

• 案例分析 •

双克隆慢性淋巴细胞白血病 1 例报道并文献复习*

杨武晨, 彭贤贵[△], 王 平, 邓小娟, 李 佳, 刘思恒, 冉岑霞, 墙 星, 苟 阳, 张洪洋
(第三军医大学新桥医院血液科, 重庆 400037)

关键词: 慢性淋巴细胞白血病; 双克隆; 预后
DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2017. 09. 059 文献标志码: C 文章编号: 1672-9455(2017)09-1356-03

慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 是造血系统的一种小淋巴细胞惰性淋巴瘤, 免疫表型主要为 CD5⁺ 和 CD23⁺。其临床特征表现为克隆性 B 淋巴细胞在外周血、淋巴结、骨髓和脾脏等淋巴组织大量积聚。根据世界卫生组织造血和淋巴组织肿瘤分类要求, CLL 定义需要外周血至少存在高至 $5 \times 10^9/L$ 的单克隆 B 细胞群^[1], 并且 3 个月以上, 以成熟小淋巴细胞为主, 幼稚淋巴细胞小于 55%。白血病细胞限制性表达 κ 或者 λ , 呈单克隆。双克隆 CLL 为两群白血病细胞分别限制性表达 κ 和 λ , 国内少见报道。现报道 1 例双克隆 CLL, 分析相关实验室病理学特征并文献复习。

1 一般资料

男, 67 岁, 因发现腹部包块约 $8 \times 12\text{ cm}$, 未见特殊不适, 未诊治。半月后诉咽喉部不适, 无发热, 无扁桃体疼痛, 考虑“扁桃体炎”, 自行服用抗感染药物, 疗效不佳。后于当地医院就诊腹部超声提示, (1) 左肾窝区囊实性包块 ($13.1 \times 6.8 \times 9.4\text{ cm}$); (2) 脾肿大 (重度)。血常规示: 白细胞计数 (WBC) $13 \times 10^9/L$, 淋巴细胞 (L) 77.9%, 血红蛋白 (Hb) 102 g/L, 血小板 (PLT) $25 \times 10^9/L$ 。遂后就诊本科门诊, 入院查体示双侧颈部、腋窝、腹股沟区可触及数枚肿大的淋巴结, 其中, 最大者约 $2 \times 4\text{ cm}$, 质硬, 分界清楚, 活动度可, 无压痛。扁桃体 III 度肿大。脾脏肿大, 质硬, 无压痛, I 线 8 cm, II 线 19 cm, III 线 4 cm。复查血常规示: WBC $11.95 \times 10^9/L$, L 83.8%, Hb 91 g/L, PLT $45 \times 10^9/L$ 。免疫球蛋白轻链 λ 299 mg/dL, 免疫球蛋白轻链 κ 600 mg/dL。直接抗人球蛋白试验阴性。骨髓活检发现大量的成熟小淋巴细胞异常增生, 弥漫分布, 见图 1。骨髓涂片以成熟小淋巴细胞为主占 87%, 其胞体小、浆少、核染色质粗、核仁不清, 幼稚淋巴细胞偶见, 见图 2。免疫组织化学显示, CD20⁺ 的 B 淋巴细胞弥漫分布, B 细胞共表达免疫标志 CD23, 以及 CD5, 见图 3A、3B 和 3C, cyclin-D1 阴性, 支持 CLL。多参数流式细胞学结果显示异常细胞占 80.7%, 其免疫表型 CD5⁺ CD20^{dim} CD19⁺ CD23⁺ CD22^{dim} CD79b⁺ CD38⁻ CD200⁺ CD11c⁺ CD10⁻ λ (64.8%+) κ (27.6%+), 提示为双克隆异常 B 淋巴细胞。荧光原位杂交技术提示: D13S25、RD1、ATM、P53 基因及 12 号染色体均未见异常表达。染色体核型分析未见异常。综合以上结论考虑双克隆慢性淋巴细胞白血病 Binet C 期。患者采用利妥昔单抗联合氟达拉滨和环磷酰胺 (FCR) 方案联合化疗, 出院前复查血常规示 WBC $1.69 \times 10^9/L$, L 47.9%, Hb 75 g/L, PLT $32 \times 10^9/L$ 。出院 2 个月后电话随访, 患者于当地医院行两次 FCR 方案化疗, PLT 及肝肾功能正常, 脾脏和表浅淋巴结未触及肿大。

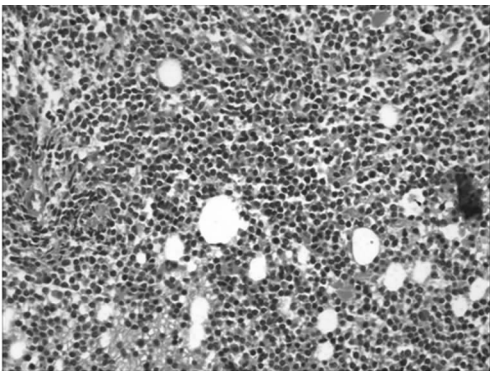


图 1 骨髓活检 (HE 染色 $\times 400$)

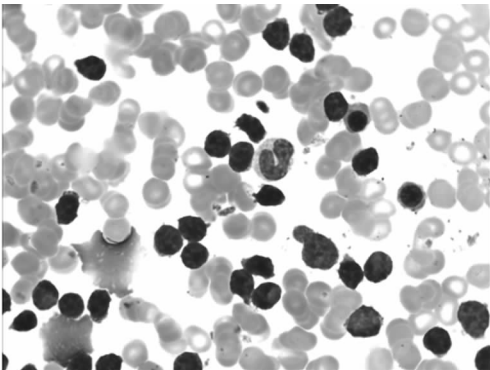


图 2 骨髓涂片 (瑞氏染色 $\times 1000$)

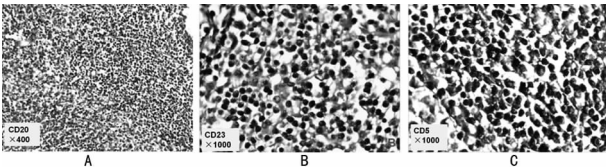


图 3 免疫组织化学染色

2 讨论

CLL 是西方国家最常见的成熟 B 淋巴细胞白血病类型, 主要见于老年人, 男性多于女性, 临床病程及预后具有高度的异质性。少数 CLL 患者可发生 Richter's 转化, 转化为高度恶性的弥漫大 B 细胞淋巴瘤/霍奇金淋巴瘤, 预后很差。相关文献研究证实, 在 CLL 的背景下可合并急性髓系白血病 (AML)、骨髓增生异常综合征 (MDS) 以及急性 B 淋巴细胞白血病 (B-ALL) 等疾病的发生^[2-4]。B 淋巴细胞慢性增殖性疾病的发生通常跟单克隆 B 淋巴细胞异常增生有关。根据其典型

* 基金项目: 重庆市社会事业与民生保障科技创新专项子课题 (cstc2016shms-ztxx10003)。
[△] 通信作者, E-mail: pxg1964@163.com。

的细胞形态和免疫表型不难诊断,但是必须与其他类型的慢性 B 淋巴细胞增殖性疾病(B-LPD)进行鉴别。双克隆 CLL 的临床生物学特征没有明显特殊性^[5-6]。免疫表型分析在 CLL 的诊断与鉴别诊断中具有重要的参考意义^[7]。根据 CLL 的免疫表型积分系统,要求 CLL 的积分为 4~5 分,其他 LPD 的积分为 0~2 分,当积分小于 4 分时应结合其他检查进行综合分析判断。白血病细胞克隆性表达 κ 或者 λ 在诊断 CLL 疾病中尤为重要。正常 $\kappa : \lambda$ 值为 0.3~3.0,一般认为在 B-LPD 的各种疾病类型中 κ 与 λ 的比值会发生异常($\kappa : \lambda > 3.0 : 1.0$ 或 $< 0.3 : 1.0$),该患者 $\kappa : \lambda$ 的比值为 2.36,比值大致正常,如临床工作中不加以重视可能会认为限制性表达正常,而无法确诊 CLL。该患者通过多参数流式综合分析目的细胞群显示存在两群异常 B 淋巴细胞,分别限制性表达 κ 及 λ ,在临床诊断工作中应注意观察分析目的细胞群的流式细胞免疫表型,以防漏诊。

CLL 的预后异质性很强,文献报道证实遗传学异常^[8]、免疫球蛋白重链可变区基因(IgVH)的突变状态、多参数流式分析 CD38 以及 ZAP70 等判断 CLL 预后的具有重要的价值。常规染色体核型分析能检测 20%左右的克隆性遗传学异常,虽然 FISH 检测技术的检出率达到 80%高于常规染色体核型分析,但是 FISH 检测技术无法对未知的染色体异常(如缺失、易位等)进行检测,如果 FISH 技术联合染色体核型分析将能够提高染色体异常的检出率。存在 IgVH 突变者较无 IgVH 突变者细胞更惰性^[9]。CD38 是 II 类跨膜糖蛋白,能促使 B 细胞活化和增殖,是 CLL 的独立预后指标。大部分研究显示 CD38 与 CLL 的预后呈负相关关系^[10]。然而双克隆的 CLL 是不是与预后相关,仍然需要进一步的研究。近年来,FCR 方案成为 CLL 的一线治疗方案,且取得较理想的疗效。Hallek 等^[11] 研究显示 FCR 方案的完全缓解(CR)率为 44%,客观缓解率(ORR)为 90%,无进展生存(PFS)率为 65%,总生存(OS)率为 87%,治疗效果明显优于氟达拉滨和环磷酰胺(FC)组;而 FCR 方案的血液学不良反应率高于 FC 组,但可耐受。国内外研究均显示 FCR 治疗组与 FC 治疗组相比更多患者获得 CR,微小残留病变(MRD)检测呈阴性,患者 MRD 阴性可以获得更长时间的 PFS 和 OS^[12-13]。除妥昔单抗(抗 CD20 抗体)用于治疗 CLL 外,还存在有其他已经进入临床研究的单抗。例如:阿仑单抗抗体是一种特异性针对 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞的新型人源化抗 CD52 单抗抗体(CD52 单抗),最新的美国国立综合癌症网络(NCCN)指南推荐 CD52 单抗用于治疗初治或复发难治的 CLL(尤其是伴 11q 或者 17p 缺失)^[14],其主要不良反应是骨髓抑制、感染和过敏反应。盐酸苯达莫司汀是一种双功能烷化剂,主要的作用靶点是切除修复通路,诱导凋亡。2016 年,德国 Barbara Eichhorst 团队报道了一个 CLL10 的 III 期临床试验,证实盐酸苯达莫司汀联合利妥昔单抗(BR)方案的不良反应小,是老年患者和身体状况不好的患者的选择。然而 FCR 方案仍是身体状况良好的 CLL 患者的一线方案^[15]。但是,阿仑单抗抗体和盐酸苯达莫司汀是否能用于双克隆 CLL 的治疗以及对预后的影响,有待进一步研究。

由于双克隆 CLL 临床少见,人群发病率比较低,缺乏病例数较大的临床数据统计分析,国内未见报道。印度最新报道了 1 例双克隆 CLL^[16],以皮肤损害为主要表现的双克隆 CLL 也见报道^[17]。Kriangkum 等^[18]通过综合细胞分选、单细胞测序等技术分析显示 CLL 多克隆的存在,把 CLL 的探测水平由群

体细胞转向到单个细胞层面。大宗报道主要以国外相对较多, Sanchez 等^[6]报道 477 个 B 淋巴细胞慢性增殖性疾病的患者中,只有 4.7%的患者具有两个或者更多的 B 细胞克隆,同时也发现双克隆 CLL 脾肿大的发生率越高,而且需要接受早期治疗的患者越多。Kern 等^[5]研究发现在 CLL 中双克隆 B 细胞的发生率为 1.4%~3.8%,双克隆的 CLL 的临床转归与单克隆 CLL 没有区别,而双克隆 CLL 的染色体核型表达异常较单克隆 CLL 发生率高。目前,双克隆 CLL 研究报道较少见,主要通过多参数流式来进行鉴别诊断,特别是在判定克隆性时显得尤为重要。文献报道双克隆 CLL 其临床表现及治疗方案与单克隆 CLL 相同^[15];另有文献报道显示双克隆 CLL 的脾脏肿大以及染色体核型的异常等比单克隆 CLL 的发生率要高,因此需要更早、更积极的治疗,但是随访观察分析发现二者在临床预后方面没有区别^[16]。在今后的工作中将累积患者数后,对其临床治疗方案及预后做长期随访观察以期探讨双克隆与 CLL 预后的相关关系。

参考文献

- [1] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines[J]. Blood, 2008, 111(12):5446-5456.
- [2] Smith MR, Neuberg D, Flinn IW, et al. Incidence of therapy-related myeloid neoplasia after initial therapy for chronic lymphocytic leukemia with fludarabine-cyclophosphamide versus fludarabine: long-term follow-up of US Inter-group Study E2997[J]. Blood, 2011, 118(13):3525-3527.
- [3] Zhou Y, Tang G, Medeiros LJ, et al. Therapy-related myeloid neoplasms following fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma[J]. Mod Pathol, 2012, 25(2):237-245.
- [4] Wu B, Ingersoll K, Rehder C, et al. B-lymphoblastic leukemia in a patient with chronic lymphocytic leukemia: Sequential development of biclonal B-cell neoplasms over a 23-year period in a single individual[J]. Pathol Res Pract, 2016, 212(11):1089-1093.
- [5] Kern W, Bacher U, Schnittger S, et al. Flow cytometric identification of 76 patients with biclonal disease among 5523 patients with chronic lymphocytic leukaemia (B-CLL) and its genetic characterization[J]. Br J Haematol, 2014, 164(4):565-569.
- [6] Sanchez ML, Almeida J, Gonzalez D, et al. Incidence and clinicobiologic characteristics of leukemic B-cell chronic lymphoproliferative disorders with more than one B-cell clone[J]. Blood, 2003, 102(8):2994-3002.
- [7] Tsuji T, Hirano T, Yamasaki H, et al. Acquired pure red cell aplasia in a patient with B cell chronic lymphocytic leukemia after fludarabine therapy[J]. Rinsho Ketsueki, 2015, 56(6):705-710.
- [8] Van Bockstaele F, Verhasselt B, Philippe J. Prognostic

- markers in chronic lymphocytic leukemia: a comprehensive review[J]. Blood Rev, 2009, 23(1): 25-47.
- [9] Tobin G, Thunberg U, Karlsson K, et al. Subsets with restricted immunoglobulin gene rearrangement features indicate a role for antigen selection in the development of chronic lymphocytic leukemia[J]. Blood, 2004, 104(9): 2879-2885.
- [10] Jelinek DF, Tschumper RC, Geyer SM, et al. Analysis of clonal B-cell CD38 and immunoglobulin variable region sequence status in relation to clinical outcome for B-chronic lymphocytic leukaemia[J]. Br J Haematol, 2001, 115(4): 854-861.
- [11] Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2010, 376(9747): 1164-1174.
- [12] Bottcher S, Ritgen M, Fischer K, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(9): 980-988.
- [13] 李菲, 李增军, 易树华, 等. FC 与 FCR 方案治疗慢性淋巴细胞白血病的临床回顾性分析[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(9): 566-570.
- [14] Horwitz SM, Zelenetz AD, Gordon LI, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 3. 2016[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2016, 14(9): 1067-1079.
- [15] Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(7): 928-942.
- [16] Ghodke KA, Patkar NV, Subramanian PG, et al. Biclinal chronic lymphocytic leukemia: A study of two cases and review of literature[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2017, 60(1): 84-86.
- [17] Singh A, Graziano S, Vajpayee N. Biclinal chronic lymphocytic leukemia presenting as skin lesion[J]. Am J Dermatopathol, 2014, 36(3): 260-262.
- [18] Kriangkum J, Motz SN, Mack T, et al. Single-Cell Analysis and Next-Generation Immuno-Sequencing Show That Multiple Clones Persist in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia [J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0137232.
- (收稿日期: 2016-12-11 修回日期: 2017-01-19)

• 案例分析 •

肺动静脉畸形伴继发红细胞增多症 1 例并文献复习*

余 敏

(重庆市渝北区人民医院血液肿瘤科 401120)

关键词:继发性红细胞增多症; 肺动静脉畸形; 促红细胞生成素
DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2017. 09. 060 文献标志码: C 文章编号: 1672-9455(2017)09-1358-03

红细胞增多症是由于全身循环红细胞总量的绝对或相对增多所引起的一种临床综合征,可由多种病因引起。相对性红细胞增多是指血浆量少而致红细胞浓缩;而绝对性红细胞增多是指体内红细胞总数量增多,分为原发性即真性红细胞增多症(PV)和继发性红细胞增多症(SE)^[1]。PV 是一种以红细胞异常增生为主的骨髓增殖性肿瘤,90%~95%患者中可以检测到 JAK2V617F 基因突变^[2-3]。SE 指由已知病因引起的外周血中红细胞总数绝对值增多。缺氧及促红细胞生成素(EPO)分泌增多是引起 SE 的主要原因。现结合本科收治的 1 例左肺动静脉畸形(PAVMs)伴 SE 的患者分析如下。

1 一般资料

患者,女,51 岁,因发现红细胞增多 3 月余入院。患者 2014 年 2 月因腹泻查血常规提示血红蛋白(HGB)明显升高,无咳嗽咯痰、无心累气促等症状。在外院查血常规:白细胞计数(WBC)5.55×10⁹/L;红细胞计数(RBC)7.23×10¹²/L;HGB 230 g/L;血小板(PLT)99×10⁹/L。血清 EPO 4.27

mIU/mL;叶酸 21.30 ng/mL;维生素 B₁₂ 669 pg/mL;铁蛋白 194 ng/mL;肝肾功能无异常。心脏彩超、胸片无异常。腹部超声示脾脏正常大小。骨髓涂片示红细胞增多,考虑 PV,予以羟基羧 0.5 g,每天 3 次,口服。但患者未遵医嘱,间断口服治疗。3 月后到本科复查外周血常规仍提示 HGB 明显升高,遂入院进一步诊治。

入院查体:血压 128/89 mm Hg,多血质面容,嘴唇绛红,皮肤黏膜无黄染,全身浅表淋巴结无肿大。心肺无异常,腹软,肝脾肋下未扪及,双手杵状指。血常规:WBC 4.65×10⁹/L;RBC 6.28×10¹²/L;HGB 222 g/L;PLT 98×10⁹/L;红细胞比容(HCT)62.33%;血清 EPO 7.43 mIU/mL。骨髓涂片显示,骨髓有核细胞增生活跃,粒红比值(G/E)为 0.65,粒系比例为 34%。各阶段粒细胞形态未见明显异常,可见嗜酸性粒细胞。红系比例占 53%,以中晚幼红细胞增生为主,幼红细胞形态未见明显异常,成熟红细胞呈紧密排列。淋巴细胞/单核细胞形态未见明显异常。全片可见巨核细胞 24 个,其中巨幼红细胞

* 基金项目:重庆市渝北区科技计划项目(2013(社)4)。