

• 个案分析 •

罕见母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤诊断 1 例及文献复习

吴 艳¹, 邓小娟², 彭贤贵², 刘 耀², 王 平^{2△}

(1. 重庆医科大学附属第二医院肿瘤科, 重庆 400010; 2. 陆军军医大学第二附属医院血液科, 重庆 400037)

关键词:母细胞性; 浆细胞样; 树突细胞肿瘤; 骨髓; 诊断

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2018. 12. 039

中图法分类号:R733

文章编号:1673-4130(2018)12-1533-04

文献标识码:C

母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤(BPDCN)是一组非常罕见的淋巴造血系统的恶性肿瘤。2008 年世界卫生组织(WHO)将 BPDCN 列为一个单独类型,划归为急性髓系白血病(AML)及相关前体细胞肿瘤目录下^[1],曾被命名为母细胞性自然杀伤细胞淋巴瘤或 CD4⁺ CD56⁺ 造血细胞肿瘤等^[2-3]。肿瘤细胞高表达 CD123(IL-3 α 链受体),还表达浆细胞样树突细胞(pDC)相关抗原 TCL1 和 IFN- α 等^[4-6],但不表达髓系、T/B 淋巴细胞系列标志。随后研究证实肿瘤细胞表达 pDC 特异性标记[BDCA-2(CD303)和 BDCA-4(CD304)],被认为肿瘤起源于原始 pDC^[7-8]。

BPDCN 临床上呈现高侵袭性,常以皮肤损害为首发症状,可同时累及淋巴结、骨髓、其他软组织及中枢神经系统等;多见于老年患者,男性多于女性,对放化疗均不敏感,预后极差。陆军军医大学第二附属医院通过骨髓诊治 1 例以急性白血病样表现的 BPDCN 患者,肿瘤细胞还同时累及皮肤、淋巴结,现报道其临床特征、实验室特点及治疗反应,并进行相关文献复习。

1 临床资料

患者,男,60 岁,因“右乳包块 3 年,质地、大小改变 1 个月”于 2015 年 10 月收入陆军军医大学第二附属医院血液科。患者 3 年前发现右乳包块 1 cm×1 cm,质软,边界清晰,活动度差,无压痛、溢液、红肿等不适;2015 年 10 月包块增大至 3 cm×3 cm 入院。体检:双侧乳房不对称,右乳较左侧大,无皮损、溢液,橘皮征,酒窝征;紧邻右乳头触及 4 cm×3 cm 质硬包块,边界清晰,活动度差,与周围组织粘连,无压痛;胸背部皮肤散在 0.5~1.0 cm 红色结节。胸部 CT:双肺上叶及右肺下叶多发结节,转移灶可能;右乳乳腺新生物;双侧腋窝多个小淋巴结。血常规:白细胞计数(WBC) 1.73×10⁹/L,血红蛋白(Hb) 128 g/L,血小板计数(Plt) 102×10⁹/L。血清乳酸脱氢酶 856 U/L, β_2 微球蛋白阳性。心肺查体正常,肝脾不大,正

常心电图,头颅 MRI 未见异常,韦氏环未见异常。

骨髓细胞形态学(图 1):增生明显活跃,粒系 11%,红系 23.5%,淋巴细胞 24%,巨核细胞 114 个/片,产板巨核细胞 20 个/片;查见一类异常细胞占 40.5%,散在或成团分布(图 1A1),形态描述:细胞体积中等 12~18 μ m,细胞核偏位,细胞质少或中等,深蓝,部分细胞可见拖尾毛刺状(图 1A2、A3);染色质偏粗,核仁清晰;组化染色:过氧化物酶染色(POX)阴性,非特异性酯酶染色(NSE)阴性。外周血形态涂片:WBC 减少,以成熟淋巴为主,未见异常细胞。细胞形态学考虑前驱淋巴瘤细胞白细胞。

骨髓流式细胞(图 2):异常细胞 FSC 小/SSC^{low},占骨髓有核细胞的 30.5%;表型为 CD45^{dim} CD4^{dim} CD56^{bri+} CD123^{bri+} CD117^{dim} CD33^{dim} CD38^{dim} HLA-DR⁺ CD304⁺;髓系及淋巴细胞亚群标志为 CD34⁻ CD36⁻ CD25⁻ CD13⁻ CD16⁻ CD15⁻ CD11b⁻ CD14⁻ CD64⁻ CD11c⁻ CD19⁻ CD20⁻ CD22⁻ CD10⁻ CD8⁻ CD2⁻ CD5⁻ MPO-c/mCD3⁻ TDT⁻ cCD79a⁻ CD94⁻ CD161⁻ Perforin⁻ CD45RA^{dim} CD45RO⁻ GranzymeB⁻,提示肿瘤细胞 DC 来源,考虑 BPDCN。

骨髓病理活检(图 3):造血组织及脂肪组织增生活跃,粒红巨三系增生减低;可见大量异型细胞,呈结节或弥漫性分布,细胞体积中等,细胞质少,细胞核圆形或扭曲略不规则,核仁不清;免疫组织化学结果显示:CD45⁺, CD4⁺, CD56⁺, CD123⁺, EBER⁻, TdT⁺, CD3⁻, CD138⁻, CD38⁻, MPO⁻, GranzymeB⁻。

右乳组织包块穿刺活检:CK5/6⁻, MuM1⁻, 35 β H11⁻, HMB45⁻, S-100⁻, PLAP⁻, Oct-2⁻, Oct3/4⁻, BOB1⁻, Desmin⁻, ALK p80⁻, CD45 弥漫阳性, CD43 弥漫阳性, Ki67 80% 阳性, CD38 阳性, Bcl-2 阳性, CD68⁻ KP-1 阳性, Vimentin 阳性, CD3 散在阳性, CD7 散在阳性, MPO⁻, CD34⁻, CD117⁻, PAX5⁻, CD10⁻, CD20⁻, CD79a⁻, CD138⁻, Bcl-6 散在阳性, CD30⁻, CD68⁻ PMG⁻, TDT⁻。提示淋巴造

[△] 通信作者, E-mail: wpii_2002@sina. com。

本文引用格式:吴艳,邓小娟,彭贤贵,等. 罕见母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤诊断 1 例及文献复习[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(12):

图 2 BPDCN 骨髓细胞流式免疫表型结果

本例患者因外周血 WBC 减少,乳腺包块待查,收入血液科。骨髓涂片呈急性白血样表现,肿瘤细胞呈原始细胞样(图 1),与原始粒细胞、淋巴细胞非常相似,其细胞体积中等 12~18 μm ,细胞核偏位,细胞质少或中等,深蓝,部分细胞可见拖尾毛刺状;染色质偏粗,核仁清晰。细胞化学染色 POX 和 NSE 阴性,无特异性改变。COTA 等^[17]报道 33 例 BPDCN 患者中 44.4% 具有典型 BPDCN 形态,其余的形态特征存在多样性。因此,单纯依据肿瘤细胞形态特征很难诊断,从形态学很容易误诊为 AML-M0/1 或者其他类型淋巴瘤/白血病。但在骨髓涂片分析时肿瘤细胞可见成团分布现象,这与肿瘤细胞特性有关。疾病皮损常呈孤立或局限性分布肿块,界限清晰;在侵犯骨髓时同样呈团块灶性分布(AML 细胞罕见团块状分布),此现象可帮助排除 AML。在骨髓病理活检中肿瘤细胞呈结节状及弥漫性分布,支持外来细胞侵犯。

Figure 1 displays nine panels (C1-C9) showing immunohistochemical analysis of the placental site. The panels are arranged in a 3x3 grid. The top row (C1-C3) shows low-magnification views (10x) of the placental site, decidua, and chorion, respectively. The middle row (C4-C6) shows high-magnification views (40x) of the decidua (C4, CD123), chorion (C5, CD56), and chorion (C6, CD4). The bottom row (C7-C9) shows high-magnification views (40x) of the decidua (C7, CD3), chorion (C8, MPO), and chorion (C9, Ki67).

图 3 BPDCN 骨髓病理 HE 染色及免疫组化结果

染色体核型分析:46XY,TCR 基因重排阴性。入院后诊断为母细胞性 pDC 肿瘤Ⅳ(累及皮肤、淋巴结和骨髓)。患者接受 6-巯基嘌呤+甲氨蝶呤(MP+MTX)方案[6-MP 50 mg d1~7、泼尼松(P)40 mg d1~7、MTX 25 mg d1]化疗 4 个疗程。2016 年 5 月 19 日复查:患者皮疹基本消退,双肺腋窝淋巴结较前缩小,右乳结节未见确切显影;骨髓细胞形态学及骨

纯从 CD4⁺CD56⁺ 表型判断还应与鼻型 NK 细胞淋巴瘤、NK 淋巴瘤/白血病及 CD4⁺ 和(或)CD56⁺ AML 相鉴。通过骨髓流式免疫表型分析,肿瘤细胞表达 CD45^{dim} CD4^{dim} CD56^{bri+} CD123^{bri+} CD117^{dim} CD33^{dim} CD38^{dim} HLA-DR⁺ CD304⁺, 不表达髓系及 T/B 系列标志。虽然 CD123、CD56 并不是 pDC 特异标志,肿瘤细胞 CD56^{bri} 荧光强度高于正常 NK 淋巴细胞,且不表达 NK 细胞标志 CD94 和 CD161;CD123^{bri} 往往提示 pDC。本例患者肿瘤细胞还同时表达 pDC 特异标志 BDCA-4(CD304)。骨髓流式及病理免疫组化均符合 BPDCN 表型,最后追溯患者病史及乳腺皮肤包块病理活检及免疫组化表型考虑组织细胞来源,支持 BPDCN 诊断。

BPDCN 的临床特征、细胞形态特征、病理和免疫表型均呈现多样化,诊断时易与其他肿瘤混淆导致误诊,如结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤、蕈样肉芽肿、皮肤淋巴瘤及反应性 pDC 增生^[21-22],并且约 10%~20% BPDCN 患者并发或进展为髓系肿瘤,以急/慢性粒单细胞白血病多见^[23]。因此,骨髓诊断时需除外其他类型的急性白血病,同时结合上述各方面特征做出综合诊断。

BPDCN 临床罕见,目前没有统一的最佳治疗方案,各种密集化疗方案均可缓解其临床症状。本例患者接受 4 个疗程 MP+MTX 方案,皮损消退、淋巴结缩小、骨髓形态学和病理达到完全缓解。患者临床症状虽明显好转,但骨髓流式 MRD 检测仍持续阳性:CD123⁺CD56^{bri}CD4^{dim}CD45^{dim} HLA-DR⁺ 肿瘤细胞占有核细胞 1.98%,预后极差。REIMER 等^[21]评估已被发表的 91 病例和额外 6 例的 CD4⁺CD56⁺ 肿瘤患者,平均生存期为 13 个月,指出疾病仅限于皮肤的患者并不比全身播散的患者预后好,最初临床表现的皮损看似温和,但真皮外的快速传播或侵袭性白血病化紧随其后,尤其在成年人中^[21,24]。多数 BPDCN 患者接受淋巴瘤或急性白血病方案作为初始诱导化疗^[24]。但值得注意的是,尽管实验证据证明 BPDCN 靠近髓系系统,而且 2008 年 WHO 也归为髓系肿瘤目录下^[1],但是 AML 化疗方案可能比 ALL 方案导致更糟糕的结果^[10,15]。FEUILLARD 等^[15]报道,5/15 患者完全缓解后发生中枢神经系统侵犯,推荐鞘内药物预防中枢神经系统复发。采用急性白血病化疗方案和首次完全缓解后行同种异体干细胞移植,部分患者仍难以达到持续的临床缓解或治愈^[15,21]。虽然仅仅采用高危急性白血病的治疗方案亦有明显持续临床缓解或治愈患者,特别是在儿童患者中,仍然主张采用同种异体干细胞移植^[25-26]。

综上所述,BPDCN 是一组罕见的淋巴造血系统肿瘤,该病常见皮肤病变为首发症状,侵袭性强、进展

快、预后极差。单纯从骨髓细胞形态学很难与急性白血病相鉴别,需紧密结合临床,同时结合病理及流式细胞术免疫分型检查明确诊断,以防漏诊、误诊。

参考文献

- [1] SWERDLOW S H, CAMPO E, HARRIS N L, et al. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues[M]. 4th ed. Geneva:WHO Press,2008: 439.
- [2] JAFFE E S, HARRIS N L, STEIN H, et al. World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. Lyon:Iarc Press,2001:214-215.
- [3] HERLING M, JONES D. CD4⁺/CD56⁺ hematodermic tumor: the features of an evolving entity and its relationship to dendritic cells[J]. Am J Clin Pathol, 2007, 127 (5):687-700.
- [4] WILLEMZE L, JAFFE E S, BURG G, et al. WHO-EORTC classification for coetaneous lymphoma [J]. Blood, 2005, 105(10):3768-3785.
- [5] BUENO C, ALMEIDA J, LUCIO P, et al. Incidence and characteristics of CD4(+)/HLA DRhi dendritic cell malignancies[J]. Haematologica, 2004, 89(1):58-69.
- [6] PILICHOWSKA M E, FLEMING M D, PINKUS J L, et al. CD4⁺/CD56⁺ hematodermic neoplasm ("blastic natural killer cell lymphoma"): neoplastic cells express the immature dendritic cell marker BDCA-2 and produce interferon [J]. Am J Clin Pathol, 2007, 128(3):445-453.
- [7] JAYE D L, GEIGERMAN C M, HERLING M, et al. Expression of the plasmacytoid dendritic cell marker BDCA-2 supports a spectrum of maturation among CD4⁺ CD56⁺ hematodermic neoplasms[J]. Mod Pathol, 2006, 19(12): 1555-1562.
- [8] DZIOBEK A, FUCHS A, SCHMIDT P, et al. BDCA-2, BDCA-3, and BDCA-4: three markers for distinct subsets of dendritic cells in human peripheral blood[J]. J Immunol, 2000, 165(11):6037-6046.
- [9] ADACHI M, MAEDA K, TAKEKAWA M, et al. High expression of CD56 (N-CAM) in a patient with cutaneous CD4-positive lymphoma[J]. Am J Hematol, 1994, 47(4): 278-282.
- [10] PETRELLA T, BAGOT M, WILLEMZE R, et al. Blastic NK-cell lymphomas (agranular CD4⁺ CD56⁺ hematodermic neoplasms): a review[J]. Am J Clin Pathol, 2005, 123 (5):662-675.
- [11] JEGALIAN A G, BUXBAUM N P, FACCHETTI F, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm in children: diagnostic features and clinical implications[J]. Haematologica, 2010, 95(11):1873-1879.
- [12] JEGALIAN A G, FACCHETTI F, JAFFE E S. Plasmacytoid dendritic cells: physiologic roles and pathologic

- states[J]. *Adv Anat Pathol*, 2009, 16(6):392-404.
- [13] SHIMAN M, MARCHIONE R, RICOTTI C, et al. CD4⁺/CD56⁺ hematodermic neoplasm (plasmacytoid dendritic cell tumor)[J]. *Dermatol Online J*, 2008, 14(11):5.
- [14] HAMADANI M, MAGRO C M, PORCU P. CD4⁺ CD56⁺ haematodermic tumour (plasmacytoid dendritic cell neoplasm)[J]. *Br J Haematol*, 2008, 140(2):122.
- [15] FEUILLARD J, JACOB M C, VALENSI F, et al. Clinical and biologic features of CD4(+)CD56(+) malignancies[J]. *Blood*, 2002, 99(5):1556-1563.
- [16] LEROUX D, MUGNERET F, CALLANAN M, et al. CD4(+), CD56(+) DC2 acute leukemia is characterized by recurrent clonal chromosomal changes affecting 6 major targets: a study of 21 cases by the Groupe Français de Cytogénétique Hématologique[J]. *Blood*, 2002, 99(11):4154-4159.
- [17] COTA C, VALE E, VIANA I, et al. Cutaneous manifestations of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm-morphologic and phenotypic variability in a series of 33 patients[J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34(1):75-87.
- [18] WANG F R, XU L P. Diagnostic and therapeutic advances in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm[J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2016, 37(1):75-78.
- [19] BORCHIELLINI D, GHIBAUDO N, MOUNIER N, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm; a report of four cases and review of the literature[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013, 27(9):1176-1181.
- [20] DALLE S, BEYLOT-BARRY M, BAGOT M, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm; is transplantation the treatment of choice? [J]. *Br J Dermatol*, 2010, 162(1):74-79.
- [21] REIMER P, RÜDIGER T, KRAEMER D, et al. What is CD4⁺ CD56⁺ malignancy and how should it be treated? [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 32(7):637-646.
- [22] MARAFIOTI T, PATERSON J C, BALLABIO E, et al. Novel markers of normal and neoplastic human plasmacytoid dendritic cells[J]. *Blood*, 2008, 111(7):3778-3792.
- [23] BEKKENK M W, JANSEN P M, MEIJER C J, et al. CD56⁺ hematological neoplasms presenting in the skin; a retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature[J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(7):1097-1108.
- [24] JEGALIAN A G, FACCHETTI F, JAFFE E S. Plasmacytoid dendritic cells physiologic roles and pathologic states[J]. *Adv Anat Pathol*, 2009, 16(6):392-404.
- [25] ROSSI J G, FELICE M S, BERNASCONI A R, et al. Acute leukemia of dendritic cell lineage in childhood; incidence, biological characteristics and outcome[J]. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47(4):715-725.
- [26] FALCÃO R P, GARCIA A B, MARQUES M G, et al. Blastic CD4 NK cell leukemia/lymphoma; a distinct clinical entity[J]. *Leuk Res*, 2002, 26(9):803-807.

(收稿日期:2017-12-01 修回日期:2018-02-02)

(上接第 1532 页)

- 性心力衰竭疗效及对血清高敏 C 反应蛋白、白介素-6 水平的影响[J]. *湖北中医药大学学报*, 2015, 16(4):10-11.
- [5] 尹杰. 血清胱抑素 C 水平对慢性心力衰竭患者近期预后的临床研究[J]. *检验医学与临床*, 2015, 15(13):1848-1849.
- [6] 王黛, 张雪娥, 李亚楠, 等. 血清胱抑素 C 与慢性心力衰竭的相关性研究[J]. *临床医药实践*, 2015, 41(4):251-254.
- [7] DU J B, DA C H, ZHAO Y, et al. The role of brain natriuretic peptide and serum triiodothyronine in the diagnosis and prognosis of chronic heart failure[J]. *Acta Cardiol*, 2012, 67(3):291-296.
- [8] ZUBIN MASLOV P, BRESKOVIC T, SHOEMAKER J K, et al. Firing patterns of muscle sympathetic neurons during short-term use of continuous positive airway pressure in healthy subjects and in chronic heart failure patients[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2013, 187(2):149-156.
- [9] 文海英, 曾盛芝, 雷红, 等. NT-proBNP, cTnI, hs-CRP 在慢性心力衰竭患者中的检测及临床意义[J]. *海南医学院学报*, 2014, 19(10):1340-1342.
- [10] 任明霞, 张茂洪. 慢性心力衰竭患者血浆超敏 C 反应蛋白和 N 末端脑钠肽原水平变化及意义[J]. *湖北医药学院学报*, 2011, 29(5):529-530.
- [11] 吕文涛, 马华瑜, 张建轩, 等. 老年慢性心力衰竭患者患者血浆 TNF- α 和超敏 C-反应蛋白的检测及意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2010, 31(1):83-85.
- [12] TOUSOULIS D, MICHALEA S, SIASOS G, et al. Cystatin-C serum levels and vascular function in heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 173(3):542-544.
- [13] DANDANA A, GAMMOUDI I, CHALGHOUM A, et al. Clinical utility of serum cystatin C in predicting coronary artery disease in patients without chronic kidney disease[J]. *J Clin Lab Anal*, 2014, 28(3):191-197.
- [14] ZAMORA E, LUP? N J, DE ANTONIO M, et al. Long-term prognostic value for patients with chronic heart failure of estimated glomerular filtration rate calculated with the new CKD-EPI equations containing cystatin C[J]. *Clin Chem*, 2014, 60(3):481-489.

(收稿日期:2018-01-17 修回日期:2018-03-27)