

# 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小的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>。临床上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, 尤其是临床上缺乏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患者的临床资料并结合文献进行分析, 旨在探讨CML合并T-LBL/ALL时的临床表现、诊断方法和治疗方案, 以提高对该病的认识。

## 1 临床资料

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, 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( $40.8^\circ\text{C}$ )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,而并非为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选择及预后等方面存在一定差异,故及时、准确鉴别这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 $\mu$ -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, $\mu$ -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 $\mu$ -bcr(p230)型的特殊CML存在。我们认

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, Hoeffler 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 blastic crisis[J]. Acta Haematol, 2005, 113(3): 181-9.

[编辑: 安凤; 校对: 杨卉]