



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.12.018

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.12.018

# • 病例报告 •

## 以阴茎肿物为首表现的不典型慢性粒细胞白血病一例

邹雅倩 蔡惠丽 周蜜 朱磊 郭静明

[关键词] 不典型慢性粒细胞白血病; 阴茎肿物; 鉴别诊断

[中图分类号] R551.3

[文献标识码] B

患者,男,78岁,2019年6月4日因“发现阴茎肿物1月余”入院。患者于2019年4月无意中发现阴茎肿物,大小约1.8 cm × 1.3 cm,质硬,触之可滑动,无红肿及破溃,小便时伴有瘙痒感,无发热、心慌、胸闷不适,于当地医院予以抗感染治疗后未见明显好转,于外院行超声检查结果示阴茎背侧左侧海绵体内低回声结节。为求进一步治疗就诊于我院。体格检查:T 36.6℃,P 76次/分,R 18次/分,Bp 120/80 mmHg。神志清楚,贫血貌,浅表淋巴结未及肿大,胸骨叩击痛阴性,心、肺、腹检查未见明显异常。阴茎可见一约1.8 cm × 1.3 cm大小包块,质地稍韧,触之可滑动。既往无特殊病史。入院查血常规,结果见表1,肝肾功能、血糖、血脂及电解质结果均正常。睾丸、阴茎核磁共振平扫检查结果:阴茎远段肿物。因患者白细胞计数增高,请血液内科会诊后转科查骨髓细胞学(图1):考虑为慢性粒细胞白血病可能?骨髓活检结果(图2):造血组织增生明显活跃,粒系比例偏高,红系比例偏低,粒、巨系可见轻度形态异常,网织染色(+)。完善BCR-ABL1荧光原位杂交检测结果:Ph染色体阴性,慢性粒细胞白血病(CML)、骨髓增殖性肿瘤(MPN)、嗜酸粒细胞增高综合征及慢性中性粒细胞白血病(CNL)等相关基因检测结果均未见异常。综合患者血象、骨髓象及相关基因检查结果,初步考虑诊断为骨髓增殖性疾病:慢性粒细胞白血病不能排除。因患者年龄较大,无明显其他不适症状,与家属沟通病情后建议其院外口服羟基脲控制白细胞水平,定期复查。后患者阴茎肿物逐渐消失。2019年9月27日患者于外院复查血常规提示白细胞计数较前明显增高(表1),遂来我院就诊,复查骨髓细胞学结果:骨髓增生明显活跃,粒系占96.0%,中、晚幼粒细胞比例增高,部分细胞核浆发育不平衡,并有少颗粒,可见

分裂相;其他各期细胞均受抑。碱性磷酸酶染色(外周血涂片):阳性率23%,积分30分。意见:髓象中见粒系病态造血,且外周血中偶见原始粒细胞。骨髓流式免疫分型检测结果提示:粒细胞比例增高,占总核细胞的89.2%,粒细胞可见发育异常(CD15表达减弱,CD16表达减低等),且可见1.1%的嗜碱性粒细胞和2.6%的嗜酸性粒细胞。有核红细胞仅占总核细胞的2.5%。血液肿瘤全外显子基因检测结果提示:检测到TET2(c.5603A>C;p.His1868Pro)、SRSF2(c.284C>A;p.Pro95His)、SETBP1(c.2612T>C;p.Ile871Thr)等3个基因突。综合患者外周血象、骨髓细胞学及相关基因检查结果等考虑诊断为不典型慢性粒细胞白血病(aCML),予以口服羟基脲降白细胞后,于2019年11月采用去甲基化治疗(地西他滨10 mg 静脉滴注,每日1次,连续10日),患者白细胞水平逐渐恢复正常。2019年12月2日来我院复查血常规,结果见表1。复查骨髓细胞学结果(图3):髓象及外周血中嗜酸和嗜碱性粒细胞比例各占24.5%、4.0%和5.0%、18%。现患者已完成2个疗程的去甲基化治疗,目前仍在随访中。

### 讨 论

aCML是一种罕见的造血干细胞克隆性疾病,主要表现为中性粒细胞增殖并伴有明显的粒系发育异常,可同时伴有红系及巨核细胞的形态发育异常,且Ph染色体及BCR-ABL1融合基因检测结果均为阴性,具有骨髓增生异常和骨髓增殖性肿瘤的双重特性<sup>[1]</sup>。aCML临床较少见,发生率约为1~2/100例CML,中位年龄为65岁,但也偶见青少年患者<sup>[2-3]</sup>。其临床表现无特殊,与CML、CNL、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、MPN等多种血液疾病存在交叉重叠之

表1 患者各个时期血常规检查结果

日期	白细胞计数 (×10 <sup>9</sup> /L)	中性粒细胞计数 (×10 <sup>9</sup> /L)	红细胞计数 (×10 <sup>12</sup> /L)	血红蛋白 (g/L)	血小板计数 (×10 <sup>9</sup> /L)	单核细胞计数 (×10 <sup>9</sup> /L)	嗜碱性粒细胞计数 (×10 <sup>9</sup> /L)	幼稚粒细胞计数 (×10 <sup>9</sup> /L)
2019年6月12日	37.83	36.65	3.89	104	141	1.29	0.43	11.52
2019年9月27日	67.40	49.70	3.92	110	233	8.29	0.13	—
2019年12月2日	4.66	2.82	3.60	102	380	0.04	0.05	0.6

注:2019年9月27日血常规为外院检查结果,部分资料不详;正常参考值范围:白细胞计数:3.5~9.5×10<sup>9</sup>/L;中性粒细胞计数:1.8~6.3×10<sup>9</sup>/L;红细胞计数:4.3~5.8×10<sup>12</sup>/L;血红蛋白:130~175×10<sup>9</sup>/L;血小板计数:125~350×10<sup>9</sup>/L;单核细胞计数:0.1~0.6×10<sup>9</sup>/L;嗜碱性粒细胞计数:0~0.06×10<sup>9</sup>/L;幼稚粒细胞计数:0~0.06×10<sup>9</sup>/L

基金项目:湖北省自然科学基金青年项目(2017CFB334)

作者单位:443000 湖北宜昌,三峡大学第一临床医学院 宜昌市中心人民医院血液内科

通讯作者:郭静明,E-mail:gjm425@163.com

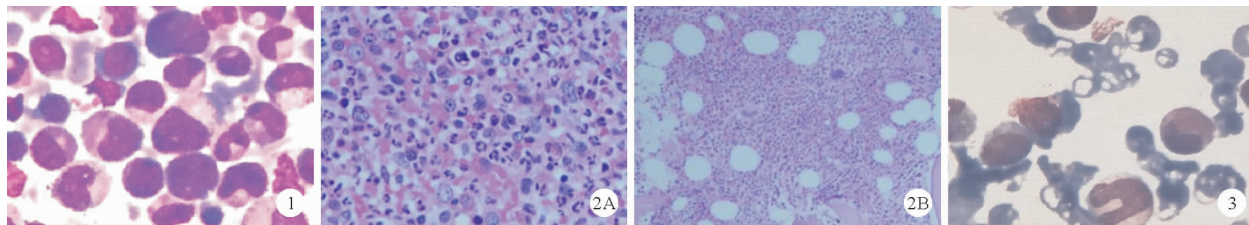


图1 2019年6月患者骨髓细胞学检查结果(瑞氏染色, ×400) 图2 2019年6月患者骨髓活检结果[A:苏木素-伊红(HE)染色, ×10; B:Gomori 染色, ×40] 图3 2019年12月患者骨髓细胞学检查结果(瑞氏染色, ×400)

处,易误诊及漏诊。2017年WHO更新了关于aCML的诊断标准<sup>[4]</sup>:(1)外周血WBC计数增高( $\geq 13 \times 10^9/L$ ),中性粒细胞及其前体细胞增多(早幼粒细胞、中幼粒细胞、晚幼粒细胞占白细胞比例 $\geq 10\%$ );(2)粒细胞生成异常,包括染色质凝集异常;(3)嗜碱粒细胞绝对数不增多,嗜碱粒细胞比例 $< 2\%$ ;(4)单核细胞绝对数不增多,单核细胞比例 $< 10\%$ ;(5)骨髓有核细胞增多,粒细胞增殖及粒系病态造血,伴或不伴核红细胞和巨核细胞病态造血;(6)骨髓及外周血原始细胞比例 $< 20\%$ ;(7)无PDGFRA、PDGFRB或FGFR1重排,或PCM1-JAK2融合基因;(8)不符合WHO规定的CML、原发性骨髓纤维化、真性红细胞增多症和原发性血小板增多症诊断标准。最新研究提出了多种基因突变对aCML鉴别诊断的意义:如有JAK2、MPL和CALR突变,应考虑MPN相关疾病,而aCML则为JAK2突变阴性的肿瘤,如出现SETBP1或ETNK1突变则支持aCML<sup>[5]</sup>;由于CSF3R突变在aCML中的发生率极低,甚至部分研究结果为阴性<sup>[6]</sup>,因此若存在CSF3R突变应仔细进行细胞形态学观察以鉴别是否为CNL或其他髓系肿瘤。

本例aCML患者为78岁老年男性,以阴茎肿物为首发表现,目前尚未见相关报道。血常规检查结果提示中性粒细胞异常增多,骨髓细胞学结果提示存在粒系病态造血,无明显肝脾肿大。多次查血常规结果提示外周血中单核细胞比例仅1次超过10%,不符合单核细胞持续增多的表现,故排除CMML;BCR-ABL1 FISH检测、CML/MPN、嗜酸粒细胞增高综合征、CNL等相关基因检测等均未见异常,故排除CML/MPN/CNL等疾病;血液肿瘤全外显子基因检测结果提示存在SETBP1、TET2等突变,故考虑诊断为aCML,予以去甲基化治疗后,患者血象基本恢复正常,进一步支持aCML诊断。

本例患者血液肿瘤全外显子基因检测提示检测到TET2、SRSF2、SETBP1等3个基因突变。TET2突变在髓系恶性肿瘤中很常见,其中以CMML多见(60%),而在aCML中约16%的患者可见<sup>[7-8]</sup>。相关文献指出存在TET2突变的MDS患者对低甲基化药物更敏感<sup>[9]</sup>。本例患者予以去甲基化治疗后疗效可,可能与该基因突变相关,但需进一步研究证实。SRSF2基因突变主要见于MDS、MPN、aCML、MDS/MPN患者,相关文献报道存在该基因突变的MDS患者更易转化为AML<sup>[10]</sup>。SETBP1突变多见于CNL、aCML、CMML、继发AML、MDS/MPN、幼年慢性粒单核细胞白血病等多种髓系肿瘤,而在原发MDS和MPN中较少见<sup>[8,11-12]</sup>。最新的国际指南指出SETBP1突变属于MDS的重现性突变,具有该突变的MDS患者预后不良,且与疾病的进展有关<sup>[13]</sup>。本例患者同时存在SRSF2和SETBP1两个基因

突变,目前去甲基化治疗短期疗效可,以后是否向AML转化有待进一步临床观察。

目前为止,aCML缺少特征性的临床症状和实验室检查结果,对其治疗尚处于探索阶段,既往治疗药物包括羟基脲、干扰素等,最新国际指南建议部分aCML患者可行去甲基化治疗,有条件者可行异基因造血干细胞移植<sup>[1,13]</sup>。本例患者为高龄老年男性,移植风险大,故予以去甲基化治疗,目前疗效尚可,远期疗效有待进一步临床观察。

## 参 考 文 献

- [1] Dao KT, Tyner JW, Gotlib J. Recent Progress in Chronic Neutrophilic Leukemia and Atypical Chronic Myeloid Leukemia [J]. Curr Hematol Malig Rep, 2017, 12(5):432-441.
- [2] Schwartz LC, Mascarenhas J. Current and evolving understanding of atypical chronic myeloid leukemia [J]. Blood Rev, 2019, 33:74-81.
- [3] Hernandez JM, Del CM, Cuneo A, et al. Clinical, hematological and cytogenetic characteristics of atypical chronic myeloid leukemia [J]. Ann Oncol, 2000, 11(4):441-444.
- [4] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues [M]. Revised 4th edition. Lyon: IARC Press, 2017, 85-87.
- [5] Fend F, Horn T, Koch I, et al. Atypical chronic myeloid leukemia as defined in the WHO classification is a JAK2 V617F negative neoplasm [J]. Leuk Res, 2008, 32(12):1931-1935.
- [6] Wang SA, Hasserjian RP, Fox PS, et al. Atypical chronic myeloid leukemia is clinically distinct from unclassifiable myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms [J]. Blood, 2014, 123(17):2645-2651.
- [7] Huang J, Ge M, Lu S, et al. Mutations of ASXL1 and TET2 in aplastic anemia [J]. Haematologica, 2015, 100(5):e172-e175.
- [8] Patnaik MM, Barraco D, Lasho TL, et al. Targeted next generation sequencing and identification of risk factors in World Health Organization defined atypical chronic myeloid leukemia [J]. Am J Hematol, 2017, 92(6):542-548.
- [9] Bejar R, Lord A, Stevenson K, et al. TET2 mutations predict response to hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome patients [J]. Blood, 2014, 124(17):2705-2712.
- [10] Zheng X, Zhan Z, Naren D, et al. Prognostic value of SRSF2 mutations in patients with de novo myelodysplastic syndromes: A meta-analysis [J]. PLoS One, 2017, 12(9):e185053.
- [11] Ouyang Y, Qiao C, Chen Y, et al. Clinical significance of CSF3R, SRSF2 and SETBP1 mutations in chronic neutrophilic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia [J]. Oncotarget, 2017, 8(13):20834-20841.
- [12] Linder K, Iragavarapu C, Liu D. SETBP1 mutations as a biomarker for myelodysplasia/myeloproliferative neoplasm overlap syndrome [J]. Biomark Res, 2017, 5:33.
- [13] Kanagal-Shamanna R, Hodge JC, Tucker T, et al. Assessing copy number aberrations and copy neutral loss of heterozygosity across the genome as best practice: An evidence based review of clinical utility from the cancer genomics consortium (CGC) working group for myelodysplastic syndrome, myelodysplastic/myeloproliferative and myeloproliferative neoplasms [J]. Cancer Genet, 2018, 228-229:197-217.

(收稿日期:2020-08-06)

(本文编辑:余晓曼)