

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0331

· 病例报道 ·

# 伴复杂核型的慢性髓系白血病急髓变合并T淋巴细胞淋巴瘤/白血病1例并文献复习

石耿辉<sup>1</sup>, 化伟利<sup>2</sup>, 袁萍<sup>1</sup>, 袁钟<sup>1</sup>**Myelogenous Blast Crisis of Chronic Myeloid Leukemia(CML-BC) with Complex Karyotype and T Lymphocyte Lymphoma/Leukemia: A Case Report and Literature Review**SHI Genghui<sup>1</sup>, HUA Weili<sup>2</sup>, YUAN Ping<sup>1</sup>, YUAN Zhong<sup>1</sup>

1. Department of Hematology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, China; 2. Department of Endoscope, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, China

关键词：慢性髓细胞白血病；T-淋巴细胞淋巴瘤/白血病；急变

中图分类号：R733.7 文献标识码：A

## 0 引言

慢性髓细胞白血病 (chronic myelogenous leukemia, CML) 是一种常见的发生于多能造血干细胞的骨髓增生性疾病，95%以上的患者存在t(9;22)染色体移位并形成一个大的22号染色体，称为Ph染色体，与之对应的基因为bcr-abl融合基因，是CML的细胞遗传学标志<sup>[1]</sup>。临幊上CML分为慢性期 (chronic phase, CP)、加速期 (accelerated phase, AP)、急变期 (blast crisis, BC)，发生急变的患者70%急变为急性髓细胞白血病 (acute myelogenous leukemia, AML)，30%急变为急性淋巴细胞白血病 (acute lymphocytic leukemia, ALL)，而几乎所有的ALL急变患者均为B-ALL<sup>[2]</sup>。CML急变为T-LBL/ALL罕见、预后差，且发生时难以判定究竟是CML向T-LBL/ALL急变还是合并的T-LBL/ALL，尤其是临幊上缺乏CML病史或仅表现为单独髓外受累时。现就我院诊断的1例CML-BC (AML) 合并T-LBL/ALL患者的临幊资料并结合文献进行分析，旨在探讨CML合并T-LBL/ALL时的临幊表现、诊断方法和治疗方案，以提高对该病的认识。

## 1 临幊资料

患者女，42岁，2016年2月13日因高热就诊，伴脾大 (肋下3 cm)，血常规：白细胞 $100.8 \times 10^9/L$ ，

原幼细胞7%，中性中幼粒细胞10%，中性晚幼粒细胞16%，杆状核细胞18%，中性细胞32%，淋巴细胞7%，单核细胞1%，嗜碱性细胞6%，嗜酸性细胞3%，血红蛋白94 g/L，血小板 $276 \times 10^9/L$ 。胸部CT：右肺下叶结节 (13 mm×14 mm×18 mm)；骨髓增生极度活跃，粒系恶性增生 (93.5%)，原始粒细胞22.5%，早幼粒细胞6%，嗜酸性分叶核细胞3%，嗜碱性分叶核细胞0.5%，红系极度受抑，淋巴细胞少见，外周血原粒占2%；骨髓细胞表达CD34+、CD117+部分、HLADR+部分、CD33+部分、CD13+、CD7+部分、MPO+，粒细胞比例增多 (92.3%)，其CD16、CD13、CD15、CD11b表达紊乱，另见2.5%的嗜碱性粒细胞；骨髓荧光原位杂交 (fluorescent in situ hybridization, FISH) 提示存在Ph染色体，阳性率为98%，bcr-abl (p210) 融合基因阳性，基因拷贝数为 $1.55 \times 10^6$ ，国际化标准后比值50.9390%；染色体核型分析：46XX, t(9;22) (q34; q11.2) [4]/50, X, add(X) (p11.2), +6, -7, t(9;22), +11, +14, -17, -18, +21, +der(22); 22, +mar1, +mar2[11]；骨髓活检：有核细胞增生较活跃 (80%)，粒系增生明显活跃，偏幼稚细胞散在多见，易见原始细胞，免疫组织化学结果：CD34圆核细胞散在少 (+)，CD117 (-)，Ki-67 (30%+)，CD61巨核细胞多 (+)，MPO多 (+)，CD56偶见 (+)，CD38 (+)，Lyso多 (+)；诊断为慢性髓系白血病急髓变，给予甲环酸伊马替尼600 mg/d治疗10天后脾脏缩小，白细胞下降 ( $13.2 \times 10^9/L$ )，分类无幼稚细胞；骨髓象：粒系占79%，原始粒细胞2%，早幼粒细胞2%，中性中、晚幼粒细胞比值

收稿日期：2017-05-04；修回日期：2017-08-15

作者单位：1. 563003 遵义，遵义医学院附属医院血液科；2. 563003 遵义，遵义医学院附属医院内镜中心

作者简介：石耿辉 (1982-)，男，硕士，主治医师，主要从事血液系统恶性肿瘤研究

明显增高，嗜酸、嗜碱细胞易见；右下肺结节后经PET/CT及穿刺病理诊断为右下肺肺癌；鉴于患者口服依马替尼治疗后血象恢复、病情稳定，于2016年3月11日行胸腔镜右下肺切除+淋巴结清扫术（病灶 $1.5 \times 2.2 \text{ cm}^2$ ）；术后第10天再次出现不明原因高热（40.8℃）伴脾脏进行性肿大，血常规：白细胞 $93.14 \times 10^9/\text{L}$ ，幼稚细胞0.62，中性粒细胞0.36，淋巴细胞0.02，血红蛋白80 g/L，血小板 $25 \times 10^9/\text{L}$ ；骨髓象见幼稚淋巴细胞占81%，形态似霍奇金细胞，粒细胞系、红细胞系及巨核细胞系均明显受抑，外周血见40%淋巴瘤细胞；骨髓免疫分型见62.5%的异常细胞，主要表达CD13、CD33、CD4、CD7、CD11b、cCD3，不表达CD10、CD19、CD20、CD117、CD15、CD8、cCD79a、cMPO；骨髓活检见一类偏幼稚淋巴细胞，免疫组织化学：MPO（-），Ki-67（70%+），CK（-），TdT（-），CD3散在（+），CD79a背景深，CD34（-），CD117部分区域散在少（+），Lyso散在少（+）；复查bcr-abl（p210）融合基因仍阳性（RT-PCR）；ABL1激酶突变未见异常；未再次行FISH及染色体核型分析；临床诊断为T细胞淋巴瘤/白血病，于2016年3月31日给予CHOP（环磷酰胺800 mg d1、阿霉素50 mg d1、长春新碱受2 mg d1，地塞米松15 mg，d1~5）方案诱导缓解，患者于2016年4月2日死亡。

## 2 讨论

急变期是CML的终末阶段，临床恶性度高、预后差，大多数（90%）由慢性期、加速期演变而来，但10%的患者可直接进入急变期。CML急变形式多样，可表现为单独骨髓急变、骨髓+髓外器官（肝、脾、淋巴结、软组织等）急变及单独髓外器官急变（10%~16%），单独髓外器官急变病程一般不长，多很快累及骨髓<sup>[3]</sup>。慢性髓细胞白血病T细胞急变临床罕见，当患者缺乏CML自然病程或仅表现单独髓外器官急变时，极易误诊为Ph<sup>+</sup>原发T-LBL/ALL；特殊情况下即使患者有CML病史仍可能出现误诊，Ichinohasama等<sup>[4]</sup>曾报道2例诊断淋巴瘤的CML-CP病例，采用FISH技术发现形态和核型正常的细胞存在bcr-abl融合基因，但在淋巴瘤细胞内却未发现bcr-abl融合基因，从而证明患者淋巴瘤与CML是合并存在的，而非为CML髓外急变所致。由于CML-T细胞急变与原发T淋巴细胞疾病在治疗方案选择及预后等方面存在一定差异，故及时、准确鉴别该两种疾病具有现实意义。

CML-T细胞急变属于继发T-LBL/ALL，临床表现类似于原发T-LBL/ALL，有限的病例报道<sup>[2,5-6]</sup>（约50例）显示CML-T细胞急变者骨髓外受累更常见（38/50），骨髓受累22例，单独髓外受累28例，单独骨髓受累11例，骨髓内、外同时受累11例。早期在缺乏有效实验室技术支持的情况下，通过对文献资料<sup>[7]</sup>总结后认为：更倾向于将成人、有CML病史、单独髓外受累以及不伴细胞受体基因重排等特点的病例诊断CML向T-LBL/ALL急变，反之那些低龄、缺乏CML病史、骨髓受累以及伴有细胞受体基因重排的病例则倾向于诊断Ph<sup>+</sup>原发T-LBL/ALL，这种基于临床特征的鉴别方法过于笼统、误诊率高，然而常规实验室检查同样面临缺乏特异性标志物等缺陷，远不能满足现代精准诊断的要求。bcr-abl融合基因被认为是CML的分子生物学标志，但笼统的融合基因阳性仍无法区别这两种疾病，原因主要有：（1）bcr-abl融合基因不仅在CML中表达，还可在25%的成人ALL和2%~4%儿童ALL甚至慢性中性粒细胞白血病中被检测到<sup>[7]</sup>，只是其存在的亚型及部位不同而已；（2）bcr-abl融合基因根据断裂位点不同分为M-bcr、m-bcr及μ-bcr三种亚型，分别编码p210、p190及p230蛋白，M-bcr（p210）在95%的CML及约1/3的Ph<sup>+</sup>ALL中表达，m-bcr（p190）近乎全部在Ph<sup>+</sup>ALL表达，μ-bcr（p230）罕见、主要存在于慢性中性粒细胞白血病中<sup>[7]</sup>；（3）实时聚合酶链反应（Real-time polymerase chain reaction, RT-PCR）检测基因虽然敏感度高、亦能准确区分bcr-abl融合基因亚型，但检测过程中难以避免白血病细胞的污染，导致无法判断bcr-abl融合基因究竟是来源于正常细胞还是白血病细胞；鉴于上述原因，RT-PCR虽然在检测CML患者微小残留病灶方面成效显著却无法将CML-T细胞急变和Ph<sup>+</sup>原发T-LBL/ALL鉴别开。FISH是在细胞水平上检测bcr-abl融合基因的存在，结合形态学分析能够确定融合基因的细胞来源，理论上诊断Ph<sup>+</sup>原发T-LBL/ALL时bcr-abl融合基因仅定位于白血病细胞内，但诊断CML-T细胞急变时bcr-abl融合基因需在白血病细胞及正常细胞内同时检测到，且要求融合基因亚型一致，尽管目前暂无白血病细胞内、外融合基因亚型不一致的病例报道。通常情况下检测到M-bcr（p210）支持CML-T细胞急变，m-bcr（p190）支持Ph<sup>+</sup>原发T-LBL/ALL，但近年已有m-bcr（p190）型CML的个案报道<sup>[8]</sup>，理论上不排除会有μ-bcr（p230）型的特殊CML存在。我们认为

为FISH检测bcr-abl融合基因结合形态学分析是目前鉴别CML-T细胞急变与Ph<sup>+</sup>原发T-LBL/ALL较为可靠的方法，特殊类型CML（m-bcr（p190）型）的存在要求我们同时检测白血病细胞及正常细胞内的bcr-abl融合基因，两者均阳性且为同一亚型者可诊断CML-T细胞急变，单纯肿瘤细胞内融合基因阳性（多为m-bcr（p190））者为Ph<sup>+</sup>原发T-LBL/ALL。本病例为成人、有CML病史、白血病细胞形态为淋巴系来源、免疫表型为T细胞、融合基因为M-bcr（p210）均支持CML向T-LBL/ALL急变，但急变后缺乏FISH结果，严格意义上诊断CML向T-LBL/ALL急变依据不充分，理论上仍有继发于CML的T-LBL/ALL的可能性。

目前CML向T-LBL/ALL急变尚无标准治疗方案，采用治疗ALL或T-LBL的联合方案化疗者多数在治疗数月后死亡。有个案报道<sup>[2]</sup>采用伊马替尼治疗CML向T-LBL/ALL急变病例达到缓解，生存期达2年以上，但同期伊马替尼可能与CML向T-LBL/ALL急变有关的报道<sup>[9]</sup>使其在治疗该病的地位存在争议。异基因造血干细胞移植可能是目前治愈该病的有效手段，有报道2例异基因移植治疗CML向T-LBL/ALL急变患者，截止报道时生存期已长达5年<sup>[6,10]</sup>，但因病例数少及缺乏大规模临床验证，其疗效有待进一步评价。

#### 参考文献：

- [1] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 586-9. [Ge JB, Xu YJ. Internal Medicine[M]. 8th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013: 586-9.]
- [2] 陈秋生, 李军民, 孙惠平, 等. 慢性髓细胞白血病向T淋巴细胞淋巴瘤/白血病急变一例和文献复习[J]. 上海医学, 2007, 30(3): 171-5. [Chen QS, Li JM, Sun HP, et al. T lymphoblastic lymphoma/acute lymphoblastic leukemia from blast crisis of chronic myelogenous leukemia—A case report and the review of literature[J]. Shanghai Yi Xue, 2007, 30(3): 171-5.]
- [3] Apfelbeck U, Hoefler G, Neumeister P, et al. Extramedullary T cell lymphoblastic transformation of chronic myeloid leukaemia successfully treated with matched unrelated donor bone marrow transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2000, 26(10): 1111-2.
- [4] Ichinohasama R, Miura I, Takahashi N, et al. Ph-negative non-Hodgkin's lymphoma occurring in chronic phase of Ph-positive chronic myelogenous leukemia is defined as a genetically different neoplasm from extramedullary localized blast crisis: report of two cases and review of the literature[J]. Leukemia, 2000, 14(1): 169-82.
- [5] 何斌, 孙梅, 顾健. 慢性粒细胞白血病向T细胞淋巴瘤急变1例[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(9): 203-4. [He B, Sun M, Gu J. T lymphoblastic lymphoma from blast crisis of chronic myelogenous leukemia—A case report[J]. Shi Yong Lin Chuang Yi Yao Za Zhi, 2016, 20(9): 203-4.]
- [6] Zeng DF, Chang C, Li JP, et al. Extramedullary T-lymphoblastic blast crisis in chronic myelogenous leukemia: A case report of successful diagnosis and treatment[J]. Exp Ther Med, 2015, 9(3): 850-2.
- [7] Xu J, Li S. Unusual T-lymphoblastic blast phase of chronic myelogenous leukemia[J]. Case Rep Hematol, 2014, 2014: 304359.
- [8] Sumimoto H, Tsujimura H, Ise M, et al. Blast phase of chronic myeloid leukemia presenting lymphoid phenotype with a chronic phase of extremely short duration[J]. Intern Med, 2010, 49(13): 1297-301.
- [9] Kim AS, Goldstein SC, Luger S, et al. Sudden extramedullary T-lymphoblastic blast crisis in chronic myelogenous leukemia: a nonrandom event associated with imatinib[J]. Am J Clin Pathol 2008, 129(4): 639-48.
- [10] Raanani, Trakhtenbrot L, Rechavi G, et al. Philadelphia chromosome-positive T-lymphoblastic leukemia: acute leukemia or chronic myelogenous leukemia baastic crisis[J]. Acta Haematol, 2005, 113(3): 181-9.

[编辑：安凤；校对：杨卉]