

Bing-Neel 综合征三例报告及文献复习

毛玥莹 曹欣欣 蔡昊 周道斌 李剑

【摘要】 目的 阐述 Bing-Neel 综合征 (BNS) 患者的临床特征、诊疗方法、治疗选择和转归。方法 收集并分析北京协和医院诊断的 3 例 BNS 患者的临床表现、实验室检查、治疗和转归情况。结果 3 例 BNS 患者的临床表现各不相同。例 1 在诊断 Waldenström 巨球蛋白血症 (WM) 后 42 个月, 通过脑脊液细胞学和流式细胞术检查诊断为 BNS, 但在首程化疗中死于感染。例 2、3 WM 的首发表现均为 BNS, 依靠脑脊液行细胞学和流式细胞术检查进行诊断, 依靠行 MYD88^{L265P} 突变检测进行 BNS 确诊和治疗后微小残留病 (MRD) 的监测。例 2、3 均给予 FC (氟达拉滨+环磷酰胺)±R (利妥昔单抗) 方案辅以鞘内注射治疗, 而后以苯丁酸氮芥或 R2 (利妥昔单抗+来那度胺) 方案进行维持治疗; 分别随访 17 及 20 个月后, 病情无进展。结论 BNS 需结合患者脑脊液细胞学、流式细胞术和 MYD88^{L265P} 突变检测结果进行诊断。MYD88^{L265P} 突变检测可能有助于治疗后 MRD 的监测。

【关键词】 Waldenström 巨球蛋白血症; 中枢神经系统; 髓样分化因子 88; DNA 突变分析; Bing-Neel 综合征

Bing-Neel syndrome: 3 cases report and a review of the literature Mao Yueying, Cao Xinxin, Cai Hao, Zhou Daobin, Li Jian. Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China
Corresponding author: Li Jian, Email: lijian@pumch.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical characteristics, diagnosis criteria, treatment and prognosis in patients with Bing-Neel Syndrome (BNS). **Methods** The clinical characteristics, lab data, treatment and outcomes of 3 Bing-Neel syndrome patients diagnosed at Peking Union Medical College Hospital were collected. **Results** The clinical presentation was heterogeneous without any specific common signs or symptoms. One patient was diagnosed with BNS 42 months after diagnosis of Waldenström macroglobulinemia (WM) by cerebrospinal fluid (CSF) cytology and flow cytometry, but dead of infection during the first course of chemotherapy. BNS was the first manifestation of WM in the other 2 cases. They were diagnosed by flow cytometry and cytology of CSF. The detection of MYD88^{L265P} mutation in CSF contributed to diagnosis and to sequential monitoring of minimal residual disease. They received systemic chemotherapy of FC (fludarabine + cyclophosphamide) ± rituximab and intrathecal therapy, followed by maintenance therapy of chlorambucil or R2 (rituximab + lenalidomide). They were followed 17 and 20 months respectively without progression of disease. **Conclusion** The diagnosis approach of BNS should be based on a combination of CSF cytology, flow cytometry and detection of the MYD88^{L265P} mutation. The detection of MYD88^{L265P} mutation may be useful in the monitoring of minimal residual disease.

【Key words】 Waldenström macroglobulinemia; Central nervous system; Myeloid differentiation factor 88; DNA mutational analysis; Bing-Neel syndrome

Bing-Neel 综合征 (BNS) 是 Waldenström 巨球蛋白血症 (WM) 的一种特殊并发症, 特指 WM 的克隆性淋浆细胞直接浸润中枢神经系统导致的临床综合征。BNS 由 Bing 和 von Neel 于 1936 年首次报道^[1], 近年来国际上关于该综合征的个案报道逐渐

增多, 但国内鲜有报道^[2]。我院近年来诊断了 3 例 BNS 患者, 现将其诊断和治疗情况进行报道, 并对相关文献进行复习。

病例资料

例 1, 男, 55 岁, 因发热、乏力、体重下降就诊。影像学检查发现肝、脾和淋巴结肿大; 血常规: WBC $7.69 \times 10^9/L$, 淋巴细胞计数 (LY) $1.37 \times 10^9/L$, HGB 85 g/L, PLT $182 \times 10^9/L$; 血生化 IgM 34.7 g/L (正常值范围: 0.6 ~ 2.5 g/L); β_2 微球蛋白 (β_2 -MG)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.12.008

作者单位: 100730 中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院血液科

通信作者: 李剑, Email: lijian@pumch.cn

4.2 mg/L(正常值范围:1.5~2.7 mg/L);血清蛋白电泳(SPE)检查示M蛋白11.2 g/L;血清免疫固定电泳(IFE)示IgM κ (+)。骨髓涂片及活检均提示淋浆细胞浸润。诊断为WM,国际分期体系(ISS)评分2分,中危^[3]。给予2个疗程氟达拉滨±泼尼松化疗,参照文献^[4]标准进行疗效评估,结果为疾病稳定;给予2个疗程CHOP(环磷酰胺+表柔比星+长春地辛+泼尼松)方案化疗后,疗效为微小缓解;FC/FCD(氟达拉滨+环磷酰胺±地塞米松)方案5个疗程后仍为微小缓解,IgM降至19 g/L。此后以苯丁酸氮芥维持治疗,病情持续稳定。维持治疗11个月后再出现发热、乏力,给予VACP(长春地辛+表柔比星+环磷酰胺+地塞米松)方案化疗1个疗程。休疗期间仍有发热、乏力,并出现间断抽搐,双侧前臂及小腿麻木、行走踩棉花感(距诊断WM 42个月),进而视物模糊。外院行头颅MRI,考虑为腔隙性脑梗死;脑电图示轻、中度不正常。2005年5月17日来我院就诊。行腰椎穿刺脑脊液检查:压力175 mmH₂O(1 mmH₂O=9.807 Pa);常规:细胞总数 2×10^6 /L,WBC为0;生化:总蛋白0.53 g/L,葡萄糖2.1 mmol/L,氯121 mmol/L;细胞学阴性;免疫分型:可见异常表型细胞,表达CD38、HLA-DR、CD22、CD19、CD5、CD20。诊断为BNS,给予利妥昔单抗(R)+长春地辛+地塞米松化疗,第3天患者出现腹膜炎、感染性休克伴癫痫发作,应患者家属要求放弃治疗,患者死于感染。

例2,男,62岁。以眼痛、头痛伴左眼视力下降起病,于当地医院诊断为青光眼,药物及手术治疗效果均欠佳。17个月后右眼出现类似症状,并逐渐出现四肢乏力、麻木,走路不稳,2015年10月29日来我院就诊。查体发现脾大;血常规:WBC 10.40×10^9 /L,LY 7.49×10^9 /L,HGB 100 g/L,PLT 104×10^9 /L;免疫球蛋白:IgG 25.5 g/L,IgM 38.2 g/L; β_2 -MG 3.68 mg/L;SPE:M蛋白23.8 g/L;血清IFE:IgM κ (+),尿IFE:轻链 κ (F- κ)(+)。骨髓检查:涂片发现淋浆细胞比例为12%;免疫分型:B细胞占淋巴细胞78%,表达CD19、CD20、CD22、HLA-DR、CD25,部分表达CD23、FMC7、sIgM,为 κ 轻链限制性;MYD88^{L265P}基因突变(+)。诊断考虑为WM,ISS评分2分,中危。眼科检查示左眼无光感,右眼符合新生血管性青光眼、白内障。头部增强MRI示脑室系统增大,左侧眼球玻璃体内异常信号伴异常强化,双侧顶骨及右侧额骨片状异常信号伴强化。行腰椎穿刺脑脊液检查:压力196 mmH₂O;常规:细胞总

数 $2\ 822\times 10^6$ /L,WBC $1\ 620\times 10^6$ /L(单个核细胞98.5%);生化:总蛋白4.26 g/L,葡萄糖2.6 mmol/L,氯117 mmol/L;病原学检查无阳性发现;细胞学检查可见大量淋巴细胞伴部分异型细胞;IFE:IgM κ (+);免疫分型:可见一组小淋巴细胞,B细胞占70%,表达CD19、CD20、CD22、HLA-DR, κ 轻链限制性表达,FMC7(-),与患者骨髓免疫分型相符;MYD88^{L265P}基因突变(+)。确诊为BNS。给予4个疗程FC方案化疗,同时鞘内注射阿糖胞苷+地塞米松共12次,全身疗效达部分缓解;手足麻木、无力症状完全缓解;脑脊液复查:细胞数降至0,IFE及MYD88^{L265P}基因突变检查结果均转阴;因同时存在青光眼、白内障,治疗后视力无明显好转。患者因经济原因选择苯丁酸氮芥+泼尼松方案长期维持治疗。随访至诊断后17个月,症状无进展。

例3,女,36岁,以搏动性头痛起病,3年后出现双侧耳后淋巴结肿大、左手麻木及精细活动障碍、言语不利;在外院行MRI示右颞顶枕骨板下、右顶叶皮层区、脑膜、右颞顶枕头皮下多发异常信号;多次颈部淋巴结穿刺、活检病理检查结果为“淋巴组织不典型增生”。起病49个月时,为明确诊断于2015年8月10日来我院就诊。血常规:WBC 6.76×10^9 /L,LY 1.04×10^9 /L,HGB 96 g/L,PLT 274×10^9 /L;血IgM 40.46 g/L; β_2 -MG 2.15 mg/L;SPE:M蛋白22.0 g/L;血清IFE:IgM κ (+)。全身PET/CT:颈部双侧、纵隔、腋窝、肝胃韧带、腹主动脉及双髂血管旁多发代谢轻度增高的淋巴结,中央及外周骨髓代谢明显增高,不除外惰性淋巴瘤;右顶枕部皮下及颅板下代谢轻度增高的梭形软组织密度影,右顶枕叶白质区低密度区,代谢未见增高,不除外中枢神经受累。骨髓涂片发现淋浆细胞占2%;骨髓免疫分型:B细胞占淋巴细胞7%,表达CD19、CD20、CD22、CD25、CD23、CD38、FMC7、HLA-DR、sIgM, κ 轻链限制性异常,部分少量表达CD5,为异常B细胞;骨髓MYD88^{L265P}(+)。诊断为WM,ISS评分1分,低危。行腰椎穿刺脑脊液检查:压力 >300 mmH₂O;常规:未见异常;生化:总蛋白4.24 g/L;免疫分型:B细胞占40%,表达CD19、CD20、CD22、CD25、CD23、CD38、FMC7、HLA-DR、sIgM, κ 轻链限制性异常,与骨髓免疫分型相同;MYD88^{L265P}基因突变(+)。诊断为BNS。给予4个疗程RFC(利妥昔单抗+氟达拉滨+环磷酰胺)方案化疗,鞘内注射阿糖胞苷+地塞米松共6次,全身达非常好的部分缓解,精细动作部分改善,头痛、肢体麻木症状完全缓

解。头部MRI复查示原顶枕交界处的异常信号区较前明显缩小。脑脊液复查:压力降至正常,总蛋白降至0.93 g/L,但MYD88^{L265P}基因突变仍(+).拟行自体造血干细胞移植,先后进行2次干细胞动员失败,最终未能进行。此后以R2(利妥昔单抗+来那度胺)方案维持治疗,同时间断性鞘内注射阿糖胞苷+地塞米松,第2个疗程时行脑脊液复查:总蛋白降至0.65 g/L,MYD88^{L265P}基因突变转阴。随访至诊断后20个月,症状进一步好转。

讨论及文献复习

1936年,Bing和von Neel首先描述了2例高球蛋白血症并头痛、呕吐、麻木、感觉异常及体重下降、乏力的病例,这是最早的BNS病例报道。目前已有100余例有关BNS的文献报道。BNS在所有WM患者中所占比例<1%。法国的一项回顾性研究结果显示,36%的患者BNS为其WM的首发表现;在诊断WM时尚未发生BNS的患者,BNS可在WM诊断后9个月至24.7年之间出现^[5]。尚未发现BNS独立于WM发生的报道。由于淋浆细胞在中枢神经系统浸润的位置和形式不同,BNS的临床表现多样。例如,脑实质或脊髓受累可出现癫痫、认知障碍、失语、精神症状、意识障碍、共济失调和瘫痪;颅神经受累出现视觉、听觉障碍等颅神经症状,因常常同时累及脑膜,可出现头痛、恶心呕吐^[6]。大部分BNS患者可见脑和(或)脊髓MRI检查的异常^[7]。根据MRI检查结果,可将BNS分为弥漫型(淋浆细胞浸润于脑脊膜或血管旁区域)和肿块型(淋浆细胞浸润于皮质下的脑组织深处,可为单发或多发)^[6]。MRI有助于区别BNS与WM高黏滞血症所致的大脑神经系统损害。

BNS诊断的金标准是受累神经系统部位组织活检见到淋浆细胞,这些细胞拥有与WM相同的免疫表型,即CD19、CD20、sIgM、CD22、CD25、CD27、FMC7(+),CD5(+/-),CD10、CD23、CD103(-)^[4]。当脑或脊髓组织不能获得时,诊断的关键是在脑脊液中找到淋浆细胞浸润的证据,检测手段首选脑脊液免疫分型(流式细胞术检查),脑脊液细胞学检查和MYD88^{L265P}突变检测有助于诊断^[8]。

我们报道的3例BNS患者,均存在MRI检查的异常发现并进行了脑脊液检查。均通过脑脊液流式细胞术检查分离到与骨髓相同的单克隆淋浆细胞,从而确诊,同时有脑脊液IFE阳性作为支持。其中例2、例3进行了MYD88^{L265P}基因突变检测,均为

阳性,支持BNS诊断。治疗后随着症状的好转,脑脊液常规、IFE及MYD88^{L265P}基因突变检查均无异常发现。例1诊断于2005年,当时MYD88^{L265P}基因突变检测技术尚未成熟,故未能进行。

对BNS患者的化疗应充分考虑药物的血脑屏障通透性,故常选用的药物包括嘌呤类似物(如氟达拉滨)、苯达莫司汀、大剂量甲氨蝶呤/阿糖胞苷。此外,利妥昔单抗常用于WM的全身化疗,其在BNS的疗效亦已得到肯定,已有多中心回顾性研究结果提示,治疗中使用利妥昔单抗的BNS患者较未使用者总生存时间更长^[7]。近年来,依鲁替尼对血脑屏障的通透性及在BNS治疗中的价值也逐渐得到证实^[9-10]。对中枢神经系统淋巴瘤,已有研究证实常用化疗药物如阿糖胞苷、甲氨蝶呤、地塞米松的鞘内注射,对治疗BNS有效,但因鞘内药效不持久,治疗时需反复注射,并配合全身化疗。已有个案报道显示BNS患者对放疗敏感^[11]。

本报道中3例患者,除例1在诊断后首次治疗期间死于感染外,另外2例均采用氟达拉滨(±利妥昔单抗)为基础的全身化疗,同时进行阿糖胞苷+地塞米松的鞘内治疗,患者症状及脑脊液检查结果显示均有明显好转。

综上,BNS是一种罕见的WM表现,临床医师应提高对该疾病的认识,以便早期诊断,改善生存,提高患者生活质量。

参考文献

- [1] Bing J, von Neel A. Two cases of hyperglobulinaemia with affection of the central nervous system on a toxic-infectious basis [J]. *Acta Med Scand*, 1936, 88: 492-506.
- [2] 李杰平,尹晓林,孔佩艳,等.原发性巨球蛋白血症颅内浸润一例报告附文献复习[J]. *中华血液学杂志*, 2009, 30(10): 672-674. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2009.10.007.
- [3] Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia [J]. *Blood*, 2009, 113(18): 4163-4170. DOI: 10.1182/blood-2008-08-174961.
- [4] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会、中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组、中国抗淋巴瘤联盟. 淋巴瘤细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症诊断与治疗中国专家共识(2016年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(9): 729-734. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.09.001.
- [5] Simon L, Fitsiori A, Lemal R, et al. Bing-Neel syndrome, a rare complication of Waldenström macroglobulinemia: analysis of 44 cases and review of the literature. A study on behalf of the French Innovative Leukemia Organization (FILO) [J]. *Haematologica*, 2015, 100(12): 1587-1594. DOI: 10.3324/haematol.2015.133744.
- [6] Minnema MC, Kimby E, D'Sa S, et al. Guideline for the diagnosis, treatment and response criteria for Bing-Neel syndrome [J].

Haematologica, 2017, 102 (1): 43- 51. DOI: 10.3324/haematol.2016.147728.

[7] Castillo JJ, D' Sa S, Lunn MP, et al. Central nervous system involvement by Waldenström macroglobulinaemia (Bing-Neel syndrome): a multi-institutional retrospective study [J]. Br J Haematol, 2016, 172(5): 709-715. DOI: 10.1111/bjh.13883.

[8] Poulain S, Boyle EM, Roumier C, et al. MYD88 L265P mutation contributes to the diagnosis of Bing Neel syndrome [J]. Br J Haematol, 2014, 167 (4): 506- 513. DOI: 10.1111/bjh.13078.

[9] Cabannes-Hamy A, Lemal R, Goldwirt L, et al. Efficacy of ibrutinib in the treatment of Bing-Neel syndrome [J]. Am J

Hematol, 2016, 91(3): E17-19. DOI: 10.1002/ajh.24279.

[10] Mason C, Savona S, Rini JN, et al. Ibrutinib penetrates the blood brain barrier and shows efficacy in the therapy of Bing Neel syndrome [J]. Br J Haematol, 2017, 179 (2): 339- 341. DOI: 10.1111/bjh.14218.

[11] Grewal JS, Brar PK, Sahijdak WM, et al. Bing-Neel syndrome: a case report and systematic review of clinical manifestations, diagnosis, and treatment options[J]. Clin Lymphoma Myeloma, 2009, 9(6): 462-466. DOI: 10.3816/CLM.2009.n.091.

(收稿日期:2017-08-18)
(本文编辑:刘志红)

·病例报告·

急性早幼粒细胞白血病转化急性髓系白血病M₄一例

刘金霞 任金海 郭晓玲 蔡圣鑫

A case report of acute promyelocytic leukemia transforming into acute myeloid leukemia M₄ Liu Jinxia, Ren Jinhai, Guo Xiaoling, Cai Shengxin
Corresponding author: Ren Jinhai, Department of Hematology, Second Hospital of Hebei Medical University, Hematology Institute of Hebei Province, Shijiazhuang 050000, China. Email: jinhai1966@sina.cn

患者,男性,54岁。主因“齿龈、皮肤出血、发热7 d”于2012年1月2日入院。查体:贫血貌,全身皮肤黏膜可见散在出血点及瘀斑,齿龈出血,心肺听诊未见异常,腹软,肝脾肋缘下未及。入院查血常规:WBC 8×10⁹/L,HGB 90 g/L,PLT 10×10⁹/L,RBC 2.5×10¹²/L;外周血涂片示早幼粒细胞占0.73;骨髓象:有核细胞增生活跃,异常早幼粒细胞占0.901,胞质中可见大量细小嗜天青颗粒,并可见Auer小体;POX染色强阳性;骨髓细胞免疫分型:P1门内细胞约91.0%,CD33⁺细胞85.5%,CD13⁺细胞42.9%,cMPO⁺细胞30.0%,CD38⁺细胞38.5%,CD117⁺细胞52.9%,CD34,HLA-DR及淋系抗原均未见表达。骨髓病理:增生极度活跃,粒系增生,以异常早幼粒细胞增生为主,呈弥漫或灶性分布,此类细胞体积大小不一,核多呈圆或椭圆形,部分核型有折叠扭曲,核染色质较细,核仁1~2个,胞质量较多,大部分胞质中有红色颗粒。红系散在分布,未见巨核细胞。白血病相关基因:PML-RAR α 融合基因水平阳性,CBF β -MYH11、WT1、NPM1、FLT3-ITD、AML-ETO等其他AML相关基因均阴性。染色体核型:46,XY,t(15;17)(q22;q21)[14]/46,XY[6]。根据以上

实验室检查结果诊断为急性早幼粒细胞白血病(APL)(伴PML-RAR α 融合基因阳性)。危险分层中危,予全反式维甲酸(ATRA)联合DA方案:ATRA 20 mg,口服,每日2次,第1~32天;柔红霉素(DNR)20 mg,第13~15天;阿糖胞苷(Ara-C)100 mg,第8~15天。诱导化疗后复查骨髓象:有核细胞增生活跃,早幼粒细胞占0.010,提示缓解骨髓象。给予DNR巩固治疗后复查PML-RAR α 融合基因阴性,先后予MA(米托蒽醌+ Ara-C)、DA、三氧化二砷(ATO)、DA、MA、ATO、AA(阿克拉霉素+ Ara-C)、ATO、ATRA+ATO方案巩固治疗,PML-RAR α 融合基因持续阴性。

2015年6月4日入院血常规:WBC 3.3×10⁹/L,HGB 63 g/L,PLT 23×10⁹/L。骨髓象:有核细胞增生活跃,原始粒细胞占0.100,早幼粒细胞占0.025,异常早幼粒细胞占0.040,WT1/ABL:6.74×10³/1.25×10⁶,NPM1、FLT3-ITD、PML-RAR α 融合基因等均阴性。染色体核型:46,XY[21]。诊断:骨髓增生异常综合征难治性贫血伴原始细胞增多(MDS-RAEB)II型;予HA(高三尖杉酯碱+ Ara-C)方案治疗后出院。2015年9月23日入院血常规:WBC 16.90×10⁹/L,HGB 63 g/L,PLT 36×10⁹/L,RBC 1.8×10¹²/L。骨髓象:有核细胞增生活跃,原始粒细胞占0.145,早幼粒细胞占0.155,异常早幼粒细胞占0.020。RQ-PCR检测:CBF β -MYH11融合基因阳性,WT1/ABL:6.74×10⁴/1.25×10⁶,NPM1、FLT3-ITD、PML-RAR α 等急性髓系白血病(AML)相关基因均阴性。染色体核型:47,XY,inv6(p13q22),+22[20]。诊断为APL转化为CBF β -MYH11融合基因阳性的AML-M₄。予地西他滨(DAC,35 mg第1~3天)+MA方案(米托蒽醌5 mg,第4~6天;Ara-C 35 mg每12 h 1次,第4~10天)诱导治疗后达完全缓解(CR),后予DAC+MA、DAC+CAG、DAC+DA方案治疗后,CBF β -MYH11融合基因转为阴性。

(收稿日期:2017-03-12)
(本文编辑:王叶青)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.12.009

作者单位:050000 石家庄,河北医科大学第二医院血液科
[刘金霞(现在石家庄平安医院血液科,050021)、任金海、郭晓玲、蔡圣鑫]

通信作者:任金海,Email:jinhai1966@sina.cn