

12例伴单克隆免疫球蛋白M κ 血症的自身免疫性溶血性贫血患者临床分析

黄振东 施均 邵英起 聂能 张静 李星鑫 葛美丽 黄金波 郑以州

【摘要】 目的 探讨伴单克隆免疫球蛋白M κ (IgM κ)血症的自身免疫性溶血性贫血(AIHA)临床特征。方法 回顾性分析85例AIHA患者临床资料,观察伴单克隆IgM κ 的AIHA患者一般临床特征、实验室检查特点及转归。结果 85例AIHA患者中12例(14.1%)单克隆IgM κ 阳性,其中4例温抗体型AIHA,8例冷凝集素综合征(CAS)。4例温抗体型AIHA患者均为原发病例,免疫表型未见异常;8例CAS患者中,4例继发于小B细胞淋巴瘤,4例为原发CAS,免疫表型未见异常。4例温抗体型AIHA患者中2例TCR重排阳性;8例CAS患者中6例IgH重排阳性,1例TCR/IgH重排均阳性。4例温抗体型AIHA患者均给予糖皮质激素治疗,3例达完全缓解,1例部分缓解。8例CAS患者中3例给予小剂量利妥昔单抗治疗,2例部分缓解,1例无效;2例给予COP(环磷酰胺、长春新碱、甲泼尼龙)方案化疗,1例部分缓解,1例无效;2例HGB正常患者给予保暖对症治疗;1例院外行脾脏切除术,术后死于感染。结论 CAS常伴有单克隆IgM κ ,而温抗体型AIHA伴单克隆IgM κ 较少见。

【关键词】 贫血,自身免疫性,溶血性; 免疫球蛋白,单克隆

Clinical profile of autoimmune hemolytic anemia with monoclonal gammopathy IgM κ Huang Zhendong, Shi Jun, Shao Yingqi, Nie Neng, Zhang Jing, Li Xinxin, Ge Meili, Huang Jinbo, Zheng Yizhou. Institute of Hematology & Hospital of Blood Diseases, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Zheng Yizhou, Email:zheng_yizhou@hotmail.com

【Abstract】 **Objective** To explore the clinical features of autoimmune hemolytic anemia (AIHA) with monoclonal gammopathy IgM κ . **Methods** The clinical and laboratory features of 12 AIHA with monoclonal gammopathy IgM κ were retrospectively analyzed. **Results** 12 cases with monoclonal immunoglobulin IgM κ were found in 85 patients with AIHA by immune-fixation electrophoresis from June 2012 to June 2014. There were 4 (5.7%) cases of warm AIHA and 8 (80.0%) cases of cold agglutinin syndrome (CAS). The 4 warm AIHA were primary type, and 4 CAS cases were secondary to lymphoproliferative disorder (small-cell lymphocytic lymphoma) and the other 4 CAS were primary type. Positive TCR gene rearrangements were detected in 2 warm AIHA patients; IgH rearrangements positive were detected in 6 CAS patients, and TCR/IgH rearrangements positive were seen in 1 CAS patient. Four warm AIHA cases received glucocorticoid treatment, three cases of complete remission, one case of partial response. Three CAS cases were treated with low-dose of rituximab, two cases of partial response and one case of invalid. Two CAS patients received chemotherapy of COP regimen, one case of partial response and one case of invalid. Two CAS patients of normal hemoglobin were suggested to keep warm, and one case died of infection after splenectomy. **Conclusions** Mostly, CAS patients had monoclonal immunoglobulin IgM κ , but warm AIHA patients with monoclonal IgM were fewer.

【Key words】 Anemia, autoimmune, hemolytic; Immunoglobulin, monoclonal

自身免疫性溶血性贫血(AIHA)是由于免疫功能异常,产生针对红细胞的自身抗体和(或)补体,

致红细胞破坏加速而引起的一组溶血性疾病。根据自身抗体血清学特征可分为温抗体型、冷凝集素综合征(CAS)和温冷双抗体型;按病因可分为原发性和继发性,后者常伴结缔组织病、淋巴细胞增殖性疾病(LPD)、感染性疾病等。AIHA尤其是CAS常合并单克隆免疫球蛋白血症,Hauswirth等^[1]研究显示约3%的滤泡性淋巴瘤继发的AIHA同时合并

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.03.011

作者单位:300020 天津,中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院

通信作者:郑以州,Email:zheng_yizhou@hotmail.com

单克隆免疫球蛋白血症。我们也曾报道1例原发性CAS合并单克隆免疫球蛋白M κ (IgM κ)血症^[2]。本研究中,我们回顾性分析了有免疫固定电泳资料的85例AIHA患者病例资料,观察单克隆IgM κ 血症发生率及其临床特征,现报道如下。

病例与方法

一、病例

以2012年6月至2014年6月在我院诊断并行免疫固定电泳检查的AIHA患者85例为研究对象,其中温抗体型70例(82.3%),CAS 10例(11.8%),温冷双抗体型5例(5.9%)。AIHA的诊断参照文献^[3]标准。

二、实验室检查

1. 常规检查:采用全自动血细胞分析仪测定WBC、HGB、PLT及网织红细胞(Ret)比值等。全自动生化分析仪检查谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、肌酐、尿素氮、乳酸脱氢酶、血糖等。

2. 溶血检查:包括血浆游离血红蛋白、血浆结合珠蛋白检测,直接、间接Coombs试验,冷凝集素试验,酸化甘油溶血试验,红细胞盐水渗透脆性试验及阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)克隆检测。

3. 免疫学检查:采用免疫比浊法检测免疫球蛋白IgG、IgA、IgM、C3、C4、类风湿因子、抗O、血尿轻链定量;荧光免疫法检测抗核抗体;免疫印迹法检测ENA抗体谱除外结缔组织病。

4. 骨髓涂片和骨髓病理:骨髓涂片经瑞氏染色进行分类计数;石蜡包埋骨髓病理标本,常规制片并进行免疫组化染色。

5. 骨髓免疫表型:收集患者骨髓2~5 ml,用淋巴分离液分离单个核细胞,采用CD45设门,应用FACS Calibur流式细胞仪四色荧光直接标记法进行免疫表型检测(仪器及所有单克隆抗体均为美国BD公司产品)。

6. TCR/IgH基因重排:采用RT-PCR方法,参照文献^[4]方法检测TCR/IgH基因重排。

7. 免疫固定电泳:取患者血清或尿液,采用美国Helena公司生产的免疫固定电泳试剂盒,按试剂盒说明书进行操作。

三、治疗

4例温抗体型AIHA患者予甲泼尼龙0.8 mg·kg⁻¹·d⁻¹口服或静脉输注,1例复发后联合环孢素3 mg·kg⁻¹·d⁻¹口服,1例联合人免疫球蛋白0.4

g·kg⁻¹·d⁻¹×5 d静脉输注,2例行脾切除术。8例CAS患者中2例HGB正常患者给予保暖对症治疗,3例予小剂量利妥昔单抗(每次100 mg,每周1次,共4周)治疗,2例予COP(环磷酰胺200 mg/d,第1~5天;长春新碱2 mg,第1天;甲泼尼龙0.8 mg·kg⁻¹·d⁻¹,第1~7天)方案化疗(28 d为1个疗程),1例外院行脾切除术。

四、疗效标准

参照文献^[3]标准判定疗效。

结果

一、一般临床特征

85例AIHA患者中共有12例(14.1%)单克隆IgM κ 阳性,男8例,女4例,中位年龄51(32~72)岁。AIHA病史3个月~6年。其中9例为初诊未治病例,3例为院外曾接受泼尼松治疗后复发病例。温抗体型AIHA 4例(5.7%),CAS 8例(80.0%);4例温抗体型AIHA患者均为原发病例,8例CAS患者中4例继发于小B细胞淋巴瘤,4例为原发CAS。

二、实验室及影像学特点(表1)

1. 血常规:12例AIHA伴单克隆IgM κ 血症患者就诊时中位HGB为83(29~124)g/L,中位WBC为7.27(1.32~14.06)×10⁹/L,中位PLT为220(19~468)×10⁹/L,中位Ret比值为5.53%(1.65%~31.00%)。2例(例2、例5)伴有血小板减少,1例(例1)呈全血细胞减少。

2. 骨髓象及病理特征:1例增生极度活跃,5例明显活跃,6例增生活跃。粒系占0.250(0.090~0.425),红系占0.565(0.466~0.880),全片巨核细胞61(3~187)个,均为增生性贫血骨髓象。骨髓活检及免疫组化检查显示4例CAS患者可见淋巴瘤骨髓侵犯,其余均未见LPD表现。

3. 骨髓免疫表型:4例温抗体型AIHA患者免疫表型未见异常。8例CAS患者中,2例为CD5⁺CD10⁻小B细胞淋巴瘤,2例为CD5⁻CD10⁻小B细胞淋巴瘤,其余4例表型未见异常。

4. TCR/IgH基因重排:4例温抗体型AIHA患者中2例TCR基因重排阳性,2例正常。8例CAS患者中6例IgH基因重排阳性,1例TCR/IgH基因重排均为阳性,1例正常。

5. 溶血及抗体类型:所有患者直接Coombs试验均阳性,间接Coombs试验均阴性。其中4例温抗体型AIHA均为IgG+C3型。8例CAS中6例为单独C3d型,1例为IgG+C3型,1例为IgM型。CAS患

表1 伴有单克隆IgM κ 的12例自身免疫性溶血性贫血(AIHA)患者临床特征

例号	性别	诊断	年龄 (岁)	病史 (月)	HGB (g/L)	Ret比值 (%)	IgM (g/L)	直接Coombs 试验	冷凝集素 试验	腹部B超	融合 基因	免疫 分型
1	男	CAS	53	36	29	3.96	4.87	C3	1:4 096	脾大	正常	正常
2	男	温抗体型AIHA	34	3	53	37.39	4.23	IgG+C3	1:8	脾大	TCR	正常
3	女	温抗体型AIHA	32	12	85	13.77	1.96	IgG+C3	1:4	脾大	正常	正常
4	女	CAS	62	3	33	4.98	0.97	IgM	1:128	脾大	IgH	异常 ^a
5	女	温抗体型AIHA	49	72	124	1.65	7.05	IgG+C3	1:8	正常	TCR	正常
6	女	Evans综合征	39	36	110	10.26	1.23	IgG+C3	1:4	正常	正常	正常
7	男	CAS	60	12	58	5.08	5.54	C3	1:2 048	脾大	IgH	正常
8	男	CAS	48	12	108	4.44	1.17	C3	1:4 096	正常	IgH	正常
9	男	CAS	51	2	69	7.80	2.80	C3	1:2 048	正常	IgH	异常 ^a
10	男	CAS	61	18	123	5.66	1.58	C3	1:2 048	脾大	IgH	异常 ^a
11	男	CAS	72	12	100	5.40	1.09	IgG+C3	1:2 048	正常	IgH	正常
12	男	CAS	51	2	81	7.04	2.31	C3	1:1 024	正常	IgH	异常 ^a

注: CAS: 冷凝集素综合征; Ret: 网织红细胞; a: 小B细胞淋巴瘤免疫表型

者冷凝集素试验均阳性,效价为1:128~1:4 096。

6. 免疫检查: 12例患者免疫球蛋白中位水平分别为: IgG 7.70(4.86~9.08)g/L、IgM 2.14(0.97~7.05)g/L、IgA 0.96(0.40~1.84)g/L、C3 0.64(0.49~1.15)g/L、C4 0.05(0.02~0.28)g/L, 2例伴有抗核抗体阳性, 抗ENA抗体谱均为阴性。其中4例伴有IgM升高, 5例伴有IgG降低, 6例伴有IgA降低。

7. 免疫固定电泳及轻链检测: 除血清免疫固定电泳均可见单克隆IgM κ , 3例CAS尿免疫固定电泳亦可见单克隆IgM κ 。所有患者血、尿轻链定量均在正常范围。血轻链 κ/λ 比例: 1例温抗体型AIHA升高(2.86), 8例CAS均升高[2.78(2.21~3.64)]。

8. 腹部B超及全身骨骼X线检查: 腹部B超示6例患者脾大, 脾长径中位数为17.8(13.4~19.8)cm。骨骼X线检查均未发现骨质破坏。

三、疗效

4例温抗体型AIHA患者糖皮质激素治疗后3例达完全缓解, 1例持续部分缓解。激素减量过程中3例复发, 其中2例行脾切除术, 术后脾脏病理未见异常, 持续缓解; 另1例复发后联合环孢素等治疗, 达部分缓解。3例接受小剂量利妥昔单抗治疗患者中2例部分缓解, 1例无效; 2例接受化疗患者, 1例部分缓解, 1例无效; 1例院外行脾切除术患者术后死于感染。

讨 论

AIHA患者自身抗体常表现为多克隆性Ig, 较少出现单克隆Ig。而单克隆Ig是由浆细胞、产生Ig的淋巴样浆细胞和B淋巴细胞过度增殖产生的, 常见于恶性LPD, 而AIHA常继发于LPD^[1,5-6]。相关研

究显示5%~10%慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤患者伴发AIHA^[7-8]。Economopoulos等^[9]报道约有12.3%的惰性B细胞淋巴瘤患者伴有单克隆IgM升高。Berentsen等^[9]总结了86例原发性慢性CAS患者, 79例(94%)检测出单克隆Ig, 其中71例(90%)CAS为单克隆IgM, 3例(3.5%)为单克隆IgG, 3例(3.5%)为单克隆IgA, 2例(2.5%)呈双克隆IgM及IgG; 74例(94%)检出轻链 κ , 2例(2.5%)为轻链 λ , 3例(3.5%)未知。国内有原发性CAS和淋巴瘤继发性AIHA合并单克隆IgM κ 的个案报道^[2,11]。

单克隆IgM常见于淋巴浆细胞淋巴瘤及多发性骨髓瘤, 部分类风湿性关节炎等结缔组织病同样可诱发单克隆Ig, 但较少见单克隆IgM。本组12例AIHA伴单克隆IgM κ 患者中, 4例温抗体型AIHA均为原发病例, 病史最长为6年, 其中2例伴有单克隆IgM增高。风湿抗体检查除外结缔组织病, 骨髓活检、免疫分型检查均未发现LPD证据。目前文献报道温抗体型AIHA伴有单克隆IgM κ 均为淋巴瘤继发个案病例, 未发现有原发温抗体型AIHA伴单克隆IgM κ , 我们首次报道了原发性温抗体型AIHA伴单克隆IgM κ 血症。研究发现, 非霍奇金淋巴瘤细胞中IgVH基因家族最常见基因VH4-34编码具有抗红细胞活性的Ig^[12], 可能与单克隆抗体产生有关。但本组温抗体型AIHA患者骨髓IgH基因重排均阴性, 均未发现有LPD的证据。我们认为原发性温抗体型AIHA单克隆IgM阳性, 可能与其免疫紊乱有关, 但也不能除外其为LPD早期的信号之一, 需继续随访监测。本组4例温抗体型AIHA患者疗效与一般温抗体型AIHA相似, 对糖皮质激素有效, 但易反复; 其中2例伴有脾大患者行脾切除术治疗, 术后

脾脏病理未见异常,随访至今持续缓解。例5伴有IgM升高6年,但一直未出现LPD的临床表现,完全缓解时单克隆IgM仍高于正常值。部分患者AIHA发生先于淋巴瘤细胞产生克隆性Ig抗体,提示这部分患者产生具有生物活性的意义未明的单克隆抗体,可能有助于淋巴瘤的发生。

约95%的病理性冷凝集素为高效价、宽温幅的单克隆抗体,其中约90%是 κ 轻链限制性($\kappa/\lambda>3.5$)的IgM,IgG或IgA罕见^[10]。目前研究发现,90%伴有单克隆IgM κ 的CAS患者骨髓可有克隆性CD20⁺cyt κ ⁺B淋巴细胞,并伴有IgH V4-34片段重排。有学者认为此细胞群即是产生单克隆Ig的病理来源。但长期追踪研究表明,CD20⁺cyt κ ⁺B淋巴细胞群呈良性增殖,与淋巴浆细胞恶性疾病发生无必然联系^[10,13-14]。其他学者研究发现,75% CAS有潜在的LPD,淋巴浆细胞淋巴瘤最为常见,占50%^[10]。这也为利妥昔单抗单药或联合氟达拉滨治疗CAS提供了理论依据^[15-16]。但Randen等^[17]研究认为,原发性CAS相关的LPD骨髓有其独特的组织学特性,虽然有单克隆IgM,但缺乏淋巴样浆细胞及淋巴浆细胞淋巴瘤典型的MYD88 L265P突变,认为CAS相关的LPD是一独特类型,不同于淋巴浆细胞淋巴瘤。本组10例CAS患者中8例伴单克隆IgM κ ,男性更为常见,均有明显溶血表现。骨髓及免疫表型4例可确诊淋巴瘤骨髓侵犯,均有IgH基因重排;其余4例骨髓活检及免疫表型未见异常,但3例IgH基因重排阳性,1例阴性。LPD继发CAS比例占50%,较文献报道偏低^[10,18],但未检测出LPD的4例病例中,3例也伴有IgH基因重排阳性,不排除疾病早期或实验敏感性偏低,仍需继续随访。有症状的CAS治疗首选利妥昔单抗可获得45%~55%的有效率^[13-15]。本研究结果提示利妥昔单抗治疗CAS效果较好,如CAS出现单克隆IgM κ 预示LPD可能性非常大。

综上,AIHA的继发原因除结缔组织病外,其次即为LPD。多数CAS有潜在的LPD表现,并伴有单克隆IgM κ 。我们发现的伴IgM κ 温抗体型AIHA病因目前仍不明确。因此,免疫固定电泳应列入AIHA(尤其是CAS)的诊断组合中。当出现单克隆Ig时,需高度警惕LPD的可能,需行进一步明确。

参考文献

[1] Hauswirth AW, Skrabas C, Schützinger C, et al. Autoimmune hemolytic anemias, Evans' syndromes, and pure red cell aplasia in non-Hodgkin lymphomas[J]. *Leuk Lymphoma*, 2007, 48(6):

1139-1149. doi: 10.1080/10428190701385173.

[2] 施均,李星鑫,邵英起,等. 冷凝集素病伴单克隆免疫球蛋白M κ 血症一例[J]. *中华血液学杂志*, 2011, 30(4): 287-287. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.04.020.

[3] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京:科学出版社, 2007: 68-73.

[4] van Dongen JJ, Langerak AW, Brüggemann M, et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936[J]. *Leukemia*, 2003, 17(12):2257-2317. doi:10.1038/sj.leu.2403202.

[5] Genty I, Michel M, Hermine O, et al. [Characteristics of autoimmune hemolytic anemia in adults: retrospective analysis of 83 cases][J]. *Rev Med Interne*, 2002, 23(11): 901-909.

[6] Fodor A, Molnar MZ, Krenacs L, et al. Autoimmune hemolytic anemia as a risk factor of poor outcome in patients with splenic marginal zone lymphoma[J]. *Pathol Oncol Res*, 2009, 15(4): 597-603. doi: 10.1007/s12253-009-9159-8.

[7] Mauro FR, Foa R, Cerretti R, et al. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic, and prognostic features[J]. *Blood*, 2000, 95(9): 2786-2792.

[8] Hamblin TJ. Autoimmune complications of chronic lymphocytic leukemia[J]. *Semin Oncol*, 2006, 33(2): 230-239. doi: 10.1053/j.seminoncol.2006.01.011.

[9] Economopoulos T, Papageorgiou S, Pappa V, et al. Monoclonal gammopathies in B-cell non-Hodgkin's lymphomas[J]. *Leuk Res*, 2003, 27(6): 505-508. doi: 10.1016/S0145-2126(02)00277-1.

[10] Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients[J]. *Haematologica*, 2006, 91(4):460-466.

[11] 刘文宾,陈均法,郑智茵. 并发自身免疫性溶血和单克隆免疫球蛋白血症的滤泡型淋巴瘤临床分析[J]. *中国现代医生*, 2011, 49(25):132-133.

[12] Stevenson FK, Spellerberg MB, Chapman CJ, et al. Differential usage of an autoantibody-associated VH gene, VH4-21, by human B-cell tumors[J]. *Leuk Lymphoma*, 1995, 16(5-6): 379-384. doi:10.3109/10428199509054423.

[13] Berentsen S, Beiske K, Tjønnfjord GE. Primary chronic cold agglutinin disease: an update on pathogenesis, clinical features and therapy[J]. *Hematology*, 2007, 12(5):361-370. doi: 10.1080/10245330701445392.

[14] Valent P, Lechner K. Diagnosis and treatment of autoimmune haemolytic anaemias in adults: a clinical review[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2008, 120(5-6): 136-151. doi: 10.1007/s00508-008-0945-1.

[15] Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients[J]. *Blood*, 2004, 103(8): 2925-2928. doi: http://dx.doi.org/10.1182/blood-2003-10-3597.

[16] Berentsen S, Randen U, Vågan AM, et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease[J]. *Blood*, 2010, 116(17): 3180-3184. doi: 10.1182/blood-2010-06-288647.

[17] Randen U, Trøen G, Tierens A, et al. Primary cold agglutinin-associated lymphoproliferative disease: a B-cell lymphoma of

the bone marrow distinct from lymphoplasmacytic lymphoma [J]. *Haematologica*, 2014, 99 (3): 497- 504. doi: 10.3324/haematol.2013.091702.

[18] Berentsen S, Bø K, Shammas FV, et al. Chronic cold agglutinin disease of the "idiopathic" type is a premalignant or low-grade

malignant lymphoproliferative disease [J]. *APMIS*, 1997, 105: 354-362. doi: 10.1111/j.1699-0463.1997.tb00581.x.

(收稿日期:2015-10-19)

(本文编辑:刘爽)

·病例报告·

伴复杂核型的急性髓系白血病 合并T淋巴母细胞淋巴瘤一例

董红娟 吴雯 王健红 朱华锋 高山 侯莉萍 白庆咸

Acute myeloid leukemia complicated with complex karyotypes and T-lymphoblastic lymphoma: a case report

Dong Hongjuan, Wu Wen, Wang Jianhong, Zhu Huafeng, Gao Shan, Hou Liping, Bai Qingxian

Corresponding author: Bai Qingxian, Department of Hematology, Xijing Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China. Email: bgx101@medmail.com.cn

患者,男,25岁。因颈部淋巴结肿大20余天于2013年1月2日入院。患者于2012年12月中旬无意中发颈部双侧多发包块,累及锁骨上、耳后、枕后。在外院诊断为T淋巴母细胞淋巴瘤(T-LBL)、急性白血病。为进一步诊治于2013年1月2日来我院。入院查体:轻度贫血貌,全身广泛浅表淋巴结肿大(颈部双侧、颌下、颌下、双侧耳后、枕后、左侧锁骨上),最大者约4 cm×5 cm,质硬,无压痛,活动差。胸骨无压痛。心、肺听诊未见异常。腹软,肝、脾肋缘下未及。睾丸无肿大,未触及肿物。血常规:WBC 35.3×10⁹/L,淋巴细胞、中性粒细胞、单核细胞及嗜酸粒细胞比例均为0,嗜碱粒细胞0.04×10⁹/L,HGB 118 g/L,PLT 36×10⁹/L。EB病毒、CMV、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、HIV、人类T细胞白血病病毒-1(HTLV-1)均为阴性。CT示左侧锁骨上、腋窝、左侧腹股沟区多发肿大淋巴结。病理科会诊外院病理切片结论为颈部左侧淋巴结形态结合现有免疫表型支持为T-LBL。免疫组化结果:CD3⁺,CD20⁻,CD79a⁺,PAX-5⁻,CD7⁺,TdT⁺,CD34⁺,Lys⁻,MPO⁻,CD117⁻,CD56⁻,CyclinD1⁻,CD10⁺,Bcl-6⁻,MUM-1⁻,Ki-67阳性指数45%。骨髓象:增生明显活跃。粒细胞比例占0.936,原始粒细胞比例占0.848(骨髓非红系有核细胞占0.906),细胞胞体大小不一,核多呈圆形,椭圆形,少数有凹陷,核仁明显,胞质量多少不等,蓝色或灰蓝色,可见Auer小体。早幼粒细胞比例增高,中幼粒及以下阶段细

胞比例减低。淋巴细胞少见。过氧化物酶染色:原始粒细胞阳性率7%。外周血原始粒细胞比例占0.79。流式细胞术分析骨髓细胞免疫表型:检出异常细胞亚群,主要表达CD7、CD34、CD71、TDT,弱表达CD33、cCD79a、cMPO,不表达CD19、CD10、cCD22、cCD3。骨髓细胞染色体核型分析:48XY,del(1)(p35),del(11)(q23),del(12)(p13),+marx2[3]/46XY[4]。实时定量PCR检测PLZF/RAR α 、MLL/AF9、DEK/CAN、AML1/ETO、NPM/MLF1、CBFB/MYH11、PML/RAR α 、BCR/ABL融合基因均为阴性。明确诊断为:①T-LBL;②急性髓系白血病(AML)非成熟型。于2013年1月7日、19日相继给予DAP(柔红霉素+阿糖胞苷+甲泼尼龙)及CHOPLE(环磷酰胺+吡柔比星+长春新碱+甲泼尼龙+培门冬酶+依托泊苷)方案治疗,化疗后肿大淋巴结消失,骨髓中原始粒细胞比例占0.730。此后于2013年2月16日、3月22日、4月18日、6月4日分别给予IDA-A-E(去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷+依托泊苷)、ME(米托蒽醌+依托泊苷)、ME(米托蒽醌+依托泊苷)、CAG(阿柔比星+阿糖胞苷+G-CSF)方案化疗。期间多次复查骨髓,原始粒细胞最低降至0.268;多次行腰穿脑脊液中未见幼稚细胞,给予三联鞘注预防中枢神经系统白血病。经上述多次化疗后患者骨髓持续处于部分缓解状态,于2013年7月15日行清髓性HLA全相合亲缘性异基因外周血造血干细胞移植,供者为其胞姐,血型相同。预处理采用FABuCy(氟达拉滨+阿糖胞苷+白消安+环磷酰胺)方案。共回输外周血造血干细胞416 ml,单个核细胞计数为8.35×10⁸/L。移植后16 d,中性粒细胞达5.57×10⁹/L,PLT 21×10⁹/L,提示造血重建。移植后43 d复查骨髓示原始细胞消失,FISH结果显示XX阳性细胞占100%,XY阳性细胞为0,提示遗传学植入成功。复查脑脊液,未见幼稚细胞。移植后45 d患者出现皮肤瘙痒伴脱屑及局部色素沉着、口腔黏膜出现不易拭去的白膜,考虑为急性移植宿主病,将环孢素A及甲泼尼龙加量后症状减轻,此后根据临床表现调整免疫抑制剂用药及用量。移植后定期随访,现患者处于无病生存状态。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.03.0012

作者单位:710032 西安,第四军医大学西京医院血液科

通信作者:白庆咸,Email:byx101@medmail.com

(收稿日期:2015-10-08)

(本文编辑:刘志红)