

一例CML患者联合检测胸水染色体核型病例复习

孙可^{1,2}, 周静¹, 姚含秉¹, 王刚锋^{1*}

¹西安国际医学中心医院血液病实验室, 陕西 西安

²西安交通大学医学部, 陕西 西安

收稿日期: 2024年3月23日; 录用日期: 2024年4月16日; 发布日期: 2024年4月24日

摘要

目的: 探讨1例慢性粒细胞性白血病(Chronic Myelogenous Leukemia, CML)患者胸水染色体核型分析检测的意义。方法: 对本院1例慢性粒细胞性白血病(CML)患者的胸水进行细胞形态学、免疫学、细胞遗传学、分子生物学(MICM)检测并进行联合分析和文献复习。结果: 该患者胸水检测: 形态学可见25%原始细胞; 免疫分型可见一群细胞占40.7%, 考虑为髓系原始细胞, 其表达CD34、CD38、CD13、HLA-DR, 不表达CD117、CD33、CD11b、CD16、CD56、CD4、CD8、CD3、CD10、CD19、CD20、CD81、Kappa、Lambda; BCR/ABL (P210)融合基因检查: 阳性, 比例203.94%; 染色体核型分析为复杂核型: 48~50, XY, del(2)(p21), i(6)(p10), +8, +8, t(9; 22)(q34; q11), t(9; 22)(q34; q11), +15, +22, inc[cp20]。结论: 慢性粒细胞性白血病患者的胸腔积液检测, 除其他常规检测外, 染色体核型分析检测是必不可少的一部分, 核型分析检测对良恶性胸腔积液的鉴别有作用, 对患者疾病进展和预后评估也有重要意义。

关键词

慢性粒细胞性白血病, 胸水染色体核型分析, 胸腔积液

A Case Review of a CML Patient with Combined Detection of Chromosomal Karyotype of Pleural Fluid

Ke Sun^{1,2}, Jing Zhou¹, Hanbing Yao¹, Gangfeng Wang^{1*}

¹Hematology Laboratory of Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an Shaanxi

²Health Science Center of Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shaanxi

*通讯作者。

文章引用: 孙可, 周静, 姚含秉, 王刚锋. 一例 CML 患者联合检测胸水染色体核型病例复习[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 1701-1705. DOI: 10.12677/acm.2024.1441213

Abstract

Objective: To investigate the significance of chromosomal karyotype analysis of pleural fluid in a chronic myelogenous leukemia (CML) patient. **Methods:** Cytomorphology, immunology, cytogenetics, and molecular biology (MICM) were performed on the pleural fluid of one patient with chronic myeloid leukemia (CML) in our hospital, and joint analysis was carried out and literature review. **Results:** Pleural effusion test showed that 25% blasts were visible on morphology. Immunophenotyping showed that a group of cells accounted for 40.7%, which was considered to be myeloid blasts, which expressed CD34, CD38, CD13, HLA-DR, but did not express CD117, CD33, CD11b, CD16, CD56, CD4, CD8, CD3, CD10, CD19, CD20, CD81, Kappa, Lambda. BCR/ABL (P210) fusion gene test: positive, 203.94%; Karyotype analysis of chromosomes was complex karyotype: 48~50, XY, del(2)(p21), i(6)(p10), +8, +8, t(9; 22)(q34; q11), t(9; 22)(q34; q11), +15, +22, inc[cp20]. **Conclusion:** In the detection of pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia, the detection of chromosome karyotype analysis is an essential part. Karyotype analysis is effective in the identification of benign and malignant pleural effusion, and also has great significance in the evaluation of disease progression and prognosis in patients.

Keywords

Chronic Myelogenous Leukemia, Chromosomal Karyotype Analysis of Pleural Fluid, Pleural Effusion

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性粒细胞白血病(Chronic Myelogenous Leukemia, CML)是最常见的慢性骨髓增殖性肿瘤(MPN)之一,具有特异性的 BCR/ABL1 融合基因和(或) Ph 染色体[1]。因酪氨酸激酶抑制剂(TK1)的出现靶向治疗让 CML 患者重获新生[2],但与此同时药物的不良反应也逐渐出现了,如比较常见的胸腔积液[3]。

胸腔积液是以胸膜腔内病理性液体聚积为特征的一种常见临床症候,恶性的胸腔积液是疾病预后不良的征兆[4],其产生的原因复杂多种,其中导致胸腔积液的主要原因之一是恶性肿瘤[5]。因此临床上对于良恶性胸腔积液的鉴别诊断就尤其重要,其中胸水细胞形态学检查,目前在胸腔积液找到肿瘤细胞依旧是重要、经典的一步,但其敏感性较低,有时仍存在遗漏[6];当其与病理活检、肿瘤标志物等检测相结合时,可进一步提高诊断率[7]。已有研究表明胸腔积液染色体检查对临床上良恶性胸腔积液的鉴别诊断具有重要意义[8]。现报道一例慢性粒细胞性白血病患者疾病进展过程中存在胸腔积液结合胸水染色体核型分析的实验室检测如下:

2. 临床资料

患者男性,78岁,2018年8月无明显诱因出现乏力、咳嗽、咳痰伴发热,于某三甲医院诊断为“慢性粒细胞白血病”,给予伊马替尼(400 mg/日)治疗2月后出现全身皮肤脱屑,治疗半年后不耐受换用达沙替尼(100 mg/日)治疗,于2019年患者诉达沙替尼副反应不能耐受,口服方式为100 mg/日口服治疗1

月, 停用1月, 2021年患者复查经检查诊断“慢性粒细胞性白血病(慢性期)”。2022年7月患者出现双侧肩背部疼痛, 呈间歇性疼痛, 疼痛与活动不相关, 2022年8月就诊于我院诊断为“慢性粒细胞性白血病(加速期)”磁共振可见双侧髂骨、髌骨、坐骨以及双侧股骨上段异常信号, 考虑存在慢性粒细胞性白血病髓外浸润可能, 建议患者使用奥雷巴替尼未果。2023年2月患者再次入院诉2月余前左侧背部疼痛, 1月前出现气短, 活动后气短。查体: 神志清楚精神欠佳, 无贫血貌, 全身皮肤未见异常, 皮肤黏膜无黄染, 全身浅表淋巴结未及肿大, 颜面无水肿, 口唇无紫绀, 伸舌居中, 咽部无充血, 双侧扁桃体无肿大气管居中。胸廓不对称, 左侧胸部隆起, 左侧叩诊呈实音, 右侧叩诊呈鼓音, 左侧呼吸音消失, 右侧可闻及呼吸音, 胸骨无压痛, 双侧呼吸动度不对称。心前区无隆起, 心界无扩大, 心率82次/分, 律齐, 心音未见异常, 腹平软, 肝脾肋下未触, 肝肾区无叩击痛, 移动性浊音阴性, 肠鸣音未见异常。实验室检查: 白细胞数 $21.13 \times 10^9/L$, 红细胞: $5.11 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白浓度: 147.00 g/L , 血小板数 $145.00 \times 10^9/L$, 网织红细胞百分比 2.02%, 网织红细胞绝对值 $103.20 \times 10^9/L$, 降钙素原 0.36 ng/mL , 白介素-6 646.77 pg/mL , 超敏C反应蛋白 60.52 mg/L , 胸水提示渗出液且结核分枝杆菌核酸检测阴性, 胸部CT提示左侧大量胸腔积液、肺部感染。浆膜腔液常规检测: 浆膜腔液有核细胞 $3128 \times 10^6/L$, 浆膜腔液生化五项: 白蛋白 24.00 g/L , 腺苷脱氨酶 7.10 U/L , 葡萄糖 820 mmol/L , 氯 107.00 mmol/L , 乳酸脱氢酶 263.00 U/L , 浆膜腔液颜色为黄色, 微浑, 有凝块, 浆膜腔液空积液比重 1.022, 浆膜腔液酸碱度 7.5, 浆膜腔液黏蛋白定性为阳性。主要影响患者不适主要问题为胸腔积液分析原因主要考虑: 1) 药物; 2) CML 髓外浸润; 3) 肿瘤; 4) 其他感染问题。随后完善胸膜腔积液形态、免疫分型、BCR/ABL 融合基因、染色体检查, 结果如下:

胸水形态学检查(见图1): 可见25%原始细胞; 胸水免疫分型: 一群占40.7%的细胞表达CD34、CD38、CD13、HLA-DR, 不表达CD117、CD33、CD11b、CD16、CD56、CD4、CD8、CD3、CD10、CD19、CD20、CD81、Kappa、Lambda, 考虑为髓系原始细胞; 胸水BCR/ABL(P210)融合基因检查: 阳性, 融合比例203.94%; 胸水染色体核型分析检查(见图2): $48\sim 50, XY, del(2)(p21), i(6)(p10), +8, +8, t(9; 22)(q34; q11), t(9; 22)(q34; q11), +15, +22, inc[cp20]$ 。患者因病情进展, 最终诊断为“慢性粒细胞白血病(急变期)”, 而后随访, 患者已逝世。

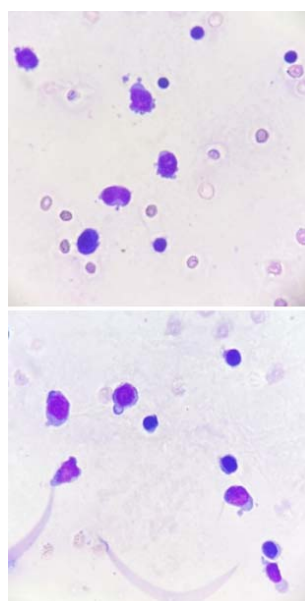
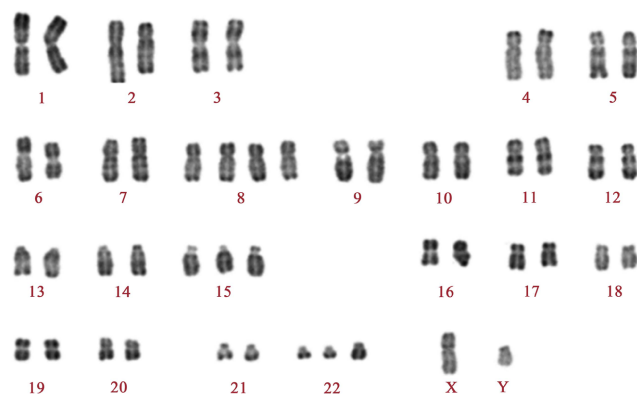


Figure 1. Morphological diagram of pleural effusion

图1. 胸水形态学图



核型: 50, XY, del(2)(p21), i(6)(p10), +8x2, t(9;22)(q34;q11)x2, +15, +22

检测结果: 48~50, XY, del(2)(p21), i(6)(p10), +8, +8, t(9;22)(q34;q11), t(9;22)(q34;q11), +15, +22, inc[cp20]

Figure 2. Chromosomal karyotype analysis of pleural effusion
图 2. 胸水染色体核型分析图

3. 讨论

慢性粒细胞白血病(Chronic Myelogenous Leukemia, CML)是一种起源于造血干细胞的恶性髓系增殖性疾病,临床上主要以外周血白细胞增高和脾大为主要特征,疾病进程分为慢性期(Chronic Phase, CP)、加速期(Accelerated Phase, AP)和急变期(Blastic Phase, BP) [9]。约 90%~95%的 CML 患者具有 t(9; 22) (q34; q11)特征性细胞遗传学异常,传统遗传学检测染色体核型分析对 CML 患者疾病诊断、预后判断以及疾病的进展等方面均具有重要意义[10]。

染色体核型检测的标本类型为骨髓、外周血以及胸腹腔积液等,不可否认的是近年来对于血液系统疾病检测胸水染色体核型分析的研究少之又少。上述患者在使用伊马替尼不耐受后换达沙替尼仍不耐受,建议换药未果的情况下胸部 CT 提示左侧大量胸腔积液。有研究指出慢性粒细胞性白血病患者对一线伊马替尼不耐受而使用二线达沙替尼发生胸腔积液的风险会增加[11],达沙替尼治疗相关的胸腔积液比其他 TKI 更常见[12],并且可能在治疗多种疾病期间发生[13]。达沙替尼剂量是胸腔积液存在的潜在危险因素,目前,对于如何以最佳方式处理胸腔积液,常见策略包括减少剂量、中断剂量或改用另一种 TKI [14]。则 CML 患者在疾病进展期间出现胸腔积液究竟是药物原因还是疾病进展髓外浸润有待研究[15],此患者使用胸腔积液完善相关实验室检测,特别是 BCR/ABL1 融合和染色体核型分析检测出 CML 患者特异性分子遗传学异常,为临床提供了强有力的疾病进展证据。有研究表明慢性粒细胞白血病患者染色体核型出现附加染色体异常时常提示患者病情的进展,急变可能较大且预后越差[16]。

综上所述,对于高龄、患病较重等情况难以获取骨髓标本检测染色体核型分析的慢性粒细胞白血病疾病进展期患者,一旦出现严重胸腔积液,采用胸水进行染色体核型培养与骨髓标本染色体培养对临床分析是可以提供同等价值的检测意义,因此可以优先采取胸水染色体培养。总而言之,对于慢性粒细胞性白血病患者胸腔积液检测,除细胞形态学检测、免疫学检测、融合基因检测外,染色体核型分析检测也是必不可少的一部分。一方面核型分析检测对良恶性胸腔积液的鉴别有作用,另一方面对慢性粒细胞白血病的患者染色体核型分析检测结果可评估预后和疾病进展。

参考文献

- [1] 黄燕, 刘勇, 陈海雷, 等. 慢性粒细胞白血病患者费城染色体的遗传学特征[J]. 国际医药卫生导报, 2020, 26(14):

- 2064-2067.
- [2] 李旭东, 张龔莉, 宋永平. 慢性粒细胞白血病: 最新研究进展和未来发展方向[J]. 白血病·淋巴瘤, 2023, 32(2): 74-78.
- [3] Hailan, Y.M., Elyas, A., Abdulla, M.A. and Yassin, M.A. (2021) Dasatinib-Induced Pleural and Pericardial Effusions. *Cureus*, **13**, e19024. <https://doi.org/10.7759/cureus.19024>
- [4] Aggarwal, P., Handa, U., Bhagat, R. and Aggarwal, D. (2024) Morphological Markers of Chromosomal Instability as Predictors of Malignancy in Pleural Effusion. *Diagnostic Cytopathology*, **52**, 76-81. <https://doi.org/10.1002/dc.25249>
- [5] 王雪, 吴明军, 姚文静, 万滢, 薛庆亮. 复发性恶性胸腔积液的危险因素及治疗研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2023, 28(6): 938-941.
- [6] Yang, L. and Wang, Y. (2023) Malignant Pleural Effusion Diagnosis and Therapy. *Open Life Sciences*, **18**, Article 20220575. <https://doi.org/10.1515/biol-2022-0575>
- [7] 常文龙, 刘欢欢, 庞永阳, 张斌斌, 王耀林. 胸腔积液脱落细胞学检查及肿瘤标志物检测对肺良恶性病变的鉴别诊断价值[J]. 癌症进展, 2023, 21(17): 1910-1913+1921.
- [8] 胡继华, 刘彦慧, 郑德清, 曾丽萍, 顾红祥, 关晓东. 细胞染色体分析对良恶性浆膜腔积液鉴别诊断的临床研究[J]. 中国热带医学, 2011, 11(5): 607-608.
- [9] 董晓燕, 李玉龙, 郭成业, 等. 伴 Ph 阳性附加染色体异常慢性髓性白血病的生物学特征及疗效分析[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(8): 660-665.
- [10] 潘成云, 许娜, 何柏林, 等. 细胞遗传学检测在慢性髓性白血病中的临床意义[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(2): 112-117.
- [11] 王研, 王小玲, 吕国庆, 吴隼. 慢性髓细胞性白血病酪氨酸激酶抑制剂优化治疗的研究进展[J]. 山东医药, 2023, 63(13): 112-115.
- [12] 杨松凡, 文钦, 张颖, 等. 慢性髓系白血病慢性期 TKI 治疗未达最佳反应或不耐受患者转换氟马替尼的有效性和安全性临床观察[J]. 陆军军医大学学报, 2024, 46(4): 340-346.
- [13] 郭加专, 任玥, 郭青, 蒋胜华. 达沙替尼致多种呼吸系统不良反应3例[J]. 临床肺科杂志, 2023, 28(7): 1119-1122.
- [14] McBride, A., Brokars, J., Reddy, S.R., Chang, E., Tarbox, M.H. and LeBlanc, T.W. (2023) An Analysis of Dasatinib Treatment Patterns in Patients with Chronic Myeloid Leukemia after Experiencing Pleural Effusion during Dasatinib Therapy. *Acta Haematologica*, **146**, 259-266. <https://doi.org/10.1159/000530512>
- [15] Pasquale, R., Bucelli, C., Bellani, V., Zappa, M., Iurlo, A. and Cattaneo, D. (2022) Case Report: Pleural Effusion during Tyrosine-Kinase Inhibitor Treatment in Chronic Myeloid Leukemia: Not Only a Dasatinib-Related Adverse Event. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 1012268. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1012268>
- [16] 李莹莹, 史玉叶, 王春玲. 附加染色体异常在慢性髓细胞白血病中的研究现状[J]. 国际输血及血液学杂志, 2022, 45(6): 488-494.