

• 个案分析 •

单纯血小板增多为表现的慢性髓性白血病 1 例并文献复习*

陈楠¹, 朱建锋¹, 陈朴¹, 王蓓丽^{1,2}, 郭玮^{1,2△}

(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)

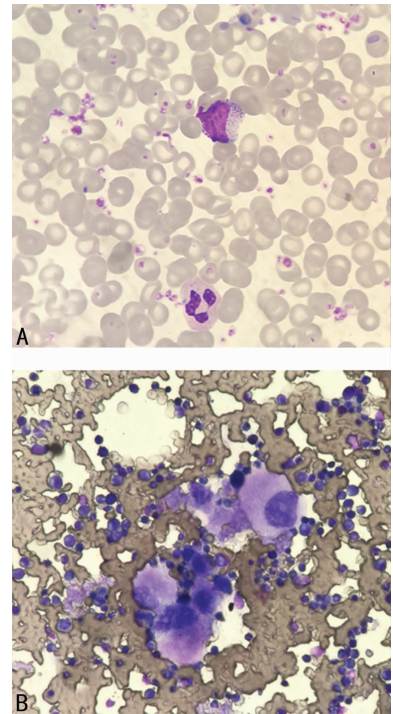
关键词:慢性髓性白血病; 血小板增多; 费城染色体**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2020.23.030**中图法分类号:**R733.72**文章编号:**1673-4130(2020)23-2939-03**文献标识码:**C

慢性髓性白血病(CML)属于骨髓增殖性肿瘤(MPN),以外周血白细胞升高,血涂片见幼粒细胞及嗜酸、嗜碱性粒细胞增多为表现,骨髓有核细胞增生极度活跃,伴粒系核左移,且多有脾脏肿大^[1];而原发性血小板增多症(ET)主要以外周血血小板显著升高,骨髓巨核细胞显著增生及特殊的巨核细胞形态为特点。有少数 CML 仅表现为单纯血小板增高^[2],初诊时极易与 ET 混淆,后经细胞遗传学发现费城染色体(Ph)阳性得以确诊。2008 年世界卫生组织(WHO)造血与淋巴组织肿瘤分类标准明确规定,如有 BCR-ABL1 融合基因则排除 ET 诊断,对于 Ph 阳性的单纯血小板增高患者应诊断为以血小板升高为特征的慢性髓性白血病(CML-T)^[3]。CML-T 血常规常表现为血小板升高,伴嗜碱性粒细胞增高,临床上未见脾脏大;骨髓巨核细胞以体积较小的少分叶或不分叶核巨核细胞为主。本文报道 CML-T 患者 1 例,并对文献进行回顾。

1 临床资料

62 岁患者,女,因“体检发现血小板升高 1 d”就诊。无发热、皮疹、关节酸痛、口腔溃疡、脱发等症状。体格检查:一般情况可,肝脾未触及肿大。血常规检查:红细胞计数 $4.69 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 140 g/L,血小板计数 $2387 \times 10^9/L$,白细胞计数 $13.48 \times 10^9/L$,白细胞分类:中性粒细胞百分比 63.0%,淋巴细胞百分比 27.0%,单核细胞百分比 3.0%,嗜酸性粒细胞百分比 2.0%,嗜碱性粒细胞百分比 3.0%,晚幼粒细胞百分比 2.0%。血涂片显微镜观察血小板明显增多且偶见中性中幼粒细胞(图 1A)。中性粒细胞碱性磷酸酶染色(NAP)积分正常。骨髓细胞学检查:骨髓增生明显活跃,髓象中粒、巨二系增生明显活跃,且粒系呈轻度核左移;巨核细胞见少量呈不分叶状;红系未见异常。片中血小板成簇、成堆多见(图 1B)。骨髓活检:镜下骨髓造血组织约占骨髓面积 50.0%,造血组

织三系细胞均可见,巨核系易见,呈簇状生长(图 2A)。常规染色体 G 带核型分析:46,XX,t(9;22)(q34;q11.2)[18]/46XX[2](图 2B)。分子生物学检查:JAK2 V617F/rs77375493、JAK2 EXON12、MPL W515L/rs121913615、MPL W515K/rs121913616、CALR 基因突变阴性。BCR-ABL1 融合基因定性阳性,内参基因 RNA 9.42×10^5 copy/ μL ;BCR-ABL1 210RNA 9.42×10^5 copy/ μL ;BCR-ABL1 210 定量 100.0%;BCR-ABL1 融合阳性。



注:A 为外周血涂片(瑞-吉氏染色,×400),血小板明显增多及偶见中性中幼粒细胞;B 为骨髓涂片(瑞-吉氏染色,×400),骨髓巨核细胞以少分叶巨核细胞为主。

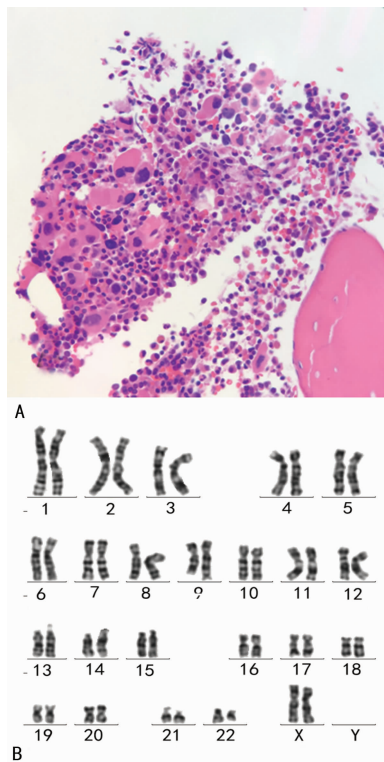
图 1 外周血与骨髓涂片检查

* 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(81902139);2019 厦门市医疗卫生重点项目(YDZX2019350200002);上海市临床重点专科建设项目(医学检验科)。

△ 通信作者,E-mail:guo.wei@zs-hospital.sh.cn。

本文引用格式:陈楠,朱建锋,陈朴,等.单纯血小板增多为表现的慢性髓性白血病 1 例并文献复习[J].国际检验医学杂志,2020,41(23):2939-2941.

本文中该患者“体检发现血小板升高 1 d”就诊,血常规白细胞仅轻度升高,外周血涂片镜检嗜碱性粒细胞比例升高,偶见幼粒细胞,超声未见脾肿大。初步诊断为原发性血小板增多症,并予阿司匹林及羟基脲治疗。进一步完善 MPN 相关基因检查:JAK2 V617F、JAK2 EXON12、MPL W515L、MPL W515K、CALR 基因突变阴性;染色体核型分析 20 个分裂中期细胞,显示 18 个细胞出现 t(9;22)染色体易位;分子生物学检查 BCR-ABL1 融合基因阳性诊断为 CML,因仅单纯以血小板增多为表现,故最终诊断为 CML-T。



注:A 为骨髓活检(H-E 染色,×400),以单圆核、少分叶巨核细胞为主;B 为染色体 G 带核型分析结果,18 个细胞显示 t(9;22)(q34;q11.2)。

图 2 骨髓活检与染色体 G 带核型分析

2 讨论

文献报道 CML-T 以女性患者较为多见^[4-5],但原因尚未明确。由于病例数量较少,无确切年龄分布。发病也可见于儿童,ANGUITA 等^[6]报道 1 例 5 岁半女童,血小板计数 $2\ 200 \times 10^9/L$,白细胞计数及血红蛋白正常,白细胞分类嗜碱性粒细胞比例占 5%,脾轻度肿大,未治疗失访。该疾病亦见于老年患者,GHOSH 等^[7]报道 1 例 75 岁女性,血小板计数 $1\ 800 \times 10^9/L$,血红蛋白 105 g/L,NAP 积分正常,嗜碱性粒细胞未见增多,无脾肿大,骨髓巨核细胞有少分叶现象,患者 3 个月后死于消化道大出血。CML 患者集落形成前体细胞数量常增加,导致嗜碱性粒细胞增多^[8];CML 中细胞增殖能力及成熟能力均增强,致使骨髓中的幼粒细胞溢出至外周血。故外周血中

幼粒细胞及嗜碱性粒细胞增高是 CML 的典型表现,同样在 CML-T 中较常见。本文中该患者外周血能见幼粒细胞且嗜碱性粒细胞比例增高与文献^[8]报道相符。MICHIELS 等^[4]总结了 31 例患者,9 例患者未见嗜碱性粒细胞描述,其余 22 例患者中 18 例患者嗜碱性粒细胞比例升高,最高达 10%。此外,该报道中有记录脾脏大小的 20 例患者中 15 例脾脏大小正常,4 例轻度增大,1 例明显增大。CML 患者由于不同成熟阶段粒细胞浸润红髓脾索导致脾大,而 CML-T 白细胞往往仅轻度升高,故 CML-T 中患者脾脏常无肿大表现,这是与 ET 较难区别的特点之一。本文患者与文献^[4]报道相符,无脾大表现。CML 患者 NAP 积分往往降低甚至为 0 分,ET 患者 NAP 积分无特异性,CML-T 患者 NAP 积分可表现为升高、降低或积分为 0 分,呈现多种情况。KWONG 等^[9]报道 3 例患者中 1 例 NAP 积分正常,2 例减低。MICHIELS 等^[10]报道 1 例患者 NAP 积分升高,此特点与 ET 相似。综上所述,患者外周血血小板明显升高,白细胞仅轻度升高,且嗜碱性粒细胞升高,NAP 积分正常,临床初诊较易考虑为 ET,故该患者初期采用羟基脲治疗。

CML-T 患者骨髓巨核细胞形态与典型 CML 相似,呈现体积减小、少分叶或不分叶现象^[5];而 ET 患者巨核细胞呈体积增大,核分叶过多,“鹿角样”特征。本例骨髓巨核细胞形态以少分叶巨核细胞为主,此特点不符合 ET,可为 CML-T 的诊断提供线索。同时文献报道 CML-T 容易向急性白血病转化,羟基脲治疗效果不佳;使用伊马替尼治疗后临床症状及实验室指标得到明显改善^[4]。为更好地解释患者出现的上述情况,一些研究人员对 CML-T 患者临床症状与分子生物学之间的关系进行了研究^[11]。BCR/ABL1 融合基因主要涉及两部分:ABL 第 2 外显子及 BCR 3 种断裂点 m-bcr、M-bcr、 μ -bcr。大多数 CML 断裂点位于 M-bcr 区的 b2-b3 或 b3-b4 外显子之间,与 ABL 的 a2 连接,形成 b2/a2 或 b3/a2 融合基因,翻译产生 p210 蛋白;m-bcr 区断裂点在 e1-e2 之间,形成 e1a2 融合基因,翻译 p190 蛋白,这也是 CML 常见融合基因;下游 μ -bcr 区断裂点,形成较少见的融合基因 c3a2 (e19a2),产生 p230 蛋白^[12-13]。CERVANTES 等^[14]报道了 6 例患者,其中融合基因有 4 例 b3/a2、1 例 b2/a2 及 1 例 b3/a2 + b2/a2,认为 CML-T 的上述表现主要与融合基因 b3/a2 相关。而 EMILIA 等^[11]研究 32 例患者 BCR/ABL1 融合基因位点分析,发现 5 例患者融合基因为 c3/a2、22 例为 b3/a2、3 例为 b2/a2、2 例为 b3/a2 + b2/a2,结果主要为融合基因 b3/a2,但由于研究人数的增加出现了部分融合基因 c3/a2,虽然 CML-T 表现与融合基因 b3/a2 有一定关联,但因统计病例数少,尚需综合更多案例进一步分析,才能明确临床症状与融合基因之间的相关性。

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, RUÍZ 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):