

CML-T 患者多以女性为主,少量见于男性;儿童及老年人均有发生,无年龄差异。该病起病隐匿,外周血血小板升高,部分患者可见幼粒细胞,嗜碱性粒细胞往往增高,NAP 可升高、正常或减低,多无脾肿大。因与 ET 较难区分,早期易误诊为血小板增多症,预后较差,较易转为急性白血病。对于该型 CML,本研究强调对所有血小板升高的患者,与 MPN 尤其是 ET 进行鉴别诊断时,需要进行 BCR-ABL1 及染色体检查。

参考文献

[1] VAN KOOTEN NIEKERK P B,ROUG A S,PETERS-EN C C,et al. Chronic myeloid leukaemia presenting with isolated thrombocythaemia, a case revealing its stem cell biology[J]. Br J Haematol,2013,162(1):141-144.

[2] TURAKHIA S K,MURUGESAN G,COTTA C V, et al. Thrombocytosis and STAT5 activation in chronic myelogenous leukaemia are not associated with JAK2 V617F or calreticulin mutations[J]. J Clin Pathol,2016,69(8): 713-719.

[3] BYUN Y J,PARK B B,LEE E S,et al. A case of chronic myeloid leukemia with features of essential thrombocythemia in peripheral blood and bone marrow[J]. Blood Res,2014,49(2):127-129.

[4] MICHIELS J J,BERNEMAN Z,SCHROYENS W,et al. Philadelphia(Ph) chromosome-positive thrombocythemia without features of chronic myeloid leukemia in peripheral blood;natural history and diagnostic differentiation from ph-negative essential thrombocythemia [J]. Ann Hematol,2004,83(8):504-512.

[5] HUHO A N,ISSAQ N,IACOBAS I,et al. A rare case of pediatric chronic myelogenous leukemia presenting with severe thrombocytosis without leukocytosis [J]. Pediatr Dev Pathol,2018,21(1):100-104.

[6] ANGUITA E,VALVERDE F,GONZÁLEZ F A, et al. The first report of a Philadelphia chromosome and BCR/

ABL rearrangement positive myeloproliferative disorder in a child with thrombocythemia[J]. Leukemia,1998,12 (3):442-444.

[7] GHOSH M L. Primary hemorrhagic thrombocythemia with Philadelphia chromosome [J]. Postgrad Med J, 1972, 48 (565):686-688.

[8] VALENT P,SOTLAR K,BLATT K,et al. Proposed diagnostic criteria and classification of basophilic leukemias and related disorders [J]. Leukemia, 2017, 31 (4), 788-797.

[9] KWONG Y L,CHIU E K,LIANG R H,et al. Essential thrombocythemia with BCR/ABL rearrangement [J]. Cancer Genet Cytogenet,1996,89(1):74-76.

[10] MICHIELS J J,PRINS M E,HAGERMEIJER A,et al. Philadelphia chromosome-positive thrombocythemia and megakaryoblast leukemia[J]. Am J Clin Pathol,1987,88 (5):645-652.

[11] EMILIA G,LUPPI M,FERRARI M G, et al. Chronic myeloid Leukemia with thrombocytic onset may be associated with different BCR/ABL variant transcripts [J]. Cancer Genet Cytogenet,1998,101(1):75-77.

[12] ARANA-TREJO R M,RUIZ SÁNCHEZ E,IGNACIO-IBARRA G,et al. BCR/ABL p210,p190 and p230 fusion genes in 250 Mexican patients with chronic myeloid leukaemia(CML)[J]. Clin Lab Haematol,2002,24(3):145-150.

[13] PANE F,FRIGERI F,SINDONA M, et al. Neutrophilic-chronic myeloid leukemia: A distinct disease with a specific molecular marker(BCR/ABL with C3/A2 junction) [J]. Blood,1996,88(7):2410-2414.

[14] CERVANTES F,COLOMER D,VIVES-CORRONS J L,et al. Chronic myeloid leukemia of thrombocytic onset: A CML subtype with distinct hematological and molecular features? [J]. Leukemia, 1996, 10 (7): 1241-1243.

(收稿日期:2020-02-19 修回日期:2020-09-10)

• 个案分析 •

无皮损母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤 1 例并文献复习

吴志成,陈 娟,曾逸妍,翟洪顺[△]

(北京大学深圳医院检验科,广东深圳 518036)

关键词:母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤; 组织病理形态学; 流式免疫表型; 遗传学与分子生物学
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.23.031 中图法分类号:R733.73
文章编号:1673-4130(2020)23-2941-04 文献标识码:C

母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤(BPDCN)是一种临床上呈高度侵袭性淋巴造血系统恶性肿瘤,极为

[△] 通信作者,E-mail:wu19760702@163.com。
本文引用格式:吴志成,陈娟,曾逸妍,等.无皮损母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤 1 例并文献复习[J].国际检验医学杂志,2020,41(23): 2941-2944.

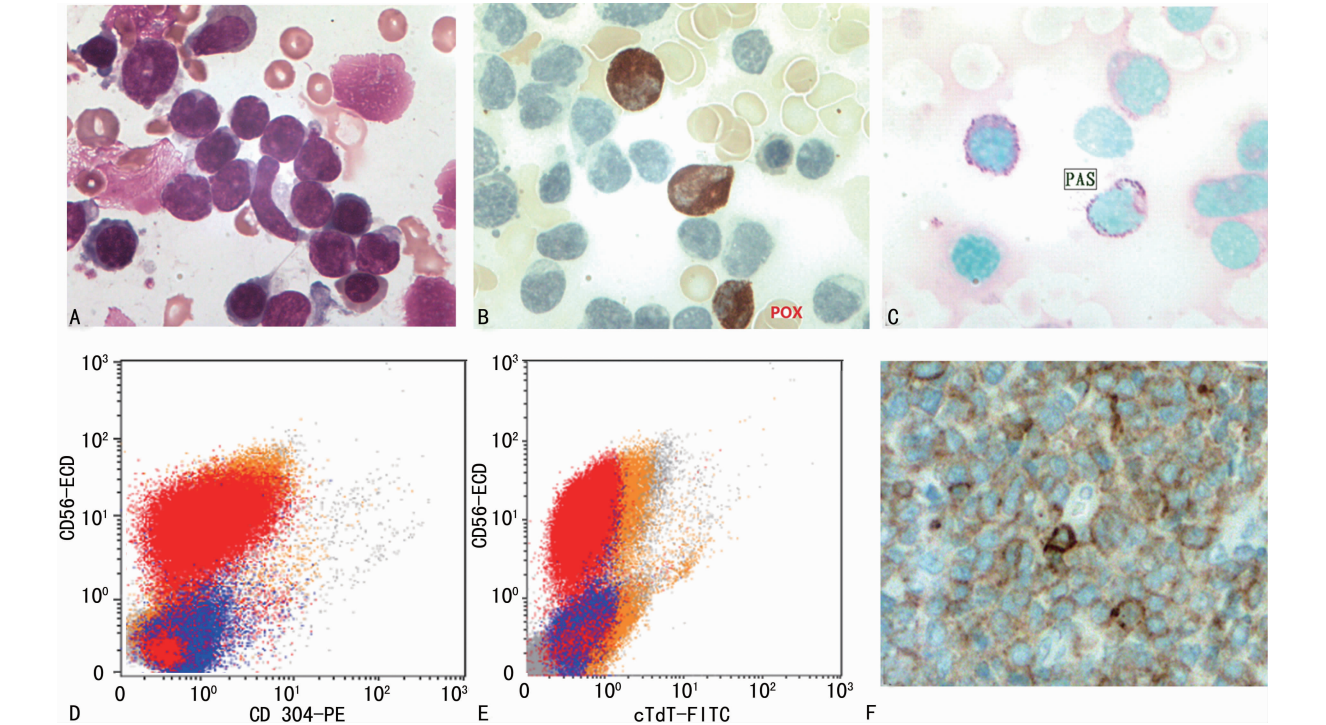
罕见。2001 年,由于肿瘤细胞具有母细胞性细胞学特征并且表达 CD56,世界卫生组织(WHO)将其命名为母细胞性自然杀伤细胞(NK 细胞)淋巴瘤。但是随后研究又证实 CD56 并不是 NK 细胞的特异性表达,而是来源于浆细胞样树突细胞(pDC),因此,2008 年 WHO 将造血与淋巴组织肿瘤进行系统化的分类,将 BPDCN 归入急性髓系白血病及相关的前体细胞肿瘤中,将不符合 BPDCN 标准的其他 CD4、CD56 阳性肿瘤暂时命名为来源不确定的白血病。2016 年在 WHO 髓系肿瘤和急性白血病分类的修订中,BPDCN 被归类为急性髓细胞白血病^[1-2]。本文报道 1 例无皮损 BPDCN,从病理组织形态学、免疫表型、遗传学与分子生物学等几个方面对该病例进行综合性分析诊断,同时复习 2000—2019 年的相关文献,将该病例与其他国内外报道的 3 例无皮损的 BPDCN 病例^[3-5]进行比较。

1 临床资料

1.1 一般资料 患者,男,63 岁,因“发现颈部、腋窝淋巴结肿大 1 年余,全血细胞减少 1 个月”于 2017 年 6 月入院。入院查体:神志清楚,贫血貌,全身皮肤及黏膜无发绀、黄染及皮疹,未见皮下出血。双侧颈部及双侧腋窝可触及淋巴结肿大,最大为 0.5 cm×0.5 cm,边界不清,质软,无压痛。胸骨无压痛,腹软无压痛,肝脾肋下未触及,双下肢无浮肿。彩超及 CT 提示全身多处淋巴结肿大,脾稍大。患者入院后进行血常规、骨髓形态学、骨髓细胞免疫表型、淋巴结活检病理及免疫组化,以及相关基因重排等检测。并根据

检查结果行长春新碱+柔红霉素+L-门冬酰胺酶+泼尼松(VDLP)方案化疗 2 次,后因经费问题出院。

1.2 实验室检查 血常规:外周血全血细胞减少,白细胞计数 $2.15 \times 10^9/L$,红细胞计数 $2.53 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 69 g/L,血小板计数 $100 \times 10^9/L$ 。骨髓形态学(图 1A):油滴阴性,小粒阳性,骨髓增生极度活跃, $G=2.50\%$, $E=5.50\%$,粒系极为减少,红系增生,淋巴细胞和单核细胞比例偏低,可见一类异常幼稚血细胞占 56.50%,此类细胞呈灶性生长,胞体大小不一,以小细胞为主,细胞质量少,可见拖尾、伪足和内外浆,无颗粒;核染色质较粗糙颗粒状,可见扭曲折叠,偶见核仁。过氧化物酶染色(POX)阴性(图 1B),糖原染色(PAS)阳性(图 1C)。骨髓细胞免疫表型检查:可见一类 FS/SS 与淋巴细胞相当,CD45 弱阳性,特异性的系别抗原(髓系、T 系、B 系)表达阴性,可见浆细胞样树突细胞特异性标记[CD304(+)(图 1D)、CD123(dim)、CD56(+)、CD45RA(+)、HLA-DR(+)、CD7(+)]的异常细胞约占 46.10%;祖细胞抗原[CD34、CD117、cTdT(图 1E)]表达阴性。颈部淋巴结病理活检:可见肿瘤组织浸润,形态学疑是淋巴瘤,进一步行免疫组化检查,肿瘤组织 CD3(-)、CD4(少量细胞+)、TdT(-)、CD68(-)、CD117(弱+)、CD138(-)、CD56(+)(图 1F)、髓过氧化物酶(MPO)阴性、CD123(未检测)、原位杂交检测(+)。骨髓细胞染色体核型分析未见克隆性结构和数目异常。TCRG 基因和 IgH 基因的克隆性重排检测均为阴性。白血病中 43 种融合基因筛查全都阴性。



注:A 为骨髓涂片(瑞氏染色,油镜 10×100);B 为骨髓涂片 POX 阴性(油镜 10×100);C 为骨髓涂片 PAS 阳性(油镜 10×100);D、E 为骨髓免疫表型检查;F 为淋巴结免疫组化(×400)CD56(+).

图 1 骨髓及淋巴结检查结果

2 讨 论

本例患者从 2017 年 6 月确诊至 2018 年 3 月复诊,均未出现皮损症状,国内外也有相应病例报道(表 1)。而典型的皮损症状是 BPDCN 的主要临床表现,临床上 80%~90% 以上的 BPDCN 患者有首发典型的皮肤损害表现^[6-7]。皮损出现在头面部的比例较高,皮肤的病理活检显示:肿瘤细胞浸润皮损部位的真皮层,一般不累及表皮,需与蕈样霉菌病的亲表皮组织学特征鉴别开来^[7]。另外,BPDCN 的皮损部位表皮层及浸润区域之间会有一条明显的无细胞浸润带,这也是 BPDCN 的主要诊断要点。随着疾病的发展进一步累及皮下脂肪,皮肤附属器可被肿瘤细胞破坏。但是 BPDCN 罕见凝固性坏死和血管被侵犯破

坏,与结外 NK 细胞/T 细胞淋巴瘤有所区别。BPD-CN 细胞常会侵犯到骨髓和淋巴结,在 BPDCN 患者的骨髓涂片中一般都可见到中等大小的肿瘤细胞,形态不规则,细胞质量少,嗜碱性,少部分细胞细胞质有紫红色颗粒,染色质细致或者粗糙颗粒感,部分病例可见 1~3 个核仁。BPDCN 细胞的 POX 染色多是阴性、PAS 染色强阳性、AS-DNCE 染色阴性。另外,BPDCN 细胞的 MPO 阴性,区分于 MPO 阳性的 CD56⁺急性髓性白血病。淋巴结肿大一般涉及肿瘤细胞侵犯了淋巴结组织,破坏了淋巴结的正常结构,浸润模式类似白血病侵犯淋巴结模式。肿瘤细胞会先侵犯髓质,髓质区和淋巴滤泡间区最常被累及^[8]。

表 1 本例患者与文献 3 例无皮损 BPDCN 患者的临床资料

病例	性别	年龄 (岁)	临床表现	骨髓免疫表型/淋巴结免疫组化	骨髓形态学	治疗措施
本病例	男	63	双侧颈部、腋窝淋巴结肿大,侵犯骨髓和淋巴结。	骨髓:CD304(+)、CD123(+)、CD4(+)、CD56(+)、CD45RA(+)、HLA-DR(+)。淋巴结:CD56(+)、CD4(+)、TdT(-)、MPO(-)。	异常幼稚细胞占 56.5%,胞体大小不一,细胞质少,染色质粗糙,扭曲折叠,偶见核仁。POX 阴性,PAS 阳性。	VDLP 方案
ZHANG 等 ^[3]	女	26	全血细胞减少,无淋巴结肿大,胸骨压痛。	骨髓:CD4(+)、CD56(+)、HLA-DR(+)、CD123(+)、CD304(+)。谱系相关标志物表达阴性。	异常细胞占 66%,细胞中等大小,染色质粗糙,细胞质出现空泡,无颗粒。PAS 阳性,MPO 阴性。	VDLP 方案
王维娜等 ^[4]	男	50	右侧睾丸肿物 2 个月。	骨髓:CD4(+)、CD56(+)、CD123(+)、CD43(+)、Ki-67(+)	细胞弥漫增生,细胞核欠规则,可见小核仁。	CHOP 方案
王倩倩等 ^[5]	男	62	乏力半年,心慌胸闷,严重贫血和血小板减少。	骨髓:CD43(+)、CD123(+)、CD45RO(+)、CD56(+)、CD34(+)	幼稚细胞占 77%,多数细胞呈细长且细胞质中无颗粒和空泡。	CHOP 方案

注:CHOP 方案为环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松。

BPDCN 流式免疫表型的诊断标准为:(1)CD4 和(或)CD56 阳性;(2)CD123、BDCA-2/CD303、BDCA-4/CD304、TCL1 中一种或多种浆细胞样树突细胞标记阳性;(3)髓系和淋系的特异性标记抗原表达呈阴性,三者缺一不可^[9]。本例患者表达 CD304(+)、CD123(dim)、CD56(+)、CD4(+)、CD45RA(+)、HLA-DR(+),髓系和淋系的特异性标记抗原阴性,故进一步诊断为 BPDCN。CD123 是白细胞介素-3(IL-3)受体 alpha 亚基,CD123 在急性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病及树突细胞肿瘤的肿瘤细胞均高度表达。IL-3 与 CD123 结合刺激肿瘤细胞增殖分化。可见 CD123 虽作为 BPDCN 的重要的特异性诊断指标,但是由于在 BPDCN 和髓系白血病中均呈强阳性表达,故不能仅依靠 CD123 就诊断 BPDCN,需要结合相关临床表现、组织病理形态学、遗传与分子生物学等来对该疾病进行准确的诊断。

CD304 也被称为神经纤毛蛋白-1(NRP-1),是一

个由 923 个氨基酸组成的非酪氨酸激酶跨膜蛋白。正常情况下,NRP-1 表达于 pDCs、从次级淋巴组织中分离出来的调节性 T 细胞(Tregs)亚群及外周血、淋巴结小 CD4⁺T 细胞群中,故为 pDCs 的特异性表达抗原。NRP-1 也广泛表达于多种肿瘤中,与肿瘤的繁盛发展有着密切关系,被认为是肿瘤的预后评估指标之一。已知血管内皮生长因子(VEGF)是目前公认的具有促血管生成作用最强的因子,相关研究认为,NRP-1 可作为 VEGF165 及其他几种与血管新生相关的 VEGF 家族成员的受体,NRP-1 可促进 VEGF165 与 VEGFR-2 的结合及 VEGFR-2 的信号转导,诱导内皮细胞的增殖和迁移,促进肿瘤组织中的血管生成,因此 NRP-1 可能与肿瘤的不良预后相关。BPDCN 在疾病的进展过程中,免疫表型变化多样,若表达 CD117 或 MPO 阳性,可能提示 BPDCN 向急性髓细胞白血病转化的可能。罕见的情况是 CD56(-)、CD4(+)、CD123(+)、TCL1(+),并不能排除

BPDCN,需通过组织形态学和完整的免疫表型来进行判断。相关研究表明,BPDCN 原位杂交检测 Epstein-Barr 病毒阴性,证实了 BPDCN 的发病与 EB 病毒感染无关。

该患者无染色体异常,但约 2/3 的 BPDCN 患者出现染色体异常。有研究发现了 6 种常见的细胞遗传学异常,分别为 5q(5q21 或 5q34;72%)、6q(6q23-qter; 50%)、12p(12p13; 64%)、13q(13q13-q21; 64%)、15q(43%)及 9 号染色体缺失^[10]。另外也有相关研究表明,9 号染色体与 BPDCN 的预后不良有关,BPDCN 患者没有免疫球蛋白(IgH)和 T 细胞受体(TCR)基因重排,与 T 细胞淋巴瘤的 TCR 基因重排形成鉴别^[11]。

BPDCN 是一种极罕见的血液系统疾病,由于报道的相关病例有限,临床对于该病的认识和诊断还有所欠缺。BPDCN 的诊断主要通过典型的皮损病理形态特征和骨髓流式免疫表型进行诊断。但少数病例无典型的皮损特征,对这部分患者应当足够重视,当发现占位、皮下结节、淋巴结肿大,需结合临床表现、流式免疫表型、遗传学及分子生物学等进行综合分析判断。目前,对于 BPDCN 的治疗一般采取 VDLP、CHOP、造血干细胞移植等治疗方案,缓解率高,但是都存在容易复发的弊端^[12-14]。目前标准化的治疗方案还在进一步研究。

参考文献

[1] 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):1533-1536.

[2] MARTÍN-MARTÍN L, LÓPEZ A, VIDRIALES B, et al. Classification and clinical behavior of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms according to their maturation-associated immunophenotypic profile[J]. Oncotarget, 2015, 6(22):19204-19216.

[3] ZHANG Y W, ZHONG J H, CHEN X L, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm; a case report and literature review[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(1): 319-322.

[4] 王维娜,齐硕,王娅南. 睾丸母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤一例[J]. 中华病理学杂志, 2019,48(9):730-732.

[5] 王倩倩,王蕾. 无皮肤表现的母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤报告及护理体会[J]. 中医临床研究, 2018,10(25): 126-128.

[6] 孙建芬. 母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤并发肿瘤细胞白血病 1 例[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(14):1919-1920.

[7] 李芹芹,袁菲,王朝夫. 母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤 10 例临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2018,34(2):158-161.

[8] 孙健,罗玉凤,曹金伶,等. 母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤 5 例临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 32(6):635-638.

[9] OHE R, AUNG N Y, SHIONO Y, et al. Detection of minimal bone marrow involvement of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplastic cells-CD303 immunostaining as a diagnostic tool[J]. J Clin Exp Hematop, 2018, 58(1):1-9.

[10] LEE J M, KIM I S, LEE J N, et al. Acute myeloid leukemia with MLL rearrangement and CD4⁺/CD56⁺ expression can be misdiagnosed as blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm; two case reports[J]. Ann Lab Med, 2016, 36(5):494-497.

[11] BODDU P C, WANG S A, PEMMARAJU N, et al. 8q24/MYC rearrangement is a recurrent cytogenetic abnormality in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms[J]. Leuk Res, 2018,66:73-78.

[12] 温树鹏,王博媛,邢丽娜,等. 化疗桥接异基因造血干细胞移植治疗母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤二例报告及文献复习[J]. 中华血液杂志, 2019,40(10):874-877.

[13] PEMMARAJU N. Novel pathways and potential therapeutic strategies for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN):CD123 and Beyond[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2017,12(6):510-512.

[14] WANG S, WANG X, LIU M, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm; update on therapy especially novel agents[J]. Ann Hematol, 2018,97(4):563-572.

(收稿日期:2020-02-02 修回日期:2020-06-10)

(上接第 2927 页)

[9] TZIKAS S, PALAPIES L, BAKOGIANNIS C, et al. GDF-15 predicts cardiovascular events in acute chest pain patients[J]. PLoS One, 2017,12(8):e0182314.

[10] 程启慧,余丹,杨国帅,等. 血清 TN-C 和 Irisin 在 H 型高血压合并急性缺血性脑卒中患者中的临床意义[J]. 天津医药, 2019,47(8):828-832.

[11] STAMENKOVIC V, STAMENKOVIC S, JAWORSKI T, et al. The extracellular matrix glycoprotein tenascin-C and matrix metalloproteinases modify cerebellar structural plasticity by exposure to an enriched environment[J]. Brain Struct Funct, 2017,222(1):393-415.

[12] 李文霞,刘丽文,王静,等. 2014 年欧洲肥厚型心肌病诊断和管理指南心脏性猝死风险评估模型临床应用评估及心血管不良事件危险因素预测分析[J]. 中华心血管病杂志, 2017,45(12):1033-1038.

[13] 徐高峰,陈康. 血清 PN、MPO 和 hs-cTnT 预测急性心肌梗死患者心血管不良事件的临床价值[J]. 河北医药, 2019,41(6):823-826.

[14] 张丽,王凯,祝绪,等. GDF-15 评估急性心力衰竭患者预后的临床价值[J]. 临床心血管病杂志, 2018,34(7):691-695.

(收稿日期:2020-02-09 修回日期:2020-09-19)