

引起的免疫性溶血性贫血,以全身或局部受寒后突然发生大量血管内溶血和血红蛋白尿为特征。中性粒细胞吞噬红细胞已被报道为 PCH 的突出特征^[4],有研究阐明中性粒细胞和单核细胞吞噬红细胞的免疫机理,免疫相关的红细胞被吞噬最常见的是 PCH^[3-5]。

需要指出的是,多数文献都提到在溶血性贫血时患者的网织红细胞增加,作为溶血性贫血诊断的检验项目之一。而本例患者网织红细胞百分比正常,其原因可能为慢性肾病所致^[6]。本例患者尿素氮和肌酐均增高,提示慢性肾病累积对患者的肾脏产生实质性损害,导致患者体内红细胞生成素生成减低,网织红细胞升高不明显或不升高。

据文献报道,观察中性粒细胞吞噬红细胞现象能提供 PCH 的诊断线索及提高诊断的准确性^[5]。同时,建议在进行血常规检测时,不要依赖血液分析仪,在检测结果触发复检规则时,应及时进行血涂片检查,防止漏诊和误诊,提高血常规检验的准确率和符合率。

• 个案分析 •

BCR-ABL1 阳性变异型毛细胞白血病 1 例及相关实验室诊断分析*

张霞¹,李茹梦¹,何丽¹,肖伟伟²,郑卫东^{1△}

(1. 深圳大学总医院检验科,广东深圳 518055;2. 深圳市儿童医院检验科,广东深圳 518000)

关键词:变异型毛细胞白血病; RCR/ABL1 融合基因; MICM 分型

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.02.034

中图法分类号:R733.73

文章编号:1673-4130(2020)02-0254-03

文献标识码:C

变异型毛细胞白血病(HCL-V)是一类罕见的成熟 B 细胞淋巴瘤,仅占慢性淋巴细胞恶性肿瘤的 0.4%,占毛细胞白血病(HCL)的 10%^[1]。HCL 与其他肿瘤存在密切关系,其作为第 2 肿瘤合并其他肿瘤特别是实体瘤的发生率为 8.7%,然而,HCL 作为第 2 肿瘤与骨髓增殖性疾病合并发生迄今报道较少,其中 1 例是发生在慢性粒细胞白血病(Ph⁺CML)诊断之后;HCL 与 Ph⁺CML 同时被诊断的病例报道也较少;先诊断 HCL,后继发 Ph⁺CML 的病例笔者查阅文献,仅报道 1 例^[2-4];HCL-V 与 Ph⁺CML 同时被诊断的病例笔者尚未见报道。本文采用世界卫生组织(WHO)推荐的方法,即细胞形态学、免疫学、细胞遗传学(Cytogenetics)和分子生物学分型,也称 MICM 分型,对发现的 1 例 HCL-V 合并 Ph⁺ 的患者的 MICM 结果进行综合分析,探讨 HCL-V 与 BCR/ABL1 基因重排的关系,为 HCL-V 发病机制的研究提供思路。

1 临床资料

患者,女性,42 岁,因“脾大脾切除术后 2 年余,发现白细胞增高半年,球结膜出血 2 个月”于 2018 年 12

参考文献

- [1] 刘善浩,何合胜.自身免疫性溶血性贫血患者胆红素特点的分析[J].皖南医学院学报,2017,36(3):237-239.
- [2] 王兰兰.医学检验项目选择与临床应用[M].北京:人民卫生出版社,2017:445.
- [3] 丛玉隆,尹一兵,陈瑜.检验医学高级教程(上册)[M].北京:人民军医出版社,2010:267-275.
- [4] LEVINE P, CELANO M J, FALKOWSKI F. The specificity of the antibody in paroxysmal cold hemoglobinuria[J]. Ann N Y Acad Sci, 1965, 124(2):456-461.
- [5] WOLACH B, HEDDLE N, BARR R D, et al. Transient donath-landsteiner haemolytic anaemia[J]. Br J Haematol, 1981, 48(3):425-434.
- [6] 迟勇.肾性贫血患者血液红细胞和网织红细胞参数的变化[J].中西医结合心血管病杂志,2018,6(23):106.

(收稿日期:2019-05-20 修回日期:2019-09-29)

月 23 日来深圳大学总医院住院。患者 2 年多前因发现左上腹部肿块半年,血小板减少,在外院行脾切除术,术后病理结果结合免疫组织化学,符合“脾脏”成熟 B 细胞肿瘤,倾向毛细胞白血病可能,术后未予进一步检查及治疗。今入院查体:四肢可见少量陈旧性瘀斑,双侧下眼睑皮肤可见瘀斑,全身浅表淋巴结未扪及肿大,右侧肩胛区可扪及一花生米大小结节,边界清,可活动,无触痛,双侧球结膜出血,肝肋下未扪及。血常规显示:白细胞计数 $115.34 \times 10^9/L$,红细胞计数 $4.37 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 100 g/L,血小板计数 $45 \times 10^9/L$ 。肝肾功能、电解质、凝血未见明显异常。眼眶 CT 检查未见明显异常。腹部 CT 提示:(1)右肺上叶尖段胸膜下结节灶,多系炎性;(2)肝 S2 段低密度灶,考虑囊肿;(3)胆囊结石;(4)右肾结石。外周血涂片分类计数:中性粒细胞占 8%,正常淋巴细胞占 4%,单核细胞占 1%,嗜酸性粒细胞占 1%,异常淋巴细胞占 86%,可见到异常淋巴细胞边缘不整,有毛刺状凸起。骨髓细胞学结果:骨髓有核细胞增生明显活跃,以成熟淋巴细胞增生为主,比例占 68.4%,此类细胞核仁明显,多数细胞质丰富,细胞质可见较短的绒

* 基金项目:广东省深圳市科技创新委基础研究(自由探索)项目(JCYJ20160429175202720)。

△ 通信作者, E-mail: zwdin@126.com。

毛状突起。骨髓意见:慢性淋巴细胞增殖性骨髓象,考虑 HCL-V,见图 1。骨髓病理学结果:有核细胞增生明显活跃(造血容量约 60%),淋巴细胞显著增生,呈大片状、弥散性分布,以成熟淋巴细胞为主,胞质丰富,骨髓间质未见明显胶原纤维化。电镜结果显示:淋巴细胞散在分布,淋巴细胞核多不规则,部分细胞可见切迹,异染色质呈小块状,部分淋巴细胞胞质丰富,胞质少量线粒体及核糖体,细胞表面有较短的胞质突起,少数细胞表面突起较长,少数突起可见分叉。提示:HCL,倾向于变异型,见图 2。

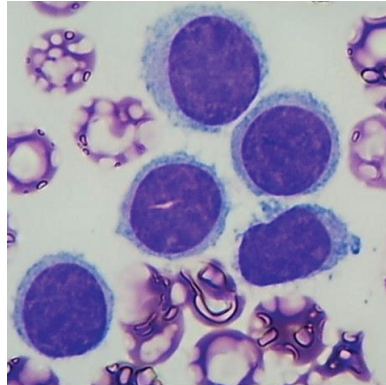


图 1 HCL-V 患者骨髓形态学特征(瑞氏-吉姆萨染色×100)

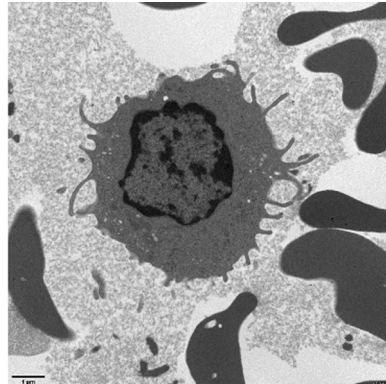


图 2 HCL-V 患者电镜检查毛细胞特征(标尺=100 nm)

骨髓流式细胞术免疫分型结果:骨髓标本中淋巴细胞占全部有核细胞的 55.8%,其中 38.4%细胞(占全部有核细胞)表达 CD19、CD20、HLA-DR,限制性表达免疫球蛋白 Kappa 轻链,部分细胞表达 CD103、CD11c,不表达 CD5、CD10、CD25、CD200、Lambda,符合 CD5 阴性 CD10 阴性成熟 B 细胞淋巴瘤/白血病免疫表型。骨髓细胞免疫组织化学显示:CD20、PAX-5 大片阳性,Annexin-A1 部分阳性,DBA44 少数阳性,Ki-67 有 35% 阳性,CD3、CD5、CD10、Cyclin-D1、CD25 阴性。诊断意见:符合 B 细胞淋巴瘤/白血病,考虑 HCL-V。染色体核型分析结果:46,XX,t(9;22)(q34;q11)/46,XX,所分析细胞中部分细胞可见 Ph 染色体^[3,10]。实时荧光定量 PCR 检测到 BCR-ABL1 融合基因阳性,检测到 ATM 基因突变,未检测到 JAK2-V617 突变,未检测到 BCL6、TP53、BRAF、MAP2K1。荧光原文杂交技术(FISH)未检测到 BCR/ABL1 融合基因。基因测序法检测到 IGH 单克

隆样本的 V 区突变,未检测到 EZH2、MPL W515、ASXL1 基因突变。确定诊断为 BCR-ABL1 阳性 HCL-V。

2 讨 论

根据 2008 年 WHO 造血与淋巴细胞肿瘤分类,HCL-V 与经典型 HCL(HCL-C)无关,HCL-V 作为脾 B 细胞淋巴瘤/白血病,其归属不能分类型中的一种亚型^[5]。HCL-V 临床特征与 HCL-C 相似,主要为脾大(85%)、上腹部不适、腹胀,部分患者出现肝大(20%),淋巴结肿大较为少见。与 HCL-C 常以白细胞减少不同,HCL-V 患者的外周血白细胞计数是升高的,中性粒细胞的绝对值也不减少,淋巴细胞比例升高。本例患者表现有脾大,2 年前已切脾,白细胞计数及淋巴细胞比例升高,无肝大及淋巴结肿大,符合 HCL-V 的特点。骨髓和(或)外周血涂片有异常细胞浸润是 HCL-V 的重要特征,其细胞大小与典型毛细胞类似,但核仁较典型毛细胞明显。本例患者骨髓及外周血均具有上述特点,电镜检查也支持 HCL-V 诊断。根据最新的 HCL 诊断和治疗共识指南^[6],免疫学分型是确诊 HCL 不可或缺的指标。HCL-V 具有典型的免疫表现,不表达 CD5、CD10、CD25、CD123、CD200、及 HC2^[7],可有 CD11c^{+/+}、CD103^{+/+}、CD123⁻的表现。本例患者表达典型的免疫表型,诊断较为明确。

2016 版 WHO 指出,新发现的 BRAF V600E 突变几乎见于所有 HCL 病例,但不见于 HCL-V 或其他小 B 细胞淋巴瘤^[8]。几乎一半的 HCL-V 及大多数表达 IGHV4-34 的 HCL 患者(他们与 HCL-V 相似无 BRAF V600E 突变)有编码 MEK1 的 MAP2K1 基因突变。本例患者无 BRAF V600E 突变,也未检测到 MAP2K1 基因突变,染色体核型分析及实时荧光定量 PCR 检测到 BCR-ABL1 融合基因,FISH 未检测到 BCR/ABL1 融合基因,可能与实验过程中包氏液(Bouin)固定骨髓染色单体对 DNA 及 RAN 的破坏有关^[9]。HCL 与 CML 的相关病例迄今报道甚少,其中 1 例为先诊断为 CML,治疗 4 年后发生第 2 次肿瘤诊断为 HCL^[3];2 例为先诊断 HCL,治疗过程中发生第 2 肿瘤诊断为 CML;4 例为 HCL 与 CML 同时诊断,或 HCL 诊断同时合并 BCR/ABL1 易位^[4]。HCL 与 CML 具有脾大、贫血、血小板减少的共同临床特征,上述报道病例兼具有共同临床特征,同时可检测到 BCR/ABL1 易位,故针对该类型病例提出 4 种假设:(1)慢性阶段先发生 CML,HCL 随后发生;(2)先发生 HCL,随着 HCL 进展,后发生 CML;(3)HCL 与 CML 作为 2 种独立的肿瘤都可发生,无相关性;(4)Ph⁺HCL 作为 HCL 的一个亚型。本例 HCL-V 患者与 CML 的关系也存在以上 4 种可能。患者 2 年前脾脏病理即显示脾 B 细胞淋巴瘤/白血病,倾向 HCL 可能,可考虑患者以 HCL-V 为原发肿瘤。IPEK 等^[10]曾报道 1 例真性红细胞增多症患者在 3 年后并发 HCL,与文中提到的 CML 治疗后并发 HCL 相似,HCL 作为第 2 肿瘤的发生与治疗方式的选择及机体免疫功能障碍等其他因素有着重要的关系,本例患者在脾大切除前后未进行相关治疗,不支持 CML 治疗

后发生 HCL-V 第 2 肿瘤。近期入院的临床特征及各项检查支持 HCL-V, 患者除 BCR/ABL1 融合基因阳性外, 骨髓及血象检查均不支持 CML, 可考虑 HCL-V 与 CML 并不作为 2 个独立的肿瘤存在。排除以上可能, 本例患者支持 Ph⁺ HCL-V 作为 HCL-V 的一个亚型, HCL-V 患者发生细胞遗传学异常较常见, 尤其是 TP53 突变、7q 缺失和 5 号染色体扩增^[11]。本例患者也检测到 ATM 基因突变, ATM 突变多见于套细胞淋巴瘤, 多伴复杂核型, 在慢性淋巴细胞白血病中, ATM 突变与预后不利相关, HCL-V 患者发生 ATM 突变与预后是否相关有待进一步研究。

BCR/ABL1 融合基因可出现于其他血液系统肿瘤, 伴 BCR/ABL1 融合基因阳性的急性淋巴细胞白血病(ALL)往往预后较差。WON 等^[2]报道的 Ph⁺ HCL 病例利用传统的嘌呤核苷酸类似物克拉屈滨治疗后 3 个月后即发现 BCR/ABL1 融合基因转阴, 在经过 9 个月治疗后患者即达到完全缓解, 进一步证明携带 BCR/ABL1 融合基因只是 HCL 的一个亚型, 也说明 Ph⁺ HCL 与 Ph⁺ ALL 预后不尽相同。HCL-V 发病率低, 缺乏标准的治疗方案, 利用传统的化疗药物难以达到完全缓解, 是否携带 BCR/ABL1 融合基因对于 HCL-V 的治疗及预后有所不同? 因本例患者拒绝接受治疗, 本文无法提供相关参考, 需要积累更多的病例进一步探讨 BCR/ABL1 基因重排与 HCL-V 的关系及治疗与预后。

参考文献

- [1] SABATTINI E, BACCI F, SAGRAMOSO C, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008; an overview[J]. *Pathologica*, 2010, 102(3):83-87.
- [2] WON Y W, KIM S J, PARK T S, et al. De novo hairy cell leukemia with a major BCR/ABL1 rearrangement; a case report with a literature review[J]. *Pathol Int*, 2014, 64(1):142-147.

- [3] SETOODEH R, PEKER D, FELDMAN A L, et al. Secondary hairy cell leukemia in a patient with chronic myelogenous leukemia following treatment with tyrosine kinase inhibitors; report of an extremely rare case and review of the Literature[J]. *J Med Cases*, 2012, 3(1):39-42.
- [4] GOPALUNI S, SANYAL S, BAIR A, et al. Hairy cell leukemia variant in a patient with chronic myeloid leukemia receiving nilotinib; sequential or coincidental[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(1):58-61.
- [5] SWERDLOW S H, CAMPO E, PILERI S A, et al. The 2016 revision of the World Health organization classification of lymphoid neoplasms[J]. *Blood*, 2016, 127(20):2375-2390.
- [6] GREVER M R, ABDEL-WAHAB O, ANDRITSOS L A, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia[J]. *Blood*, 2017, 129(5):553-560.
- [7] SALEM D A, SCOTT D, MCCOY C S, et al. Differential expression of CD43, CD81, and CD200 in classic versus variant hairy cell leukemia[J]. *Cytometry Part B*, 2019, 96(B):275-282.
- [8] 叶向军, 卢兴国. 2017 版 WHO 修订的淋巴造血系统肿瘤分类及其诊断标准解读[J]. *诊断学理论与实践*, 2018, 17(5):512-520.
- [9] WAN T S, SO C C, HUI K C, et al. Diagnostic utility of dual fusion PML/RARalpha translocation DNA probe (D-FISH) in acute promyelocytic leukemia[J]. *Oncol Rep*, 2007, 17(4):799-805.
- [10] IPEK Y H, FEHMI H, MELIHA N. Hairy cell leukemia followed by polycythemia vera: report of the first case[J]. *Oxf Med Case Reports*, 2016, 16(3):28-30.
- [11] ANGELOVA E A, MEDEIROS L J, WANG W, et al. Clinicopathologic and molecular features in hairy cell leukemia-variant: single institutional experience[J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(11):1717-1732.

(收稿日期:2019-05-25 修回日期:2019-09-25)

(上接第 252 页)

参考文献

- [1] 张守华, 秦宇彤, 陈俊国, 等. 论医学检验专业本科教育改革形势及策略[J]. *中国高等医学教育*, 2014, (1):17-18.
- [2] 夏文颖, 顾兵, 黄珮珩, 等. 案例式教学在我国医学教育中的应用进展[J]. *西北医学教育*, 2011, 19(5):923-925.
- [3] 陈倩. 案例式教学法在老年医学临床教学中的应用[J]. *中国病案*, 2018, 10(1):78-80.
- [4] 陈小永, 王自闯. 案例教学模式在中医内科教学中的实践应用[J]. *中国继续医学教育*, 2017 9(12):24-25.
- [5] 张世昌, 张洁心. CBL 教学模式与微课结合在临床检验教学中加强继续教育学生基础理论的应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(15):1932-1934.
- [6] PREETI B, ASHISH A, SHRIRAM G. Problem Based Learning (PBL)-an effective approach to improve learning outcomes in medical teaching[J]. *J Clin Diagn Res*, 2013, (12):2896-2897.

- [7] 曾静波, 庄晓明, 孙懿. PBL 结合 CBL 教学法提高住院医师临床能力[J]. *中国高等医学教育*, 2014, (4):101-102.
- [8] 侯平甫, 白津, 陈颜凤. PBL 和 CBL 教学模式下的医学生自主学习能力培养探讨[J]. *考试周刊*, 2017, 4(1):175-176.
- [9] 邢珍珍, 吴锡平. 浅谈 PBL 在我国医学教育中的应用[J]. *中国高等医学教育*, 2016, 5(1):98-99.
- [10] 王立秋, 刘巍, 刘紫强. PBL-LBL 双轨教学模式运用于实验诊断学教学的探讨[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(18):2764-2765.
- [11] 柴晶晶, 朱华栋, 刘继海, 等. 北京协和医学院八年制医学生基于实践的自主学习能力及相关因素分析[J]. *基础医学与临床*, 2019, 39(5):763-768.
- [12] 李慧玲, 郭剑, 张吉生, 等. 教学模式在医学检验教育应用中的探索与实践[J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(6):847-848.

(收稿日期:2019-05-22 修回日期:2019-10-03)