

儿童 ETP-ALL 1 例报道及 ETP-ALL 诊断标准分析

王维维¹, 邱丽君¹, 章黎华¹, 姜文理¹, 何珂骏², 马娟¹, 沈立松¹

(1. 上海交通大学医学院附属新华医院检验科, 上海 200092;

2. 上海交通大学医学院附属新华医院儿血液科, 上海 200092)

关键词: 急性淋巴细胞白血病; 急性T淋巴细胞白血病; 急性早期前体T淋巴细胞白血病; 儿童

急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是儿童常见血液病, 其中 B-ALL 约占 85%, T-ALL 约占 15%^[1]。急性早期前体T淋巴细胞白血病 (early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, ETP-ALL) 占 T-ALL 的 15%, 约占儿童 ALL 的 2.25%, 临床少见, 是一类具有独特免疫表型的高危疾病。本文介绍 1 例儿童 ETP-ALL 病例, 并通过回顾分析上海交通大学医学院附属新华医院 2006—2020 年的 T-ALL 病例, 讨论不同 ETP-ALL 诊断标准在临床应用中的差异。

1 病例资料

1.1 现病史

患儿, 男, 4 岁, 2 周前无明显诱因出现乏力伴面色苍黄, 热峰 38.4 °C。2020 年 6 月 7 日于上海交通大学医学院附属新华医院儿内科门诊就诊, 门诊查血常规示: 白细胞计数 $0.89 \times 10^9/L$, 红细胞计数 $1.75 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 47 g/L, 血小板计数 $132 \times 10^9/L$ 。为进一步诊疗, 以“贫血待查”收治入院。入院后复查血常规, 结果与门诊检查结果类似。

1.2 既往史

患儿 2019 年 9 月入学时查血常规示: 血红蛋白 100 g/L (报告未见)。2019 年曾有巨细胞病毒感染史, 已予以抗病毒治疗; 2020 年 4 月曾行体检, 未报告明显异常; 1 个月前蚊虫叮咬后出现头面部、四肢散在丘疹, 无痛、无水疱, 无异常分泌物; 1 周前患儿家属自行给予患儿抗蛔虫药治疗 3 d。

1.3 体格检查

体温 36.6 °C, 脉搏 112 次/min, 呼吸 22 次/min, 血压 11.3/6.8 kPa, 身高 108 cm, 体重 17.88 kg。神清, 精神可。腹软, 无压痛、反跳痛, 肝肋下 2 cm, 脾肋下 1 cm。其余未见明显异常。

2020 年 6 月 9 日腹部、淋巴结 B 超检查示: 双侧颈部、双侧腹股沟、双侧腋窝淋巴结稍大; 肝、胆、胰、脾、双肾未见明显异常; 后腹膜、双侧锁骨均未见明显异常肿大淋巴结。

2 实验室检查

为进一步明确诊断, 送检骨髓涂片形态学、流式细胞术免疫分型及基因检测。

2.1 骨髓涂片及染色结果

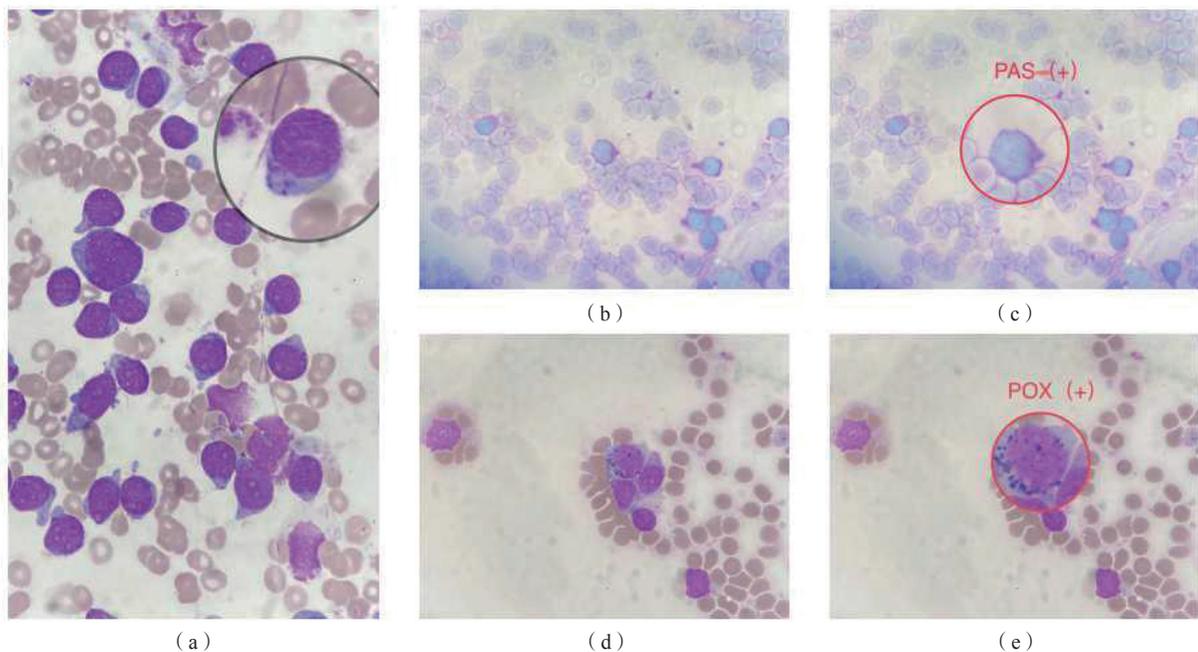
骨髓形态学检查示: 瑞氏染色涂片原幼细胞 87%, 此类细胞胞体大小不一, 以中等大小多见, 呈圆形或椭圆形, 核大, 核染色质较粗, 部分细胞核仁清晰, 1 个核仁的细胞多见, 细胞核略偏位, 胞质量少、呈蓝色, 大部分细胞在凸起的胞质内可见少许紫红色的颗粒。大部分细胞糖原染色阳性, 偶见过氧化物酶呈弱阳性细胞。见图 1。

2.2 流式细胞术免疫分型结果

流式细胞检测采用 BD Canto Plus 10 色流式细胞仪 (美国 BD 公司) 和 CD2-FITC、CD3-PE-Cy7、CD4-PE-Cy5、CD7-FITC、CD8-PE-Cy7、CD11c-PE、CD11b-PE-Cy5、CD13-PE、CD16-PE、CD22-PE、CD22-PE-Cy5、CD16+CD56-PE、CD33-PE、CD41-PE、CD56-PE-Cy5、CD61-PE、CD64-FITC、CD65-FITC、CD71-FITC、CD117-PE-Cy5、CD19-PE-Cy7、MPO-FITC、CD79a-PE、TdT-FITC、TCR γ d-

作者简介: 王维维, 女, 1982 年生, 博士, 副主任技师, 主要从事流式细胞术在血液疾病诊疗中的应用研究。

通信作者: 沈立松, E-mail: lisongshen@hotmail.com。



注：(a) 为瑞氏染色，可见部分细胞胞质内有颗粒；(b)、(c) 均为糖原染色，可见部分细胞呈阳性；(d)、(e) 均为过氧化物酶染色，可见部分细胞呈弱阳性。

图1 患儿骨髓涂片 (×1 000)

FITC、TCRαβ-PE-Cy5、IgM-PE 荧光抗体 (美国 Beckman Coulter 公司) 以及 CD1a-APC、CD5-APC、CD10-APC、CD14-APC-Cy7、CD20-APC-Cy7、CD34-APC、CD38-BV450、CD45-BV500、CD235a-PE、CD294-PerCP-Cy5.5、HLADR-BV450 抗体 (美国 BD 公司)。采用 BD DIVA 软件 (美国 BD 公司) 进行分析。结果显示：骨髓中幼稚细胞 (P2) 比例为 77.8%，主要表达标志为 CD2⁺CD7^cCD3⁺CD3⁻CD1a⁻CD4⁻CD8⁻CD5⁻CD56⁻CD65⁻CD11b⁺CD33⁺CD117⁺HLADR⁻CD34⁺，按照分期标准划分为急性前体 T 淋巴细胞白血病 (precursor T-cell acute lymphoblastic leukemia, Pre-T-ALL)，幼稚细胞伴随多个髓系标志的表达。按照世界卫生组织 2016 诊断分型标准和中国儿童急性淋巴细胞白血病诊疗规范 (2018 年版) 诊断为 ETP-ALL。骨髓细胞免疫分型检测结果见图 2。

2.3 基因检测结果

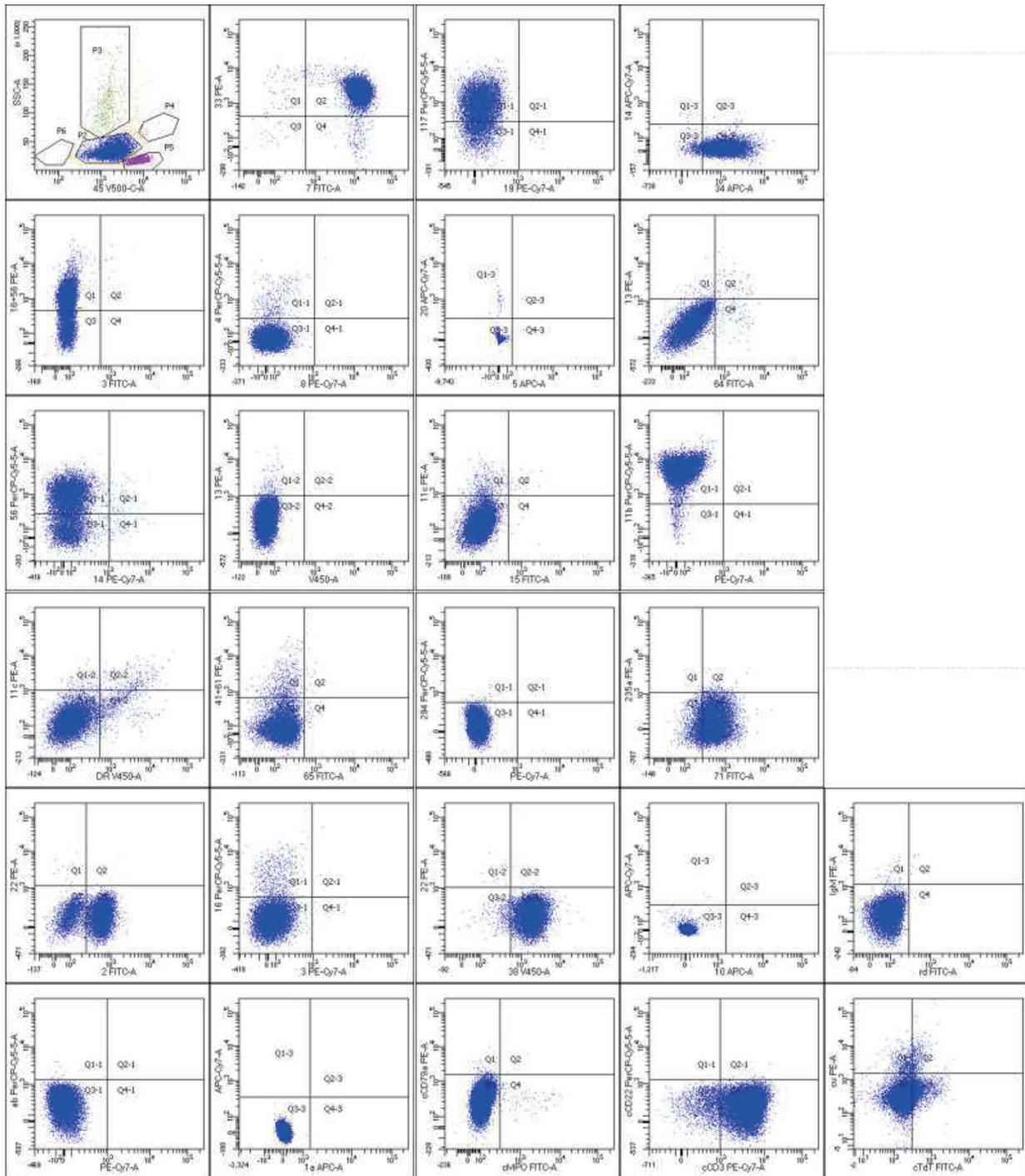
患儿存在的突变有 *NOTCH1*、*TAL*、*WT1* R417P R417H、*ARID1A* A119 Inframe。

3 病例分析及讨论

有多种原因可导致白血病细胞丧失规律性，不能正常分化、成熟，表现为分化发育的阻滞、抗原的交叉表达等。对于有两系或两系

以上抗原交叉表达的白血病，即一群白血病细胞同时表达两系或两系以上的标志，可能为 B-M/T-M 或 B-T-M，可考虑双表型白血病。目前对于双表型白血病的诊断有多种评分标准。欧洲白血病免疫学分型协作组的计分法 (EGLA1995, EGLA1998)^[2-3]、Catovsky 评分法 (1997—1999)^[2]、世界卫生组织 2008 年的混合表型白细胞诊断标准^[2-3]。国内学者就混合表型急性白血病的诊断标准也提出了一些不同于以上评分法的意见，认为依据以上标准存在混合白细胞的过度诊断，建议以细胞遗传学标志诊断混合白血病^[4]。

ALL 是儿童常见血液病，按照不同评分标准，可以诊断为 T 系伴随髓系 (伴随髓系指标评分为 1.5 或 2 分) 或是 T-M 双系白血病 (伴随髓系指标评分 > 2 分)。世界卫生组织 2016 年对混合白血病的诊断进行了更新，提出了一些新概念，将一类特殊的伴随——有髓系指标表达的 T-ALL (以往可能诊断为 T 系伴随髓系或 T-M 双系白血病) 单独列出，即 ETP-ALL，此类疾病具有独特免疫表型和基因组成^[5]。ETP-ALL 占 T-ALL 的 15%，即约占儿童 ALL 的 2.25%，临床少见，是一类具有独特免疫表型的高危疾病^[1]。世界卫生组织 2016 年的标准^[5]对 ETP-ALL 的定



注：流式双参数散点图显示结果依次为：CD45^{middle}CD7⁺CD33⁺CD19⁻CD117⁺CD34⁺CD3⁻CD (16+56)⁺CD4⁻CD8⁻CD5⁻CD20⁻CD64⁻CD13⁻CD14⁻CD56⁻CD11c⁻CD11b⁺HLADR⁻CD65⁻CD (41+61)⁻CD294⁻CD71⁺CD235a⁻CD2⁺CD22⁻CD16⁻CD38⁺CD10⁻IgM⁻TCRrd⁻TCRab⁻CD1a⁻cMPO⁻cCD79a⁻cCD3⁺cCD22⁺cTdT⁺。

图2 患儿骨髓流式细胞术免疫分型检测结果

义为：表达CD7但缺乏CD1a和CD8，同时有1个或多个髓系/干细胞标记，如CD34、CD117、HLADR、CD13、CD33、CD11b或CD65；这类疾病也可以特征性地表达CD2和cytoCD3（细胞质CD3），可能也表达CD4，但这3点不作为ETP-ALL的定义标准；CD5通常为阴性，或者

有<75%的阳性表达^[6-8]。

在我国，《中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南（2016年版）》^[3]（简称成人2016版）和《儿童急性淋巴细胞白血病诊疗规范（2018年版）》^[9]（简称儿童2018版），对于ETP-ALL的诊断标准不同。成人2016版要求

CD2阳性,除此之外与世界卫生组织2016年的标准一致;儿童2018版要求CD2阳性,且sCD3阴性(细胞膜CD3),未提及CD65的表达,除此之外与世界卫生组织2016年的标准一致。2018年的1篇成人ETP-ALL病例报道显示,患者CD2阴性,不符合成人2016版ETP-ALL诊断标准,但按照世界卫生组织2016年的标准,可诊断为ETP-ALL^[10]。

由于ETP-ALL基因表达的异质性^[1],检测到的突变也并非T-ALL特有,所以ETP-ALL的诊断还是以细胞免疫表型为主。但对于免疫表型判断标准不一致,会造成疾病分类的差异。上海交通大学医学院附属新华医院2006—2020年近15年的流式细胞免疫分型数据显示,共有59例患者被诊断为T-ALL。如果按照世界卫生组织2016年的标准中关于ETP-ALL的定义,其中ETP-ALL为11例,3例近似ETP-ALL(免疫表型特征符合ETP-ALL,但CD5⁺>75%),ETP-ALL占T-ALL的比例为18.6%,与儿童2018版描述的ETP-ALL约占T-ALL的15%基本一致。当按照我国成人2016版及儿童2018版的ETP-ALL诊断标准,59例T-ALL患者中仅有2例符合,约占T-ALL的3.9%,其中有9例因CD2阴性,排除ETP-ALL。为避免疾病诊断分类差异对患者治疗及预后评估造成影响,建议相关部门统一诊断标准。

关于ETP-ALL的预后,早期研究认为,此类疾病属于高危T-ALL,预后差;但近年来的研究认为ETP-ALL与非ETP-ALL无明显差异,这可能与治疗方案的选择和移植患者的增多等有关^[5, 8, 11]。本例患儿经过2个疗程的诱导化疗,其微小残留病(minimal residual disease, MRD)仍为阳性,暂未进行移植。

综上所述,ALL诊断应采用MICM[形态学(morphology)、免疫学(immunology)、细胞遗传学(cytogenetics)、分子生物学(molecular biology)]诊断模式,诊断分型建议采用世界卫生组织2016年的标准,免疫分型建

议采用多参数流式细胞术,对于混合表型急性白血病,除特别列出的ETP-ALL外,其余混合表型急性白血病建议仍参照世界卫生组织2008版和2016版评分标准,可以同时参考1995/1998 EGIL评分标准^[2, 4]。

参考文献

- [1] ZHANG J, DING L, HOLMFELDT L, et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Nature*, 2012, 481 (7380): 157-163.
- [2] 刘艳荣. 实用流式细胞术——血液病篇[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2010.
- [3] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2016年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37 (10): 837-845.
- [4] 邵慧芳, 郑胡镛. 混合表型急性白血病诊断标准研究进展[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50 (5): 368-370.
- [5] ARBER D A, 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.
- [6] CHOPRA A, BAKHSHI S, PRAMANIK S K, et al. Immunophenotypic analysis of T-acute lymphoblastic leukemia. A CD5-based ETP-ALL perspective of non-ETP T-ALL[J]. *Eur J Haematol*, 2014, 92 (3): 211-218.
- [7] BOND J, GRAUX C, LHERMITTE L, et al. Early response-based therapy stratification improves survival in adult early thymic precursor acute lymphoblastic leukemia: a group for research on adult acute lymphoblastic leukemia study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (23): 2683-2691.
- [8] 廖红艳, 孙卓怡, 王彦兮, 等. 青少年和成人急性T淋巴细胞白血病/淋巴瘤126例临床分析及急性早期前体T淋巴细胞白血病/淋巴瘤分型预后意义的初步探讨[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40 (7): 561-567.
- [9] 国家卫生健康委办公厅. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗规范(2018年版)[EB/OL]. (2018-10-16) [2018-10-08]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653/201810/aef82930c1af4fc5bf325938e2fcb075.shtml>.
- [10] 刘雅宁, 孟予城, 杨淑莲, 等. 急性早期前体T淋巴细胞白血病伴CD15、CD58、CD123阳性表达1例报道[J]. *检验医学*, 2018, 33 (9): 868-871.
- [11] 弓晓媛, 王迎, 刘兵城, 等. 成人早期前体T细胞急性淋巴细胞白血病的临床特征和预后分析[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39 (12): 977-982.

(收稿时间: 2020-11-10)

(本文编辑: 李欣)