

有一定的细胞学交叉,因此,没有经验的检验人员极易误诊为感染、不典型慢性骨髓象。此时,可通过 Ph 染色体、BCR-ABL 融合基因、JAK2 V617 基因加以鉴别,以减少漏诊和误诊。对于早期不典型的患者,必要时也可进行随访,动态观察^[6-7]。本研究中的患者,即是曲靖市的另一家三甲医院误诊为感染,并进行了抗感染治疗。造血系统双重肿瘤的发病机制可能是白血病患者机体处于免疫缺陷,由于反复感染、淋巴细胞对宿主的抗原刺激等,引起淋巴组织增殖反应,加上 T 抑制细胞缺失或协助障碍,机体缺少自动调节的反馈机制,淋巴组织无限增殖,最终导致淋巴瘤的发生,从而产生两个血液系统疾病共存的现象。

参考文献

[1] 卢兴国,徐根波,马顺高,等.骨髓细胞学和病理学[M].北京:科学出版社,2008.

[2] 谢伟成,李娟.造血系统双重恶性肿瘤 2 例[J].临床血液学杂志,2001,4(14):137.

• 个案与短篇 •

[3] Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma [J]. N Engl J. Med, 1993, 328(8): 1002-1006.

[4] Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international lymphoma study group [J]. Blood, 1994, 84(5): 1361-1392.

[5] 胡蓓莉,王宙政,王兆艳,等.弥漫大 B 细胞淋巴瘤治疗后继发早幼粒细胞白血病 1 例并文献复习 [J]. 2015, 28(1): 72-74.

[6] 林凤茹. WHO 关于 MDS MD/MPD CMPD 的分类和诊断标准 [J]. 河北医药, 2004, 33(3): 226-229.

[7] 吴荣辉,陈俊,. MDS、MD/CMPD 的新分类法 [J]. 检验医学, 2008, 23(3): 101-104.

(收稿日期:2017-07-02 修回日期:2017-09-13)

弥漫大 B 细胞淋巴瘤继发急性早幼粒细胞白血病 1 例

常志娟,李建虎[△],蔡 真

(杭州疗养院海勤疗养区检验科,杭州 310002)

关键词:大 B 细胞淋巴瘤; 继发; 急性早幼粒细胞白血病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.24.062 文献标识码:B 文章编号:1673-4130(2017)24-3503-02

在过去的几十年,随着医疗水平不断提高,淋巴瘤患者的总体生存率也提高了很多,但是继发第二肿瘤的风险也在增加^[1],而这主要与患者接受细胞毒素剂和放射治疗有关^[2],且两者联合治疗时其发病风险会更高^[3]。现报告 1 例弥漫性大 B 细胞淋巴瘤治疗继发急性早幼粒细胞白血病 1 例。

1 病例介绍

患者,女,69 岁,于 2014 年 12 月因腹痛到浙江大学医学院附属第一医院就诊,查腹部 CT 示:右下腹回肠末端、右侧盆底、后腹膜、肠系膜根部、两侧腹股沟区多发淋巴结肿大;浅表淋巴结彩超:双侧颈部淋巴结探及,双侧腋下淋巴结肿大;腹部肿块穿刺病理提示:淋巴组织异常增生,考虑非霍奇金淋巴瘤,弥漫大 B 型,免疫组化: LCA+, CD3-, CD5-, CD7-, CD10-, CD20+, Bcl-6+ (弱), Ki-67+ (>8%), CD79a+;骨髓涂片:穿刺部位无典型血液病表现;骨髓活检病理:增生性骨髓象,未见明显异常;骨髓细胞培养染色体检查:46,XX;最终确诊为弥漫大 B 细胞淋巴瘤 III B (DLBCL III B)。之后进行了六次 RCHOP (美罗华+环磷酰胺+长春酰胺+法莫新+地塞米松) 方案化疗,效果明显,病情一直很稳定,其间进行了三次骨髓病理检查未发现淋巴瘤浸润,骨髓细胞培养染色体检查正常。患者于 2016 年 10 月出现乏力纳差再次入院检查。入院时神志清,精神可,睡眠可,大小便正常,体质量无明显变化。

查体:贫血貌,皮肤、巩膜无黄染,全身皮肤可见瘀点瘀斑,胸骨无压痛,浅表淋巴结未及肿大,两肺呼吸音清,无明显干湿罗音,心律齐,未闻及病理性杂音,腹平软,无压痛和反跳痛,肝脾肋下未及,移动性浊音阴性,双下肢无水肿,神经系统检查阴性,双侧胸腔积液,心包积液。

辅助检查:肺部 CT 平扫:右肺多发结节,考虑两肺感染;血常规:白细胞计数 (WBC) $0.86 \times 10^9/L$, 血红蛋白 (HB) 57 g/L, 血小板计数 (PLT) $9 \times 10^9/L$;凝血功能检查:纤维蛋白原:0.54 g/L, 国际标准化比值 [INR]:1.47, 凝血酶时间:23 s, 凝血酶原时间:17 s, D-二聚体:4280 ug/L (FEU);骨髓细胞形态学检查:颗粒增多的异常早幼粒细胞明显增生占 87%, 该细胞胞浆中可见呈束状排列的 Auer 小体,考虑急性早幼粒细胞白血病;骨髓活检检查:粒系幼稚细胞明显增生,符合白血病;免疫学分型:90.529% 异常早幼粒细胞;骨髓细胞培养染色体检查:46,XX, t(15;17)(q22;q21); FISH: PML/RAR α 40%; 分子生物学分型检查: PML/RAR α : SG 35.36%。

结合患者 DLBCL 病史考虑继发第二肿瘤急性早幼粒细胞白血病 (APL) 伴肺部感染。患者确诊之后予以口服全反式维甲酸 (40 mg/d) 和三氧化二砷 (10 mg/d) 及抗感染治疗。治疗第 5 天白细胞升高, WBC $14.2 \times 10^9/L$, HB 61 g/L, PLT $15 \times 10^9/L$;凝血功能检查:纤维蛋白原:0.30 g/L, 国际标准化比值 [INR]:1.35, D-二聚体:960 ug/L (FEU), 为防止重要脏器出血,予以输血小板治疗,并输前给予 DXM 3 mg iv 防止过敏,同时给予高三尖杉酯碱静脉滴注以降低细胞负荷。第 10 天复查骨髓,骨髓细胞形态学检查:骨髓象异常早幼粒细胞占 77%;免疫学分型:80.31% 异常早幼粒细胞; FISH: PML/RAR α 38%; 分子生物学分型检查: PML/RAR α : SG 33.16%, WBC $7.1 \times 10^9/L$, HB 58 g/L, PLT $38 \times 10^9/L$, 继续用全反式维甲酸和三氧化二砷诱导治疗,同时用拜复乐抗感染。第 16 天, WBC $1.9 \times 10^9/L$, HB 41 g/L, PLT $4 \times 10^9/L$;凝血功能检查:纤维蛋白原:0.55 g/L, 国际标准化比值 [INR]:1.2,

[△] 通信作者, E-mail: alanczjuan@163.com.

凝血酶时间:22.8 s、凝血酶原时间:13.8 s、D-二聚体:510 $\mu\text{g/L}$ (FEU),患者出现心律失常-快速性房颤,心功能不全Ⅳ级,予以海正美特针加强抗感染,甲强龙减少肺部渗出,速尿针利尿减轻心肺负荷,多索茶碱针解痉支气管平滑肌,同时停用全反式维甲酸和三氧化二砷,并输血支持治疗,当天下午,患者突然出现神志不清,随后昏迷,经抢救无效死亡。该患者在整个 APL 治疗过程当中,未发现 DLBCL 有进展的迹象,也没有针对其进行治疗。

2 讨 论

该患者确诊 DLBCL 后,在通过 6 次 RCHOP 方案治疗之后出现了 APL,而且化疗期间的三次骨髓病理检查和染色体检查均正常,所以 APL 的发生应该与化疗相关,属于继发第二肿瘤。根据 EORTC^[4]的研究,继发于非霍奇金淋巴瘤的第二肿瘤的 10 年累积发病率为 5%;另外,SEER^[5]的大型多中心研究发现,AML 多继发于侵袭性淋巴瘤;Day W^[6]等发现,年纪大的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者更易继发第二肿瘤。

治疗相关急性髓系白血病(t-AML)是一种严重的并发症,发生在对恶性肿瘤和一些罕见良性肿瘤患者化疗和或放疗过程当中^[7],世界卫生组织(WHO)在 2008 年对 AML 分类时,就将 t-AML 单独分成了一类。t-AML 大约占 AML 的 10-20%,就目前的报道,与 t-AML 相关的细胞毒素剂主要有烷化剂、拓扑异构酶 II 抑制剂、代谢拮抗剂、抗微管剂和生长因子,且都有一定的潜伏期^[8-10]。在国内 t-AML 发病中,以原发病为 DLBCL 的治疗相关急性早幼粒细胞白血病(t-APL)的病例报道较少^[11,12]。t-APL 是 t-AML 里比较独特的一类,被称做相对较好的白血病,近些年的报道也是逐年增加,在 APL 中大约占 4.8%,与淋巴瘤治疗相关的 APL 大约占 t-APL 的 18%,其中大部分是非霍奇金淋巴瘤^[13]。t-APL 具有与原发 APL 相似的临床特征如凝血障碍、t(15,17)染色体易位和 PML-RAR α 融合基因等,但不同的是,t-APL 在发病之前会伴有 5,7 和 11 号染色体异常^[14]。与 t-APL 密切相关的细胞毒素剂主要有烷化剂和拓扑异构酶 II 抑制剂:烷化剂的潜伏期大约是 5~7 年,在 t-AML 诊断之前常会有骨髓增生异常综合征(MDS)的表现,同时还会有 5 号和或 7 号染色体的异常;拓扑异构酶 II 抑制剂的潜伏期大约是 1-3 年,且在 t-AML 诊断之前没有 MDS 表现和 5 号及 7 号染色体的改变^[15]。烷化剂是通过将烷基转移到细胞分子上来杀死肿瘤细胞,而烷基化的作用又往往会使得 DNA 复制时碱基错配和单链或双链断裂,导致基因突变和染色体丢失。拓扑异构酶 II 是通过形成共价中间体来裂开和再连接 DNA 双链,而拓扑异构酶 II 抑制剂能够稳定这个共价中间体,从而降低再连接率,导致染色体断裂;另外,拓扑异构酶 II 抑制剂还能通过抑制 mRNA 的合成来干扰转录过程,从而影响 DNA 的正常合成。Joannides 等^[15]发现,t-APL 中的 PML 和 RAR α 基因断裂点是拓扑异构酶 II 抑制剂通过拓扑异构酶 II 诱导 DNA 裂变的常见部位,断裂的 PML 和 RAR α 基因可能通过非同源末端连接方式进行修复,从而形成 PML-RAR α 融合基因,导致白血病的发生。应用全反式维甲酸和三氧化二砷治疗 t-APL 可以取得与原发 APL 相似的良好预后,其中具有 t(15;17)/PML-RAR α 染色体改变的 t-APL 患者,其完全缓解率能达到 63.6%(原发 APL:92.5%),总体生存率 51%(原发 APL:84%),而与原发 APL 预后的差异与 t-APL 患者附加 5 号和或 7 号染色体改变有关。

本病例从治疗 DLBCL 开始到继发 APL 总共 20 个月,且年龄大,与文献报道的潜伏期和年纪大易继发 AML 相符,但不符合之处在于该患者没有附加的染色体改变,但治疗效果却

很差,并迅速死亡,这是否与 DLBCL 的类型相关还不能确定。

参考文献

- [1] Travis LB. The epidemiology of second primary cancers [J]. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2006,15(11):2020-2026.
- [2] Kwong YL. Azathioprine: association with therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia [J]. *Journal of Rheumatology*, 2010,37(3): 485-490.
- [3] Brnsamolino E. The risk of acute leukemia in patients treated for Hodgkin's disease is significantly higher after combined modality programs than after chemotherapy alone and is correlated with the extent of radiotherapy and type and duration of chemotherapy: a case-control study [J]. *Haematologica* 1998,83: 812-823.
- [4] Moser EC, Noordijk EM, Van Leeuwen FE, et al. Risk of second cancer after treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma; an EORTC cohort study [J]. *Haematologica*, 2006, 91(11):1481-1488.
- [5] Avital S, Itah R, Szomstein S, et al. Correlation of CO2 pneumoperitoneal pressures between rodents and humans [J]. *Surg Endosc*, 2009,23(1): 50-54.
- [6] Day W, Lau PY, Li KM, et al. Clinical outcome of open and laparoscopic surgery in Dukes' B and C rectal cancer: experience from a regional hospital in Hong Kong [J]. *Hong Kong Med J*, 2011,17(1):26-32.
- [7] Ellis NA, Huo DZ, Yildiz O, et al. MDM2 SNP309 and TP53 Arg72pro interact to alter therapy-related acute myeloid leukemia susceptibility [J]. *Blood*, 2008,112(3): 741-749.
- [8] Casorelli I, Bossa C, Bignami M. DNA damage and repair in human cancer: molecular mechanisms and contribution to therapy-related leukemias [J]. *Int J Environ Res Public Health* 2012,9:2636-2657.
- [9] Czader M, Orazi A. Therapy-related myeloid neoplasms [J]. *Am J Clin Pathol*, 2009,132:410-425.
- [10] Godley LA, Larson RA. Therapy-related myeloid leukemia [J]. *Semin Oncol* 2008, 35: 418-429.
- [11] 胡蓓莉,王宙政,王兆丰,等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤治疗后继发急性早幼粒细胞白血病 1 例并文献复习 [J]. *临床血液学杂志*, 2015,28(1):72-74.
- [12] 张宗雷,湘潭,王海燕,等. 治疗相关性急性早幼粒细胞白血病三例报告及文献复习 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2006,15(6):452-453.
- [13] Beaumont M, Sanz M, Carli PM et al. Therapy-related acute promyelocytic leukemia [J]. *J Clin Oncol*. 2003 Jun 1;21(11):2123-37.
- [14] Mistry AR, Felix CA, Whitmarsh RJ, et al. DNA topoisomerase II in therapy-related acute promyelocytic leukemia [J]. *N Engl J Med* 2005; 352: 1529-1538.
- [15] Joannides M, Mays AN, Mistry AR, et al. Molecular pathogenesis of secondary acute promyelocytic leukemia [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2011,3 (1):e2011045.