

侵袭性系统性肥大细胞增生症 1 例报道*

武汉大学中南医院 向伟 肖晖* 汪英颖 肖慕然 宋燕燕, 武汉 430000

关键词 侵袭性肥大细胞增生症; 诊疗

中图分类号 R551

文献标识码 D

DOI 10.11768/nkjwzzzz20200322

肥大细胞增生症(mastocytosis, MT)是一种独特、少见的病症,特征在于肿瘤性的肥大细胞(mast cells, MC)在包括皮肤、骨髓(bone marrow, BM)、脾脏和胃肠道等各种器官系统中异常扩增和积聚。根据累积的器官,MT可分为皮肤肥大细胞增生症(cutaneous mastocytosis, CM)、系统性肥大细胞增生症(systemic mastocytosis, SM)、肥大细胞肉瘤(mast-cell sarcoma, MCS)3类^[1],SM还可分为惰性系统性肥大细胞增生症(indolent systemic mastocytosis, ISM)、冒烟性系统性肥大细胞增生症(smoldering systemic mastocytosis, SSM)、SM相关的非肥大细胞系克隆性血液病、侵袭性系统性肥大细胞增生症(aggressive systemic mastocytosis, ASM)、肥大细胞白血病(mast cell leukemia, MCL)5个亚型,各亚型预后不同^[2]。ASM发病率在MT人群中约为5%^[3],诊断过程耗费时间长,病情进展快,因此快速诊断和及时治疗尤为重要。本文介绍1例因情绪激动后突发皮肤潮红、胸闷、呼吸困难等非特异性症状为突出表现的ASM的诊疗过程。

患者男,43岁,2018年4月8日因“突发胸闷、四肢无力10日余”入住武汉大学中南医院,患者入院前10d,多次情绪激动后突发皮肤潮红、胸闷、呼吸困难,四肢湿冷无力,伴濒死感,一般持续约5min,多可自行缓解。在外院检查CT提示:纵隔及腋窝等全身多处淋巴结肿大,肩胛骨、肋骨等骨质破坏。骨ECT提示全身骨质代谢增强,考虑弥漫性骨肿瘤性病变。既往体健。入院查体:T 36.2℃,P 76次/min, R 19次/min, BP 131/75 mmHg,神志清晰,精神状态良好,Karnofsky评分:90分。巩膜无黄染,双侧腋窝及腹股沟可触及肿大淋巴结,最大者直径约1cm,质韧,无触痛。心肺听诊无异常,腹软,无压痛及反跳痛,肝缘肋下可及,脾缘肋下约5cm,超过前正中线,双肾区无叩击痛,双下肢不肿。辅助

检查:血白细胞(WBC) $2.5 \times 10^9/L$,中性粒细胞(N) 63.8%,淋巴细胞(L) 29.5%,M 6.0%,红细胞(RBC) $3.0 \times 10^{12}/L$,血红蛋白(Hb) 85.9 g/L,血小板(PLT) $151 \times 10^9/L$;血沉 59 mm/h;降钙素原 2.03 ng/mL;C反应蛋白(CRP) 28.2 mg/L;N-末端脑钠肽前体(NT-ProBNP) 148.0 pg/mL;凝血酶原时间(PT) 13.7 s,凝血酶原标准化比值(INR) 1.25,活化部分凝血活酶时间(APTT) 36.0 s,凝血酶时间(TT) 13.0 s,纤维蛋白原-C421 mg/dL, D-二聚体 104 ng/mL;直接Coombs试验阴性;白蛋白 47.42%, α_1 -球蛋白 5.5%, α_2 -球蛋白 10.4%, β -球蛋白 13.9%, γ -球蛋白 22.8%,免疫固定电泳未见异常区带。PET-CT示全身骨骼骨质弥漫性异常增高,肝、脾体积增大(脾脏三度肿大),肝门区、脾门区、微小弯旁、腹膜后、腹腔肠系膜区见多发肿大淋巴结,大者约21 mm × 15 mm,双肺见数枚微小结节,大者约4 mm × 3 mm,右内乳区、纵隔内及双肺门见多发肿大淋巴结,以上范围代谢不高。全身其余探测部位未见明显恶性肿瘤病变征象。骨髓细胞学检查示粒细胞成熟障碍,增生性贫血,肥大细胞占1.5%。骨髓增生活跃,其中粒系占40%,红系占40%,中晚幼粒比例增高,杆状分叶核比例减低,成熟障碍,形态未见异常;红系比例增高,以中晚幼红细胞为主,幼红细胞体积偏小;浆细胞可见,肥大细胞占1.5%,见图1。外送至中国医学科学院天津血液病医院的骨髓活检示异常细胞增生,胞体中等大,胞浆丰富,胞核圆形或不规则,核染色质粗,纤维组织增生明显,造血细胞缺乏,网状纤维银染色MF-2级,2a可见梭形的MC聚集,2b可见肿瘤性MC沿骨小梁密集堆聚(>15个),见图2。免疫组化结果:CD38-,CD138-,Kappa-,Lambda-,PAX5-,CD20-,CD3-,CD117+,CD2+;白血病相关基因CEBPA、C-KIT exon8/17、DNMT3A exon23、FLT3-ITD、NPM1 exon12突变检测阴性,MPN基因、BCR-ABL基因、IgH和TCR基因重排检测阴性;染色体核型检查正常;骨髓流式细胞学示成熟淋巴细胞(P2)占有

*基金项目:中央高校基本科研业务费专项资金资助
(No:2042018kf0173)

*通信作者:肖晖,E-mail:huixiao@whu.edu.cn

核细胞 10.33%, 单核细胞(P5)占有核细胞0.48%, 中性粒细胞(P6)占有核细胞29.90%, 有核红细胞区域(P3)占有核细胞 22.62%, 存在一群异常细胞(P7), 占有核细胞 2.27%, 表达 CD117, CD25, CD2, CD33, CD9, 不表达 MPO, CD19, CD13, CD14, CD15, CD19, CD34, CD64, HLA-DR, CD11b, 见图 3。

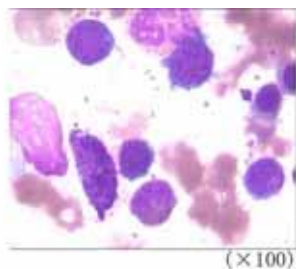


图1 骨髓细胞学检查(HE)

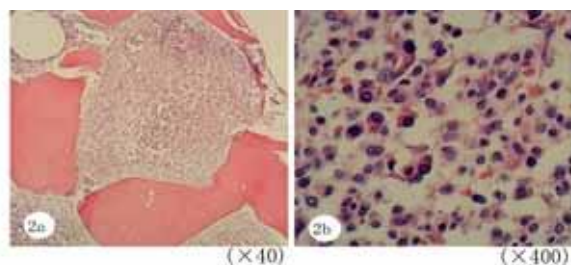


图2 骨髓活检(HE)

诊治 该患者诊断为 ASM。用抗组胺类药物(酮替芬 1 mg 口服, 2 次/d + 氯雷他定 10 mg 口服, 1 次/d)、抗肿瘤药物(干扰素 300 万 U 皮下注射, 隔日 1 次)治疗, 因 WBC 低下加用地榆升白片和重组人粒细胞因子刺激造血。经治疗 1 周后症状未再发作, 患者回家继续使用抗组胺及干扰素治疗, 定期随访。

讨论

ASM 临床上极为罕见, 发病机制可能与分子遗传学的异常有关, 最常见的是原癌基因蛋白质(kitproto-oncogene protein, KIT) 基因突变致自分泌失调^[4], 在不存在配体干细胞因子的情况下, KIT 异常活化, 致 MC 释放介质、异常增殖和分化。在 MT 中 80% 以上的 KIT 突变为 D816V 型, D816V 点突变位于 C-KIT 的 17 号外显子上^[5]。本科室采用一代测序的方法检测 C-KIT 8 号和 17 号外显子, 均未发现有基因突变, 也可说明未检测到 KIT、D816V。随后免疫学检查发现, 存在一群异常细胞表达 CD117 +, CD25 +, CD2 +, CD33 +, CD9 +, 正常或异常 MC 都稳定的表达 CD117 +, CD33 +, CD9 +, 正常 MC 不表达 CD25 + 和 CD2 +^[6]。

本例诊断 ASM 经过 4 步流程: (1) 符合 SM 诊断标准, 骨髓细胞学、免疫组化、流式细胞学证明本例骨髓中有多灶性的肿瘤性 MC 浸润 (>15 个), 符合 SM 的主要诊断标准; 骨髓流式细胞学示 MC 表达 CD117 +, CD2 +, CD25 +, 符合 SM 一项次要诊断标准, 同时满足一项主要标准和一项次要标准可确诊 SM; (2) 骨髓细胞学检查 MC 占有核细胞 1.5%; (3) 细胞形态学、免疫学、遗传学和分子生物学可排除系统性肥大细胞增生症伴克隆性非肥大细胞系血液病(systemic mastocytosis with associated clonal hematologic non-mast cell lineage disease, SM-AHN); (4) 存在“C”表现, “C”表现是肿瘤性 MC 累积器官并致功能受损, 主要包括: ①骨髓功能受损, 表现为一种或多种血细胞减少症; ②可触及的肝肿

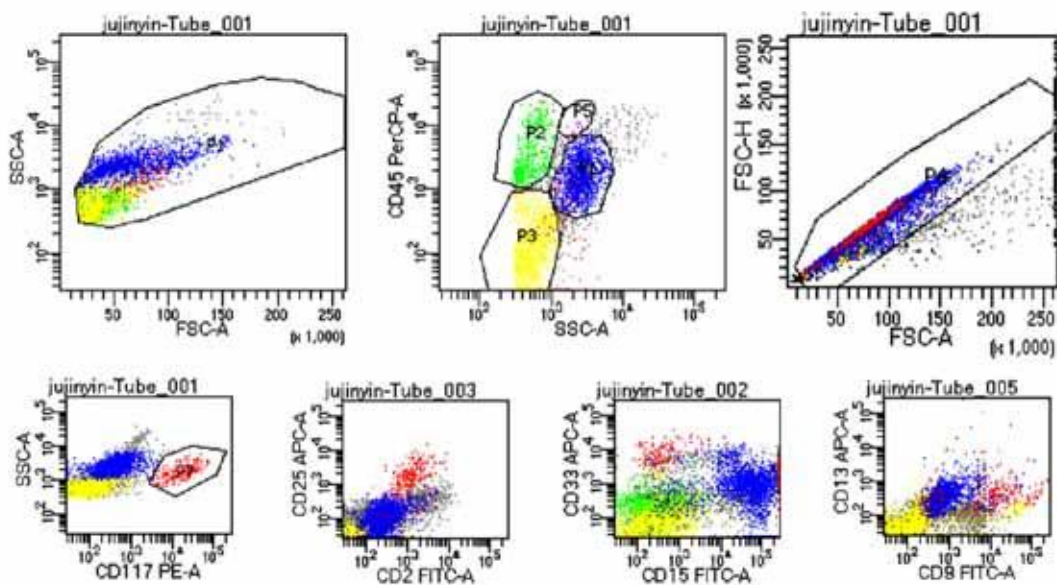
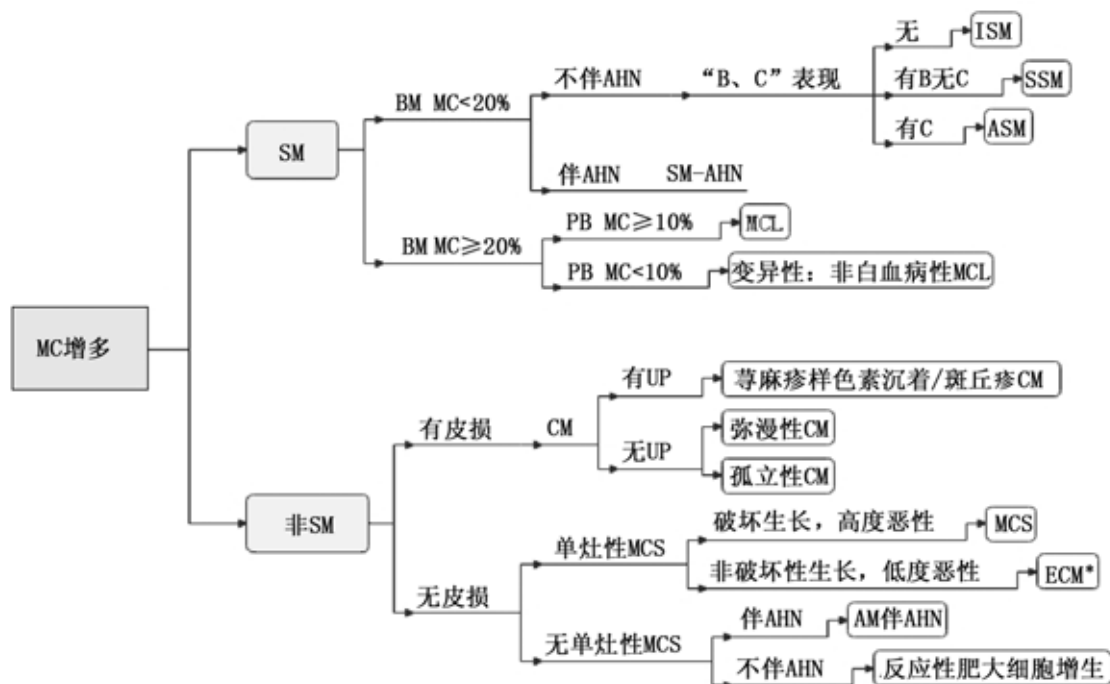


图3 流式免疫学

大,肝功能受损,腹水和/或门脉高压;③骨骼受累,伴有大面积溶骨性病变和/或病理性骨折;④可触及的脾肿大伴脾功能亢进;⑤肥大细胞浸润胃肠道致

体重减轻,该患者脾大合并脾亢(脾亢诊断标准为脾大,RBC、WBC、PLT可单一或同时减少,增生性骨髓象),即有“C”表现,见图4。



注: * ECM: 皮外肥大细胞瘤; UP: 荨麻疹; AM 伴 AHN: 侵袭性肥大细胞增生伴克隆性非肥大细胞系血液病

图4 WHO关于ASM的诊断流程

该患者情绪激动后突发皮肤潮红、胸闷、呼吸困难、四肢湿冷无力,伴濒死感等不适症状,推测与MC介质的释放有关^[7,8],但MC介质种类繁多,如组胺、白三烯、肝素、5-羟色胺、肿瘤坏死因子等,因技术原因尚无法一一检测确诊。而患者出现脾大合并脾亢,则是肿瘤性MC细胞浸润的表现^[9]。ASM的临床症状主要分为MC介质的释放及MC细胞浸润2个部分,表现各异。患者本人因经济原因,以及考虑到罹患恶性肿瘤性疾病预后较差,未能遵医嘱行规范化治疗按时返院继续治疗,只使用了抗组胺药酮替芬控制症状,干扰素杀灭肿瘤细胞。

目前,ASM的治疗方法可归纳为4点:①对症支持治疗,如抗组胺药物;②非特异性杀灭MC,干扰素- α ^[10]、克拉屈滨^[11]为一线治疗方案,但副作用明显;③靶向治疗,如酪氨酸激酶抑制剂(TKI)^[12]-伊马替尼、达沙替尼、尼罗替尼,米哚妥林等,但可和KIT、D816V相互作用,使完全缓解率降低。KIT基因转导途径、细胞凋亡途径、单克隆抗体等的靶向治疗正在成为新的研究方向^[13];④异基因造血干细胞移植(allo-hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT),可以提高无病生存率,应予以考虑^[14]。

ASM除了allo-HSCT之外,尚无治愈性疗法,少数药物如克拉屈滨,干扰素- α 和米哚妥林^[15]可取得一定的疗效。

本例的诊断难点在于因技术原因未能检测患者反复发作性症状是否同MC介质相关,也无其他ASM的特殊表现,肠系膜区淋巴结取材活检也有一定难度,事实上ASM除了骨髓的活检,肝、脾、肠系膜淋巴结的活检较少。若患者发生原因不明的反复发作性的过敏反应、皮肤潮红、呼吸困难、低血压、休克、胃肠道溃疡性疾病或慢性腹部绞痛的症状时,应高度怀疑肥大细胞增生症的可能。

参考文献

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood, 2016, 127(20): 2391-2405.
- Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management[J]. Am J Hematol, 2016, 91(11): 1146-1159.
- Miettinen M, Lasota J. KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2005, 13(3): 205-220.

(下转第262页)

参考文献

- 张吉平,郭清华,母义明. 230例中枢性尿崩症患者病因分布及临床特点分析[J]. 中华内科杂志,2018,57(3):201-205.
- Trotman TK, Drobatz KJ, Hess RS. Retrospective evaluation of hyperosmolar hyperglycemia in 66 dogs (1993-2008)[J]. J Vet Emerg Crit Care, 2013, 23:557-564.
- Cregar LC. Urine specific gravity. In: Wilson DA, editor. Clinical veterinary advisor: the horse [M]. St Louis (MO): Elsevier-Saunders, 2012, 970.
- 饶燕,刁庆春,王苏平. 糖皮质激素联合静脉注射人免疫球蛋白治疗中毒性表皮坏死松解症并发暂时性多尿症2例[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2012,28(8):587-588.
- 唐紫薇,龙健,刘纯. 糖皮质激素显露隐性中枢性尿崩症:3例病例分析合并文献复习[J]. 重庆医科大学学报,2017,42(5):596-600.
- 原田孝司,赵广东. 抗生素引起的药物性肾损害——早期发现和预防[J]. 日本医学介绍,2006,27(8):346-348.
- 朱仲生,姜春玲,张卫星,等. 药物所致肾性尿崩症11例报道[J]. 临床肾脏病杂志,2006,6(5):212-213.
- 姚丹,王涌,赵晓龙,等. 以泌尿道扩张和积水为表现的三例尿崩症报告和文献复习[J]. 中华内分泌杂志,2013,29(2):130-134.
- 施维凤,付光,鞠彦合,等. 10例尿崩症导致上尿路积水患者的诊治体会[J]. 第三军医大学学报,2015,37(6):523-526.
- 金晓东,金百治,蔡松良,等. 泌尿系统扩张的肾性尿崩症5例诊治分析[J]. 中华外科杂志,2005,43(14):965-966.
- 赵杰东,沈文杰,江云贵,等. 丁胺卡那霉素致泌尿系统不良反应86例临床分析[J]. 临床合理用药杂志,2017,10(10):110.
- 陶勇利. 糖尿病合并尿崩症致高钠血症1例分析[J]. 中国误诊学杂志,2009,9(5):3772-3773.
- 熊吟,袁刚,张木勋,等. 原发性高钠血症2例报告[J]. 内科急危重症杂志,2009,15(2):108-110.
- 胡军杰. 浅谈老年病的特点与预防[J]. 中国实用医药,2015,10(28):268-269.
- 蹇在金. 老年病诊断病史采集与体格检查[J]. 中华老年医学杂志,2004,23(2):142-144.
- Cristina Capatina, Adela Ghinea, Anda Dumitrascu, et al. Concurrent onset of type 2 diabetes mellitus and central diabetes insipidus in an adult male[J]. Int J Diabetes Dev C, 2016, 36(4):393-396.

(2019-05-06 收稿 2019-10-14 修回)

(上接第259页)

- Komi DEA, Rambasek T, Whirl S. Mastocytosis: from a Molecular Point of View[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2018, 54(3):397-411.
- Arock M, Sotlar K, Akin C, et al. KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis[J]. Leukemia, 2015, 29(6):1223-1232.
- Valent P, Cerny-Reiterer S, Herrmann H, et al. Phenotypic heterogeneity, novel diagnostic markers, and target expression profiles in normal and neoplastic human mast cells[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2010, 23(3):369-378.
- 杨岚,李蕾,陈国千. 肥大细胞功能和介质释放机制的研究进展[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(8):834-836.
- 左志刚,裴柳,刘秀娟,等. 系统性毛细血管渗漏综合征2例的治疗体会[J]. 内科急危重症杂志,2017,23(1):72-79.
- Valent P, Horny HP, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal[J]. Leuk Res, 2001, 25(7):603-625.
- Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH, et al. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine [J]. Am J Hematol, 2009, 84(12):790-794.
- Barete S, Lortholary O, Damaj G, et al. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis[J]. Blood, 2015, 126(8):1009-1016.
- Bibi S, Arock M. Tyrosine kinase inhibition in mastocytosis: KIT and beyond KIT[J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2018, 38(3):527-543.
- Ustun C, Arock M, Kluin-Nelemans HC, et al. Advanced systemic mastocytosis: from molecular and genetic progress to clinical practice [J]. Haematologica, 2016, 101(10):1133-1143.
- Ustun C, Gotlib J, Popat U, et al. Consensus opinion on allogeneic hematopoietic cell transplantation in advanced systemic mastocytosis [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22(8):1348-1356.
- DeAngelo DJ, George TI, Linder A, et al. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial[J]. Leukemia, 2018, 32(2):470-478.

(2018-08-03 收稿 2019-05-15 修回)