

- and prednisone [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (28): 3452-3459. DOI: 10.1200/JCO.2011.41.0985.
- [2] Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B- cell subtype of diffuse large B- cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab- CHOP Consortium Program [J]. *Blood*, 2013, 121 (20): 4021- 4031; quiz 4250. DOI: 10.1182/blood-2012-10-460063.
- [3] Wilson WH, Grossbard ML, Pittaluga S, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy[J]. *Blood*, 2002, 99(8): 2685-2693.
- [4] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (27): 3059- 3068. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
- [5] Green TM, Young KH, Visco C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B- cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (28): 3460- 3467. DOI: 10.1200/JCO.2011.41.4342.
- [6] Oki Y, Noorani M, Lin P, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience [J]. *Br J Haematol*, 2014, 166(6): 891-901. DOI: 10.1111/bjh.12982.
- [7] de Leval L, Bonnet C, Copie-Bergman C, et al. Diffuse large B- cell lymphoma of Waldeyer' s ring has distinct clinicopathologic features: a GELA study [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(12): 3143-3151. DOI: 10.1093/annonc/mds150.
- [8] Savage KJ, Slack GW, Mottok A, et al. Impact of dual expression of MYC and BCL2 by immunohistochemistry on the risk of CNS relapse in DLBCL [J]. *Blood*, 2016, 127(18): 2182-2188. DOI: 10.1182/blood-2015-10-676700.
- [9] McMillan A, Ardeshtna KM, Cwynarski K, et al. Guideline on the prevention of secondary central nervous system lymphoma: British Committee for Standards in Haematology [J]. *Br J Haematol*, 2013, 163(2): 168-181. DOI: 10.1111/bjh.12509.

(收稿日期:2017-02-28)

(本文编辑:刘志红)

## 误诊为原发免疫性血小板减少症的慢性淋巴细胞白血病一例及文献复习

石浩 王美玲 周虎 李晓林

### Chronic lymphocytic leukemia misdiagnosed as immune thrombocytopenia: case report and literature review Shi

Hao, Wang Meiling, Zhou Hu, Li Xiaolin

Correspondence author: Li Xiaolin, Department of Hematologic Oncology, Southeast University Medical School Affiliated Hospital of Xuzhou, Xuzhou of Jiangsu province 210009, China. Email: lplouyuan@126.com

慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia,

CLL)是主要发生在中老年人群的一种成熟B淋巴细胞克隆增殖性疾病。免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)是一种自身免疫性出血性疾病。ITP可继发于CLL,可发生在CLL的早期或者中后期,其发生率为2%~5%<sup>[1]</sup>。如果发生在早期,极易误诊为ITP。同时,血小板减少既作为CLL与小淋巴细胞淋巴瘤的鉴别诊断项目,也是CLL开始治疗的指证及预后因素之一。CLL合并ITP临床少见,现将我科收治的1例误诊为ITP的CLL患者的诊疗情况报告如下,并进行相关的文献复习。

### 病例资料

患者,男,70岁,2年前间断性出现皮肤瘀斑,在外院诊断为慢性ITP。1个月前在当地医院行切脾治疗无效入住我院。2014年3月因间断性出现皮肤瘀斑在当地医院检查,血常规:WBC  $7.48 \times 10^9/L$ ,淋巴细胞绝对计数(ALC)  $3.58 \times 10^9/L$ ,PLT  $16 \times 10^9/L$ ;查体:全身浅表淋巴结未触及明显

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.06.018

基金项目:国家自然科学基金(81370615)

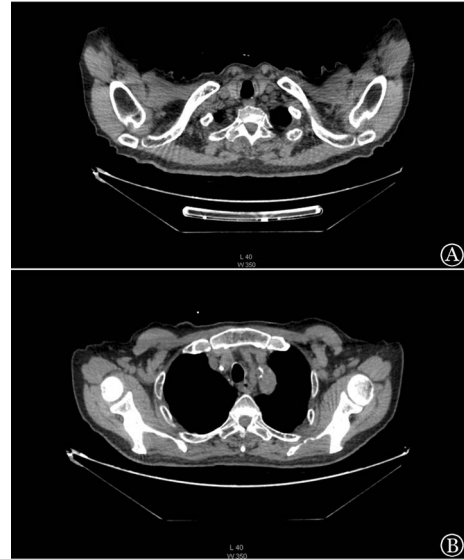
作者单位:210009 东南大学医学院附属徐州医院、徐州市中心医院血液科(石浩、李晓林);郑州大学附属肿瘤医院、河南省肿瘤医院血液科(王美玲、周虎)

通信作者:李晓林,Email:lplouyuan@126.com

肿大,肝、脾肋缘下未触及;PET-CT发现锁骨上多发淋巴结肿大,未行病理检查,未明确诊断。先后于当地医院及多地医院就诊,均诊断为ITP。先后接受糖皮质激素、丙种球蛋白、重组人TPO、艾曲波帕、长春新碱联合雷公藤多苷等治疗,效果均不佳,PLT $<30\times 10^9/L$ 。2015年6月于当地医院检查,血常规:WBC  $11.8\times 10^9/L$ ,ALC  $6.6\times 10^9/L$ ,PLT  $10\times 10^9/L$ ;2015年12月25日于当地医院行切脾治疗无效入住我院。入院查体:颈部左侧、锁骨上及腋窝均可触及多发肿大淋巴结,以颈部为著,最大者约2 cm $\times$ 2 cm,光滑,质软,无触痛,与周围组织无粘连;血常规:外周血淋巴细胞  $8.86\times 10^9/L$ ,PLT  $7\times 10^9/L$ ,HGB 109 g/L;彩超检查示:左侧锁骨上、左侧腋窝低回声团,考虑肿大淋巴结,性质待定;CT检查示:左锁骨下、纵隔见多发小淋巴结,第10胸椎水平往下椎前、腹膜后见多发增大淋巴结(图1);骨髓象:淋巴细胞比例占0.474;骨髓细胞免疫分型示:异常成熟B淋巴细胞占有核细胞25.2%,表达CD19、CD5、CD23、Lambda,弱表达CD20、CD22(图2);BCR基因重排阳性。骨髓活检:淋巴细胞为主,散在分布,巨核细胞不少,分叶核为主;染色体核型为46,XY;遂明确诊断为:CLL。给予利妥昔单抗600 mg/d $\times$ 1 d,联合血浆400 ml/d $\times$ 5 d,甲泼尼龙40 mg/d $\times$ 5 d,每28 d为1个疗程,共6个疗程。目前完成治疗后6个月,患者多次复查病情稳定,PLT均在正常值范围。

### 讨论及文献复习

该患者早期诊断为ITP,是由于其主要临床特征及骨髓细胞学符合ITP的临床表现,CLL的临床特征不明显,而且患者治疗态度积极,基础药物为糖皮质激素,再结合其他药物治疗,故绝大多数检查中,淋巴细胞比例不高、淋巴结无明显增大,导致后面患者就诊的医院均无充分证据怀疑或者推翻最初的诊断。客观上,此前所有接诊的医师均未将其与CLL并发ITP相鉴别,可能与门诊接诊时间短、机械沿袭上级医院诊断,亦或是对此CLL并发症认识不够,以及基层医



A:左锁骨下、纵隔多发性小淋巴结;B:第10胸椎水平椎前多发增大淋巴结

图1 患者入院后行胸部CT平扫检查结果

院重视出血、轻视淋巴结肿大等有关。这也再次提醒医务人员,对于ITP这种排他性诊断,如果治疗效果不佳或者病情反复,一定要与淋巴增殖性疾病相鉴别。

治疗方面,由于误诊断为ITP,前期治疗包括糖皮质激素、丙种球蛋白、长春新碱、脾切除术、重组人血小板生成素,涵盖了治疗ITP的大多数药物,无法达到完全反应(CR)、或出现无效(NR)、复发。由于此前医院客观上未使用利妥昔单抗、免疫抑制剂、烷化剂、嘌呤类似物等药物,这些药物既可用于ITP亦可应用于CLL,所以我们才有机会接诊此类患者,以及证实CLL并发ITP,否则可能需要更长时间或者永远无法发现此种误诊。考虑到患者高龄、长期应用免疫抑制剂、脾切除,抵抗力下降,故我们在治疗上未考虑细胞毒药物。此患者6个疗程治疗结束后,PLT恢复正常、淋巴结肿大消失,且无严重感染等并发症发生,目前随访6个月,病情稳

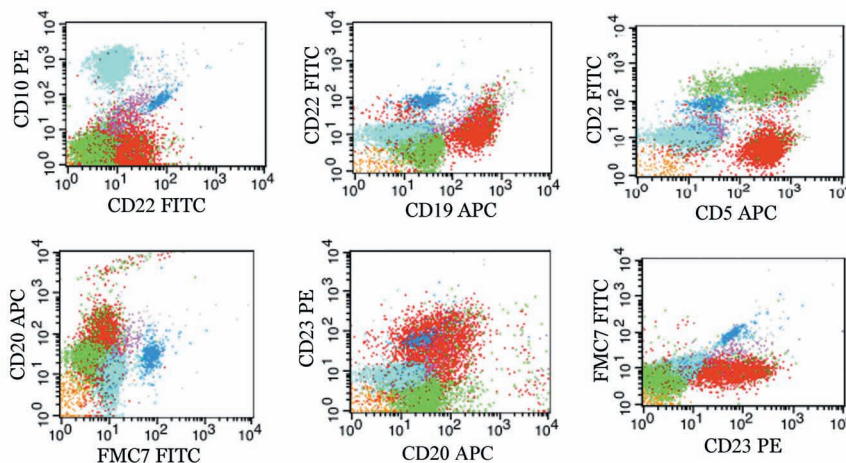


图2 采用流式细胞术对患者骨髓细胞进行免疫分型(示表达CD19、CD5、CD23、Lambda,弱表达CD20、CD22)

定,生活质量较好。

CLL常出现自身免疫现象,故可产生针对血小板或者红细胞的自身抗原的抗体,临床常见的是CLL合并自身免疫性溶血性贫血。有研究表明,CLL患者中免疫球蛋白重链可变区(IGHV)的基因突变状态、重链补体结合区3(HCDR3)的排列亚型以及遗传学异常与ITP的发生有关<sup>[2-4]</sup>;另外包含了发生率更高的溶血性贫血的一些研究,表明IGHV基因非突变状态、CD38和ZAP70高表达、 $\beta_2$ 微球蛋白升高与免疫性血细胞减少症有关<sup>[2-3,5]</sup>。

CLL患者如果单独出现血小板减少,应怀疑自身免疫引起;如果突然出现血小板数量降低,并排除脾肿大、感染或化疗等因素,同时骨髓出现大量巨核细胞,可考虑ITP;血小板抗体试验可检测结合到血小板上的自身抗体,但特异性差,诊断价值低。故目前CLL合并ITP为临床诊断。同时小淋巴细胞淋巴瘤则无ITP现象。

在Binet和Rai分期的标准中,ITP不作为参考项目;但一项多中心研究表明,合并ITP的CLL患者比无此合并症的CLL患者预后差,很可能与合并症患者中同时存在CLL预后不良指标(如IGHV非突变基因型<sup>[6]</sup>)和出血风险增加有关。

激素是ITP的一线治疗,比如口服泼尼松(1 mg/kg)或者等量的其他皮质激素,或者高剂量地塞米松(40 mg/d,连续4 d,每2周重复1次);对激素依赖或者快速复发者可加用免疫抑制剂,如环孢素A、硫唑嘌呤;如发生显著出血、需快速提高血小板数量,可联合丙种球蛋白 $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ;利妥昔单抗为CD20单抗,广泛应用于淋巴增殖性肿瘤及自身免疫性疾病,可用于CLL合并ITP<sup>[7-9]</sup>。有研究者报道,应用氟达拉滨以及罗米司亭、艾曲波帕治疗CLL合并ITP<sup>[10-11]</sup>。中国CLL/小淋巴细胞淋巴瘤的诊断与治疗指南(2015年版)同时指出,合并ITP且治疗效果不佳者可以开始抗CLL治疗<sup>[7]</sup>。

### 参考文献

[1] Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance [J]. *Blood*, 2010, 116(23): 4771-4776. DOI: 10.1182/blood-2010-05-286500.

[2] Ghia P, Guida G, Stella S, et al. The pattern of CD38 expression defines a distinct subset of chronic lymphocytic leukemia

(CLL) patients at risk of disease progression [J]. *Blood*, 2003, 101(4): 1262-1269. DOI: 10.1182/blood-2002-06-1801.

- [3] Vanura K, Le T, Esterbauer H, et al. Autoimmune conditions and chronic infections in chronic lymphocytic leukemia patients at diagnosis are associated with unmutated IgVH genes [J]. *Haematologica*, 2008, 93(12): 1912-1916. DOI: 10.3324/haematol.12955.
- [4] Visco C, Maura F, Tuana G, et al. Immune thrombocytopenia in patients with chronic lymphocytic leukemia is associated with stereotyped B-cell receptors [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(7): 1870-1878. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3019.
- [5] Zanotti R, Frattini F, Ghia P, et al. ZAP-70 expression is associated with increased risk of autoimmune cytopenias in CLL patients [J]. *Am J Hematol*, 2010, 85(7): 494-498. DOI: 10.1002/ajh.21737.
- [6] Visco C, Ruggeri M, Laura EM, et al. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2008, 111(3): 1110-1116. DOI: 10.1182/blood-2007-09-111492.
- [7] 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会. 中国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的诊断与治疗指南(2015年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 38(10): 809-813. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.10.001.
- [8] Jaglowski SM, Byrd JC. Rituximab in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Semin Hematol*, 2010, 47(2): 156-169. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2010.01.005.
- [9] D'Arena G, Capalbo S, Laurenti L, et al. Chronic lymphocytic leukemia-associated immune thrombocytopenia treated with rituximab: a retrospective study of 21 patients [J]. *Eur J Haematol*, 2010, 85(6): 502-507. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2010.01527.x.
- [10] D'Arena G, Cascavilla N. Romiplostim for chronic lymphocytic leukemia-associated immune thrombocytopenia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52(4): 701-704. DOI: 10.3109/10428194.2010.542598.
- [11] Chang H, Shih LY. Chronic lymphocytic leukemia-associated refractory immune thrombocytopenia successfully treated with eltrombopag [J]. *Tumori*, 2015, 101(2): e49-50. DOI: 10.5301/je.5000248.

(收稿日期:2016-10-27)

(本文编辑:刘志红)