

嗜血细胞综合征骨髓细胞形态学诊断及鉴别

石洪琼, 孔晋星, 何成禄

(昆明医科大学第一附属医院检验科, 云南 昆明 650031)

[关键词] 发热; 嗜血细胞; 异形组织细胞

[中图分类号] R551 [文献标识码] A [文章编号] 2095-610X (2014) 11-0152-03

嗜血细胞综合征 (hemophagocytic syndrome, HPS) 属于一种单核-巨噬系统反应性疾病, 临床主要表现为发热、黄疸、肝、脾、淋巴结肿大; 实验室检查多表现为全血细胞减少、肝功能异常及凝血功能障碍; 而骨髓细胞形态学检查则表现为组织细胞良性增生, 活跃吞噬各种血细胞现象为特征^[1]。它是一类并不少见的, 死亡率很高的疾病, 该病本质上属于良性疾病, 但由于其病因多样, 临床表现和病理改变与一些恶性疾病如恶性组织细胞增生症 (malignant histiocytosis, MH) 相似^[2], 加之我国对该病的研究较少, 很多基层医务人员对 HPS 临床表现及骨髓象特征缺乏了解, 容易造成误诊和漏诊, 延误治疗时机和最佳治疗方案的采用, 导致死亡率偏高。而昆明医科大学第一附属医院近期确诊的 20 例嗜血细胞综合征均从骨髓细胞检出不同数量的嗜血细胞, 因此, 骨髓细胞形态学检查仍是目前诊断和鉴别诊断 HPS 与 MH 的简便、快速、经济、实用的主要检查手段^[3], 为提高对该病认识, 诊断, 减少误诊率, 笔者对近期收治的 20 例患者进行全面分析。现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

回顾昆明医科大学第一附属医院近 2 a 确诊的 20 例嗜血细胞综合征患者, 均因不规则发热或持续发热入院, 男性 8 例, 女性 12 例, 发病年龄 5~63 岁, 入院后体温一直在 38~40℃ 之间波动, 其中脾肿大患者 8 例, 肝、脾均肿大的患者 7 例, 除肝、脾肿大外还伴有淋巴结轻度肿大的患者 5 例。20 例患者中, 有明确病因者 16 例, 其中 EB 病毒感染 8 例, 巨细胞病毒感染 2 例, 恶性淋巴

瘤 5 例, 金黄色葡萄球菌感染 1 例, 4 例患者不明病因。

1.2 实验室检查

1.2.1 血液细胞分析 有 16 例患者出现不同程度的全血细胞计数减少, 4 例患者出现两系减少。多数患者出现不同程度的白细胞减少, 偶有增高者, 6 例患者中性粒细胞绝对值 $< 1.0 \times 10^9/L$, 20 例患者血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$, 18 例患者血红蛋白 $< 90 g/L$ 。外周血涂片: 8 例易见异型淋巴细胞; 10 例中性粒细胞伴不同程度的中毒性变; 2 例检出少量单核样组织细胞。

1.2.2 骨髓细胞形态学检查 骨髓涂片提示骨髓有核细胞增生明显活跃, 表现为粒细胞、红细胞、巨核细胞三系均明显增生, 粒细胞系统占 40%~67%, 各阶段细胞比例正常, 部分粒细胞伴明显中毒性改变; 红细胞系统占 16%~30%, 贫血多为正色素性, 部分患者幼红细胞伴血红蛋白成熟稍差, 分裂相易见; 组织细胞分类计数 $> 10\%$, 形态多不单一, 多为单核及淋巴样组织细胞, 无恶性现象及分裂相; 其它细胞占 4%; 全片巨核细胞计数平均为 93~250 只 (髓膜规格为 1.5 cm × 3 cm), 以颗粒型为主; 血小板易见, 散在或成簇分布。观察多张骨髓涂片均可见较多嗜血细胞分布, 平均为 15~68 个/片 (髓膜规格为 1.5 cm × 3 cm); 此类细胞体积较大, 外形不规则; 核呈椭圆形偏位, 染色质疏松, 核仁隐约可见; 胞浆量丰富, 浆中吞噬较多成熟或未成熟红细胞、血小板和细胞碎片, 以及形态结构完整的中性粒细胞。但以吞噬成熟红细胞及血小板的嗜血细胞多见 (图 1、图 2)。外周血中性粒细胞碱性磷酸酶染色积分多在 100~120 分 (图 3), 这类细胞通常散在或成簇分布, 分化差, 核分裂现象显著。细胞多形性明显,

[作者简介] 石洪琼 (1975~), 女, 云南峨山县人, 医学本科, 主管技师, 主要从事骨髓细胞形态学检验工作。

[通讯作者] 何成禄. E-mail: kossy3791@sina.com

细胞体积较大, 外形及核形不规则, 染色质致密呈网状, 受色不均, 核仁大而清晰. 核畸形明显, 可见核切迹、分叶. 包浆量丰富, 染深蓝色, 易见空泡, 边缘不规则, 多见伪足. 片尾易检出多核巨组细胞 (图 4), 此类细胞包体较大, 外形不规则, 有 2~6 个大小不等的细胞.

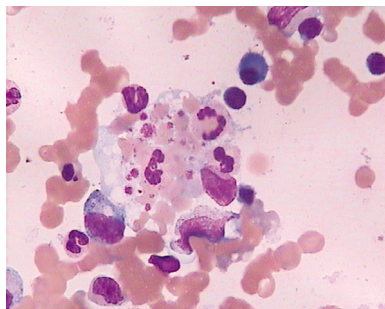


图 1 吞噬血红细胞的嗜血细胞 (瑞氏染色油镜 10×100)

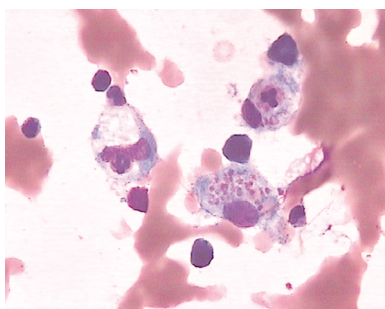


图 2 吞噬血小板的嗜血细胞 (瑞氏染色油镜 10×100)

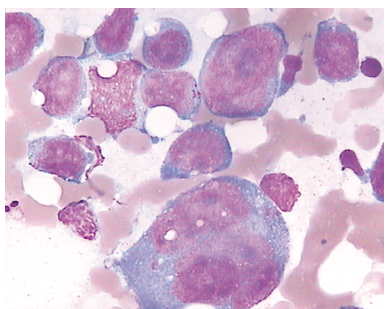


图 3 异常组织细胞 (瑞氏染色 10×100)

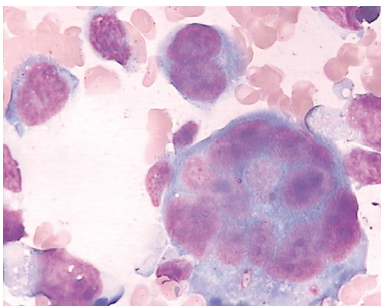


图 4 多核巨组细胞 (瑞氏染色 10×100)

1.2.3 肝功能检查 多数患者伴有不同程度的肝功能受损, 该组病例中 ALT 升高有 14 例 (46~698 U/L, 正常参考值为 0~40 U/L), AST 升高有 16 例 (60~630 U/L, 正常参考值为 0~40 U/L), 10 例患者胆红素升高 (30~180 $\mu\text{mol/L}$, 正常参考值 3.4~17.1 $\mu\text{mol/L}$).

1.2.4 凝血功能检查 19 例患者出现凝血结果异常: 纤维蛋白原降低尤为明显. 纤维蛋白原 1.0~1.5 g/L; 凝血酶原时间 23~30 s; 活化部分凝血活酶时间 38~60 s; 凝血酶时间 28~50 s; D-二聚体定量 > 2 000 $\mu\text{g/L}$.

1.2.5 治疗 明确诊断后临床根据病因对症治疗, 16 例患者治愈出院, 4 例死亡.

2 讨论

HPS 是一组由多种原因引起的从骨髓细胞角度提出的综合征, 由各种病因诱发, 伴有组织细胞活跃吞噬自身各种血细胞的现象, 引起严重的甚至是致命的炎症状态^[1]. HPS 可分为原发性和继发性两种类型, 后者较常见. 原发性 HPS 为常染色体隐性遗传病, 据报道 50% 患者有阳性家族史. 1975 年 Chandra 报道了首例获得性 HPS. 目前认为继发性 HPS 主要与细胞免疫调节失衡, 免疫活性细胞积聚以及炎症细胞因子大量产生有关^[4,5]. HPS 发生的中心环节是 NK 细胞及杀伤性的 T 细胞功能受损所致的免疫失控. 近年来发现, 自然杀伤细胞 (nature killer, NK) 和细胞毒淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 除了行使免疫监视或免疫防御功能之外, 还兼有免疫调节功能. HPS 时因为骨髓、肝、脾和淋巴结内有大量激活的淋巴细胞组织和吞噬细胞聚集, 导致了破坏性组织器官浸润和炎症因子的大量产生, 从而引发一系列临床症状, 这主要是由于 CTL 和 NK 细胞的细胞毒途径免疫下调功能障碍所致. 目前已报道的获得性 HPS 常见病因包括: (1) 病毒 (EB 病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、水痘带状疱疹病毒, 腺病毒, 微小病毒 B19); (2) 细菌; (3) 真菌、寄生虫; (4) 恶性肿瘤 (血液系统或非血液系统恶性肿瘤); (5) 免疫缺陷状态, 如免疫抑制剂治疗后, AIDS 等; (6) 自身免疫性疾病, 如红斑狼疮、类风湿关节炎、结节病; (7) 药物, 如苯妥英钠等. 但以感染最多见, 特别是病毒感染^[6].

HPS 临床上多表现为高热、肝、脾淋巴结肿大. 全血细胞减少和凝血障碍, 抗菌素及激素治疗疗效不佳, 与 MH 很类似, 临床上有时两者甚难鉴

别。但从骨髓细胞形态学上分析两者存在有一些差异。HPS 时骨髓中主要表现为以分化好、良性增生的组织细胞,以及大量增多的嗜血细胞为主,组织细胞有明显的吞噬功能亢进,吞噬物多为形态结构完整的白细胞、成熟及未成熟的红细胞和血小板(图 1、图 2)虽然伴有组织细胞增多,但多以分化成熟或较成熟的良性组织细胞增多为主,很少出现分裂相,少见形态异常的组织细胞,不见多核巨组织细胞^[7,8]。外周血中性粒细胞碱性磷酸酶染色阳性率及积分增高,而 MH 骨髓细胞涂片中多以数量不等的多种形态不正常的低分化型异常组织细胞为主异常组织细胞和(或)多核巨组织细胞是诊断的 MH 的主要依据^[7]。骨髓中虽可见到嗜血细胞,但数量不如 HPS 多见,外周血中性粒细胞碱性磷酸酶染色积分减低。近年来随着医务人员对该病认识及治疗水平的提高,治愈率在逐年提高,但原发疾病不同治疗方案各异,预后也各不相同,因此临床诊断 HPS 还必须同时重视原发疾病和病因学检查。

[参考文献]

- [1] JANKA G E. Hemophagocytic syndromes [J]. *Blood Rev*, 2007, 21(1): 245 - 253.
- [2] 孙培玉. 噬血细胞综合征和恶性组织细胞病细胞形态学分析[J]. *医学检验与临床*, 2009, 20(3): 8 - 9.
- [3] 邓家栋, 杨崇礼. *临床血液学* [M]. 上海: 科学技术出版社, 2001: 1 132 - 1 133.
- [4] KIMURA H, HOSHINO Y, HARA S, et al. Viral load in epstein-barr virus-associated hemophagocytic syndrome [J]. *Microbiol Immunol*, 2002, 46(8): 579 - 582.
- [5] 庞菊萍, 高文瑾. 儿童嗜血细胞综合征 43 例诊治体会 [J]. *陕西医学杂志*, 2011, 40(5): 565 - 566.
- [6] 郭霞, 李强. 儿童 EB 病毒感染相关性噬血细胞综合征临床特点分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2013, 21(2): 460 - 464.
- [7] 周义文, 李明. *临床血液病实验诊断技术* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 243.
- [8] 张之南, 沈悝. *血液病诊断及疗效标准* [M]. 北京: 科学出版社, 1990: 325.

(2014 - 07 - 14 收稿)

(上接第 149 页)

力高、抓持困难; 胆囊三角水肿明显, 解剖不清, 容易误伤胆总管及肝总管, 且胆囊动脉无法有效暴露或结扎, 易导致大出血等。国内有研究报道腹腔镜手术中转开腹率为 2.10%^[6]。而本研究中的急性结石性胆囊炎 LC 的中转开腹率为 6.45%, 且早期手术组中转开腹率明显低于延期手术组, 故已确诊急性结石性胆囊炎的患者尽早行 LC 是有益的, 可降低 LC 中转开腹率。然而, 单纯追求降低中转开腹率是不现实的, 也是不明智的, 而降低因术中大出血、胆道损伤等并发症而选择的被动中转开腹率, 在发生严重并发症前适时主动中转开腹是术者所应追求的^[7]。

综上所述, 笔者认为早期(发病 72 h 内)采用腹腔镜胆囊切除手术治疗急性结石性胆囊炎具有术中出血量少、手术时间短、住院时间短、中转开腹率低等优点, 宜尽早施行 LC 手术, 以达到更好的治疗效果。

[参考文献]

- [1] 邸春生. 开腹手术与腹腔镜手术在治疗胆囊结石中的临床效果对比[J]. *中国卫生产业*, 2012, 9(21): 113.
- [2] 何伦新, 黄解申, 李文堂. 腹腔镜与开腹胆囊切除术治疗急性胆囊炎的效果比较[J]. *中国现代手术学杂志*, 2010, 14(6): 417 - 419.
- [3] 王坚, 王吴陆, 李可为. 胆囊结石治疗策略的争论与选择: 胆囊切除还是保胆取石[J]. *中国实用外科杂志*, 2011, 31(1): 44 - 46.
- [4] 郭鹭, 牟洪超, 孙茂, 等. 超声刀免钛夹与高频电刀在腹腔镜胆囊切除术应用的对比研究 [J]. *当代医学*, 2010, 8(36): 73 - 74.
- [5] 许军, 翟博, 关英辉, 等. 急性胆囊炎腹腔镜手术时机选择[J]. *中国实用外科杂志*, 2011, 31(6): 513.
- [6] 刘国礼. 我国腹腔镜外科的现状——156 820 例腹腔镜手术综合报告 [J]. *中华普通外科杂志*, 2001, 16(9): 562 - 564.
- [7] TAYEB M, RAZA M S A, KHANA M R, et al. Conversion from laparoscopic to open cholecystectomy: multivariate analysis of preoperative risk factors [J]. *J Postgrad Med*, 2005, 51(3): 17 - 20.

(2014 - 09 - 14 收稿)