

## · 短篇论著 ·

## 以高热、皮疹、滑膜炎为首发表现的毛细胞白血病一例并文献复习

肖伟<sup>1</sup> 陈斌<sup>1,\*</sup> 韩思靖<sup>1</sup> 孙伟民<sup>2</sup> 周密<sup>2</sup> 毛泽楷<sup>2</sup> 黄亮<sup>2</sup>

1.湖北中医药大学(湖北武汉 430000)

2.华中科技大学同济医学院附属同济医院(湖北武汉 430030)

【摘要】目的 探讨毛细胞白血病的一些少见的临床表现。方法 报道同济医院2021年10月收治的1例以高热、皮疹和滑膜炎为首发表现的毛细胞白血病患者，分析其临床表现、实验室检查、诊治经过，并对相关文献进行复习。结果 患者为63岁男性，主要表现为高热、皮疹、滑膜炎，血常规提示三系减少，骨髓免疫分型：约7.1%细胞为单克隆异常成熟B淋巴细胞，表达CD103、CD25、CD11c，不表达CD5、CD10、Ki-67。二代测序提示BRAF V600E错义突变。明确诊断为毛细胞白血病，行克拉屈滨单药化疗和利妥昔单抗强化治疗后，疾病控制。(体温恢复正常，皮疹完全消退，膝关节滑膜炎好转，骨髓细胞学、液体活检转阴)。结论 毛细胞白血病典型的临床表现大多为脾大、全血细胞减少，而以高热、皮疹、滑膜炎为首发表现的相对少见。流式免疫分型和遗传学检测对确诊不典型病例有重要价值。

【关键词】毛细胞白血病；高热；皮疹；滑膜炎；鉴别诊断

【中图分类号】R552

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.06.001

## A case of Hairy Cell Leukemia with Hyperthermia, Rash and Synovitis as the First Manifestations and Literature Review

XIAO Wei<sup>1</sup>, CHEN Bin<sup>1,\*</sup>, HAN Si-jing<sup>1</sup>, SUN Wei-min<sup>2</sup>, ZHOU Mi<sup>2</sup>, MAO Ze-kai<sup>2</sup>, HUANG Liang<sup>2</sup>.

1.Hubei University of Traditional Chinese Medicine, WuHan 430000, Hubei Province, China

2.Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of science and technology, WuHan 430030, Hubei Province, China

**Abstract:** *Objective* To investigate some rare clinical manifestations of hairy cell leukemia. *Methods* A case of hairy cell leukemia with Hyperthermia, rash and synovitis as the first manifestation was reported in Tongji Hospital in October 2021. The clinical manifestations, laboratory tests, diagnosis and treatment were analyzed, and the relevant literature was reviewed. *Results* The patient was a 63 year old male, who mainly presented with high fever, rash, synovitis, blood routine showed three lineages reduction, bone marrow blood immunotyping: About 7.1% cells were monoclonal abnormal mature B lymphocytes, which expressed CD103, CD25, CD11c, but not CD5, CD10, Ki-67. Second generation sequencing suggested a BRAF V600E missense mutation. The patient was definitely diagnosed as hairy cell leukemia, and the disease was controlled after Mavendad/cladribine single agent chemotherapy and rituximab intensive treatment. (body temperature returned to normal, rash completely resolved, knee synovitis improved, bone marrow cytology and liquid biopsy turned negative). *Conclusion* The typical clinical manifestations of hairy cell leukemia are mostly splenomegaly and pancytopenia, while fever, rash and synovitis are relatively rare. Flow immunophenotyping and genetic testing are of great value in the diagnosis of atypical cases.

**Keywords:** Hairy Cell Leukemia; Hyperthermia; Rash; Synovitis; Differential Diagnosis

毛细胞白血病(hairy cell leukemia, HCL)是一类少见的情性B细胞白血病，约占淋巴细胞白血病的2%。临床上HCL的典型症状是疲劳和虚弱，大部分患者以脾大和全血细胞减少为主要表现。此外部分患者还可能出现肝、淋巴结肿大等，以及反复发作的机会性感染<sup>[1]</sup>。

## 1 病例资料

患者陈某，男性，63岁。主因“发热半月”于2021年9月底收入同济医院治疗。患者半月前间断发热，伴乏力、盗汗症状，无咳嗽、咳痰、腹痛、腹泻等系统感染症状。在外院行胸部CT示“双肺数个实性结节，考虑增殖灶可能，双肺下叶纤维灶，右侧胸膜稍增厚”。先后在多家医院按“肺部感染、附睾炎”以“阿莫西林、哌拉西林、左氧氟沙星”等治疗。治疗后仍反复发热，热峰升高至39℃以上，予以“非甾体抗炎药”可降温，呈弛张高热。既往体健，有左膝关节外伤史。否认其他慢性病、传染病史，否认输血史、手术史。体格检查：体温38.5℃，脉搏84次/min，呼吸20次/min，血压117/74mmHg。神志清楚，全身皮肤黏膜未见明显出血点，浅表淋巴结未触及肿大，咽部无充血，双侧扁桃体未见肿大，胸骨无压痛，心肺听诊无异常，腹平软，未触及肝脾肿大，前列腺Ⅱ°肿大，左侧阴囊有红肿，有触压痛，双下肢不肿。血常规示：WBC  $2.66 \times 10^9/L \downarrow$ ，中性粒细胞绝对值  $1.63 \times 10^9/L \downarrow$ ，淋巴细胞  $0.79 \times 10^9/L \downarrow$ ，Hb 105g/L  $\downarrow$ ，Plt  $109 \times 10^9/L \downarrow$ ；超敏C反应蛋白93.2mg/L  $\uparrow$ ；尿常规：白细胞计数：27.3/ul  $\uparrow$ ，尿培养无细菌生长；肝肾、凝血功能未见明显异

常；胸部CT：右肺上叶及下叶感染；双肺散在数个微小结节；纵隔及双侧肺门区淋巴结增多，部分增大；双侧少量胸腔积液，少量心包积液。因“不明原因发热”转入血液内科，予以亚胺培南西司他丁钠、利奈唑胺、伏立康唑抗感染治疗，甲泼尼龙控制发热。转科后第二天，患者躯干及四肢散在性，点状的红色皮疹，部分融合成片，无渗出，无皮屑，无瘙痒。并诉左膝关节疼痛肿胀，局部皮温升高，活动受限，有压痛，查体无明显阳性体征。血沉：68mm/H  $\uparrow$ ；铁蛋白：629.3ug/L  $\uparrow$ ；抗心磷脂抗体：抗心磷脂抗体IgM型119.7CU  $\uparrow$ ；EBV-DNA、风湿免疫全套、抗中性粒细胞浆抗体、狼疮抗凝物等未见明显异常。皮肤症状予以抗过敏及激素治疗，效果欠佳。患者仍有间断发热，最高温达40℃。纤维支气管镜检查：(1)双侧支气管呈炎性改变，(2)左下叶基底段支气管开口黏膜局限突起。肺泡灌洗液NGS提示病毒感染可能，肺泡灌洗液细菌、真菌、耶氏肺孢子菌等未见明显异常，加用喷昔洛韦抗病毒治疗。膝关节MRI示：左膝退行性骨关节炎；腓肠肌内侧头滑囊少量积液；股外侧肌、股二头肌、半腱肌下段、膝关节周围皮下，筋膜水肿；髌上囊，膝关节腔积液并滑膜增生。邀请相关科室会诊后补充诊断为滑膜炎，予以外敷药物处理。PET-CT示：(1)双肺感染性病变，右上肺为著；右锁骨上增多并代谢增高小淋巴结，纵膈淋巴结增多(右上、下气管旁、主动脉旁、隆突及左肺门区)部分稍大，代谢增高；(2)骨髓放射性摄取欠均匀，脾脏代谢弥漫轻度增高；右侧睾丸代谢轻度增高。血清免疫蛋白固定电泳未见单克隆球蛋白蛋白。未查及冷球蛋白。骨髓细胞学：骨

【第一作者】肖伟，女，硕士研究生，主要研究方向：中医药防治血液病。E-mail: 851854739@qq.com

【通讯作者】陈斌，女，主任医师，主要研究方向：中医药防治血液病，E-mail: cb196808@126.com

髓增生减低,淋巴细胞比例占37%,其中异常淋巴细胞占25%,胞体中等,胞浆量丰富,淡蓝色,部分边缘不整齐,核圆,染色质粗。骨髓免疫分型:约7.1%细胞(占全部有核细胞)为单克隆异常成熟B淋巴细胞,细胞SSC大,体积稍大,表达CD103、CD25、CD11c,不表达CD5、CD10、Ki-67,考虑为B细胞淋巴瘤,毛细胞白血病可能性大。骨髓活检:骨髓增生略减低,部分区域脂肪细胞明显增多,血窦扩张明显,淋巴细胞显著增生,广泛分布,胞体校,胞浆量中等,细胞间隙大,核圆,染色质粗,粒红系明显减少,巨核细胞0~8个/HPF,可见核分叶减少。骨髓二代测序检测到BRAF(V600E)错义突变、KLF2错义突变。IGHV:阴性。骨髓

BRAF基因定量:4.3%。诊断为毛细胞白血病。因患者有明显的发热、乏力、盗汗等全身症状和血细胞减少的治疗指征,且积极抗感染治疗无效,故以克拉屈滨治疗(0.09mg/kg/d d1-7),并辅以水化、止吐、保护脏器等对症支持治疗。治疗第2天,患者皮疹逐渐消退,体温下降至正常。治疗第7天,患者诉膝关节疼痛肿胀较前明显好转,恢复正常关节活动。1月后患者来院复查,骨髓细胞学未见明显异常;骨髓流式免疫分型示:约0.04%细胞为单克隆异常成熟B淋巴细胞;液体活检BRAF V600E位点循环肿瘤突变比例为0%。为加深缓解程度,继续予利妥昔单抗(375mg/m<sup>2</sup>)巩固治疗,一周1次,共4次。至截稿前患者仍在后续治疗随访中。

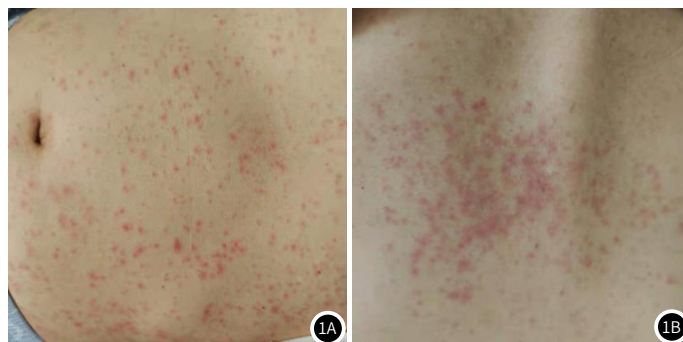


图1A 治疗前患者腹部皮疹; 图1B 背部皮疹

## 2 讨论

HCL为一种特殊的成熟B淋巴细胞恶性肿瘤,中位发病年龄为55岁,男女比例为4:1<sup>[2]</sup>。国内无具体流行病学统计数据,我国罕见病的定义为患病率小于万分之一、患病人数小于14万的疾病<sup>[3]</sup>,虽未将HCL收录至国家《罕见病目录》,但因此病的低发病率,临床医师缺少对本病的诊治经验,导致漏诊、误诊的概率高。以高热、皮疹、滑膜炎为首发症状的HCL则更是罕见。

在临床症状方面,HCL早期主要表现在外周血中淋巴细胞绝对值及比例的增高,可无其他任何症状。HCL患者一旦因出现症状来诊时,最典型的临床表现是全血细胞减少和巨脾,此外,还可以表现为淋巴结肿大等。在诊断方面,HCL可通过以下几点确诊:(1)HCL患者在骨髓穿刺时容易发生“干抽”现象,骨髓活检通常表现为较为明显的骨髓纤维化,伴小的成熟B淋巴细胞广泛增殖及浸润,毛细胞为典型“油煎蛋”样,绒毛状突起多而密,电子显微镜下可见核糖体-板层结构;(2)流式细胞术检测CD5、CD10阴性,CD19、CD20、CD103、CD123及CD25阳性;此外,最为重要的一个免疫学特征是AnnexinA1高表达<sup>[4]</sup>;(3)HCL的诊断标准之一是有BRAF(V600E)基因突变,绝大部分HCL患者均有此遗传学特征<sup>[5]</sup>。

2008年,依据免疫表型及是否存在BRAF-V600E突变,WHO将经典型HCL(HCL-C)和变异型HCL(HCL-V)区分开,并且不再认为HCL-V是HCL的一个亚型,而将其归为脾脏B细胞淋巴瘤未分类的一个亚型。HCL-V常表现为巨脾,发病时外周白血细胞较高(>10×10<sup>9</sup>/L)。HCL-V的淋巴细胞胞体小,核仁明显,骨髓涂片见不典型的多毛细胞。HCL-V多表达CD19、CD20、CD22、FMC7、HLA-DR、CD11c,部分表达CD11c和CD103,不表达CD25、CD123且AnnexinA1、TRAP、BRAF(V600E)均为阴性。常见的细胞遗传学异常为MAP2K1、TP53突变、7q缺失和5号染色体扩增<sup>[6-7]</sup>。

大约25%的HCL患者会有不同程度的感染,多见上呼吸道感染,在有效的治疗之前,感染是其重要致死原因<sup>[8]</sup>。本例老年患者,以高热为主要表现,胸部CT提示肺部感染,肺泡灌洗液NGS提示病毒感染可能,予以积极规范的抗感染治疗后,效果欠佳。本例患者出现高热的原因主要有以下两方面:肿瘤细胞和单核吞噬细胞会产生内生致热源的细胞因子作用于体温调节中枢,而导致体温升高,通常表现为高热;区别肿瘤性发热与感染发热虽然有困难,但并不是无据可循。皮肤作为淋巴结连接的最要组织,亦是机体整个免疫系统的重要组成部分,当皮肤出现病变时可能是某些疾病的常见临床表现或并发症<sup>[8]</sup>。同样血液肿瘤也可以出现不同程度及不

同类型的皮肤损伤,这可能先于其他临床表现数天数月发生。本例患者初始症状为全身红色丘疹,予以对症处理后仍然迁延,直至最后确诊为毛细胞白血病,化疗后皮疹消退,故考虑皮疹为原发病引起,而非药疹或其他过敏性皮疹。HCL以滑膜炎为首发症状者罕见,需与其他累积骨的血液恶性肿瘤及风湿性疾病相鉴别。其发生可能与慢性炎症和免疫抑制相关,正常关节滑膜血管分布少,血运不丰富,慢性炎症会破坏关节滑膜结构,研究证明,慢性炎症刺激有诱导淋巴细胞过度增殖而发展成淋巴瘤的可能性<sup>[9]</sup>。

在过去的几十年间,HCL的治疗已从干扰素发展到嘌呤类似物单药治疗,再发展到含利妥昔单抗的靶向免疫治疗<sup>[10]</sup>。根据最新HCL国际诊治指南,HCL治疗推荐的一线治疗药物为克拉屈滨。克拉屈滨治疗可以使大多数患者达到持久完全缓解,长达5~8年的中位持续反应时间,以及10~20年的中位OS期,联合利妥昔单抗后,可提高HCL患者MRD阴性率,从而有可能进一步改善HCL患者的生存<sup>[11]</sup>。

## 3 小结

毛细胞白血病的诊断主要靠临床表现、细胞形态、免疫表型、免疫组织化学染色、基因测序等共同决定,在临床工作中,与许多疾病有交叉重叠情况,容易误诊,需注意鉴别。

## 参考文献

- [1]Maitre Elsa,Cornet Edouard,Troussard Xavier.Hairy cell leukemia: 2020 update on diagnosis,risk stratification, and treatment. [J].American journal of hematology,2019,94(12): 1413-1422.
- [2]Grever Michael,Abdel-Wahab Omar,Andritsos Leslie;et al.Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. [J].Blood,2017,129(5): 553-560.
- [3]李玉欢,李伟.罕见病的基因治疗研究进展[J].罕少疾病杂志,2023,30(3):109-112.
- [4]郭铁先,万寿桂,孙雪静,等.毛细胞白血病三例并文献复习[J].白血病·淋巴瘤,2017,26(2):116-119.
- [5]白洁菲,张薇,周道斌.BRAF基因与血液系统肿瘤[J].中华血液学杂志,2014,35(9):866-868.
- [6]陆云,李红.变异型毛细胞白血病一例并文献复习[J].白血病·淋巴瘤,2020,29(5):300-303.
- [7]安万花,王万里,郭淑利,等.老年复发难治性变异型毛细胞白血病1例并文献复习[J].河南医学研究,2021,30(22):4220-4222.
- [8]董玉婷.两种特殊类型白血病的临床分析及文献回顾[D].山东大学,2020.
- [9]高青,朱志颖,杨三强.毛细胞白血病合并肺孢子菌肺炎和Sweet综合征临床治疗分析[J].中外医疗,2017,36(17):27-29.
- [10]Jun-ichiro,Ikeda,Eiichi,et al.Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type developing in gonarthrosis deformans. [J].Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology,2007,25(27):4310-4312.
- [11]Farhad Ravandi,Jeffrey L,Jorgensen,et al.Eradication of minimal residual disease in hairy cell leukemia.Blood,2006; 107(12):4658-4662.

(收稿日期:2022-09-07)

(校对编辑:姚丽娜)