

• 个案与短篇 •

T 幼淋巴细胞白血病 1 例并文献复习

孙静芳, 郭正武, 胡高峰, 续 薇[△]

(吉林大学第一医院检验科, 吉林长春 130021)

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.23.069

文献标识码: C

文章编号: 1673-4130(2015)23-3505-02

T 幼淋巴细胞白血病(T-PLL)是一种罕见的侵袭性成熟 T 淋巴细胞白血病, 具有独特的细胞形态学、免疫分型、细胞遗传学及分子生物学特征, 约占成人成熟淋巴细胞白血病的 2%, 疾病呈进展性, 患者中位生存时间通常小于 1 年^[1]。T-PLL 在临床少见, 国内外对该病的报道有限, 现本文对 1 例 T-PLL 患者进行报道并结合文献进行复习。

1 病例资料

患者, 女, 51 岁, 因“间断腹胀 1 年, 加重伴腹痛 10 余天”入院。10 余天前, 于当地医院就诊, 诊断为“慢性淋巴细胞白血病, 脾大”, 未给予相关治疗。入院查体: 生命体征平稳, 神志清楚, 双侧颈部可触及肿大淋巴结, 最大约 1.5 cm×1.0 cm, 质软, 活动度较好。胸骨压痛阴性, 双肺呼吸音粗, 脾大, 肋下 6.3 cm 有压痛。肺部多排 CT 平扫显示: 双侧腋窝淋巴结略大, 纵隔淋巴结钙化, 脾大。实验室检查: 入院后急检血常规(5 分类): 白细胞(WBC)计数 $471.97 \times 10^9/L$, 血红蛋白(Hb) 106 g/L, 血小板(PLT)计数 $69 \times 10^9/L$; 活化部分凝血活酶时间(APTT) 47.3 s; 免疫球蛋白 G: 19.40 g/L; β_2 微球蛋白 6.5 mg/L。骨髓细胞形态学检查: 骨髓有核细胞增生极度活跃, 淋巴细胞百分比明显增高, 占 90.5%, 幼淋巴细胞占 84.5%, 胞体中等大小, 浆量较多, 部分细胞核型不规则, 核染色质疏松, 可见核仁, 全片找到巨核细胞 2 个, PLT 成簇可见。外周血涂片分类: 幼淋巴细胞百分比明显增多(87%), 成熟红细胞形态正常, PLT 成簇易见。骨髓细胞化学染色: 过氧化物酶(POX)染色阴性。骨髓活检: 有核细胞增生明显活跃, 粒、红两系百分比减低, 淋巴细胞百分比增高, 以幼稚或成熟阶段细胞为主。流式细胞术检测发现 82.48% 骨髓有核细胞呈异常淋系表型, 主要表达 CD3、CD7、CD8、cCD3、CD1a、CD2、CD5, 而 CD34、CD10、CD117、CD19、CD33、CD38、CD4、CD56、CD57、CD15、CD123、CD16、CD25、CD45、cTdT 均阴性。染色体为复杂核型, 因形态差, 无法分类。综合分析临床诊断为 T-PLL, 给予 EPOCH(依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素)化疗方案治疗, 化疗第 7 天复查血常规: WBC 计数 $47.32 \times 10^9/L$, Hb 118 g/L, PLT 计数 $97 \times 10^9/L$, 化疗结束, 患者要求出院。

2 讨论

幼淋巴细胞白血病(PLL)是一种少见的淋巴细胞增殖性肿瘤, 根据淋巴细胞的来源可分为 T-PLL 和 B 幼淋巴细胞白血病(B-PLL)两种, 前者仅占 PLL 的 20%。T-PLL 是一种以具有成熟胸腺后 T 淋巴细胞表型的前淋巴细胞增生为特征的恶性克隆增殖性疾病, 可累及外周血、骨髓、淋巴结、肝、脾和皮肤。大部分患者临床表现为肝、脾和全身淋巴结肿大, 20% 的患者可见皮肤浸润, 少数有浆液性渗出; 外周血 WBC 明显增高, 淋巴细胞以幼淋巴细胞为主, 贫血和 PLT 减少常见^[1]。

本例患者以消化道为首发症状, 结合该患者体格检查、实验室检查、骨髓细胞形态及骨髓组织活检、免疫表型分析等检查可诊断为 T-PLL。在 2008 年世界卫生组织(WHO)分类中, T-PLL 按形态学分为 3 类: 经典型、小细胞型、脑回型。本例患者胞体中等大小, 浆量较多, 部分细胞核型不规则, 核染色质疏松, 可见核仁, 属于“经典型”。临床上 T-PLL 需与慢性淋巴细胞白血病(CLL)、T 大颗粒淋巴细胞白血病(T-LGL)、Sezary 综合征(SS)等成熟 T 淋巴细胞肿瘤疾病相鉴别。(1)与 CLL 的鉴别, 形态学上 PLL 核仁较明显, 免疫表型方面 CLL 为成熟的 B 淋巴细胞表型, CLL 终末期可出现于 PLL 形态学相似的幼淋巴细胞样转化, 然而, 患者仍保持 CLL 阶段原有的免疫表型特点。(2)与 T-LGL 的鉴别: T-LGL 以外周血中大颗粒淋巴细胞持续增多为特征, 通常大于 6 个月, 淋巴细胞较 T-PLL 少, 通常在 $(2 \sim 20) \times 10^9/L$, 主要表达 CD3、CD8 和 T 淋巴细胞受体(TCR), 而 T-PLL CD2、CD3、CD7、CD52 通常强表达。(3)与 SS 的鉴别: SS 是一种罕见的疾病, 以外周血循环表皮 T 淋巴细胞和全身红皮病为特征, 外周血涂片检出许多 Sezary 细胞是识别 SS 的重要条件, Sezary 细胞是一种带扭曲核的淋巴细胞, 约占细胞总数的 15% 以上, Sezary 细胞通常表达 CD2、CD3、CD4、CD5, 通常不表达人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)和 CD7, 而 T-PLL CD7 表达通常阳性。在形态上通常无法将 T-PLL 与其他的成熟 T 淋巴细胞白血病/淋巴瘤完全区分开, 而免疫表型作为重要的辅助手段可起到非常重要的补充作用。CD26 和 TCL-1 蛋白是 T-PLL 的独特标志, 在其他成熟 T 淋巴细胞白血病/淋巴瘤中未检测到^[2], CD7 在 T-PLL 强表达, 而在其他成熟 T 淋巴细胞肿瘤弱表达或不表达。因此, 流式细胞术免疫表型分析是 T-PLL 重要的诊断和鉴别诊断手段。对于 T-PLL 的诊断需要结合临床资料、实验室检查结果及淋巴细胞免疫分型做出诊断并排除相关的 T 淋巴细胞增殖性肿瘤, 该患者结合其临床表现、实验室检查及淋巴细胞免疫分型可最终确诊为 T-PLL。

T-PLL 最主要的染色体异常为 inv(14)(q11;q32), 其次为 t(14;14)(q11;q32), 其他如 t(X;14)(q28;q11), i(8)(q10)和 t(8;8)(p12;q11)也可在 T-PLL 见到^[1]。在章艳茹等^[3]的研究中比较了我国与美国、英国及日本的 T-PLL 临床及实验室特征, 结果显示, 我国 T-PLL 患者染色体核型多为正常核型, 与日本报道近似, 与美国及英国报道有明显差异。该患者染色体核型复杂, 因形态差, 无法分类, 故该患者染色体具体核型无法得知。某些 T-PLL 患者存在基因的改变, 如 ATM 位点的错义突变、TP53 基因的缺失等。目前人们对于 T-PLL 的研究仍在进一步的探索中, JAK3 蛋白主要在造血组织表达, 对 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞(NK 细胞)发育的影响是必不可少的,

[△] 通讯作者, E-mail: xuwei0210@sina.com。

Bergmann 等^[4]发现至少 1/3 的 T-PLL 患者存在 JAK3 的频发突变激活。目前在 T-PLL 患者发现有 SEPT9-ABL1 嵌合融合基因的表达^[5], 异常的 Abelson(ABL1)信号可促进白血病的生成, 但这些基因改变能否成为 T-PLL 的特异性标记及其与疾病的相关性有待于进一步的研究与证实。本患者未做白血病融合基因及基因突变相关检测, 故而该患者关于白血病基因方面的信息未知。

T-PLL 侵袭性强, 生存期短, 目前尚无有效的治疗方案, 传统的化疗方案对 T-PLL 有一定的缓解作用, 但效果较差。尽管阿伦单抗在诱导 T-PLL 缓解上有较好的效果^[6-7], 但没有进一步治疗的患者仍存在较大的复发风险。为了延长患者的生存期, 在缓解期可考虑给患者进行骨髓移植, 造血干细胞移植后可提高患者生存率^[8-9]。随着研究的继续与深入, 对 T-PLL 的认识逐步加深, 相信在不久的将来在治疗研究上也会有新的突破。

参考文献

[1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. 周小鸽, 陈辉树(译). 造血与淋巴组织肿瘤 WHO 分类[M]. 4 版(下册). 北京: 诊断病理学杂志社, 2011: 497-499.

[2] Dearden CE. T-Cell prolymphocytic leukemia[J]. Clin Lymphoma Myeloma, 2009, 9(Suppl 3): S239-243.

[3] 章艳茹, 齐军元, 刘慧敏, 等. 中国 T 幼淋巴细胞白血病临床及实验室特征[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(10): 839-843.

• 个案与短篇 •

[4] Bergmann AK, Schneppenheim S, Seifert M, et al. Recurrent mutation of JAK3 in T-cell prolymphocytic leukemia[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2014, 53(4): 309-316.

[5] Kawai H, Matsushita H, Suzuki R, et al. Functional analysis of the SEPT9-ABL1 chimeric fusion gene derived from T-prolymphocytic leukemia[J]. Leuk Res, 2014, 38(12): 1451-1459.

[6] Dearden CE, Matutes E, Cazin B, et al. High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH-1H[J]. Blood, 2001, 98(6): 1721-1726.

[7] Dearden CE, Khot A, Else M, et al. Alemtuzumab therapy in T-cell prolymphocytic leukemia; comparing efficacy in a series treated intravenously and a study piloting the subcutaneous route[J]. Blood, 2011, 118(22): 5799-5802.

[8] Wiktor-Jedrzejczak W, Dearden C, De Wreede L, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in T-prolymphocytic leukemia; a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the Royal Marsden Consortium[J]. Leukemia, 2012, 26(5): 972-976.

[9] Krishnan B, Else M, Tjonnfjord GE, et al. Stem cell transplantation after alemtuzumab in T-cell prolymphocytic leukaemia results in longer survival than after alemtuzumab alone; a multicentre retrospective study[J]. Br J Haematol, 2010, 149(6): 907-910.

(收稿日期: 2015-06-19)

抗核抗体荧光阴性与抗可提取核抗原抗体谱阳性分析

刘 薇, 李 嘉, 吴振彪[△]

(西京医院临床免疫科, 陕西西安 710032)

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.23.070 文献标识码: C 文章编号: 1673-4130(2015)23-3506-02

抗核抗体(ANA)是一组将自身真核细胞的各种细胞成分作为靶抗原的自身抗体的总称, ANA 靶抗原分布由传统的细胞核抗原扩展到现在的整个细胞, 包括细胞核、细胞骨架、细胞质、细胞分裂周期等, 可与不同来源的细胞核起反应, 无器官特异性和种属特异性^[1], 是检测自身免疫性疾病(AID)的重要血清学指标。ANA 阳性提示患有 AID 的可能性, 对 AID 的检测起着最重要的作用。临床上除了用间接免疫荧光法(IIF)检测 ANA, 为了做到协助诊断与鉴别诊断, 还对抗可提取核抗原(ENA)抗体进行检测, ENA 是可提取核抗原的总称, ENA 抗原可用盐水或磷酸盐缓冲液从细胞核中提取出来。ENA 抗原中主要包括 Sm、RNP、SSA、SSB、Jo-1、Scl-70 等抗原。由于不同特性的抗 ENA 抗体在各种 AID 的阳性率有明显差异, 有些具有很高的特异性, 所以对抗 ENA 抗体谱的检测可以进一步协助诊断和鉴别诊断 AID。目前临床常用的检测抗 ENA 抗体的方法是免疫印迹法, 其灵敏度高, 特异性强, 操作简单, 被实验室广泛采用。所以可以通过确定靶抗原, 以便准确诊断自身免疫疾病的类型。但通过实际操作, 检验人员会遇到令人困惑的结果, 就是 ANA 荧光结果为阴性, 而抗 ENA 抗体谱却有阳性结果, 一个是筛查实验, 一个是确证实验, 两者结果矛盾。

需要进一步分析这种结果对临床的提示作用。

1 ANA 荧光阴性而抗 ENA 抗体谱阳性病例分析

武永康等^[2]研究表明, ANA 阴性的患者, 抗 SSA 抗体在系统性红斑狼疮(SLE)和类风湿性关节炎(RA)等多种疾病中的阳性检出比较高, 但是各种疾病间比较无明显差异, 提示 ANA 为阴性时, SSA 阳性并无特异性。但该研究同时表明, ANA 阴性时, 在抗 Sm 抗体阳性患者中, SLE 阳性预测结果与 RA 阳性预测结果相比较, 有明显差异, 因此提示当 ANA 阴性时, 抗 Sm 抗体阳性仍是诊断 SLE 的特异性指标。另有实验室对 652 例 ANA 荧光阴性, 抗 ENA 抗体谱阳性患者进行分析, 发现除抗 SSA 抗体阳性外, 还有抗 SSB 抗体、抗 Ro-52 抗体及抗 ds-DNA 抗体阳性, 其中抗 SSA 抗体与抗 Ro-52 抗体的阳性率最高^[3]。不过, 该研究中两例抗 SSA 抗体和抗 ds-DNA 抗体同时阳性患者为确诊 SLE 患者。但是, 研究仍然提示抗 ds-DNA 抗体的特异度很高。还有研究发现, ANA 荧光阴性, 特异性抗体除 SSA、Sm、SSB、Ro-52、ds-DNA 阳性外, 还有 Jo-1、核糖体 P 蛋白阳性, 该研究报道了 4 例^[4]。但该研究并未对荧光阴性而 Jo-1、核糖体 P 蛋白两种靶抗原阳性所提示的疾病种类进行叙述。因此, ANA 阴性而抗 ENA 抗体谱阳性结果

[△] 通讯作者, E-mail: wuzhenbiao@fmmu.edu.cn.