with Auer rods following treatment with all-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia[J]. *Blood*,2015,126(1):121.

[10] 梁英民,林榕,黄昌亮,等. 急性非淋巴细胞白血病诱导缓解过程中成熟粒细胞中发现 Auer 小体 6 例[J]. 临床血液学杂志,1995,8(2):81.

[11] 阮敏,王雅琴,张丽,等. 儿童急性髓系白血病 FLT3 突变临床分析:单中心研究[J]. 中国当代儿科杂志,2011,13(11):863-866.

[12] TAYLOR S J, STEIDL U. Metabolic struggle after FLT3 inhibition in AML[J]. *Blood*,2018,131(15):1631-1632.

[13] DAVER N, SCHLENK R F, RUSSELL N H, et al. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence[J]. *Leukemia*,2019,33(2):299-312.

[14] 胡忠利,黄保军,潘少君. WT1 高表达、CD34<sup>+</sup> 和 Auer<sup>+</sup> 与急性髓细胞性白血病患者预后的关系[J]. 中国实验血液学杂志,2016,24(6):1670-1674.

[15] 唐元艳,张利铭,张江召,等. 细胞发育异常在骨髓增生异常综合征患者预后评估中的价值[J]. 现代肿瘤医学,2018,26(11):1759-1761.

[16] XU Z, SHIER L. Auer rods in a patient with chronic myelomonocytic leukemia type 2[J]. *Blood*,2014,124(25):3828.

[17] GAJENDRA S, SAHOO R K. Auer rods in chronic myelomonocytic leukemia can change the diagnosis[J]. *Turk J Haematol*,2015,32(3):278-279.

(收稿日期:2019-03-11 修回日期:2019-06-11)

(上接第 2427 页)

导向的高职医学检验技术专业人才培养模式改革与实践[J]. 基层医学论坛,2018,22(2):250-251.

[2] 徐芬,罗洁,吴剑,等. 以岗位需求为导向的临床检验基础专科教学改革研究[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(16):2074-2076.

[3] 王江南,谢海英. 基于“任务驱动、项目导向”的高职医学检验技术专业综合实训课程教学探索[J]. 中国校外教育,2014,20(1):313.

[4] 张晓林,刘爱平,龚道远,等. 设置仪器与试剂专业方向培养医工复合型检验专门人才[J]. 中国医学教育技术,2018,32(2):154-156.

[5] 徐文鑫,刘慧丽,郭月丽,等. 基于就业导向的高职医学检验技术专业人才培养模式改革与实践[J]. 基层医学论坛,2018,22(2):250-251.

[6] 陈菁. 医学检验技术专业高职毕业生就业现状及应对策略[J]. 浙江医学教育,2014,13(3):12-14.

[7] 刘建华,尹萌,秦晓松,等. 以模拟教学为主的医学检验专

业生物安全教育[J]. 卫生职业教育,2017,35(5):38-39.

[8] 巩和悦,刘鹏飞,林琳,等. 实验室模拟检验科工作流程的研究与探索[J]. 医学信息,2015,35(1):4.

[9] 陈英利,张婷婷,徐明辉,等. 医学检验技术专业临床模拟实验室建设与教学实践[J]. 检验医学与临床,2017,14(2):303-305.

[10] 桂芳,费嫦,李树平,等. 基于仿真模拟的医学检验专业技能项目化教学探索[J]. 卫生职业教育,2017,35(10):67-69.

[11] 赵臣,李颖卓,李艳. 依托第三方医学检验机构加强医学检验专业应用型人才培养[J]. 中国农村卫生事业管理,2018,38(7):881-883.

[12] 杨蕾,王挺. 双导师制在医学检验技术专业临床检验基础实践教学中的效果分析[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(15):2168-2169.

(收稿日期:2019-02-25 修回日期:2019-06-28)