23 骨髓

Bone marrow

Richard D. Brunning, M.D. 著

薛卫成 译　　钱利华 校

活检程序和标本处理 2048
免疫组织学 2050
骨髓正常细胞构成 2052
细胞构成改变 2053
　再生障碍性贫血 2053
　骨髓增生 2054
　凝胶性转变(浆液性变性) 2054
骨硬化病 2055
骨髓坏死 2055
炎症性疾病 2056
　肉芽肿性炎症 2056
　非特异性炎症反应 2059
获得性免疫缺陷综合征(AIDS) 2059
白血病及相关疾病 2060
　急性白血病 2060
　急性全骨髓增生伴骨髓纤维化(急性骨髓纤维化) 2063
　髓细胞肉瘤(粒细胞肉瘤) 2064
　骨髓发育异常综合征 2066
　慢性髓细胞性白血病 2068
　真性红细胞增多症 2070
　原发性血小板增多症 2070
　慢性特发性骨髓纤维化(原因不明的骨髓化生) 2071
　慢性淋巴细胞性白血病 2073
　Richter 综合征 2075
　幼淋巴细胞性白血病 2076
　毛细胞性白血病 2076
　毛细胞性白血病的变型 2078
　脾淋巴瘤伴有绒毛状淋巴细胞 2079
非霍奇金淋巴瘤 2080
　B 细胞淋巴瘤 2080
　T 细胞淋巴瘤 / 白血病 2083
　外周 T 细胞淋巴瘤，非特异性 2083
　成人 T 细胞白血病 / 淋巴瘤 2086
　Sézary 综合征 2086
　大颗粒性 T 细胞淋巴细胞性白血病 2086
　血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤 2086
　肝脾 T 细胞淋巴瘤、移植后 T 细胞淋巴瘤及侵袭性 NK 细胞淋巴瘤 2088
　间变性大细胞淋巴瘤 2089
淋巴瘤 / 白血病 2090
良性淋巴细胞集聚 2092
霍奇金淋巴瘤 2094
组织细胞性疾病 2096
　恶性组织细胞增生症 2096
　噬红细胞综合征 2097
　郎格汉细胞组织细胞增生症 2098
浆细胞异常 2099
　浆细胞骨髓瘤 2100
　浆细胞白血病 2102
　骨硬化性骨髓瘤(POEMS 综合征) 2102
　不明意义的单克隆性免疫球蛋白病 2103
　浆细胞瘤 2104
　淋巴浆细胞性淋巴瘤(Waldenström 巨球蛋白血症) 2105
　重链病 2106
　淀粉样变性 2107
系统性多克隆性 B 免疫母细胞增生 2108
系统性肥大细胞病 2108
转移性肿瘤 2111
脂质贮积性疾病 2114
　Gaucher 病 2114
　Niemann-Pick 病 2115
　Fabry 病 2115
　海蓝组织细胞综合征 2115
骨髓移植 2115

需要全本请访问 www.ertongbook.com

活检程序和标本处理 Biopsy procedure and processing of specimen

骨髓环钻活检在临床医学中应用广泛；其最大用途在于评价恶性淋巴瘤、急性白血病、骨髓增生异常、骨髓发育异常综合征、转移性肿瘤、肉芽肿性疾病、骨髓纤维化、再生障碍性贫血和浆细胞异常[1, 2, 4-9]。它也是评价抗肿瘤药物治疗后骨髓细胞构成及骨髓移植后评价植入状态的最可靠的方法。骨髓活检还可用于感染性疾病和代谢紊乱患者的研究。

环钻活检应被视为骨髓标本的一个组成成分，骨髓标本观念上也包括针吸骨髓涂片和微粒碾碎标本及环钻活检组织印片标本。在某些情况下，由于骨髓纤维化，环钻活检标本是惟一能够得到并用来进行检查的骨髓组织。当有经验的医师使用目前能够得到的组织活检针进行骨髓活体组织检查时，患者通常没有明显的不适感，致病性极低[12]。髂后上棘是首选部位。双侧环钻活检有助于有些类型的淋巴瘤、肉芽肿性疾病和转移性肿瘤患者的分期。这种检查方法是否实施应因人而异，应考虑到实施的原因及阳性发现对治疗的影响[4, 15, 16]。一般来说，重度血小板减少症并不是骨髓活检的禁忌证。每当骨髓活检完成时，均应在活检部位适当地使用压力绷带以预防血肿形成。对于有出血性疾病或抗凝血患者，在实施活检前，应征询内科凝血疾病方面专家的意见。

关于骨髓环钻活检与针吸活检的微粒切片相比具有一定优势的讨论已有很多[6, 7, 11, 13]。对于伴有纤维化的骨髓疾病，微粒切片价值有限，因为经常出现针吸标本不足[1, 2]。此外，评价细胞构成、判定肿瘤累及范围及病变与骨髓结构的关系，如与骨小梁和血管的关系，只能通过环钻活检来准确地评估。当然，骨髓针吸获取的所有碎块都要进行组织学检查。

石蜡包埋是骨髓活检的常规处理首选方法，本章描述的内容主要基于以这种方法制备的标本[10, 15]。塑料包埋在某些方面优于石蜡包埋，如有极佳的细胞学，并能进行多种组织化学反应。树脂材料的引进，如乙二醇甲基丙烯酸树脂，促进了塑料包埋的应用。然而，塑料包埋技术比石蜡包埋组织更费时间，而且如果注意技术细节，石蜡包埋标本也能得到极好的效果。此外，很多免疫组织化学抗体现在已能在大多数石蜡包埋标本中获得极好的结果。

在骨髓组织病理学中，骨髓纤维化是比较麻烦的问题之一，因为可引起骨髓纤维化的病种范围广泛，并且通常难以获得满意的针吸物进行细胞学研究[14]。尽管骨髓纤维化可以作为特发性或原发性疾病发生，但通常是一个继发性改变。最常见原因是转移性肿瘤和恶性淋巴瘤。慢性骨髓增生性疾病进程中也常常发生纤维化，如慢性髓细胞性白血病和真性红细胞增多症。总的说来，作为造血组织增生性疾病的一种组成成分出现的纤维化，是以网状纤维沉积增加为特征的，而伴有转移性肿瘤如乳腺癌或前列腺癌时，则可能有重度纤维组织增生性反应并伴有胶原纤维化。

在那些骨髓纤维化原因不明显的病例中，可以试用几种技术来确定其病因。在免疫组织学方面，应用石蜡包埋标本和一些抗体对鉴定淋巴瘤或转移性肿瘤可能特别有帮助。抗骨髓过氧化物酶(myeloperoxidase)抗体、溶菌酶或CD68、KP-1和PGM-1抗体对鉴定粒细胞或单核细胞来源尤其有用。另一种对伴有骨髓纤维化的造血组织疾病有用的方法，是采用环钻活检标本制作微粒碾碎标本。采用这种方法可能需要第二次活检，除非纤维化发生于应用这种方法之前。一旦得到环钻标本，在放入固定液内之前，应尽快用锋利的手术刀片切取一小部分活检标本，用于微粒碾碎标本的制作，方法与针吸微粒标本的制作相同。这些碾碎标本可以用作常规染色、细胞化学及免疫细胞化学检查。用这种方法得到的部分活检标本也可以用于细胞遗传学、流式细胞术、常规电镜及超微细胞化学检查。然而，因为免疫组化的有效性，电子显微镜已较少使用。

在骨髓病理检查中，特殊染色的应用应在复查常规染色活检标本及患者临床病史之后决定。

现已有几种器械可用于骨髓环钻活检。从安全性、易于操作及获取标本的总体质量角度来讲，最令人满意的是Jamshidi型活检针。包括可以重复使用及用后易于处理的几种此类器械均可购得[12]。这些器械有几种型号可分别用于成人和儿童患者。常规操作中，11号针最常用于成人和较大儿童。有些人喜欢应用8号针进行淋巴瘤的分期，这种尺寸的针有可能会导致活检后较多的不适感。如果用11号针很难从严重骨质疏松症患者获取足够的标本，则应使用8号或9号针。有许多改进过的器械可供使用。

精确活检操作的重要性不应过分强调。活检针的使用说明包含在购买的器械中，有些生产商还提供了示范正确操作方法的视听辅助物。为了获取满意的标本，准确地辨认身体标记是关键。穿刺针定位不当可能会引起患者明显的不适，并且常导致活检标本的数量不足。建议不熟悉活检技术的医师首先在尸体上熟悉操作过程。

理想的活检标本长度至少应为1.5cm，并且应没有因挤压或其他损伤造成的扭曲。挤压造成的人工假象和撕裂标本中的纤维蛋白沉着，可能会给准确诊断造成困难或者不能诊断。这种情况下，应重新进行活检。由于可能引起出血或活检标本的其他人工假象，不主张在获取环钻活检标本之前通过活检针进行抽吸。

偶尔，患者要经常重复活检，标本可能来自于新近活检的部位。在这种情况下，其表现反映的是愈合过程。活检时出现肉芽组织，可以造成对细胞丰富程度的错误判断。骨髓活检表现可能不同于骨髓涂片，可显示修复或正常造血(图23.1)。

在从活检针内取出活检标本之后，应立即常规制作印片。这些印片可以用来进行Romanowsky染色、特殊细胞化学染色及免疫细胞化学染色。印片制作完以后，将标本放入适当的固定液中，最满意的固定液是B5或10%的缓冲中性福尔马林[15]。Zenker醋酸可使细胞形态极佳，但是消除了几种对肿瘤性疾病评价有用的抗原。在骨髓和其他组织一同处理的实验室，可能喜欢用中性福尔马林作为固定液。其他的固定液

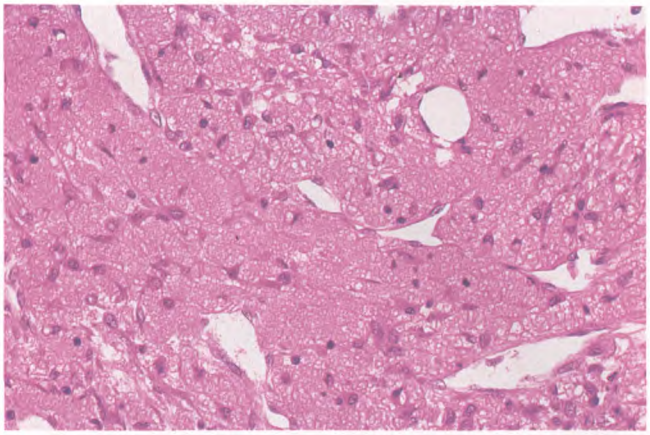


图23.1 骨髓活检，14天前此部位曾施行过一次活检。骨髓腔被肉芽组织取代。

需要特殊处理，更适用于专门处理造血组织的实验室。此外，出于环境考虑和清除问题，有些单位不主张使用含汞的固定液。如在免疫组织化学部分所提到的，某些抗体的反应性可能会被某些固定液消除，固定液的选择应由活检的目的来决定。适当固定一段时间后，应将标本脱钙。可以买到几种适当的脱钙溶液。在一种快速脱钙溶液中，绝大多数的活检标本经过45～60分钟都能被充分脱钙。骨髓标本处理方法学详细资料，包括脱钙，已经出版[15]。

活检组织应用锋利的刀将切片制成3～4μm厚，应经常检查切片刀是否有缺口。对于那些评估淋巴瘤累及、转移性肿瘤及肉芽肿性疾病范围的患者，标本应全部进行分段连续切片制作苏木素－伊红染色标本[16]。余下成带状的蜡片应置于另外的载玻片上予以保留和贮存，以便将来进行特殊染色、免疫化学染色和分子学研究。适用于其他固定后组织的绝大多数染色方法也适用于骨髓切片。然而，采用诸如B5和Zenker酸性固定液或酸性脱钙剂处理过的组织，氯乙酸酯酶染色结果不满意。

在对环钻活检进行诊断时，病理医师应当检查环钻印片、骨髓针吸、血涂片及其他病理标本。了解患者的临床病史、血象、免疫电泳检查及X线检查相当重要，对活检标本的诊断可能极为有益。

免疫组织学 Immunohistology

就像在其他病理学领域一样，免疫组织学是评价累及骨髓的增生性疾病的一个重要方法。可在石蜡包埋组织中产生反应的抗体及抗原修复的应用在骨髓病理学免疫组织学应用上具有相当的重要性。尽管骨髓冰冻切片可以用于免疫组织学，但其操作困难，并且仅限于专门化的实验室[29]。另外，冰冻切片上保存的细胞形态常常不是太好。

尽管采用快速酸性脱钙剂进行脱钙可能会导致某些抗原丢失，但许多抗膜抗原的抗体和细胞胞浆成分的抗体在脱钙后的石蜡包埋骨髓活检组织中具有反应性，这对确认骨髓中未成熟细胞群的谱系有很大帮助。这些抗体包括抗κ-和λ-轻链、白细胞共同抗原、骨髓过氧化物酶、血红蛋白A、Ⅷ因子、CD68、CD20(L26)、CD79a、CD3、CD45、CD34、TdT及肿瘤相关抗原和增殖抗原的抗体[19, 20, 22, 23, 27-42](图23.2至23.10)。抗Pax5抗体，为一种B细胞转录因子，存在于B细胞发育成浆细胞过程的各个时期，其抗体可用于识别广谱的B淋巴细胞，从原始B细胞到成熟B细胞[39]。商品化的抗体是一种单克隆抗体BSAP，克隆24，可以作用于福尔马林和Zenker固定的组织。抗κ和λ免疫球蛋白轻链的抗体对确定诸如多发性骨髓瘤的免疫增生性疾病中含有κ和λ细胞的相对比例尤其有用[33]。这些抗体的反应性一般局限于那些细胞含有细胞浆免疫球蛋白的病变中。在绝大多数淋巴增生性疾病中，应用这种方法检查淋巴细胞的表面免疫球蛋白往往不够敏感。偶尔，应用这种方法可以发现B淋巴细胞性淋巴瘤中含有细胞浆免疫球蛋白的淋巴细胞。抗淋巴细胞抗原的抗体有助于确定B细胞或T细胞来源的淋巴增生性病变及骨髓受累的范围(见图23.9)。这些抗体并不是克隆性的决定因素。抗骨髓过氧化物酶的多克隆抗体是一种对中性粒细胞来源细胞具有高度特异性和敏感性的抗体，它与急性髓细胞性白血病的髓母细胞产生反应[17, 18, 35](见图23.5)。然而，有些研究发现，在石蜡包埋组织的免疫细胞化学反应中，骨髓过氧化物酶单克隆抗体更为特异。针对急性白血病的免疫细胞化学特征的几种组合已论述[17, 18, 22, 24, 34]。

这些抗体通常包括抗CD68 (PGM-1和KP-1)、骨髓过氧化物酶、CD34、溶菌酶、淋巴细胞抗体和TdT的抗体。卵白素-生物素复合物、过氧化物酶-抗过

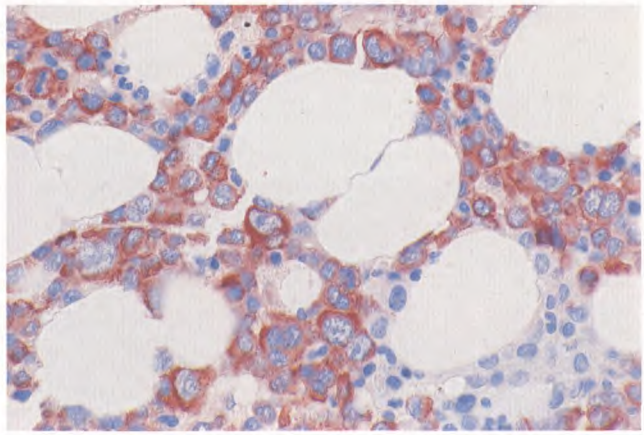


图23.2 多发性骨髓瘤患者的骨髓活检，有λ-轻链多克隆抗体反应；母细胞样的浆细胞出现显著的胞浆反应。(免疫过氧化物酶染色)

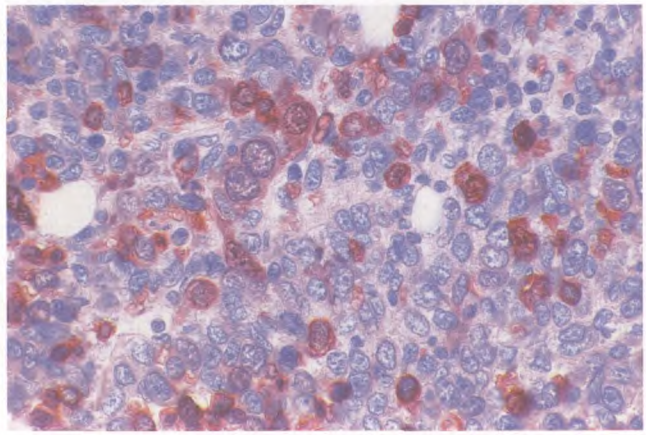


图23.3 红白血病(AML-M6)患者的骨髓，有血红蛋白A抗体反应；许多成红细胞显示阳性胞浆反应。反应强度从非常轻微到极为显著。(免疫过氧化物酶染色)

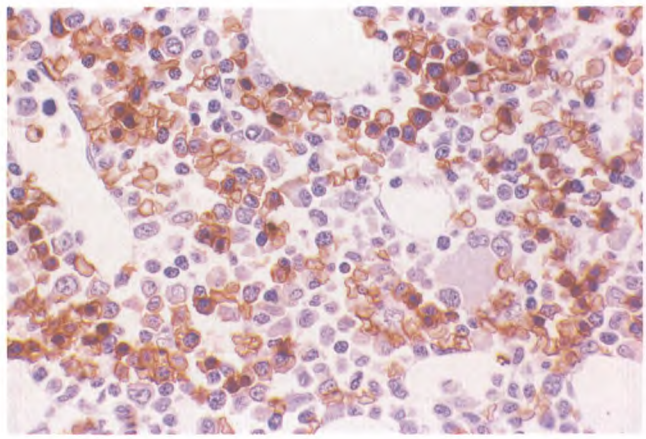


图23.4 先天性嗜中性白血球减少症的骨髓活检，患者2岁有血型糖蛋白A反应。有所有各种成熟阶段的大量阳性红系前体细胞。(免疫过氧化物酶染色)

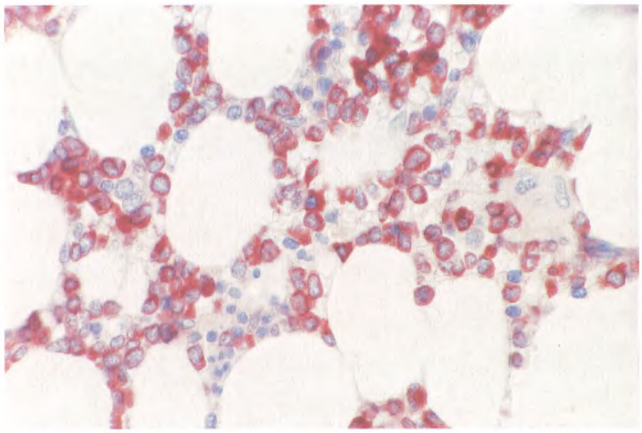


图 23.5 细胞减少性急性髓细胞白血病患者的骨髓活检，有骨髓过氧化物酶多克隆抗体反应。众髓母细胞和前髓细胞显示高密度的细胞浆反应。(免疫过氧化物酶染色)

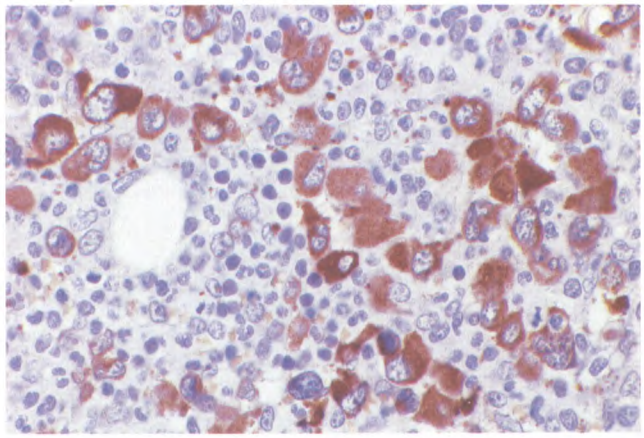


图23.6 慢性髓细胞白血病患者的急进期骨髓活检，有Ⅷa因子多克隆抗体反应。众多异型巨核细胞的核分叶减少，显示高密度的细胞浆反应。(免疫过氧化物酶染色)

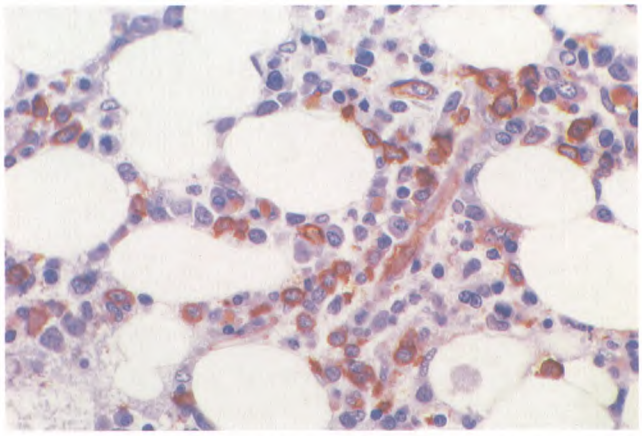


图 23.7 患有治疗相关性难治性贫血并伴有母细胞增多和骨髓细胞减少的成年男性的骨髓活检，有CD34抗体反应，阳性细胞的数量大约是骨髓涂片中母细胞的18.5%。(免疫过氧化物酶染色)

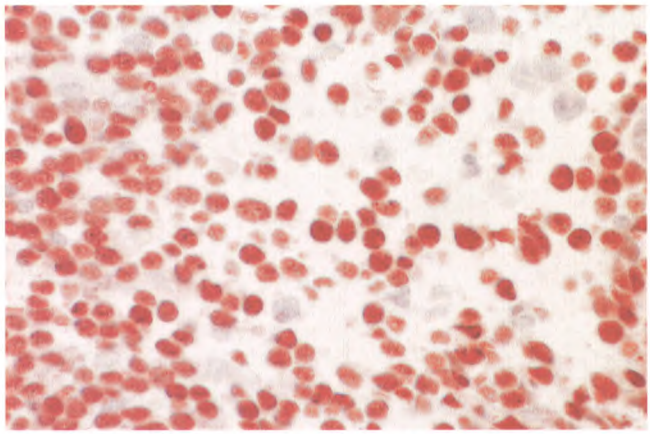


图 23.8 B 细胞前体急性淋巴母细胞白血病患儿的骨髓活检，有 TdT 多克隆抗体反应，淋巴母细胞显示高密度的细胞核反应。(免疫过氧化物酶染色)

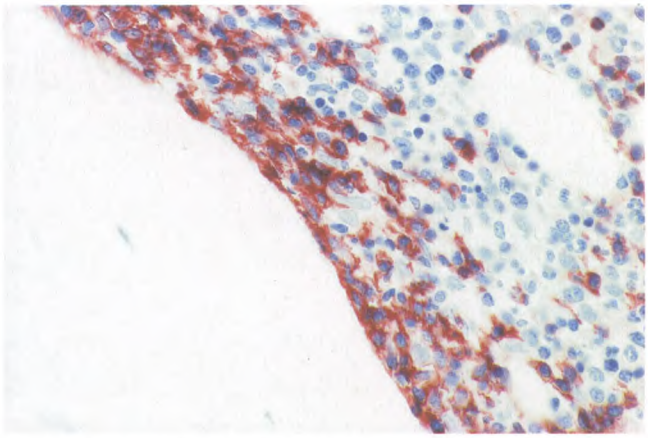


图 23.9 患有复发性滤泡中心细胞淋巴瘤的成年男性的骨髓活检，有 CD20 (L26)抗体反应，许多反应的淋巴母细胞分布于骨小梁旁。(免疫过氧化物酶染色)

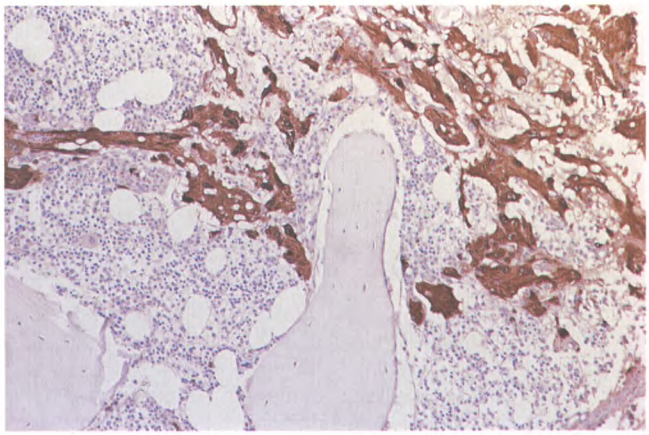


图23.10 伴节细胞分化的神经母细胞患儿的骨髓活检，有神经元特异性烯醇化酶抗体反应，肿瘤细胞强阳性。(免疫过氧化物酶染色)

需要全本请访问 www.ertongbook.com

氧化物酶及碱性磷酸酶-抗碱性磷酸酶方法的诊断盒可以购买到。

重要的是所有抗体的反应性模式应由每个实验室决定。制造商提供的每种抗体的反应范围应该通过抗原性已知的病变加以证实。抗淋巴细胞抗体的反应模式一般是以经 B5 或中性缓冲福尔马林固定淋巴结的研究为依据。同样的反应模式可能不适于经Zenker固定液或 B5 固定并用快速酸性脱钙剂脱钙的骨髓活检标本。L26 是一种极佳的抗全 B 细胞抗原 CD20 的抗体，在经B5固定并用快速酸性脱钙剂脱钙的骨髓活检标本中反应良好，但对采用同样方法脱钙的Zenker固定的组织却无反应。确定脱钙对抗体反应的影响，应当将淋巴结进行与骨髓活检同样的脱钙处理。

在骨髓活检中，B5固定剂总的来说能够很好地保护淋巴组织抗原和骨髓酶，似乎是骨髓活检中评估淋巴增生和骨髓增生性疾病的首选固定液。如上所述，Zenker固定液可使细胞形态学极佳，但可能阻碍了某些抗体反应，包括L26 (CD20)和抗白细胞共同抗原的抗体反应性。某些在评估骨髓病变中极为有用的抗体，对经 Zenker 和 B5 固定并快速酸性脱钙剂脱钙的组织具有相同的反应性，这些抗体包括抗 κ 和 λ 轻链、骨髓过氧化物酶、溶菌酶、血红蛋白A及肥大细胞类胰蛋白酶(tryptase)的抗体。红细胞膜上的抗血型糖蛋白A (glycophorin A)单克隆抗体在经酸性福尔马林固定石蜡包埋的切片中有反应，巨核细胞在酸性福尔马林固定的活检标本中与抗 CD61 (血小板糖蛋白 IIIa)的单克隆抗体有反应[21]。TdT 抗体在福尔马林固定的组织中反应良好(见图 23.8)。

增强技术可以用于改善各种抗体的反应性[25, 26]。

本章节并不准备对所有用于骨髓免疫组化的抗体进行全面描述，每种有用的抗体会在讨论各种疾病中提及。

骨髓正常细胞构成 Normocellular bone marrow

评价骨髓的细胞构成必须考虑患者的年龄，因为正常个体的骨髓造血组织含量随年龄而改变[43, 43a]。在生命的第1个10年，平均骨髓细胞成分为79%，而在第8个10年，平均细胞成分仅为29%。在生命的前30年中，超过一半的骨髓成分是由造血细胞组成的。在此期间，造血组织数量逐渐减少，而脂肪细胞数量逐渐增加。造血细胞的数目在第4～7个10年中相对稳定(图 23.11 和 23.12)，在第 8 个 10 年再度开始减少。

正常情况下，骨皮层下周围骨髓可能比深部骨髓所含的细胞成分要少得多。因此，骨皮层下骨髓含量较多的标本可能不适于评价细胞构成。另外，骨小梁旁周围的骨髓细胞成分可能也较少。

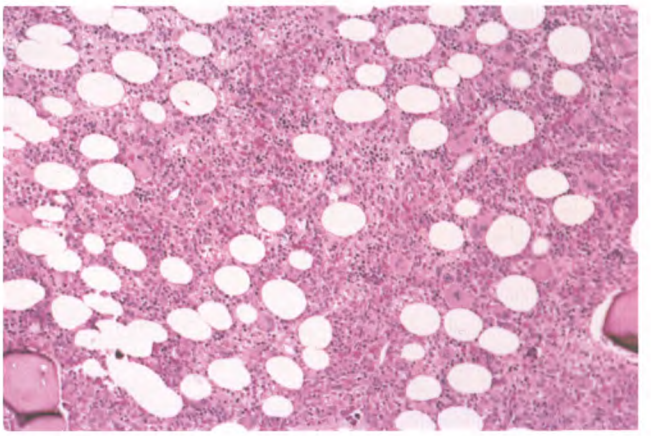


图 23.11 骨髓正常细胞构成，取自 42 岁男性，作为骨髓移植供体评估的一部分。可见数量大致相等的造血细胞和脂肪组织。

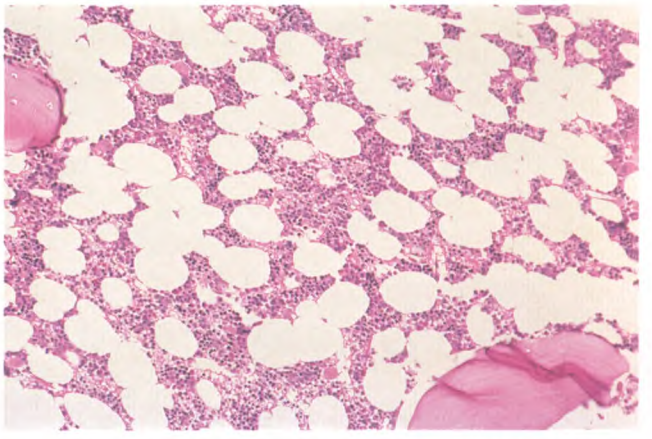


图 23.12 取自 70 岁男性的骨髓活检，用于评价转移性肿瘤。骨髓细胞成分占 30% ～ 35%，与年龄相符。没有肿瘤证据。

细胞构成改变 Alterations in cellularity

再生障碍性贫血 Aplastic anemia

再生障碍性(aplastic)或再生不良性(hypoplastic)骨髓，称为再生障碍性贫血，可为获得性和先天性两种类型。获得性再生障碍性贫血可以是特发性的，也可以是由于接触药物、化学药品、病毒感染或电离子辐射所致[44, 45, 53-55, 58]。大多数获得性再生障碍性贫血的病理生理学机制可能为免疫介导的[66]。骨髓再生障碍也可见于阵发性睡眠血红蛋白尿症[60]。体质性再生障碍性贫血(constitutional aplastic anemia)一词用来代表所有先天性再生障碍性贫血，包括家族性和非家族性，伴有或不伴有身体结构畸形[47]。Fanconi贫血是一种家族性再生不良性贫血综合征，发生在 10 岁以内的小儿，伴有多器官畸形，包括肾发育不全，拇指或桡骨缺如或发育不全[47, 50-52]。再生不良性骨髓伴有胰腺功能障碍(Shwachman-Diamond 综合征)是发生于儿童的一种罕见的疾病[63]。

巨核细胞选择性再生障碍或再生不良伴有桡骨缺如(TAR 综合征)是一种少见的疾病。一种常染色体显性遗传性血液异常伴桡骨和尺骨近端融合也有报道；其血液学表现存在某些差异，包括成年发生的广义性骨髓障碍和儿童的无巨核细胞的血小板减少症。后一种表现与*HOXA11*同源框基因突变有关。这个同源框基因编码调节在骨骼形态发生和造血中起作用的蛋白成分[49, 56, 65]。

在最严重的再生障碍性贫血中，骨小梁之间的骨髓主要由脂肪组织占据，伴有散在的淋巴细胞、浆细胞、组织肥大细胞和含有含铁血黄素的巨噬细胞(图23.13)。在不很严重的病变中，脂肪组织数量增多，可见散在的小团成红细胞、粒细胞和巨核细胞集聚；在有些病例中，巨核细胞的减少与其他细胞类型不成比例。再生障碍性贫血的血象特点为不同程度的全血细胞减少。

不常见的是，再生障碍性贫血患者的骨髓活检含有分化良好的淋巴细胞集聚，类似于发生在多种免疫疾病中的改变；本章节将这种情况描述为多形性淋巴组织集聚。少数情况下，大团良性T淋巴细胞集聚可见于侵袭性恶性胸腺瘤患者的再生障碍性骨髓，伴有血液中非克隆性 T 淋巴细胞增多(图 23.14)[64]。

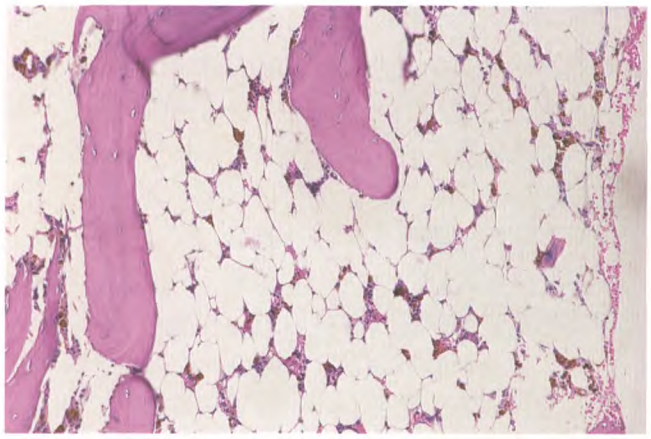
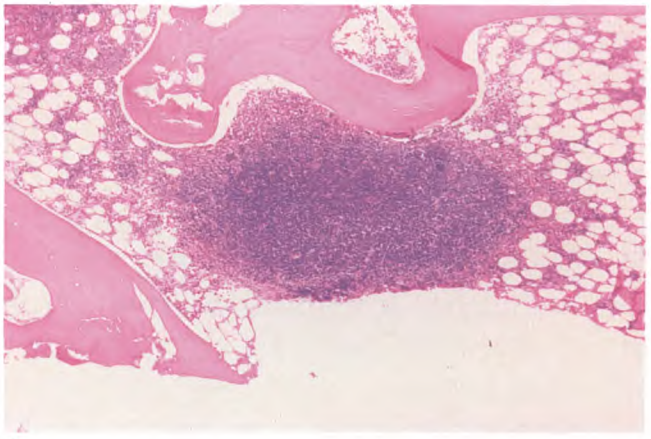
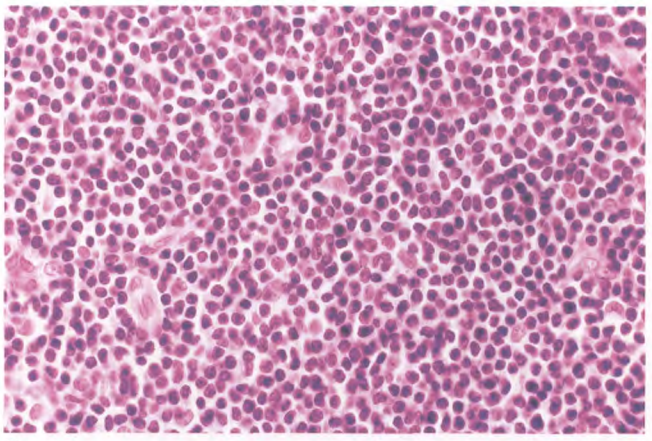


图23.13 患有特发性获得性再生障碍性贫血的7岁女孩的骨髓切片。造血细胞几乎完全缺失。血窦和毛细血管结构明显。可见含铁血黄素的巨噬细胞，代表重复输入红细胞造成的铁储备增加。



A



B

图 23.14 A. 患有侵袭性胸腺瘤和非克隆性 T 细胞 CD3+、CD4+、CD5+、CD8+淋巴细胞增多症的75岁男性的骨髓活检。骨髓的细胞成分显著减少，含有数个大团小淋巴细胞集聚。骨髓标本中主要的淋巴细胞表型与血液中的相同，分子学研究呈非克隆性。胸腺切除术后，重复骨髓活检显示淋巴细胞集聚衰退，再生不良仍然持续。B. 为标本A的高倍观。

再生不良性骨髓可能见于某些新近诊断的急性白血病和骨髓发育异常综合征病例。它们与真正再生障碍性贫血的区别在于出现母细胞和不成熟粒细胞，而不是再生障碍性/再生不良性骨髓中的成熟淋巴细胞、浆细胞和组织肥大细胞。使用抗 CD34 抗体是另一种有助于辨认母细胞的方法[59]。然而，重要的是要认识到，并非所有的母细胞都表达CD34，阴性反应不能除外母细胞。应同时进行骨髓过氧化物酶染色。

对于免疫抑制治疗无反应的患者，采用骨髓移植作为治疗再生障碍性贫血的一种方法已被广泛接受。骨髓重新构成的表现通常出现在移植后 2 ～ 3 周获得的骨髓活检中，由造血细胞巢或岛组成[57]。骨髓移植后的5 ～ 10周期间，连续的骨髓活检显示红细胞系前体、粒细胞及巨核细胞的数量增多。一种髓细胞系的减少可能预示着即将发生移植排异。曾有报告，再生障碍性贫血患者骨髓移植后，骨髓中肥大细胞计数增高与排异有关，但尚未取得一致的观察结果[57, 62]。

免疫抑制和抗生素治疗可能改变增生性植入细胞的形态，并可出现红细胞和粒细胞生成障碍。有时，抗生素或其他药物治疗可以引起粒细胞缺乏症伴增生性中性粒细胞前体在早幼粒细胞阶段“成熟停滞”(maturation arrest)。使用重组粒细胞生长因子可能导致发育中的粒细胞明显向不成熟转化。选择性的髓细胞系增生低下可以发生，常常与特殊的药物或病毒相关性免疫机制有关。选择性红细胞系增生低下作为细小病毒 B-19 感染的结果，可以发生于免疫受损的患者[46, 48, 61]。

骨髓增生 Marrow hyperplasia

有几种造血性疾病可以出现一种或一种以上的髓细胞系增生。几种良性血液性疾病的特点是细胞成分过多(hypercellularity)；这些疾病包括细胞成熟缺陷，如巨幼红细胞和铁粒幼细胞性贫血或伴有各类细胞破坏或利用率增加的疾病，细胞成分过多是由代偿性增生引起的。溶血性贫血的一般特征是红细胞系显著增生。在免疫性血小板减少症中，血小板破坏增加，巨核细胞数量正常到增加。评估骨髓良性病变(如巨幼红细胞性贫血骨髓)的一个主要问题是增生性成红细胞或其他髓细胞可能会被误认为是白血病性增生，因为其细胞成分过多，并且前体细胞可出现显著的细胞核改变；血液和骨髓涂片检查可以避免发生这类错误。

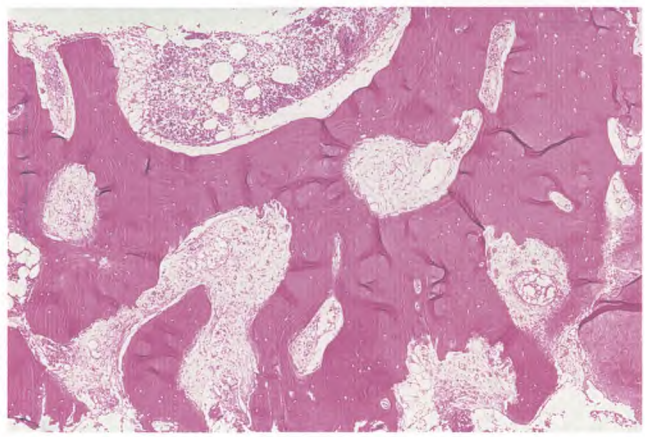


图23.15 囊性纤维化性骨炎。取自患有慢性肾疾病及继发甲状旁腺功能亢进患者的髂后上棘骨髓活检。顶端有部分表现正常的骨髓，其余部分显示新骨形成，松散的骨髓纤维化，以及成骨和破骨细胞数量增加。

偶尔，髂后上棘活检可以发现与实施活检原因无关的表现。其中一种为囊性纤维化性骨炎，与慢性肾疾病患者继发甲状旁腺功能亢进有关(图23.15)。病理和血液科医师必须识别出骨髓活检中那些可能出现的非血液性疾病。

凝胶性转变(浆液性变性) Gelatinous transformation (serous degeneration)

凝胶性(浆液性)改变是骨髓的一种退行性变化，特征为脂肪细胞和造血细胞萎缩及间质内浆液积聚[67-69]。它是与极度营养不良和体重减轻有关的附带现象，随着营养问题的解决，病变可逆转。病因学上与年龄有些相关性，年轻人中最常见的因素是神经性厌食、AIDS 和急性发热性疾病，中年人为酗酒和淋巴瘤，老年人多为癌症、淋巴瘤和充血性心力衰竭。

浆液性液体着色轻度嗜酸，在苏木素–伊红染色切片上有细颗粒状改变，PAS和Giemsa染色呈淡粉红色。有研究表明，其细胞间物质主要为透明质酸。这种改变可以是局灶性的，间有正常造血区域，或者整个骨髓活检均表现为浆液性变性改变(图 23.16)。

骨硬化病 Osteopetrosis

骨硬化病(osteopetrosis)也称为大理石骨(marble bones)或Albers-Schönberg病，是一种少见的疾病，其骨小梁显著增厚，导致骨髓腔变小并伴有造血组织减少[70, 71]。遗传性和散发性均可。基本病变为破骨细胞功能缺损，可导致骨的吸收减少。骨髓造血减少导致髓外造血，伴有脾肿大及成红白细胞血象。

常染色体隐性遗传性骨硬化病见于新生儿和幼儿，发病率高，常在出生后5年内死亡；通过同种骨髓移植，植入功能正常的破骨细胞，可使其逆转[71, 72]。

髂后上棘活检可以在骨髓移植前和移植后进行。诊断要点包括骨小梁显著增厚及骨髓腔显著减小。骨结构中含有软骨板，其在未经脱钙的标本中可出现钙质沉着(图23.17)。破骨细胞数量一般较多，沿骨内膜表面分布。同种骨髓移植成功后，异常骨结构逐渐被吸收，软骨板消失，骨髓腔随着造血细胞的生长而扩张。同时伴有脾肿大消退及成红白细胞血象逆转。

骨髓坏死 Bone marrow necrosis

与化疗或放疗无关的骨髓坏死偶尔发生于急性白血病、恶性淋巴瘤及转移性肿瘤患者[73-79]；也可见于镰状红细胞贫血、感染性疾病、系统性红斑狼疮、减压病(caisson disease)、自愿绝食及巨幼红细胞性贫血合并感染患者[74, 75, 79]。此病变可伴有严重的全身性骨痛。

这些患者的骨髓针吸标本常常出现凝胶状表现，环钻标本切片的镜下表现可反映坏死的分期；在同一个活检标本上，常常见到不同的分期表现。早期，细胞核出现固缩及核碎裂，细胞呈现颗粒状外观，之后出现核溶解。晚期，所有细胞的轮廓消失，骨髓腔被一种无定形的颗粒状、嗜伊红的碎片替代。骨小梁可能受累并出现骨细胞缺失。坏死可呈片状或累及活检组织中的所有细胞(图23.18)。

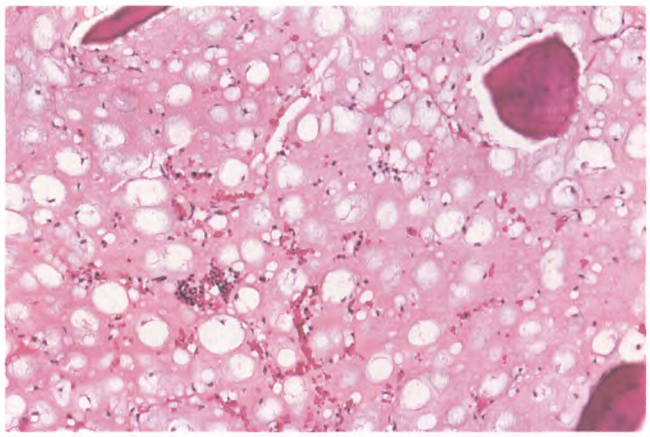


图23.16 患有神经性厌食且体重极度减轻的19岁男性的骨髓切片，显示明显的浆液性变性(凝胶性转变)。造血细胞和脂肪细胞显著减少并伴有无定形、嗜酸性物质蓄积。

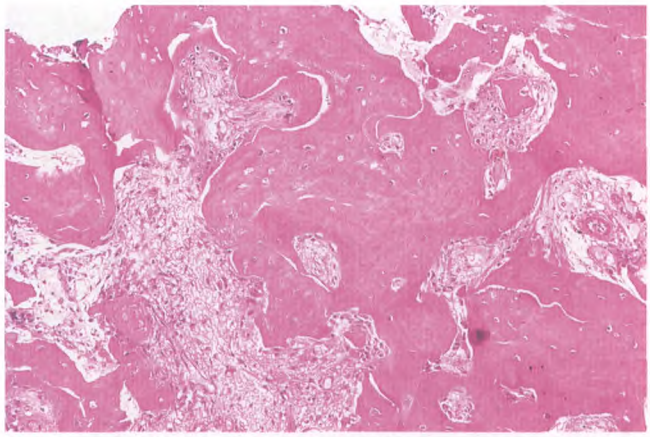


图23.17 患骨硬化病的8个月大女孩的髂后上棘骨髓环钻活检，标本已脱过钙。由于骨结构的广泛扩展，骨髓腔显著减小。骨结构中的浅色区域代表软骨板。沿骨内膜表面的一些区域可见大量破骨细胞。

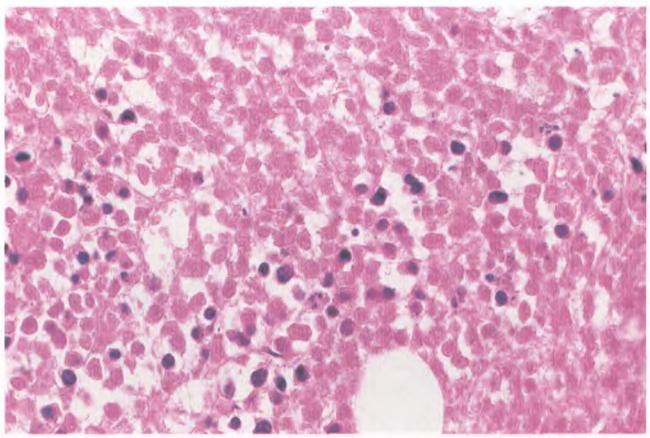


图23.18 Burkitt淋巴瘤累及骨髓患者的骨髓活检。多数淋巴瘤细胞显示核溶解，可见少数散在的核固缩细胞。

炎症性疾病 Inflammatory disorders

肉芽肿性炎症 Granulomatous inflammation

骨髓活检中最容易辨认的炎症性病变是那些伴有肉芽肿性反应的疾病；病因包括真菌、*结核分枝杆菌*、*细胞内鸟型分枝杆菌*、结节病、*肺炎支原体*及病毒感染，如传染性单核细胞增多症[80, 83-85, 86, 88, 90-92, 94-98]。肉芽肿改变也可见于霍奇金病及非霍奇金淋巴瘤，伴有或不伴有淋巴瘤累及骨髓[81, 87, 96]。血管周围性肉芽肿可能与过敏状态有关。骨髓肉芽肿病例中，大约80%的病因学尚未明确[92]。

骨髓肉芽肿改变与其他部位的肉芽肿类似；最常见的肉芽肿仅由上皮样组织细胞集聚而成，周边可围以分化良好的淋巴细胞。肉芽肿的数量可为单个、多发及融合性(图 23.19 至 23.21)。一种少见的肉芽肿性病变被称为“炸面包圈”(doughnut)肉芽肿或环状肉芽肿，因为其中心透明或有腔隙存在，在某些Q热患者的骨髓中已有描述[83, 91, 95]。与其他器官病变类似的这些病变，从似乎是血管结构或脂肪小体边缘包绕纤维蛋白样物质、多形核白细胞和单核细胞到围绕透明间隙的上皮样组织细胞集聚不一而同[90](图23.20)。除Q热以外，这些病变还可见于各种肿瘤和非肿瘤性疾病患者的骨髓[94]。见于过敏状态的血管相关性肉芽肿表现与其相似。

巨细胞病毒或其他病毒感染患者的骨髓肉芽肿性改变中，可出现有明显核内包涵体的细胞[90]。

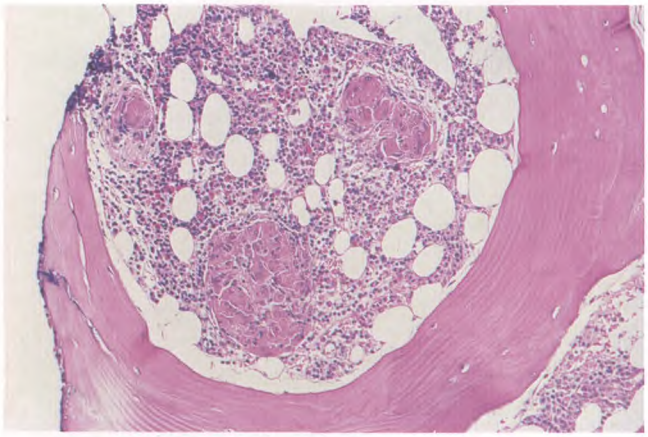


图 23.19 由于显著高钙血症入院的 33 岁男性的骨髓活检，可见多发的、非干酪性肉芽肿。临床已确诊为结节病。

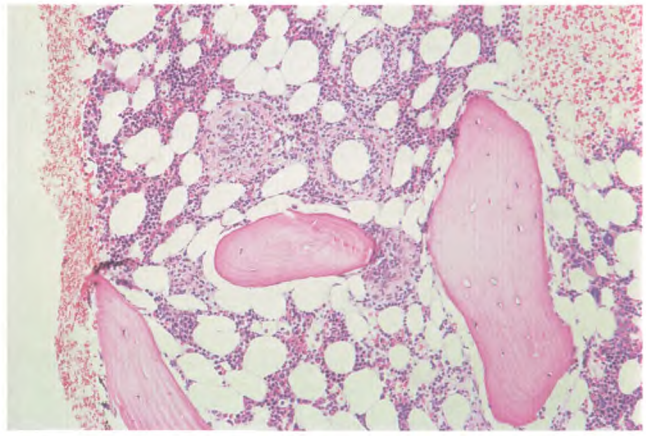
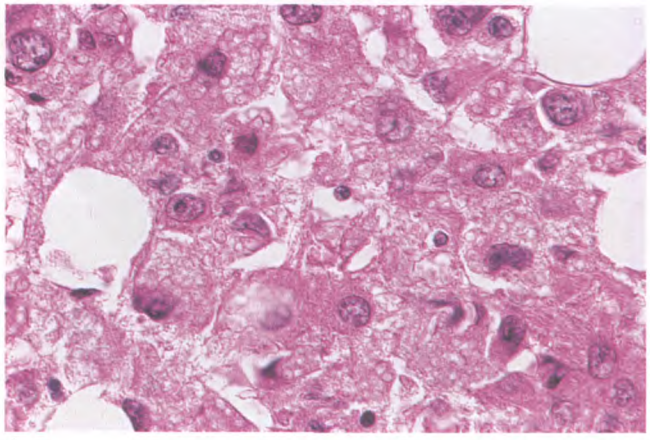
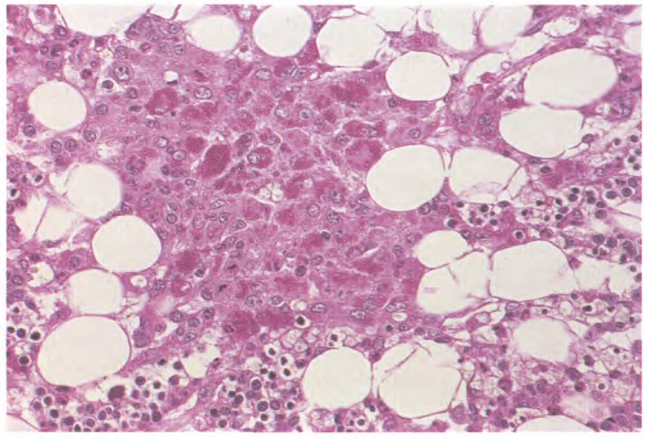


图23.20 骨髓活检有散在的肉芽肿样病变，许多病变已出现中心空腔，被称为“炸面包圈”肉芽肿。病因学尚未明确。



A



B

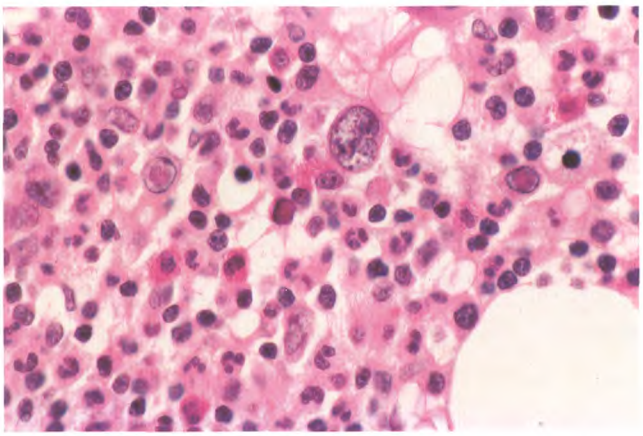
图23.21 经过治疗的霍奇金患者的骨髓活检。众多肉芽肿中含有巨噬细胞，内含许多微生物。A. PAS 染色呈强阳性；B. 培养研究发现组织胞浆菌呈阳性。

急性细小病毒(parvovirus)B19感染可伴有显著的成红细胞再生不良和极为不成熟的巨大成红细胞；少数成红细胞可含有核内包涵体[100](图23.22)。处于早期成熟阶段的大量成红细胞的再生，可使红细胞系再生不良得以明显恢复，类似于粒细胞缺乏症中早幼粒细胞(promyelocyte)和中幼粒细胞(myelocyte)的增生。免疫功能缺乏的患者可以发生慢性细小病毒B19感染，这些病例可有红细胞系增生，红细胞前体中可见多数核内包涵体；这些包涵体在嗜碱和多色性成熟阶段最为突出(图23.22C)。细小病毒B19与包涵体的关系可以通过原位杂交研究显示。

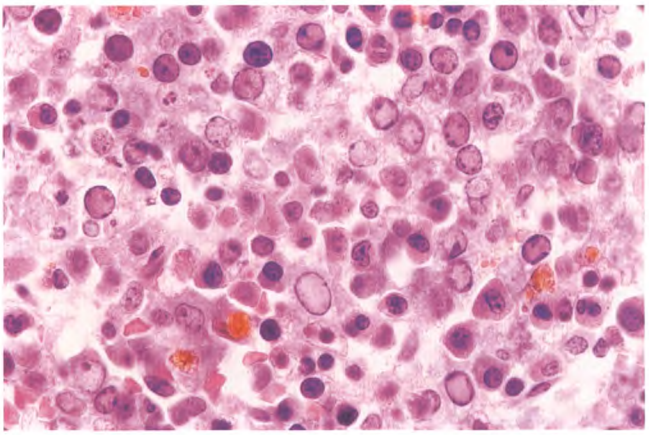
如同在其他组织一样，所有骨髓肉芽肿病例均应进行抗酸杆菌和真菌染色。未找到抗酸杆菌并不能排除*结核分枝杆菌*感染。文献报告，大约25%的患者骨髓标本中可以找到微生物[96]。对于所有可疑性肉芽肿性疾病的患者，有必要将部分骨髓针吸成分进行抗酸杆菌和真菌培养，特别是那些AIDS或发热原因不明的患者[97]。

对于免疫抑制患者的骨髓活检标本，应仔细检查有无机会致病菌感染(图23.21和图23.23至23.25)。播散性真菌或分枝杆菌感染患者的有些骨髓可能并无典型肉芽肿形成。AIDS患者的骨髓活检在缺乏肉芽肿形成的情况下，可出现散在的含有抗酸杆菌的巨噬细胞(图23.26)。少数情况下，在PAS或乌洛托品银染色切片上，散在的巨噬细胞中可见Carinii肺囊虫(图23.25)。巨噬细胞数量增加，伴有或不伴有明显吞噬作用都是进行特殊微生物染色的充分理由。

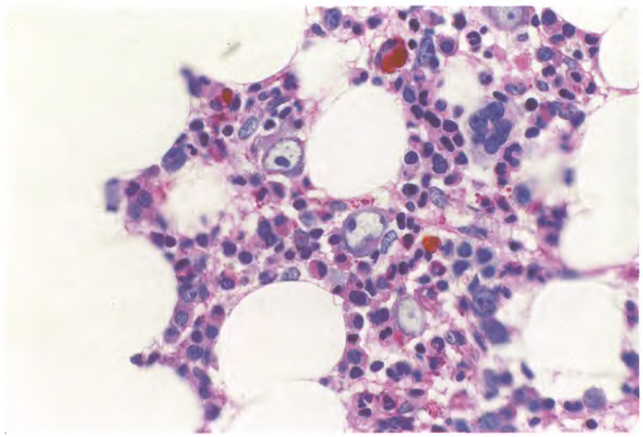
脂质肉芽肿(lipid granulomas)是骨髓最常见的肉芽肿，类似于肝、脾及淋巴结的脂质肉芽肿[82, 93]。这些肉芽肿大小为0.2～0.8mm，通常伴有淋巴细胞集聚或窦状隙。间隔疏松的巨噬细胞含有大小不一的脂肪空泡。病变也包括混合性的淋巴细胞、浆细胞及嗜酸性粒细胞；大约5%的病例可出现巨细胞。有些肉芽肿可类似于结节病。



A



B



C

图23.22 A. 患有Hunter综合征(酸性粘多糖，Ⅱ型)和红系再生障碍贫血的4岁儿童移植前的骨髓活检。与血红蛋白A抗体产生反应的几个细胞中含有核内包涵体。巨大成红细胞见于骨髓涂片和活检中，如图所示，表现符合慢性细小病毒B19感染。B. 因转移性髓母细胞瘤正进行治疗的17岁患者的骨髓涂片。偶尔可见巨大的具有丰富胞浆和突出核仁的成红细胞。这些细胞和整体上显著的红细胞系再生不良为细小病毒B19感染的特征性表现(Wright-Giemsa染色)。C. AIDS同时合并细小病毒B19感染的成年男性的骨髓活检。可见大量各个成熟期的红细胞系前体。许多更不成熟的成红细胞含有明显的核内包涵体。(C承蒙Dr. Robert W. Mckenna允许，Dallas, USA)

需要全本请访问 www.ertongbook.com

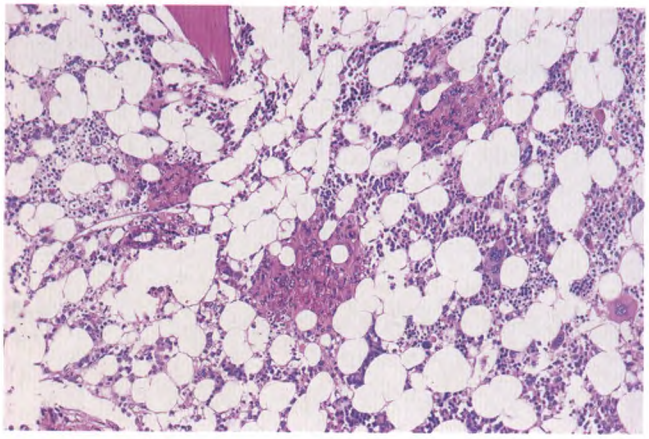


图23.23 帽带细胞淋巴瘤累及骨髓患者化疗后的骨髓活检。数个肉芽肿中含有隐球菌。这种微生物Gomori乌洛托品银染色呈阳性；培养证实为隐球菌。

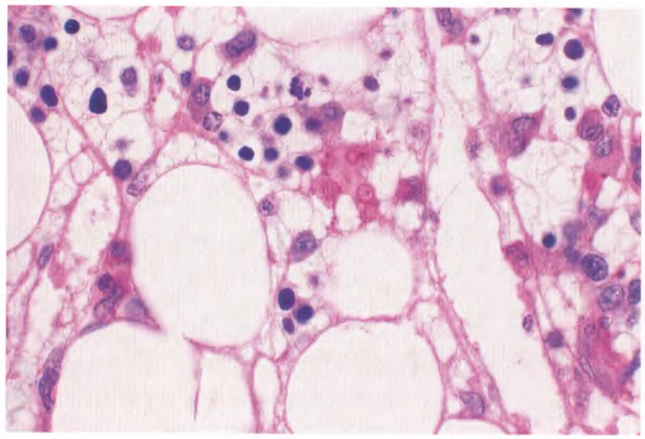
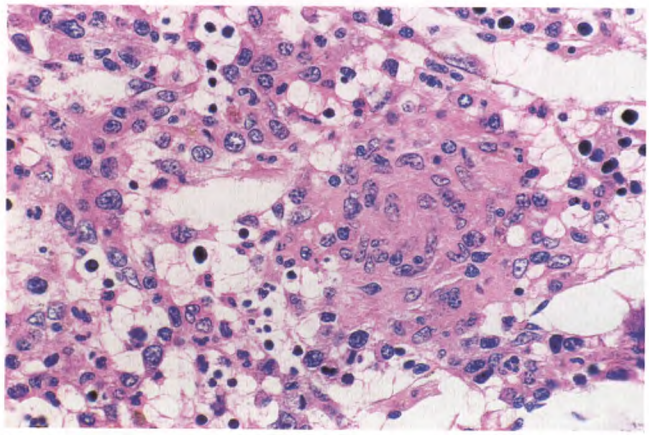
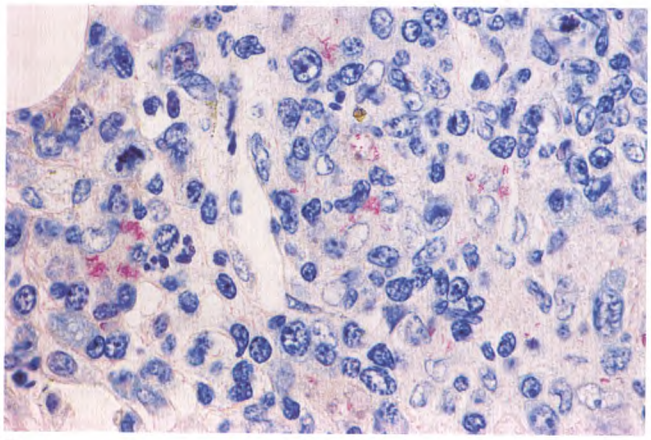


图23.25 AIDS患者骨髓，可见散在的Carinii肺囊虫，呈单个和小簇状散在分布。微生物不伴有任何可识别的组织反应。(PAS染色)



A



B

图23.24 A. AIDS患者骨髓活检，可见没有明显坏死的肉芽肿。B. 图A中的一个肉芽肿，细胞内可见多数抗酸杆菌。(B. Fite)

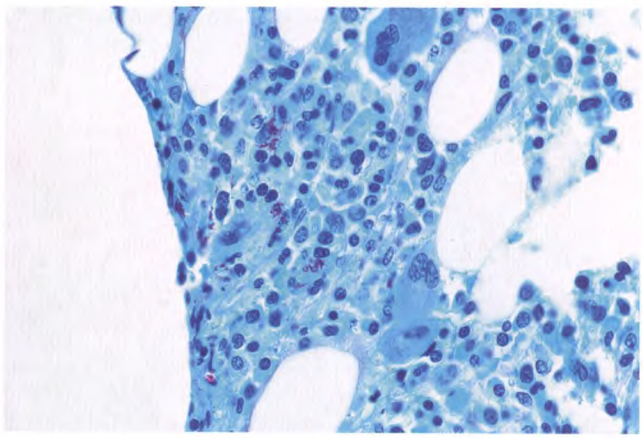
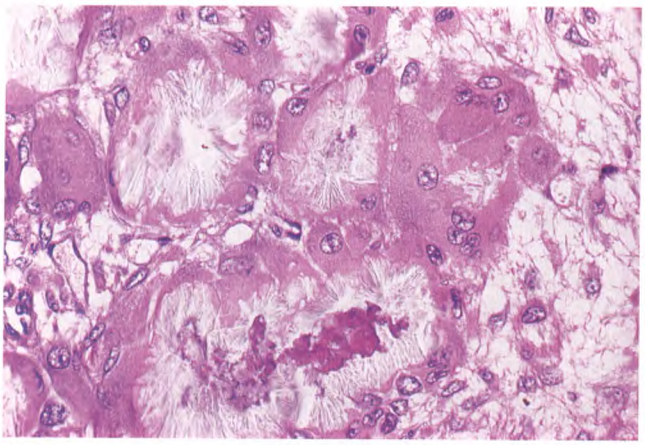
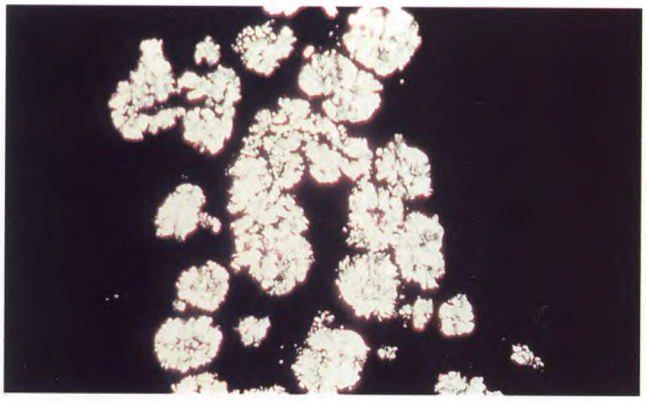


图23.26 AIDS患者的骨髓活检，未见有肉芽肿，但可见大量含有抗酸杆菌的巨噬细胞，散在分布于整个骨髓间质，有些分布于血管旁，如图所示。

一种极少见的肉芽肿反应可见于遗传性乙二醛酸盐代谢紊乱、原发性尿草酸盐过多患者的骨髓中[89, 99]。这种表现继发于草酸钙结晶沉积。草酸钙结晶呈微黄色、放射状，被上皮样细胞和巨细胞围绕或包裹，在偏振光显微镜下呈双折光(图23.27)。骨髓活检成分中有相当一部分被这种病变替代，类似于肾和其他组织中所见到的改变。



A



B

图 23.27 A. 原发性尿草酸盐过多症患儿的骨髓环钻活检切片。巨细胞内的草酸钙结晶形成放射状结构。B. 草酸钙结晶在偏振光显微镜下呈双折光。

非特异性炎症反应 Nonspecific inflammatory reactions

非特异性炎症性改变可以见于各种全身性疾病患者的骨髓中，包括急性感染、恶性肿瘤、结缔组织病及免疫性疾病，最显著的是AIDS。这些变化的特点通常为血管结构和实质均有改变。肿瘤性骨髓病(tumor myelopathy)和骨髓炎这两个词适用于多数恶性淋巴瘤患者出现的非特异性骨髓改变[102]。这些改变包括血管壁水肿、外膜浆细胞和肥大细胞增生、邻近血管处的蛋白质沉积、片状水肿、红细胞生成抑制，以及粒细胞和巨核细胞生成增加。急性骨髓组织坏死可见于结核及伤寒热患者[101]。

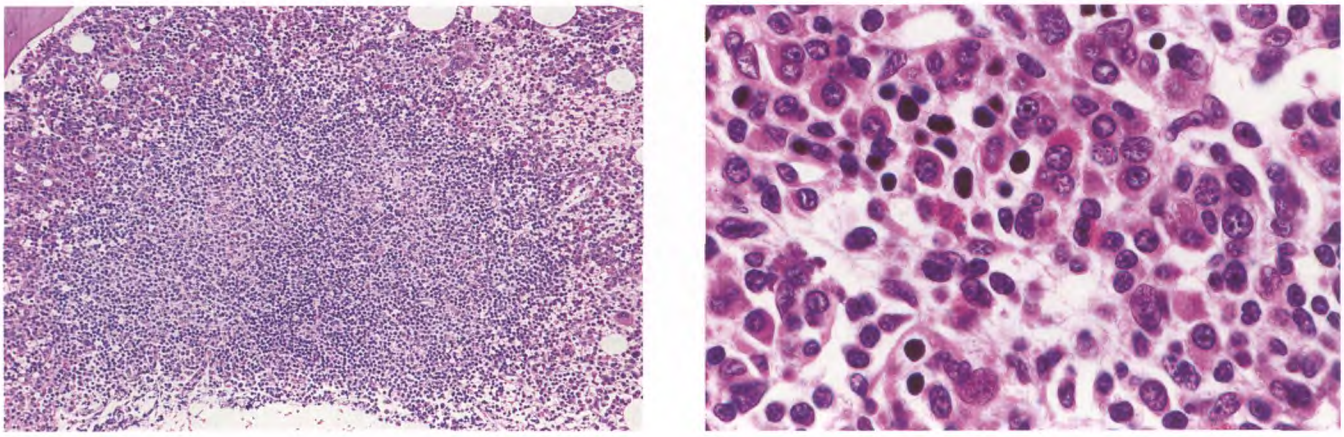
获得性免疫缺陷综合征 Acquired immunodeficient syndrome, AIDS

AIDS 患者骨髓活检一般报告为细胞较多，尽管正常细胞构成和细胞过少的标本也可见到。非特异性表现包括骨髓损害、浆细胞增多、骨髓发育不良、浆液性变性、淋巴细胞浸润，以及网织纤维增多和“裸露”的巨核细胞核[108, 111, 113, 120-123]。可出现的机会性微生物包括抗酸杆菌、Carinni肺囊虫和真菌，偶尔可没有肉芽肿形成(图 23.24 至 23.26)[104, 109, 110, 114]。免疫性血小板减少症也可见到[103, 112, 114, 119]。

如前文所述，持续性细小病毒B19感染可以是引发贫血的一个重要原因[107]。感染AIDS的个体可以发生持续性细小病毒B19感染，因为产生无效的IgG细小病毒中和抗体[106]。这可导致慢性贫血和各成熟阶段的红细胞系增生。这些患者的红细胞前体可以出现核内包涵体，主要见于嗜碱和多色性成红细胞(图 23.22C)。

AIDS 患者骨髓损害的特点主要为结构疏松、间质细胞过少，可见纤维素样坏死区。这些改变类似于采用骨髓毒性剂化疗治愈患者的骨髓改变，与浆液性萎缩明显不同，后者通常发生于严重营养不良的个体，也可见于 AIDS 患者的骨髓活检。这两种改变均可伴有浆细胞增多。微生物染色阴性及未见有肉芽肿并不能除外微生物感染的可能。少数*鸟型分枝杆菌*感染患者的骨髓活检出现肉芽肿或抗酸杆菌。此外，尽管并不常见，但仅有轻度非特异性改变的骨髓可以含有散在的吞噬分枝杆菌的巨噬细胞。这些巨噬细胞在苏木素－伊红染色切片上可类似于假性Gaucher细胞。在表现基本正常或仅有轻微改变的骨髓中，也可出现散在的含有*Carinii肺囊虫*的巨噬细胞。因此， AIDS患者的骨髓常规进行抗酸杆菌和真菌染色很重要，不论骨髓常规染色形态如何。

相当多的 AIDS 患者的骨髓中可见大小不一的淋巴细胞集聚[105, 116]。其分布随意，无任何骨小梁旁分布倾向。有些病例中，病变似乎倾向于分布在窦状隙周



A B

图 23.28 A. 晚期 AIDS 患者骨髓活检中的数个淋巴细胞－组织细胞集聚之一。标本中可见抗酸杆菌。B. 图 A 的高倍镜图像，显示病变的多细胞特点。

围。病变主要由小淋巴细胞组成，其中某些细胞核可以呈不规则形。常常伴有浆细胞、组织细胞及血管结构增多；嗜酸性粒细胞可以增多(图23.28)。偶尔可见免疫母细胞。这种类型的淋巴细胞增生称为多形性反应性淋巴细胞增生，并非 AIDS 患者所特有，也可见于多数免疫疾病的骨髓活检。由于淋巴细胞增生体积较大及细胞成分较多，可能很难与外周T细胞淋巴瘤鉴别。后者经常伴有较多的上皮样组织细胞及散在的较大的转化细胞。在某些情况下，根据形态学标准不能区分这两种病变[116]。然而，AIDS 患者的外周 T 细胞淋巴瘤极为少见，应该相当谨慎，只有在所有病理标本复查之后，方能确立诊断[115]。可能有必要进行T细胞受体重组的分子研究。

偶尔，AIDS 患者的骨髓标本出现具有生发中心的良性淋巴滤泡。

除了反应性淋巴细胞病变外，AIDS 患者的骨髓活检可以显示丰富的免疫细胞。极少数病例中，还可以伴发免疫母细胞增生，并且由于其替代骨髓的程度较高，可类似于肿瘤性病变。抗－κ和抗－λ抗体的免疫细胞化学反应可能非常有助于证实这些病变的多克隆性。对于诊断不明确的病例，为了确定这些病变的生物学行为，可能需要进行免疫球蛋白的基因重组研究。

尽管认识到 AIDS 患者的骨髓活检可以显示各种反应性淋巴细胞增生很重要，而同样重要的是认识到，这些患者也可发生非霍奇金或霍奇金恶性淋巴瘤，而且最初的诊断可能就是根据骨髓活检[115, 117]。单个的活检可以既包含反应性淋巴细胞病变，又包含恶性淋巴瘤。对于霍奇金病的可疑病例，应该观察其是否符合确立霍奇金病累及骨髓的标准。

接受叠氮脱氧胸苷(zidovudine，AZT)治疗的AIDS患者可能发生骨髓抑制的表现，如贫血和中性粒细胞减少症。可出现骨髓再生不良[118]。可见大量胞浆稀少、“裸”核的异常巨核细胞，这种表现并非AIDS所特异，也可见于其他疾病，包括骨髓增生性疾病。

白血病及相关疾病 Leukemia and related disorders

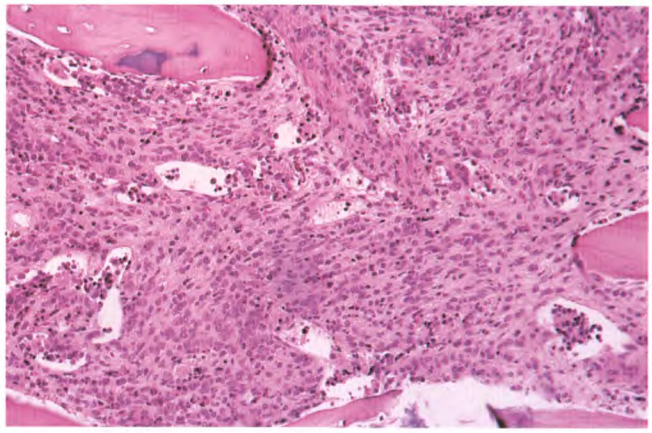
急性白血病 Acute leukemia

确立急性白血病的诊断和分类最好将Romanowsky染色的血液检测和骨髓涂片与适当的细胞化学技术结合起来，这种方法是世界卫生组织(WHO)和法美英(French American British，FAB)合作组织分类的基础[125, 129-132]。染色体分析对于评估急性白血病也具有重要作用，主要在于其预后意义[132, 139]。尽管对于大多数急性白血病的分类而言，涂片和印片一般优于切片，但有些类型的急性白血病，或者伴有纤维化，或者为非同寻常的形态类型，如发生在婴儿的伴有t(1:11)(p13; q13)细胞遗传学异常的急性巨核细胞性白血病，其骨髓切片较其骨髓涂片可以提供更有助于诊断的信息(图

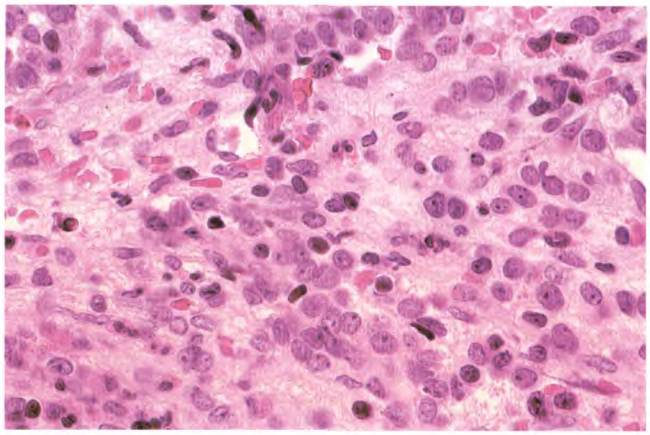
23.29 至 23.31)。另外，正如在免疫组织学部分所述，可应用于石蜡包埋组织的抗体的发展，尤其是抗骨髓过氧化物酶和抗溶菌酶的应用，已大大促进了在环钻活检切片中髓细胞性白血病的识别[124, 133, 134, 137]。

大多数儿童及成人急性白血病病例，包括髓细胞和淋巴母细胞性，由于白血病细胞增生，骨髓细胞成分较丰富，替代了正常造血细胞。在少数患者，尤其是老年人，急性髓细胞性白血病及个别急性淋巴母细胞性白血病可表现为骨髓细胞过少(即增生低下或细胞成分过少性急性白血病)[126, 127, 135]。这些患者的骨髓活检在低倍镜下可能提示再生障碍性贫血的诊断(图23.32)。与再生障碍性贫血(其中的残留细胞是分化好的淋巴细胞和浆细胞)不同，其间质内的细胞成分主要是未成熟细胞；一些正常细胞可以见到，但数量显著减少。通过检查血液及骨髓涂片并应用适当的免疫细胞化学染色，尤其是抗-髓过氧化物酶、抗-溶菌酶、抗-CD117 (C-kit)和抗-CD34，诊断可以确定。极少数情况下，儿童急性淋巴母细胞性白血病前期阶段表现为再生障碍或细胞过少。

少数病例中，急性白血病在初期或晚期阶段可出现骨髓纤维化，伴有轻度到中度的网织纤维增多。可以发生于急性淋巴母细胞性白血病和急性髓细胞性白血病[136]。急性白血病出现骨髓纤维化可能导致骨髓针吸困难和标本量不足；如果不进行环钻活检切片，还可能误诊为再生障碍性贫血。这点强调了获取足够活



A



B

图23.30 A. 急性成巨核细胞性白血病伴有t(1; 22)(p13; q13)细胞遗传学异常的 14 个月小儿患者的骨髓活检。未成熟细胞常为梭形，有时交织成束，类似于转移性肿瘤。B. 标本A的高倍镜表现，可见未分化的母细胞。

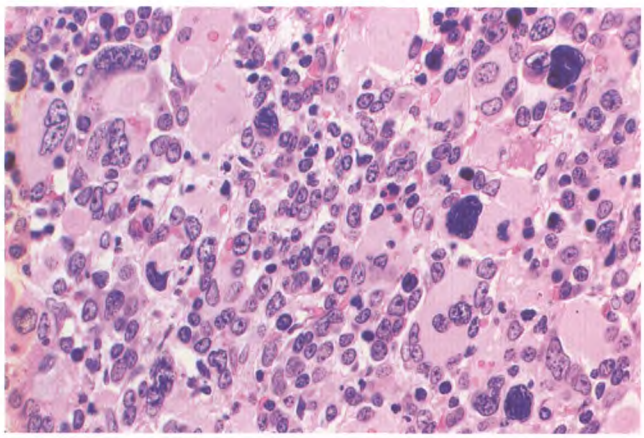


图 23.29 急性成巨核细胞性白血病(AML-M7)患者的骨髓。主要细胞成分是由未成熟细胞和大量处于不同成熟阶段的巨核细胞构成。成熟的巨核细胞含有丰富而一致的嗜酸性胞浆。

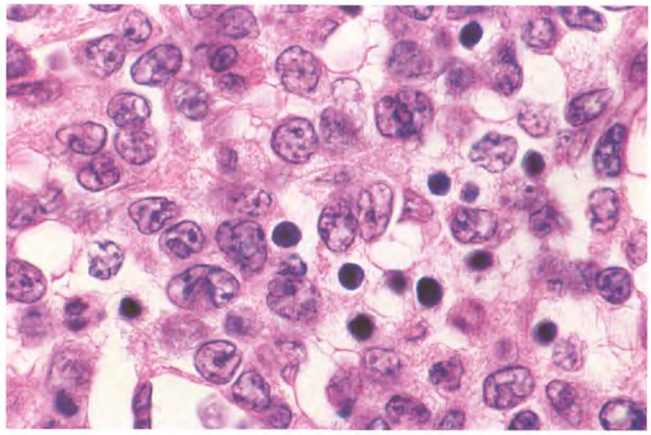
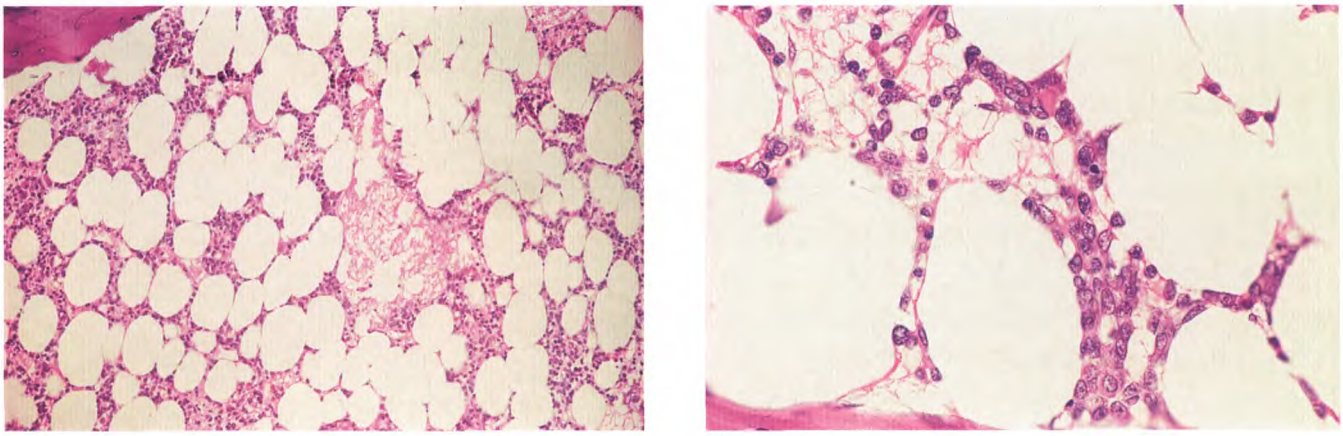


图23.31 取自伴有纵隔肿物及T淋巴母细胞性淋巴瘤骨髓部分累及的成年女性的骨髓活检。这个区域以淋巴母细胞为主，有些淋巴母细胞的细胞核扭曲。可见散在的红细胞系前体。



A B

图 23.32 A. 67 岁男性急性髓细胞性白血病患者的骨髓切片，显示骨髓细胞成分极少。B. 同一标本的高倍图像，显示间质中众多未成熟细胞。

检标本的重要性。长期以来认为急性白血病针吸困难是由于骨髓被“充满”(packed)，这种观点事实上是没有根据的。绝大多数急性白血病的细胞成分较多，骨髓针吸比较容易。如果出现针吸困难，可能是活检技术较差或网织纤维增多的结果。

只有环钻活检能够准确分析骨髓的细胞构成，而且其对白血病治疗后的监控相当重要。治疗后发生坏死和再生障碍的速度和程度随化学治疗药物或联合制剂的不同而不同。一般说来，组织病理学改变顺序最初表现为明显的核碎裂，随后为核溶解，然后细胞分解成相对一致的颗粒状、嗜酸性碎片。接下来，骨髓表现为不太规则的疏松结构，伴有散在的脂肪细胞、血管、间质成分及扩张的窦状隙(图23.33)。在治疗成功的患者中，脂肪细胞再生后出现正常造血细胞再生。红系细胞通常最先恢复，并且由于化疗药物的使用，常常出现红细胞生成障碍性改变[128]。红系细胞再生之后，依次为粒细胞和巨核细胞再生。这个顺序可能会因不同的药物治疗方案而改变。接受重组粒细胞生长因子治疗的患者骨髓中，可能较早出现嗜中性早幼粒细胞和中幼粒细胞的明显增加。有些患者，尤其是儿童年龄组，化疗后的骨髓可含有多量原始血细胞，类似于淋巴母细胞。一般可通过细致的形态学评估及免疫表型特征与淋巴母细胞区分[138]。

如前所述，前面讨论的病变是治疗有效的特征。对于那些对治疗有部分或无反应的患者，其骨髓中会显示数目不等的白血病细胞。对于完全无反应的患者，

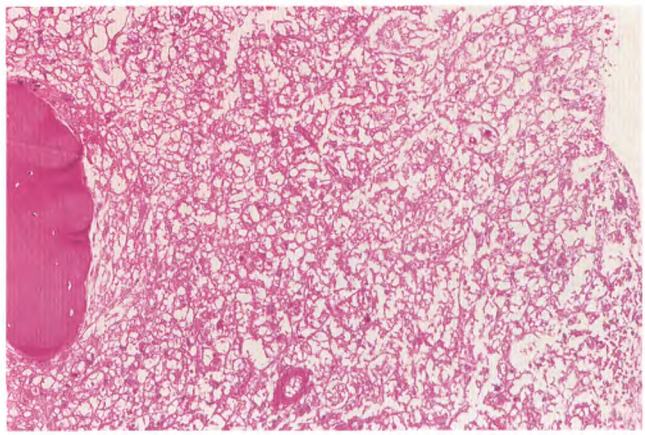


图 23.33 急性髓细胞性白血病患者采用道诺红霉素(daunorubicin)和阿糖胞苷(cytosine arabinoside)治疗14天后的骨髓活检。骨髓细胞明显过少，并伴有血窦扩张。间质区含有轻度嗜酸的蛋白性碎片，为白血病细胞坏死残留物。

其骨髓表现与治疗前基本相同，可见散在的孤立性坏死区域。对于有部分反应者，残留的白血病区域与坏死或再生的正常骨髓细胞相互混杂。在有些患者，残留的白血病区域可能很小，与再生的正常细胞巢很难鉴别，尤其是早幼红细胞和早幼粒细胞。应该将可疑病灶与最初活检诊断标本的细胞学形态进行仔细比较。对于因急性早幼粒细胞性白血病接受治疗的患者，鉴别正常再生性早幼粒细胞巢与白血病性早幼粒细胞巢

可能尤其困难。正常早幼粒细胞再生通常集中在骨小梁骨内膜表面及血管周围。有部分反应的急性早幼粒细胞性白血病，其骨髓可能出现或大或小的、与骨小梁或血管结构无关的病灶(图23.34)。白血病性早幼粒细胞胞浆比正常早幼粒细胞胞浆可能更为丰富。

除了评价化疗效果以外，应仔细检查化疗后活检标本中有无肉芽肿或其他感染证据。在某些情况下，微生物灶可能仅仅表现为伴有少数组织细胞的非特异性坏死。在由于化疗引起细胞坏死的骨髓活检中辨认这些病灶非常困难。对于任何可疑的病变，均应进行特殊染色检查。在感染性患者中，组织细胞增生可能很突出，可伴有和不伴有噬血细胞作用。组织细胞广泛分布于间质和窦隙中；在某些患者，这可能是一个非常显著的特征。

对于监控化疗效果的患者，通常要在相对较短的时间间隔内进行连续骨髓活检。如果标本取自新近活检过的部位，可能会出现肉芽组织和新生骨形成表现(见图 23.1)。活检修复部位与其余活检标本的分界一般相对清楚，但有时也会导致诊断困难。

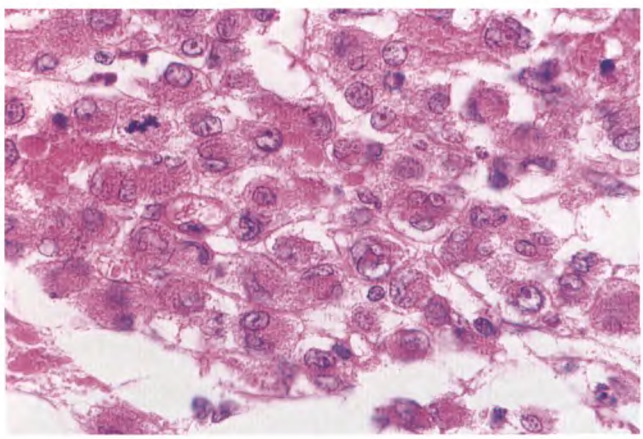


图23.34 成年妇女急性早幼粒细胞性白血病经两个疗程化疗(不包括全顺-维甲酸)后的骨髓活检。骨髓大片区域被白血病性早幼粒细胞替代。

急性全骨髓增生伴骨髓纤维化(急性骨髓纤维化)
Acute panmyelosis with myelofibrosis (acute myelofibrosis)

尽管特发性骨髓纤维化(不明原因的骨髓化生)常常是一种慢性疾病，但一种少见的、以特发性骨髓纤维化和临床进展迅速为特征的病变已被确认。这种病变有几种名称，包括急性全骨髓增生伴骨髓纤维化、急性骨髓纤维化、急性骨髓硬化症、恶性骨髓硬化症及急性骨髓发育不良伴骨髓纤维化[140-144]。本病与慢性特发性骨髓纤维化的区别在于其急性发病，极少有或者没有异形红细胞症，无脾肿大或者脾肿大不明显，临床进展迅速。急性全骨髓增生伴骨髓纤维化已有报告也可以是一系列治疗相关性白血病的部分表现，发生在先前进行过化疗、主要是烷化剂和(或)由于各种肿瘤及个别良性病变进行放疗的患者[144]。

急性全骨髓增生伴骨髓纤维化中，三种髓细胞系均出现增生，包括成红细胞、粒细胞和巨核细胞(图23.35)。巨核细胞因其大小、发育特点及有成簇分布的倾向，可能尤其显著。巨核细胞的大小差异较大，可从非常小的无分叶核巨核细胞到较大的奇异形核巨核细胞。核染色质一般呈细腻点彩状，相反慢性特发性骨髓纤维化中，巨核细胞的核染色质较致密。抗-Ⅷ因子，抗CD41、CD61和CD31及PAS染色可能特别有助于突出巨核细胞(图 23.35C)。急性骨髓纤维化的粒细胞和红系细胞以未成熟细胞为主，但也常出现一些成熟表现。在常规染色切片上，较为不成熟的细胞可能很难分类。Giemsa染色及骨髓过氧化物酶、CD68(KP-1和PGM-1)、溶菌酶和血红蛋白或血型糖蛋白A的免疫细胞化学性反应可能会非常有助于鉴别粒细胞、单核细胞前体及有核细胞(见图 23.3 至 23.6)。急性全骨髓增生伴骨髓纤维化的网状纤维染色显示网状纤维增多，纤维可能较致密且融合(图23.36)。胶原纤维染色通常为阴性，尽管个别病例可能显示胶原纤维化。

急性全骨髓增生伴骨髓纤维化与急性成巨核细胞性白血病的关系是诸多讨论的主题，有作者认为这两种病变是同一种疾病。有些急性成巨核细胞性白血病可伴有骨髓纤维化，然而，其并非一成不变，骨髓纤

需要全本请访问 www.ertongbook.com