

## • 个案分析 •

伴多形性浆细胞的浆细胞白血病 1 例并文献复习<sup>\*</sup>唐文佳<sup>1</sup>, 朱建锋<sup>1</sup>, 陈朴<sup>1</sup>, 王蓓丽<sup>1,2△</sup>, 郭玮<sup>1,2</sup>

1. 复旦大学附属中山医院检验科, 上海 200032; 2. 复旦大学附属中山医院厦门医院检验科, 福建厦门 361015

**关键词:** 浆细胞白血病; 浆细胞骨髓瘤; 多形性**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.04.027**文章编号:** 1673-4130(2022)04-0510-03**中图法分类号:** R446.11**文献标志码:** B

浆细胞白血病(PCL)是一种浆细胞克隆增殖的肿瘤, 外周血中浆细胞比例>20%或浆细胞绝对值> $2.0 \times 10^9/L$ , 其临床表现为侵袭性的白血病。PCL 较罕见, 占浆细胞骨髓瘤(PCM)的 1%, 可表现为原发性 PCL(pPCL)或继发性 PCL(sPCL)<sup>[1-2]</sup>。本文报道 1 例临床进展呈高度侵袭性、浆细胞形态呈多形性的 sPCL, 并结合相关文献对特殊形态浆细胞的 sPCL 的临床表现、免疫表型、细胞遗传学等方面进行复习。

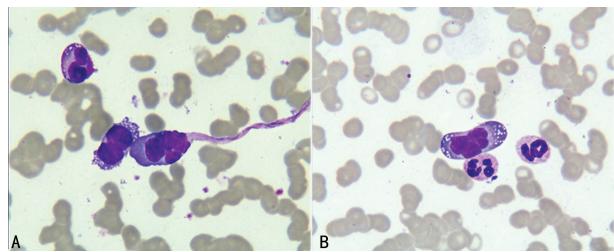
**1 临床资料**

**1.1 一般资料** 患者, 男, 61 岁。2020 年 3 月 13 日因腰背酸痛, 体质下降, 乏力、恶心伴呕吐至复旦大学附属中山医院就诊。2020 年 2 月 3 日曾因不明原因发热于外院就诊, 红细胞计数:  $2.71 \times 10^{12}/L$ ; 血红蛋白: 83 g/L; 血小板计数:  $21 \times 10^9/L$ ; 白细胞计数:  $2.90 \times 10^9/L$ ; 血涂片显微镜检查未见异常细胞。骨髓病理结果提示造血细胞中粒系、巨核系增生 1 个“+”, 红系增生 2 个“+”, 伴粒系及红系轻度核左移, 另见少量浆细胞(占比约 10%)。流式细胞学检查提示骨髓中异常浆细胞增生约占 1.3%, 表达 CD38、CD138、cLambda, 不表达 CD56、CD81、CD117、cKappa。本次入院查体, 皮肤黏膜稍苍白, 贫血貌。PET-CT 提示全身中轴骨及四肢骨近端骨髓弥漫性代谢增高伴多发骨质破坏。多发淋巴结肿大, 代谢增高, 考虑恶性病变。

**1.2 实验室检查** 血常规结果显示, 红细胞计数:  $2.00 \times 10^{12}/L$ ; 血红蛋白: 58 g/L; 血小板计数:  $37 \times 10^9/L$ ; 白细胞计数:  $23.96 \times 10^9/L$ 。外周血白细胞分类: 中性粒细胞百分比 62%, 淋巴细胞百分比 7%, 单核细胞百分比 4%, 嗜酸性粒细胞百分比 1%, 中幼粒细胞百分比 2%, 晚幼粒细胞百分比 1%, 有核红细胞 2 个/100 个白细胞。另见异常细胞(占比为 23%), 此

类细胞呈多形性, 细胞体积增大, 细胞核极度扭曲, 部分核呈花瓣形, 细胞质内空泡易见, 见图 1。

生化结果显示, 肌酐:  $967 \mu\text{mol}/\text{L}$  ( $44 \sim 115 \mu\text{mol}/\text{L}$ ); 尿素  $37.5 \text{ mmol}/\text{L}$  ( $2.9 \sim 8.2 \text{ mmol}/\text{L}$ ); 尿酸:  $3120 \mu\text{mol}$  ( $208 \sim 428 \mu\text{mol}/\text{L}$ ); 钙:  $2.89 \text{ mmol}/\text{L}$  ( $2.15 \sim 2.55 \text{ mmol}/\text{L}$ ); 乳酸脱氢酶:  $435 \text{ U}/\text{L}$  ( $109 \sim 245 \text{ U}/\text{L}$ );  $\beta_2$  微球蛋白:  $66.28 \text{ mg}/\text{L}$  ( $1.30 \sim 3.00 \text{ mg}/\text{L}$ ); IgG:  $53.33 \text{ g}/\text{L}$  ( $8.60 \sim 17.40 \text{ g}/\text{L}$ ); IgA:  $0.18 \text{ g}/\text{L}$  ( $1.00 \sim 4.20 \text{ g}/\text{L}$ ); IgM:  $0.14 \text{ g}/\text{L}$  ( $0.30 \sim 2.20 \text{ g}/\text{L}$ );  $\kappa$ :  $0.49 \text{ g}/\text{L}$  ( $1.38 \sim 3.75 \text{ g}/\text{L}$ );  $\lambda$ :  $19.16 \text{ g}/\text{L}$  ( $0.93 \sim 2.42 \text{ g}/\text{L}$ ); 游离  $\lambda$  和游离  $\kappa$  分别为  $7590.0 \text{ mg}/\text{L}$  ( $8.3 \sim 27.0 \text{ mg}/\text{L}$ ) 及  $10.1 \text{ mg}/\text{L}$  ( $6.7 \sim 22.0 \text{ mg}/\text{L}$ )。免疫固定电泳呈现游离  $\lambda$  链和 IgG- $\lambda$  双单克隆条带, 见图 2。



注: A 为外周血浆细胞伴显著核扭曲及拖尾; B 为浆细胞伴核扭曲及细胞质内空泡。

图 1 外周血涂片瑞姬氏染色结果( $\times 1000$ )

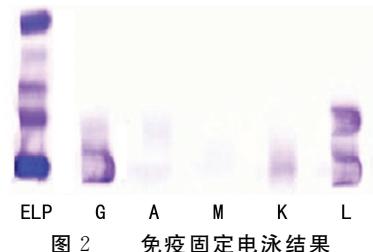


图 2 免疫固定电泳结果

**1.3 特殊检查**

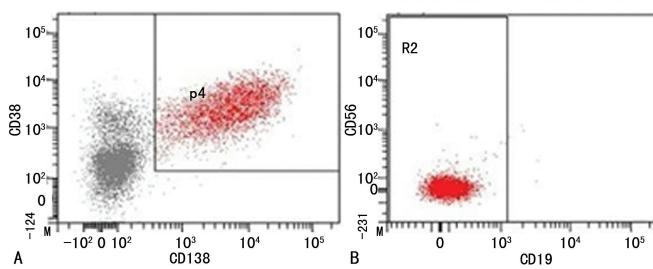
\* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81772263, 81972000); 国家自然科学基金青年基金项目(81902139); 上海市临床重点专科项目(shslczdk03302); 福建省厦门市医疗卫生重点项目(YDZX20193502000002); 复旦大学附属中山医院临床研究专项基金(2018ZSLC05)。

△ 通信作者, E-mail: wang\_beili1@zs-hospital.sh.cn。

本文引用格式: 唐文佳, 朱建锋, 陈朴, 等. 伴多形性浆细胞的浆细胞白血病 1 例并文献复习[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(4): 510-512.

**1.3.1 流式细胞分析** 外周血免疫分型显示存在 25.1% 异常浆细胞, 表达 CD38、CD138、cLambda; 不

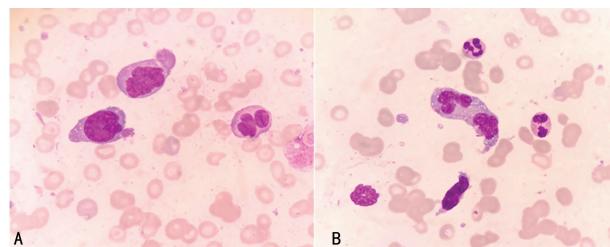
表达 CD45、CD19、CD81、CD27、CD117、CD56 和 cKappa, 见图 3。



注: A 为异常细胞群表达 CD138、CD38; B 为异常细胞群不表达 CD19、CD56; C 为异常细胞群不表达 CD19、CD81; D 为异常细胞群表达 cLambda, 不表达 cKappa。

图 3 流式细胞分析结果

**1.3.2 骨髓细胞学检查** 粒系增生尚活跃, 以中性分叶核细胞为主, 红系增生略减低, 巨核细胞未见。浆细胞比例升高, 占 27%, 大多数浆细胞核畸形, 呈扭曲、凹陷、折叠、花瓣样等形态。见图 4。根据患者临床表现及实验室检查最终确诊为 sPCL。患者入院 2 d 后开始接受床旁血液净化。第 3 天晚间陷入深昏迷, 血气分析显示酸中毒, 碳酸氢钠 250 mL 静脉滴注后体征恢复, 但 2.5 h 后生命体征消失, 宣告患者死亡。



注: A 为骨髓中浆细胞可见明显核扭曲; B 为双核浆细胞伴核扭曲及细胞内空泡。

图 4 骨髓涂片瑞-姬氏染色结果 ( $\times 1000$ )

## 2 讨 论

PCL 是一种浆细胞发育异常所致的罕见的侵袭性白血病, 诊断标准为外周血中浆细胞绝对值  $>2.0 \times 10^9/L$  或比例  $>20\%$ 。据统计, 我国 PCL 患病率约为 0.11/100 000<sup>[1]</sup>。1%~4% PCM 患者会进展为 sPCL, 转化为 sPCL 的中位时间为 21 个月。长期以来, pPCL 较 sPCL 更为常见, 但近年来, sPCL 病例有所增加<sup>[2-4]</sup>。这可能与 PCM 患者生存率升高、生存时间延长有关。此外, 越来越多的药物被用于 PCM 患者的治疗, 也可能在一定程度上导致 sPCL 增多<sup>[5]</sup>。

sPCL 患者常见溶骨性病变, 可能与 PCM 基础疾病有关。肾功能不全也是 PCL 患者常见的伴发疾病。除外周血循环中存在大量浆细胞外, PCL 患者还会出现其他骨髓外部位的侵犯, 约 15% 患者出现肝脾

肿大或淋巴结肿大。因骨髓瘤细胞广泛浸润骨髓, PCL 患者贫血和血小板降低的发生率更高, 乳酸脱氢酶或  $\beta_2$  微球蛋白水平也常出现升高<sup>[3]</sup>。本病例临床表现亦与文献报道相似, 患者出现肾衰竭、贫血及血小板降低。PCL 患者单克隆球蛋白最常见类型为 IgG, 轻链型次之。本例患者免疫固定电泳显示存在游离  $\lambda$  链和 IgG- $\lambda$  双单克隆条带, 但这可能是由于单克隆浆细胞在增殖过程中轻链的合成速度远超重链装配速度, 导致游离轻链增多所致, 而非真正的双克隆。在细胞免疫表型方面, CD38 和 CD138 是浆细胞的特征性标志, 但尚不足以区分 PCM 和 PCL。尽管如此, 二者在肿瘤细胞间的表达仍存在一定差异, CD20 在 PCL 中常出现较高表达, 而 CD56 表达则在 PCM 中更常见<sup>[6]</sup>。此外还有研究显示, sPCL 患者体内肿瘤性浆细胞常表达 CD28, 且 PCM 患者也存在这一情况。这或许说明 CD28 抗原与浆细胞增殖情况及疾病进展有关<sup>[7]</sup>。

目前, PCL 诊断仍然依靠形态学检查结果, 即外周血浆细胞比例和绝对值作为疾病判断标准。有研究显示, 骨髓流式细胞术检测可能存在选择性丢失浆细胞的情况, 这可能与浆细胞在骨髓中分布呈局灶性, 以及流式设门方案和捕获细胞数有关, 因此浆细胞计数仍需要以形态学计数结果为准<sup>[8]</sup>。分化较好的浆细胞常表现出特征性的圆形偏位核, 且染色质粗糙, 嗜碱性细胞质, 以及核周淡染的高尔基区<sup>[9]</sup>。但有研究显示, 病理性浆细胞可以出现多形性等形态改变<sup>[10]</sup>, 多项研究报道 PCM 及 PCL 病例中肿瘤性浆细胞出现类巨核细胞、类淋巴细胞及多形性形态改变<sup>[11-14]</sup>。本例患者肿瘤性浆细胞即呈现高度多形性, 细胞体积增大, 核极度扭曲, 呈花瓣形, 细胞质内可见空泡。两项研究结果显示, 分别有 2% 和 5% 病例表现出肿瘤性浆细胞的多形性改变<sup>[10-11]</sup>。这类多形性浆细胞在细胞学上呈现明显的非典型性, 该形态学变

化使得其失去正常浆细胞的形态特征,不同于典型浆细胞,而实验室工作人员在缺乏流式细胞结果和细胞化学染色结果的情况下,仅凭形态学很难识别这类细胞,从而使得疾病诊断变得复杂化<sup>[15]</sup>。有研究显示,多形性骨髓瘤细胞通常与1q21扩增、17p(p53)缺失、t(4;14)和(或)13号染色体异常有关<sup>[16]</sup>。虽然本例患者病情快速进展并死亡,未能进行细胞遗传学检查,但研究报道的4例有多形性浆细胞的PCL和PCM病例中均存在上述至少一项突变<sup>[11-14]</sup>。

另一项对PCM患者进行骨髓瘤风险评估(MyPRS)的研究显示,根据浆细胞形态对患者进行分组,50%以上浆细胞伴不典型形态表现组中高危病例占75.6%。高危病例中原幼浆细胞通常占比更高。此外,该研究还发现,同时出现TP53突变和17p缺失的病例与野生型及单一突变病例相比,肿瘤性浆细胞呈弥漫性生长,浆细胞分化差且高分裂指数发生率更高<sup>[9]</sup>。本病例及研究报道的另两例存在多形性浆细胞的患者皆在确诊后迅速死亡<sup>[11-12]</sup>,这亦与先前报道的不典型浆细胞病例的危险程度更高一致。

目前,形态学依旧是PCL诊断的主要手段,但部分肿瘤性浆细胞可能存在多形性改变,这类不典型浆细胞形态较为罕见,可干扰实验室工作人员对浆细胞的识别,且这种多形性形态的改变可能与疾病高危、预后不良有关,这导致疾病诊断变得更加复杂。本例患者在血常规检查中发现23%异常细胞,仅凭形态无法确认异常细胞来源。通过后续外周血流式细胞分析明确异常细胞表达CD38、CD138、λ轻链,方确认其为肿瘤性浆细胞,并在随后的骨髓细胞学检查和免疫固定电泳分析中进一步得到验证。如果未能在常规基础检查中及时识别出此类异常的多形性浆细胞,就可能延误后续检测,耽误病情。鉴于PCL还具有高度侵袭性,实验室工作人员更应该重视及认识肿瘤性浆细胞的多形性形态,才能让临床及时开展骨髓涂片、活检、流式、细胞遗传学检测,为早期诊断与治疗提供帮助。

## 参考文献

- [1] 许璐,刘扬,赖雪峰,等.中国浆细胞白血病的患病率调查:基于全国2016年城镇医疗保险数据的测算[J].中华血液学杂志,2020,41(12):984-988.
- [2] MICHEAL T G, THOMAS L. Plasma cell leukemia: definition, presentation, and treatment[J]. Cur Oncol Rep, 2019, 21(1):8-12.
- [3] FLAVIO A, RAFEAL F. Plasma cell leukemia[J]. Blood Rev, 2011, 25(3):107-112.
- [4] TIEDEMANN R E, GONZALEA-PAZ N, KYLE R A, et al. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia[J]. Leukemia, 2008, 22(5):1044-1052.
- [5] KEATS J, CHESI M, EGAN J B, et al. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma[J]. Blood, 2012, 120:1067-1076.
- [6] SWERDLOW S H, CAMPO E, HARRIS N L, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues[M]. Revised 4th edition. Lyon: WHO, 2017:243.
- [7] PELLAT-DECEUNYNCK C, BATAILLE R, BATAILLE R, et al. Expression of CD28 and CD40 in human myeloma cells: a comparative study with normal plasma cells[J]. Blood, 1994, 84(12):2597-2603.
- [8] 苏荣,黎观霞,吕微风,等.52例多发性骨髓瘤患者细胞免疫表型分析[J].国际检验医学杂志,2020,41(14):1690-1693.
- [9] YANSHENG H, DANIEL K, LEVI M, et al. Bone marrow morphologic features, MyPRS, and gene mutation correlations in plasma cell myeloma[J]. Mod Pathol, 2020, 33(2):188-195.
- [10] 陈辉树,刘恩彬,王婷婷,等.131例浆细胞性骨髓瘤的病理形态与临床研究[J].中华病理学杂志,2004,33(1):44-48.
- [11] HUIFEI L, XIAOPING S. Pleomorphic plasma cell leukemia[J]. Blood, 2015, 126(21):2436-2441.
- [12] HESHAM E, DINA S S, FERYAL I, et al. Plasma cell myeloma with an aggressive clinical course and anaplastic morphology in a 22-year-old patient: a case report and review of literature[J]. Am J Case Rep, 2020, 21:e920489.
- [13] WEI X, GUILIN T, SHAOYING L, et al. Anaplastic multiple myeloma resembling dysplastic megakaryocytes[J]. Clin Case Rep, 2019, 8(3):568-569.
- [14] SHAOYING L, JIE X. Plasma cell leukemia presenting as "lymphocytosis"[J]. Blood, 2018, 131(17):1994-1997.
- [15] GARTH A, ROBERT W M. Plasma cell neoplasms[M]. Switzerland: Springer, 2016:43-64.
- [16] SETHI S, MILLER I. Plasma cell myeloma with anaplastic transformation[J]. Blood, 2016, 128(16):2106-2109.

(收稿日期:2021-03-26 修回日期:2021-09-11)