

• 临床研究 •

仅以血小板增多为首发表现的慢性粒细胞白血病 5 例临床分析

彭树弈¹ 梁晔¹ 罗琳¹ 刘练金¹ 李忠清¹ 赖颖晖¹
刘振芳¹ 彭志刚¹ 赖永榕¹ 罗军¹

【摘要】 目的:探讨仅以血小板增多为首发而没有典型慢性粒细胞白血病(CML)表现的 5 例患者的临床诊断及治疗效果。**方法:**回顾性分析 5 例仅以血小板增多为首发表现的 CML 患者的临床资料。**结果:**5 例患者均仅以血小板增多为首发表现,均无肝脾肿大;血小板均 $>1\,000\times 10^9/L$,白细胞计数及分类正常;骨髓细胞学示巨核细胞明显增多,粒系增生正常,NAP 积分正常或增加;患者均有 Ph 染色体和 BCR-ABL 融合基因;患者均使用伊马替尼治疗,4 例在 12 个月内达到完全分子学反应。**结论:**仅以血小板增多为首发表现的患者,如缺乏典型 CML 的临床表现,易误诊为原发性血小板增多症,应作 Ph 染色体及 BCR-ABL 融合基因检测以鉴别;这些患者给予伊马替尼治疗取得很好的疗效,可能是 CML 的发病早期。

【关键词】 血小板增多;慢性粒细胞白血病;Ph 染色体;BCR-ABL 融合基因

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2015.09.006

【中图分类号】 R733.72 **【文献标志码】** A

Clinical study on 5 cases of chronic myelogenous leukemia with thrombocythemia onset

PENG Shuyi LIANG Ye LUO Lin LIU Lianjin LI Zhongqing LAI Yinghui
LIU Zhenfang PENG Zhigang LAI Yongrong LUO Jun

(Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, 530021, China)

Corresponding author: LUO Jun, E-mail: luojungz@medmail.com.cn

Abstract Objective: To evaluate the diagnosis and therapeutic effect of chronic myelogenous leukemia (CML) with thrombocythemia onset. **Method:** The clinical manifestations, laboratory features, and treatment in 5 cases of CML with thrombocythemia onset were analyzed retrospectively. **Result:** All patients were only thrombocythemia onset, and splenomegaly was not present in all cases. Platelet significantly increased ($>1\,000\times 10^9/L$), white-cell count and differential count were normal. The megakaryocyte increased obviously, granulopoiesis and maturation were normal, neutrophil alkaline phosphatase was normal or slight increased in bone marrow. Ph chromosome and BCR-ABL fusion gene were present in all cases. All patients were treated with imatinib, 4 cases achieved complete molecular response within 12 months. **Conclusion:** CML with thrombocythemia onset, while lack of classic clinical features of CML, is easily misdiagnosed as essential thrombocythemia and should be detected Ph chromosome and BCR-ABL fusion gene. These observations indicated CML with thrombocythemia onset can be regarded as early manifestations of the chronic stable phase.

Key words thrombocythemia; chronic myelogenous leukaemia; Philadelphia chromosome; BCR-ABL fusion gene

慢性粒细胞白血病(CML)和原发性血小板增多症(ET)均属于骨髓增殖性肿瘤,二者均可出现肝脏及脾脏肿大,血小板增多等临床表现,但二者自然病程却截然不同,ET 中位生存时间几乎接近正常人,而 CML 患者如果不给予有效的治疗,中位生存时间为 5 年。因此,对于血小板增多的骨髓增殖性肿瘤患者,应尽早明确诊断,并尽早采取有效

的治疗措施。本研究回顾性分析仅以血小板增多为首发表现而没有典型 CML 表现的 5 例患者的临床资料,探讨其诊断及治疗效果。

1 资料与方法

1.1 资料

5 例为 2007—2012 年在广西医科大学第一附属医院住院或门诊治疗患者,均按文献[1]诊断;其中男 1 例,女 4 例;年龄 25~49 岁。

¹ 广西医科大学第一附属医院血液科(南宁,530021)
通信作者:罗军, E-mail: luojungz@medmail.com.cn

1.2 实验室检测

患者均进行血液常规及外周血白细胞人工分类检测、骨髓细胞学及中性粒细胞碱性磷酸酶(NAP)积分检查、骨髓病理学检查、骨髓细胞遗传学检查、JAK2V617F 突变及 BCR-ABL 融合基因检查。

1.3 治疗方法及疗效评价标准

患者均使用伊马替尼(商品名格列卫,Novartis 公司产品)治疗,400 mg/d,每天 1 次。不能耐受者,改用尼洛替尼(商品名达希纳,Novartis 公司产品)治疗,600 mg/d,分 2 次口服。疗效评价标准参照文献[2]。

1.4 随访

所有患者均每个月随访 1 次,随访时间截至 2014 年 9 月,中位随访时间为 40(28~89)个月。

2 结果

2.1 一般资料及临床特点

5 例患者就诊原因均为体检发现血小板增多,均无贫血、出血、感染表现;均无低热、盗汗、消瘦等代谢亢进表现;均无腹胀、腹痛、纳差;体检所有患者均无淋巴结肿大、肝脏及脾脏肿大。

2.2 实验室检查

2.2.1 血常规检测结果 5 例患者就诊时血小板均 $>1000 \times 10^9/L$,白细胞正常或稍增多,血红蛋白正常或稍低,外周血白细胞人工分类均未发现幼稚细胞(表 1)。

2.2.2 骨髓细胞学检查结果 所有患者粒系比例正常或稍增多,原始细胞比例正常,中幼粒及晚幼粒比例正常,嗜碱性细胞比例正常,巨核细胞数($1.5 \text{ cm} \times 3.0 \text{ cm}$)均增多,NAP 积分增多或正常(表 2)。

表 1 5 例 CML 患者的血常规检测结果

例号	Hb/(g • L ⁻¹)	WBC /($\times 10^9$ • L ⁻¹)	PLT /($\times 10^9$ • L ⁻¹)	外周血 幼稚细胞
1	133	11.70	1598	无
2	132	9.31	3738	无
3	118	8.88	1772	无
4	102	3.85	3420	无
5	102	13.30	3017	无

2.2.3 骨髓病理检查结果 5 例患者巨核细胞数增多或明显增多,均伴有纤维网状组织增生。

2.2.4 细胞遗传学及分子生物学检查结果 5 例患者均有 Ph 染色体,4 例为典型易位,1 例为非典型易位;RT-PCR 均可检测到 BCR-ABL 融合基因;5 例患者均无 JAK2V617F 突变(表 3)。

2.3 治疗效果及随访

5 例患者均使用伊马替尼治疗。4 例血小板下降到正常的时间为 50~70 d,3 个月内均达到完全血液学反应,6 个月内达到完全细胞遗传学反应及主要分子学反应,达到完全分子学反应(CMR)的时间为 9~12 个月,其中 1 例患者不难耐受伊马替尼(粒细胞缺乏),1 个月改用尼洛替尼,12 个月时达 CMR。另 1 例患者不能耐受伊马替尼及尼洛替尼(由于反复出现粒细胞缺乏),并出现骨髓抑制,已停用 TKI 治疗 4 个月,目前仍为慢性期。直到 2014 年 9 月,所有患者仍在随访期,随访时间 28~89 个月,均为无进展生存。

3 讨论

对仅以血小板增多为首发而没有典型 CML 表现但 BCR-ABL 融合基因阳性的患者,应该归类为 ET 还是 CML,不同的学者有不同的看法。Blick-

表 2 5 例 CML 患者的骨髓细胞结果

例号	骨髓增生度	粒系比例/%	原始细胞 比例/%	中幼粒、晚 幼粒比例	嗜碱性 细胞比例	巨核细胞数 ($1.5 \text{ cm} \times$ 3.0 cm)	NAP 积分
1	明显活跃	66	1.0	正常	正常	988	174
2	明显活跃	66	0	正常	正常	增多	60
3	明显活跃	57	0.5	正常	正常	912	222
4	活跃	55	1.0	正常	正常	增多	172
5	明显活跃	47	1.0	正常	正常	增多	120

表 3 5 例 CML 患者的细胞遗传学及分子生物学检查结果

例号	染色体核型	BCR-ABL 融合基因	JAK2V617F 突变
1	46,XY,t(1;9;22)(p33;q34;q11)[20]	阳性(p210)	阴性
2	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[20]	阳性(p210)	阴性
3	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[20]	阳性(p210)	阴性
4	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[20]	阳性(p210)	阴性
5	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[20]	阳性(p210)	阴性

stein等^[3]将这类患者归为ET。但WHO对髓系肿瘤进行分类后,更多的学者将其归为CML^[4-7],理由是2008年WHO诊断ET时Ph染色体及BCR-ABL融合基因均要阴性,如出现BCR-ABL融合基因可排除ET,此时应该诊断为CML^[1]。本研究中,5例患者均以血小板增多首发起病,无肝脾肿大,白细胞正常或稍增多,外周血及骨髓细胞分类中无中、晚幼粒细胞异常增生,骨髓以巨核系增生为主,NAP积分正常或增多,未检测到JAK2V617F突变,尽管缺乏典型的CML表现,但所有患者Ph染色体及BCR-ABL融合基因均阳性,因此断为CML,而不是ET。

Rice等^[7]报道了2例具有绝对典型ET特征的女性患者,包括极度的血小板增多,但无白细胞增多,外周血未出现不成熟细胞,无脾肿大,初步诊断为ET。4年后2例患者白细胞增多,外周血出现原始细胞,细胞遗传学检查发现Ph染色体(初诊时未作),诊断修正为CML加速期。该研究认为CML患者呈现典型的ET表现时,容易误诊为ET,建议所有血小板增多的患者,均应尽早作Ph染色体和(或)BCR-ABL融合基因检测以明确诊断,及时治疗。本研究5例患者均表现以血小板增多首发起病,无典型CML的特点,很容易误诊为ET,但所有患者均有Ph染色体和BCR-ABL融合基因,从而诊断为CML。本研究同意Rice等的建议,所有血小板增多的患者,尤其对那些没有典型CML表现的患者,均应尽早作Ph染色体和(或)BCR-ABL融合基因检测,以明确诊断。

Michiels等^[5]总结了31例血小板明显升高为首表现的CML,均没有典型CML的临床表现、血液学特点及骨髓细胞学特点,容易伴骨髓纤维化。本研究中5例患者均伴骨髓纤维化,与上述报道一致,表明巨核细胞增生后,可能容易伴骨髓纤维化。

对于仅以血小板增多为首发而没有典型CML表现但Ph染色体和(或)BCR-ABL融合基因阳性的患者,根据WHO标准诊断为CML是毋庸置疑的,为何这些患者不出现典型CML的表现,有些学者归为CML的变异类型^[8-9],部分认为血小板增多只是CML的早期表现^[4-5,10],因为脾脏肿大是肿瘤浸润的表现,从一定程度上可以反映疾病的发展情况,脾脏不肿大表明处于疾病的早期阶段。Van Kooten Niekerk等^[4]报道1例仅以血小板增多为首发而没有CML表现的Ph染色体阳性患者,分离其造血干/祖细胞作集落培养检测,94%的集落为红细胞系,4%为粒细胞系,2%为红细胞系、粒细胞系、巨核细胞系的混合,这些集落的BCR-

ABL融合基因均阳性,粒细胞系集落形成能力的下降,因此未出现典型CML的临床表现,表明可能处于CML早期阶段。本研究中的5例患者,诊断时均无肝脾肿大表现,使用TKI治疗后,4例患者均在较短的时间内(小于12个月)达到CMR,另1例患者在不能耐受TKI的情况下,随访28个月仍处于慢性期,表明这些患者可能处于CML早期。但本研究仅有5例患者,需要更多患者及更长时间的随访,才能对这类患者临床特点有更全面的认识。

参考文献

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues[M]. Lyon, France: IARC, 2008: 32-37.
- [2] Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia; 2013[J]. Blood, 2013, 122: 872-884.
- [3] Blickstein D, Aviram A, Luboshitz J, et al. BCR-ABL transcripts in bone marrow aspirates of Philadelphia-negative essential thrombocytopenia patients; clinical presentation[J]. Blood, 1997, 90: 2768-2771.
- [4] Van Kooten Niekerk PB, Roug AS, Petersen CC, et al. Chronic myeloid leukaemia presenting with isolated thrombocythaemia, a case revealing its stem cell biology[J]. Br J Haematol, 2013, 162: 141-144.
- [5] Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, et al. Philadelphia (Ph) chromosome-positive thrombocythemia without features of chronic myeloid leukemia in peripheral blood; natural history and diagnostic differentiation from Ph-negative essential thrombocythemia[J]. Ann Hematol, 2004, 83: 504-512.
- [6] 缪扣荣, 李建勇, 钱思轩, 等. 血小板显著增多为首表现的慢性髓细胞白血病2例并文献复习[J]. 白血病. 淋巴瘤, 2006, 15(3): 198-201.
- [7] Rice L, Popat U. Every case of essential thrombocythemia should be tested for the Philadelphia chromosome[J]. Am J Hematol, 2005, 78: 71-73.
- [8] Emilia G, Marasca R, Zucchini P, et al. BCR-ABL rearrangement is not detectable in essential thrombocythemia[J]. Blood, 2001, 97: 2187-2189.
- [9] Girodon F, Bailly F, Barry M, et al. Philadelphia chromosome-positive thrombocythemia without features of chronic myeloid leukemia (CML) in peripheral blood[J]. Ann Hematol, 2005, 84: 409-410.
- [10] Fadilah SA, Cheong SK. BCR-ABL positive essential thrombocythaemia; a variant of chronic myelogenous leukaemia or a distinct clinical entity; a special case report[J]. Singapore Med J, 2000, 41: 595-598.

(收稿日期: 2015-02-09)