

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.09.020

病例报告

急性淋巴细胞白血病化疗后出现 B 淋巴前体细胞增多 1 例

叶启东 王翔 缪艳 潘慈 汤静燕

(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心血液肿瘤科, 上海 200127)

患儿男, 6岁, 因发现皮肤瘀点、瘀斑4 d入院。体查: 血压90/56 mm Hg, 心率110次/分, 神志清晰, 四肢和躯干散在针尖大小出血点及瘀斑, 双侧颈部触及数个质硬、直径约2 cm大小淋巴结, 巩膜无黄染, 胸骨无压痛, 心肺无阳性体征, 全腹软, 无压痛, 肝脏肋缘下5 cm, 脾脏肋缘下3 cm, 神经系统无阳性体征。血常规示 WBC $235 \times 10^9/L$, Hb 99 g/L, PLT $24 \times 10^9/L$, 幼稚细胞74%。骨髓细胞形态学检查: 原幼淋巴细胞96.4%, L2型, 糖原染色颗粒状, 过氧化酶染色阴性, 见图1A。骨髓细胞免疫分型检查: CD7、cCD3、CD2、CD3、CD4、CD5、Anti-TdT高表达。骨髓细胞染色体检查: 46, XY, add(11)(q25)。骨髓细胞融合基因(包括BCR-ABL、MLL-AF4、TEL-AML1和E2A-PBX1等)检查未见明显异常改变。明确诊断为T-急性淋巴细胞白血病(T-ALL)。给予ALL-2005-高危组方案治疗^[1]。患儿诱导缓解治疗1个疗程后骨髓形态学达缓解, 骨髓细胞微小残留白血病(MRD)检测为阴性, 按照方案进行随后的巩固、髓外白血病预防、再诱导化疗等, 期间骨髓穿刺复查均处于缓解状态。

诊断后7个月按计划进入维持治疗, 维持治疗第8周血常规检查示 WBC $2.0 \times 10^9/L$, Hb 110 g/L, PLT $187 \times 10^9/L$; 复查骨髓涂片示: 原幼淋巴细胞13.5%, 可见B淋巴前体细胞(B-lymphocyte progenitor cells, 图1B)。

骨髓细胞MRD监测为阴性。休疗1周后复查骨髓, 骨髓涂片与骨髓细胞MRD监测结果和1周前相似, 同时进行骨髓细胞染色体、融合基因、

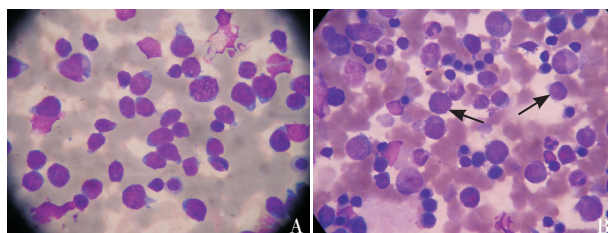


图1 患儿的骨髓细胞涂片($\times 1000$) A: 初次发病时的骨髓细胞涂片, 可见核圆形、核仁少而小、胞质少的白血病细胞; B: 治疗近9个月时复查的骨髓细胞涂片, 可见B淋巴前体细胞(箭头所示), 其形态学特征与ALL细胞类似。

BCR-ABL和MLL的FISH检查无异常发现。骨髓细胞进行免疫分型检查, 在CD45中度表达和侧向散射较低处可见一群占全部骨髓有核细胞22.4%的细胞, 免疫表型分析提示非T系细胞来源。综合患儿临床和骨髓细胞免疫分型, 考虑为骨髓B淋巴前体细胞增多, 按原方案进行化疗。45 d后复查骨髓穿刺, 结果显示正常骨髓象, 增生活跃。近2年维持治疗期间多次骨髓穿刺检查始终正常。患儿目前为完全缓解状态。

讨论: B淋巴前体细胞在形态学和免疫学上与B-急性淋巴细胞白血病(ALL)细胞极类似, 但与成熟B淋巴细胞一样是正常骨髓成分之一, 随着年龄增长而下降^[2-4]。通常在骨髓中出现5%以上的B淋巴前体细胞可以认为是增多, 甚至有报道在骨髓中出现高达50%的B淋巴前体细胞^[5]。在骨髓形态学上, B淋巴前体细胞大小不一, 直径波动于10~20 μm , 以小细胞为主; 细胞核可以为圆形或椭圆形, 往往有一个或多个凹痕或浅的裂口; 细胞核的染色质浓缩但呈均质状, 核仁往往

[收稿日期] 2014-03-31; [接受日期] 2014-05-30

[基金项目] 上海市科学技术委员会资助项目(114119a1500)。

[作者简介] 叶启东, 男, 博士, 副主任医师。

缺失或很小以致难于识别;细胞浆常很少,呈中度到很深的嗜碱性,其中没有颗粒和空泡^[2],这些形态学特征和 ALL 细胞常难以鉴别。出现 B 淋巴前体细胞增多患者在临床上常存在类似 ALL 非特异性表现,如感染所导致的外周血细胞下降和发热等,这类患者容易被误诊为 ALL,而正在治疗的 ALL 患者出现 B 淋巴前体细胞增多则容易被认为是复发^[4-5]。

越来越多的文献报道了用流式细胞仪技术来鉴别 B 淋巴前体细胞,但至今尚无一个特异性指标能单独用于鉴别。B 淋巴前体细胞与 ALL 细胞在流式细胞仪检测中均处于 CD45 中度表达区域,但 B 淋巴前体细胞的侧向散射非常低,常与成熟淋巴细胞相连,而 B-ALL 细胞的侧向散射往往更高^[6]。基本上所有 B-ALL 细胞都有抗原的异常表达,而 B 淋巴前体细胞显示的是一种 B 淋巴细胞成熟的模式,不会出现异常的抗原表达;即使 B 淋巴前体细胞和 ALL 有某种抗原的相同表达,但表达模式和表达水平不同,B-ALL 在初发和复发时的骨髓细胞 CD34 与 CD123 均呈阳性,偶有两个抗原均阴性的患者,而 B 淋巴前体细胞的 CD34 与 CD123 常单个表达^[1]。用细胞核 TdT 染色免疫荧光技术可以用来进行两者鉴别,B 淋巴前体细胞的细胞核 TdT 高表达,而 B-ALL 细胞为低表达^[7];在 B-ALL 患者骨髓活检时,B 淋巴前体细胞呈散在分布,而复发的白血病细胞往往成簇分布^[8]。当骨髓中只有少量白血病细胞或 B 淋巴前体细胞时,两者的鉴别仍是很困难的,尤其是 B 淋巴前体细胞以早期为主时,或者在利妥昔单抗治疗后导致 B 淋巴前体细胞的 CD20 表达下降时,此时临床的综合分析对鉴别病情更为重要。本例患儿原诊断为 T-ALL,当骨髓涂片提示幼稚淋巴细胞增多时,免疫表型分析提示为 B 淋巴前体细胞增多,没有与原始诊断相符的 T-ALL 细胞增多,根据其骨髓细胞免疫分型主要特征为 CD34 阴性、CD38 强阳性、CD19 阳性、CD20 与 IgM 弱阳性,符合中期 B 淋巴前体细胞增多为主的表现,结合随访结果,可以明确排除 T-ALL 复发和第二肿瘤 B-ALL。由于该患儿为 T-ALL,故较易鉴别其为 B 淋巴前体细胞增多,而在 B-ALL 患儿中则较难认识到是 B 淋巴前体细胞增多,容易进行过度治疗。

骨髓中 B 淋巴前体细胞增多和各种临床疾

病间关系目前尚未明确。白血病化疗过程中,约 70% 的 ALL 和 34% 的急性非淋巴细胞白血病患者可在骨髓找到 B 淋巴前体细胞,未发现 B 淋巴前体细胞与化疗预后有相关性^[6]。在接受造血干细胞移植治疗后的急性非淋巴细胞白血病患者,有研究发现移植后第 21 天骨髓中 B 淋巴前体细胞增多和排异程度相关,而移植后第 100 天的 B 淋巴前体细胞增多与 3 年总生存率相关^[9]。

综上所述,通过对本病例 T-ALL 出现高比例 B 淋巴前体细胞的随访、综合分析和文献复习,提示临床医生在 ALL 患儿出现和原始诊断的免疫表型不符的高比例 B 淋巴前体细胞,在鉴别是否复发或第二肿瘤时,同时要与非肿瘤性 B 淋巴前体细胞增高鉴别,以避免误诊所导致的过度治疗。

[参 考 文 献]

- [1] 汤静燕,顾龙君,薛惠良,等. ALL-2005 方案治疗 185 例儿童急性淋巴细胞白血病诱导缓解期疗效评价及中期随访报告[J]. 中华血液学杂志, 2009, 30(5): 289-293.
- [2] Hassanein N, Alcancia F, Perkinson K, et al. Distinct expression patterns of CD123 and CD34 on normal bone marrow B-cell precursors ("Hematogones") and B lymphoblastic leukemia blasts[J]. Am J Clin Pathol, 2009, 132(4): 573-580.
- [3] Sevilla DW, Colovai AI, Emmons FN, et al. Hematogones: a review and update[J]. Leuk Lymphoma, 2010, 51(1): 10-19.
- [4] Anton-Harisi M, Douna V, Baka M, et al. Acute megakaryoblastic leukemia with increased hematogones in children[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2012, 34(8): e337-e340.
- [5] Babusikova O, Zeleznikova T, Kirschnerova G, et al. Hematogones in acute leukemia during and after therapy[J]. Leuk Lymphoma, 2008, 49(10): 1935-1944.
- [6] McKenna RW, Washington LT, Aquino D, et al. Immunophenotypic analysis of hematogones (B-lymphocyte precursors) in 662 consecutive bone marrow specimens by 4-color flow cytometry[J]. Blood, 2001, 98(8): 2498-2507.
- [7] Hurford MT, Altman AJ, DiGiuseppe JA, et al. Unique pattern of nuclear TdT immunofluorescence distinguishes normal precursor B cells (Hematogones) from lymphoblasts of precursor B-lymphoblastic leukemia[J]. Am J Clin Pathol, 2008, 129(5): 700-705.
- [8] Rimsza LM, Viswanatha DS, Winter SS, et al. The presence of CD34+ cell clusters predicts impending relapse in children with acute lymphoblastic leukemia receiving maintenance chemotherapy[J]. Am J Clin Pathol, 1998, 110(3): 313-320.
- [9] Shima T, Miyamoto T, Kikushige Y, et al. Quantitation of hematogones at the time of engraftment is a useful prognostic indicator in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Blood, 2013, 121(5): 840-848.

(本文编辑: 邓芳明)