

· 研究原著 ·

文章编号 1000-2796(2008)01-0044-03

# 急性淋巴细胞白血病合并高嗜酸细胞综合征(附1例报告及文献综述)

郝森旺, 梁英民, 张静宜, 刘利, 尹郸丹, 刘 强, 陈任安 (第四军医大学唐都医院血液内科, 陕西 西安 710038)

## Acute lymphoblastic leukemia complicated with hypereosinophilic syndrome: One case report and a literature review

HAO Miao-Wang, LIANG Ying-Min, ZHANG Jing-Yi, LIU Li, YIN Dan-Dan, LIU Qiang, CHEN Ren-An

Department of Hematology, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China

**【Abstract】** AIM: To report a case of acute lymphoblastic leukemia (ALL) complicated with hypereosinophilic syndrome (HES) (ALL/Eo), and review the reported literatures. **METHODS:** A 17-year-old male patient was admitted to the hospital for chest distress and low-grade fever 1 month. Not only ALL clinical features, such as lymphadenectasis, splenomegaly, chest bone tenderness, higher proportion of immature lymphoblasts of bone marrow cells, but also typical clinical manifestations of HES, such as erythematous skin rash, thrombosis (spleen), endomyocardial fibrosis, were all observed. **RESULTS:** ALL/Eo was diagnosed for the patient at admission. The patient gave up treatment for the financial strait and died 3 months post-discharge. **CONCLUSION:** ALL/Eo is a rare disease. More than 50 patients with ALL/Eo have been reported by now in the world. The diagnosis needs comprehensive consideration.

**【Keywords】** acute lymphoblastic leukemia; hypereosinophilic syndrome; diagnosis

**【摘要】**目的 报告1例急性淋巴细胞白血病合并高嗜酸细胞综合征(ALL/Eo)患者并结合文献进行讨论。方法 男性患者17岁,因胸闷、低热1mo入院。除具有浅表淋巴结和脾脏肿大、胸骨压痛及骨髓原始幼稚淋巴细胞比例增高的ALL临床特点外,还具红斑性皮疹、血栓形成(脾)和心肌内膜纤维化典型HES的临床表现。结果 入院诊断ALL/Eo,由于经济困难放弃治疗,出院3mo后死亡。结论 ALL/Eo是一种罕见病例,一种独特的临床病理学类型,目前全世界报告有50余例。患者外周血持续性嗜酸细胞增高同时找不到幼稚淋巴细胞且无全血细胞减少,诊断时应全面考虑。

**【关键词】** 急性淋巴细胞白血病;高嗜酸细胞综合征;诊断

**【中图分类号】** R733.71;R557 **【文献标识码】** A

收稿日期 2007-11-12; 接受日期 2007-11-30

作者简介 郝森旺, 博士, 副教授。Tel (029) 84777152 Email haomw@fmmu.edu.cn

## 0 引言

嗜酸性粒细胞非克隆性增殖常见于变态反应或超敏反应、寄生虫感染、结缔组织病、免疫缺陷状态、细胞因子治疗和硬化症。肿瘤相关的嗜酸性粒细胞增高可见于慢性粒细胞白血病<sup>[1]</sup>,伴嗜酸性粒细胞增高的急性粒细胞单核细胞白血病(FAB:M4EOS),急性淋巴细胞白血病(ALL),霍奇金和非霍奇金淋巴瘤<sup>[2]</sup>等。不常见的且不明原因的嗜酸性粒细胞增高称之为高嗜酸细胞综合征(HES),超负荷嗜酸性粒细胞增高可导致体重减轻、疲乏、骨痛、咳嗽和气短,这与其侵犯心脏、肺及皮肤等组织器官有关,最终导致患者多脏器功能衰竭而死亡<sup>[3]</sup>。

ALL是儿童恶性肿瘤最常见的一种类型,年发病率为3/10万<sup>[4]</sup>,而在成人其相对发病率少于急性非淋巴细胞白血病。大多数病例表现为正常全血细胞减少,并出现幼稚淋巴细胞,少数病例则不出现正常血细胞减少,也检测不到幼稚淋巴细胞,需要骨髓穿刺涂片才能确诊。以外周血成熟嗜酸性粒细胞显著增高并引起相应临床并发症(HES)的ALL(早期前B细胞型)(ALL/Eo)是罕见病例,我们于2006-07收治1例,现报告如下并对该类型ALL的临床特征、病理及可能发病机制的文献进行综述。

## 1 病例报告

患者(病案号 411335),男性,17岁,因胸闷、低热1mo于2006-07-17入院。入院前1mo曾因“感冒”出现胸闷,同时伴低热,以午后为主,体温波动于37.5℃~38℃。入院查体:T 37.7℃,P 110次/min, BP 110/65 mmHg。发育正常,全身皮肤无黄染,可见广泛性红斑性皮疹。双侧颈部、右侧滑车上、双侧腹股沟均可触及直径0.2~1.0cm之肿大淋巴结,质硬,无压痛、无粘连,活动度好。咽部无充血,双侧扁桃体无肿大。胸骨压痛(-);双肺叩诊呈清音,呼吸音粗,未闻及干、湿性罗音。心前区无隆起,心尖搏动于左第5肋间锁骨中线内0.5cm,无弥散,未触及细震颤及抬举样搏动;心浊音界向左下扩大,HR 110次/分,律齐,心音有力,三尖瓣听诊区可闻及Ⅱ级收缩期杂音。肝肋下刚触及,脾肋下9cm。实验室检查:

WBC  $58.3 \times 10^9/L$  (N 0.03, L 0.09, 嗜酸性晚幼粒 0.25, 嗜酸性杆状核 0.12, 嗜酸性分叶核 0.51), PLT  $139 \times 10^9/L$ , Hb 95 g/L; 骨髓涂片见有核细胞增生极度活跃, 原始幼稚淋巴细胞 0.335, 嗜酸性中幼粒 0.035, 嗜酸性晚幼粒 0.050, 嗜酸性杆状核 0.025, 嗜酸性分叶核 0.045 (图 1); 血液白蛋白 28 g/L, LDH 5867.8 kat/L,  $\alpha$ -羟丁酸脱氢酶 3934.1 kat/L, IgG 17.9 g/L; 心电图窦性心动过速, 不完全右束支传导阻滞, 心脏 B 超右室游离壁局限性占位, 右房增大, 三尖瓣中度关闭不全, 少量心包积液, 左室收缩功能减低 (图 2); 胸部 CT 见双肺纹理清晰, 纵隔未见肿大淋巴结, 腹部 CT 见肝脾肿大, 脾实质内多发性低密度影, 考虑脾梗死, 肝门部及腹膜后多发肿大淋巴结 (图 3); 白血病免疫分型: 幼稚细胞 CD10<sup>+</sup> 0.739, CD19<sup>+</sup> 0.924, HLA-DR<sup>+</sup> 0.915, CD34 0.940; 染色体: -17, -18, BCR/ABL 融合基因阴性. 诊断: ALL (早期前 B 细胞型)/Eo. 经对症支持治疗效果欠佳, 患者放弃治疗出院, 随访 3 mo 后死亡.

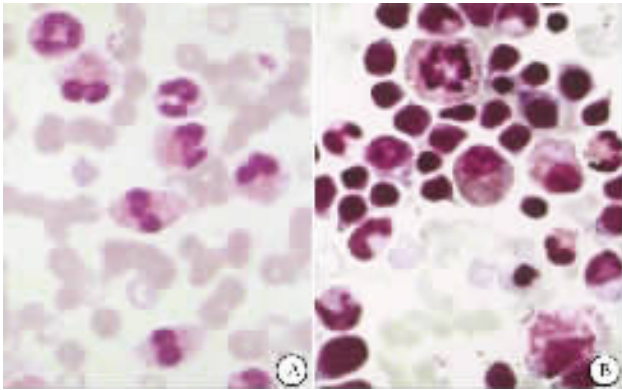


图 1 血片见较成熟嗜酸性粒细胞明显增多 (A) 和骨髓原始幼稚淋巴细胞和较成熟嗜酸性粒增高 (B) WG  $\times 1000$

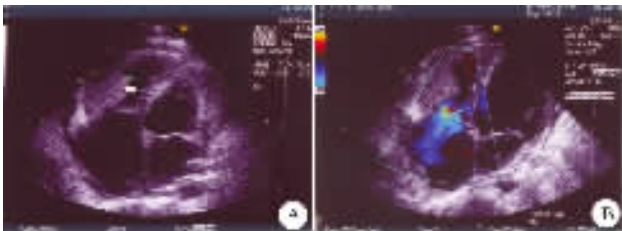


图 2 心脏 B 超右室游离壁局限性占位 (A) 和三尖瓣中度关闭不全 (B)

## 2 讨论及文献综述

ALL 患者合并嗜酸性粒细胞轻微升高临床偶可见到, 而 ALL 合并嗜酸性粒细胞显著升高 ( $> 5 \times 10^9/L$ ) 且出现 HES 相应的临床表现罕见, 自 1973 年 Spitzer 等<sup>[5]</sup>首次报道 2 例青少年该类患者以来, 至

今全世界已有 50 余例报告<sup>[6-8]</sup>, 被认为是一种独特的临床病理学类型 (ALL/Eo). 国内已有 1 例报告<sup>[9]</sup>. Wilson 等<sup>[8]</sup>对 1973/2003 共 16 例 ALL/Eo 报告综合分析发现, 该类患者发病男女之比为 10:6 (与 Chien 等<sup>[10]</sup>2:1 的报告接近), 发病年龄主要集中在 21 mo ~ 23 岁, 1 例 58 岁女性患者例外. 最常见临床表现为发热、不适、衰竭、各种皮疹、肝脾及淋巴结肿大、咳嗽、胸痛、肌痛、关节痛等. 发病初期外周血 WBC  $4 \times 10^9/L \sim 148 \times 10^9/L$ , 平均嗜酸性粒细胞占 0.55 且多数检测不到幼稚淋巴细胞. 经标准化学治疗 9/16 在诊断后 5 年内因系统性真菌感染以及肺或心脏并发症而死亡, 6/16 完全缓解 (持续时间未详); 1/16 未交代疗效. 上述疗效仅相当于成年 ALL 目前常规治疗的疗效, 明显低于儿童 ALL 的疗效, 说明 ALL/Eo 的常规治疗疗效较差. 我们报告 17 岁男性患者诊断时有低热、红斑性皮疹、脾栓塞及特殊的心脏影像学改变, 外周血 WBC  $58.3 \times 10^9/L$ , 嗜酸性粒细胞占 88% 且镜检未找到幼稚淋巴细胞, 与上述临床特征类似.

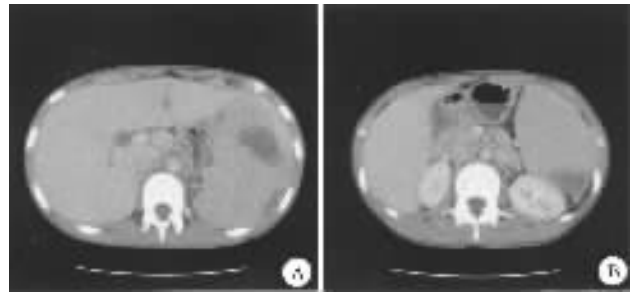


图 3 脾脏肿大, 多发性脾梗死, 肝门 (A) 及腹膜后淋巴结肿大 (B)

皮疹、肺浸润、深静脉栓塞及心肌内膜纤维化等是 HES 典型的临床表现. Chien 等<sup>[10]</sup>总结了 33 例 ALL/Eo 患者的皮肤改变, 19/33 描述了皮肤损害, 4 例无皮疹, 其余 15 例患者的皮疹表现有出血疹、淤点、淤斑、红斑、红皮病、荨麻疹或丘疹性损害. ALL/Eo 皮疹的组织病理学缺乏嗜酸性粒细胞及白血病细胞浸润等特异性改变, 表现为皮肤水肿、小血管扩张并轻微淋巴细胞和嗜酸细胞浸润, 血管腔内嗜酸细胞显著增高, 病变组织无坏死、白细胞碎裂、出血的嗜酸性血管炎或荨麻疹性血管炎表现. ALL/Eo 患者肺浸润表现为嗜酸性粒细胞性肺炎, 化学治疗对白血病有效时肺炎迅速得到缓解<sup>[11]</sup>. 有人对 1 例 ALL/Eo 患者尸检发现其心内膜纤维性增厚、双侧髂静脉血栓形成、慢性肝炎合并肝纤维化, 但组织中均未发现嗜酸性粒细胞及白血病细胞浸润<sup>[12]</sup>. Horigome 等<sup>[13]</sup>的尸

检报告也显示患者心内膜广泛纤维化并血栓栓塞,冠状动脉再通。而这些病变组织病理学均缺乏嗜酸性粒细胞及白血病细胞浸润等特异性改变,其发生机制尚不清楚。

大约半数 ALL/Eo 存在染色体异常,多涉及 5 号染色体。报告最多的细胞遗传学异常为 t(5;14)(q31;q32),其他一些核型异常也多涉及 5q31-5q33 区带<sup>[5,14-15]</sup>。导致 HES 的原因可能与这种染色体易位有关。t(5;14)易位使 14 号染色体上的免疫球蛋白重链区启动子编码区与 5 号染色体 IL-3, IL-5 和 GM-CSF 编码区连接,这种重排可能导致上述细胞因子的过度表达,从而引起嗜中性粒细胞尤其是嗜酸性粒细胞的过度生成<sup>[16]</sup>,这种易位还可能进一步刺激白血病细胞克隆的发生。ALL 出现嗜酸细胞的显著增高目前认为是一种对白血病细胞的非肿瘤性反应,因为增高的均为成熟嗜酸性粒细胞且未发现这些细胞存在细胞遗传学异常<sup>[5,15]</sup>。我们报告的 1 例患者未出现上述核型异常,且前文报告的 ALL/Eo 有一半细胞遗传学检查正常或合并其他细胞遗传学异常,表明 ALL/Eo 嗜酸性粒细胞细胞显著增高的病理生理学机制可能具有异质性。

需要特别强调的是,由于部分 ALL/Eo 患者发病初期或发病过程中除持续嗜酸性粒细胞增高外,外周血往往找不到白血病细胞,且无贫血及血小板减少,因此,应特别注意除外包括 ALL 在内的恶性血液病的可能,尽早完善骨髓涂片等相关检查,及时准确明确诊断对提高这些患者的治愈率至关重要。

## 【参考文献】

- [ 1 ] Weide R, Rieder H, Mehraein Y, et al. Chronic eosinophilic leukemia: A distinct myelo-proliferative disease [ J ]. *Br J Haematol*, 1997, 96( 1 ): 117 - 123.
- [ 2 ] Beuzler E, Lichtman M, Collen BS. *Williams hematology* [ M ]. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 1504 - 1506.
- [ 3 ] Parillo JE, Fauci AS, Wolff SM. Therapy of the hypereosinophilic syndrome [ J ]. *Ann Intern Med*, 1978, 89( 1 ): 167 - 172.
- [ 4 ] Krajcinovic M, Labuda D, Richer C, et al. Susceptibility of childhood acute lymphoblastic leukemia: Influence of CYP1A1, CYP2D6, GSTM1, and GSTT1 genetic polymorphisms [ J ]. *Blood*, 1999, 93( 5 ): 1496 - 1501.
- [ 5 ] Spitzer G, Garson OM. Lymphoblastic leukemia with marked eosinophilia: A report of two cases [ J ]. *Blood*, 1973, 42( 3 ): 377 - 384.
- [ 6 ] Jain P, Kumar R, Gurial S, et al. Granular acute lymphoblastic leukemia with hypereosinophilic syndrome [ J ]. *Ann Hematol*, 2000, 79( 5 ): 272 - 274.
- [ 7 ] Hill A, Metry D. Urticarial lesions in a child with acute lymphoblastic leukemia and eosinophilia [ J ]. *Pediatr Dermatol*, 2003, 20( 6 ): 502 - 505.
- [ 8 ] Wilson F, Tefferi A. Acute lymphocytic leukemia with eosinophilia: Two case reports and a literature review [ J ]. *Leuk Lymphoma*, 2005, 46( 7 ): 1045 - 1050.
- [ 9 ] 张允萍, 李 璞. 伴嗜酸性粒细胞增多的急性淋巴细胞白血病 1 例报告 [ J ]. *中华临床新医学*, 2003, 3( 4 ): 378 - 379.
- [ 10 ] Chien AJ, Argenyi ZB, Colven RM, et al. Acute lymphoblastic leukemia presenting with urticarial plaques and hypereosinophilia in a child [ J ]. *J Am Acad Dermatol*. 2004, 51( 5 Suppl ): S151 - 155.
- [ 11 ] Tan AM, Downie PJ, Ekert H. Hypereosinophilia syndrome with pneumonia in acute lymphoblastic leukaemia [ J ]. *Aust Paediatr J*, 1987, 23( 6 ): 359 - 361.
- [ 12 ] Takai K, Sanada M. Hypereosinophilic syndrome evolving to acute lymphoblastic leukemia [ J ]. *Int J Hematol*, 1991, 54( 3 ): 231 - 239.
- [ 13 ] Horigome H, Sumazaki R, Iwasaki N, et al. Fatal eosinophilic heart disease in a child with neurofibromatosis-1 complicated by acute lymphoblastic leukemia [ J ]. *Heart Vessels*, 2005, 20( 3 ): 120 - 122.
- [ 14 ] Fishel RS, Farnen JP, Hanson CA, et al. Acute lymphoblastic leukemia with eosinophilia [ J ]. *Medicine*, 1990, 69( 4 ): 232 - 243.
- [ 15 ] Knuutila S, Alitalo R, Ruutu T. Power of the MAC ( morphology-antibody-chromosomes ) method in distinguishing reactive and clonal cells: report of a patient with acute lymphatic leukemia, eosinophilia, and t( 5 ; 14 ). *Genes Chromosomes* [ J ]. *Cancer*, 1993, 8( 4 ): 219 - 223.
- [ 16 ] Meeker TC, Hardy D, Willman C, et al. Activation of the interleukin-3 gene by chromosome translocation in acute lymphocytic leukemia with eosinophilia [ J ]. *Blood*, 1990, 76( 2 ): 285 - 289.

编辑 许昌泰