

慢性淋巴细胞增殖性疾病

文章编号:1005-2194(2001)06-0321-03

慢性淋巴细胞增殖性疾病
及其分类

钱林生 郝长来

中图分类号:R5 文献标识码:A

慢性淋巴细胞增殖性疾病(chronic lymphoproliferative disorders, cLPD)是以成熟淋巴细胞克隆性增殖为特征的一组恶性疾病。在这些疾病中,肿瘤性的淋巴细胞除了浸润淋巴细胞造成淋巴结、脾脏肿大外,还累及骨髓和外周血,出现骨髓和外周血中淋巴细胞增多。

1 cLPD 的分类

1989 年 FAB 协作组提出慢性淋巴系白血病的分类,根据其细胞来源,分为 B 和 T 细胞系两大类,强调其白血病性表现,包括了恶性淋巴瘤侵犯骨髓和外周血(淋巴瘤白血病期)。1994 年国际淋巴瘤工作组修改的欧美淋巴瘤分类(Real 分类)把传统意义上独立的淋巴瘤和慢性淋巴系白血病合并为一个统一的淋巴系肿瘤分类系统。最近在 Real 分类基础上进一步修改为 WHO 分类。多数人认为传统意义上的 cLPD 是指累及骨髓和外周血的慢性淋巴系肿瘤,包括原发性的白血病和淋巴瘤白血病期。根据其细胞来源分为 B 细胞系 cLPD 和 T/NK 细胞系 cLPD。具体分类详见表 1。

此分类中,因为浆细胞白血病外周血浆细胞形态明显区别于淋巴细胞,且病情进展易恶化,应归为急性白血病范围;不典型慢性淋巴增殖性疾病如原发性和获得性免疫缺陷相关的 cLPD(包括移植后 cLPD)根据具体情况可以归为上述各型,所以不再单独作为另外一型;持续性多克隆 B 淋巴细胞增多症是良性淋巴细胞增殖综合征,也未归入 cLPD 范围。

2 cLPD 的诊断

cLPD 是一大类复杂而表现十分相似的疾病,只凭临床特征和形态学常不能区别 cLPD 亚型。正确的诊断以临床特征、形态学和免疫表型为基础,淋巴结、脾脏、骨髓和其它受累组织的病理学为重要的诊断依据,有些诊断困难的患

表 1 慢性淋巴细胞增殖性疾病分类

B 细胞系 cLPD	T/NK 细胞系 cLPD
慢性 B 淋巴细胞白血病(B-CLL)	慢性 T 淋巴细胞白血病(T-CLL)
经典型 B-CLL	T 幼淋巴细胞白血病(T-PLL)
混合型(不典型)B-CLL	大颗粒淋巴细胞白血病(LGLL)
B 幼淋巴细胞白血病(B-PLL)	T 细胞型(T-LGLL)
毛细胞白血病(HCL)	NK 细胞型(NK-LGLL)
经典型 HCL	成人 T 细胞白血病/淋巴瘤(ATLL)
变异型(v-HCL)	Sézary 综合征(蕁样霉菌病)
非霍奇金淋巴瘤(NHL)白血病期	
伴绒毛样淋巴细胞的脾淋巴瘤(SLVL)	
淋巴瘤浆细胞淋巴瘤(LPL)	
套细胞淋巴瘤(MCL)	
滤泡型淋巴瘤(FL)	

者常需要借助于细胞遗传学和分子生物学的检查。诊断中特别强调免疫学标志,但应注意免疫学标志在各亚型之间有交叉。先根据免疫学标志分为 B 和 T/NK 细胞系 cLPD 两大类(全部 B 细胞表达 CD₁₉、CD₂₀、CD₂₄、HLA-DR,全部 T 细胞表达 CD₂、CD₃),然后进一步结合临床特征、形态学、组织病理、细胞化学、免疫表型,甚至细胞遗传学和分子生物学特征对亚型作出准确的诊断。

2.1 B 细胞系 cLPD

2.1.1 慢性 B 淋巴细胞白血病 B-CLL 是 cLPD 中最常见的一种类型。多见于老年男性,外周血和骨髓中形态及免疫表型成熟的淋巴细胞绝对值增多(外周血中淋巴细胞 $\geq 6 \times 10^9/L$)。分为两种亚型:①典型 B-CLL 细胞形态为较均匀一致的成熟小淋巴细胞;免疫学标志特征为 CD₅、CD₂₃阳性,CD₂₂、SmIg 弱阳性,而 FMC₇、CD_{79b}、CD₁₀阴性;淋巴结常受累,最常见的细胞遗传学改变是 13q⁻、+12,此型一般容易诊断。WHO 把 CLL 和 B 小细胞淋巴瘤视为同一种疾病的不同阶段。②混合型(或称不典型)B-CLL 又分为两类:一类是 CLL 伴幼淋巴细胞增多(CLL/PLL),为小淋巴细胞与幼淋巴细胞混合,幼淋巴细胞在 0.10~0.55 之间。另一类是大小细胞混合型 CLL,大细胞比例 > 0.10,幼淋巴细胞 < 0.10。混合型 B-CLL 临床预后差,有人认为是典型 CLL 的幼淋巴细胞转化,细胞遗传学可有 14q⁺或 11q⁻。

2.1.2 B 幼淋巴细胞白血病 临床上 B-PLL 以淋巴细胞计数升高或明显升高(常 $> 100 \times 10^9/L$),幼稚淋巴细胞 >

作者单位:中国医学科学院 中国协和医科大学血液学研究所 血液病医院(天津,300020)

0.55, 常 > 0.70, 明显脾大为特征, 常无淋巴结肿大; 幼淋巴细胞形态上突出的特点是染色质稍致密, 有大而明显的核仁; 免疫学标志特征为 CD₂₂、FMC₇、CD_{79b}、SmIg 阳性, 而 CD₅、CD₂₃、CD₁₀、CD_{11c} 常阴性; 约 20% 的病人有 t(11;14)。临床过程易恶化。

2.1.3 毛细胞白血病 典型 HCL 好发于中老年男性, 脾肿大明显, 而淋巴结常不肿大, 白细胞减少, 特别是中性粒细胞和单核细胞减少是其突出特征之一; 外周血出现毛细胞, 其形态上较其它淋巴细胞大, 有纤细不规则的小突起, 可呈绒毛状或呈伪足样的突起, 核仁小而模糊, 常为 1 个; 细胞化学特征为抗酒石酸酸性磷酸酶 (TRAP) 阳性; 常因发生骨髓纤维化而出现“干抽”。免疫学标志为 CD₂₂、FMC₇、SmIg、CD₂₅、CD_{11c}、CD₁₀₃ 阳性, 而 CD₅、CD₂₃、CD₁₀、CD_{79b} 阴性。脾脏以红髓浸润为主, 对于干扰素治疗敏感。

变异型 HCL: 白细胞不减少, 甚至增多, 中性粒细胞和单核细胞也不减少; 细胞形态介于毛细胞和幼淋巴细胞之间, 可有绒毛和一个明显的核仁, 形态上也可以为成熟淋巴细胞为主, 若做付醇酯 (TPA) 诱导分化试验可出现贴壁典型的多毛细胞, 而 B-CLL 则不会贴壁或出现多毛细胞; 免疫学标志与典型 HCL 不同的是 CD₂₅、CD₁₀₃ 阴性; 对于干扰素治疗多不敏感。

2.1.4 B 细胞非霍奇金淋巴瘤白血病期 非霍奇金淋巴瘤经常侵犯骨髓和外周血, 而且多见于 B 小细胞淋巴瘤。其中 SLVL 多以白血病表现起病, 其它类型如 LPL、MCL 和 FL 骨髓浸润, 外周血出现淋巴瘤细胞也较多见, 偶尔也见于弥漫大 B 细胞淋巴瘤。

伴绒毛淋巴细胞的脾淋巴瘤 是一种经常以白血病表现起病的少见的非霍奇金淋巴瘤, 属边缘区淋巴瘤的一种类型。多发于老年人, 脾大, 而淋巴结肿大少见, 淋巴细胞增多 (很少超过 $40 \times 10^9/L$)。SLVL 细胞特点是胞浆嗜碱, 圆形核, 有一明显的核仁, 在细胞的一极有短而细的绒毛。TRAP 阴性, 免疫学标志为 CD_{79b}、CD₂₂、FMC₇、SmIg 阳性, 而 CD₅、CD₁₀、CD₂₃、CD₁₀₃ 阴性, 约 25% 的患者 CD₂₅ 阳性。细胞遗传学检查可有 3 号染色体异常。脾脏以白髓浸润为主。

淋巴浆细胞淋巴瘤 又称华氏巨球蛋白血症 (Waldenström's macroglobulinemia), 见于老年人, 淋巴结和脾脏肿大, 淋巴细胞增多, 细胞形态为淋巴浆细胞样细胞, 更接近于浆细胞。所有病例都有 M 蛋白, 均为 IgM 型, 量多, 常超过 20g/L。免疫学标志: CD₃₆、Clg、SmIg、FMC₇、CD₂₂ 阳性, CD₅、CD₂₃、CD₂₅ 常阴性。

套细胞淋巴瘤 MCL 是 NHL 中不常见的类型, 经常表现为结外浸润, 累及骨髓和外周血者常误诊为 CLL, 特别是混合型 CLL。多发于老年男性, 脾大, 淋巴结肿大常伴有结外侵犯。细胞形态特征是小裂细胞, 较淋巴细胞小, 染色质较疏松, 胞浆很少, 核仁不明显, 核不规则或有裂核。免疫学标志: CD₂₂、CD_{79b}、FMC₇、SmIg、CD₅ 阳性, CD₂₃ 阴

性, CD₁₀、CD_{11c} 常阴性。细胞遗传学检查 70% 以上的患者有特征性的 t(11;14)(q13;q32), 过表达 PRADA1/cyclinD1 基因是其高特异性的分子标志。淋巴结活检有助于诊断。

滤泡型淋巴瘤 FL 也常侵犯骨髓, 形态上常为小裂细胞和大无裂细胞混合, 免疫学标志: SmIg、FMC₇、CD_{79b} 阳性, CD₁₀ 可阳性, CD₅、CD_{11c}、CD₂₃、CD₁₀₃、CD₂₅ 阴性。淋巴结活检常能帮助确诊。

2.2 T/NK 细胞系 cLPD

2.2.1 慢性 T 淋巴细胞白血病 国际上对 T-CLL 的存在有争议。有人认为所谓的 T-CLL 实际上是 T-LGLL 或 T-PLL, CLL 只有 B-CLL 型; 另有人认为存在“真正”的 T-CLL, 其特点为: 临床很少见, 白细胞中轻度增多, 轻度淋巴结肿大, 轻至中度脾肿大; 淋巴细胞呈圆形或卷曲, 核仁不明显, 胞浆无颗粒; 免疫表型为 CD₂、CD₃、CD₅、CD₇、CD₄ 阳性, CD₁、CD₁₆、CD₅₆、CD₅₇ 阴性; 病情易进展恶化, 治疗效果差。

2.2.2 T 幼淋巴细胞白血病 约占 PLL 的 20%, 与 B-PLL 不同, 临床表现多样, 脾脏、淋巴结肿大, 皮肤损害, 严重渗出较 B-PLL 多见, 且病情进展快。淋巴细胞显著增高, 典型者有单个显著核仁, 胞浆嗜嗜碱性有突起, 核仁不明显的小细胞变异型病例则需电镜来确诊。免疫表型为 CD₂、CD₃、CD₅、CD₇ 阳性, 多数 CD₄⁺、CD₈⁺, 部分 CD₈⁺、CD₄⁺, 少数 CD₄、CD₈ 均阳性, CD₁₆、CD₅₆ 阴性。大多数病例有 14 号染色体异常, 以 inv(14)(q11;q32.1) 多见, 半数以上有 +8。

2.2.3 大颗粒淋巴细胞白血病 T-LGLL 又称 CD₃⁺ LGLL, 多见于老年人, 以继发于中性粒细胞减少的感染, 贫血, 伴发自身免疫性疾病类风湿性关节炎为主要表现, 半数病人有脾肿大。60% 患者类风湿因子阳性。淋巴细胞增多 ($> 4.0 \times 10^9/L$), 大颗粒淋巴细胞形态特点是在丰富的淡蓝色胞浆中一般有 3 个以上的嗜天青颗粒。免疫表型 CD₂、CD₃、CD₅、CD₈、CD₅₇、CD₁₆ 阳性, CD₄、CD₇、CD₅₆ 阴性, 有 TCR 基因重排。临床进展缓慢。

NK-LGLL 又称 CD₃⁻ LGLL。病情较 T-LGLL 重, 中位年龄 39 岁, 发热, 肝脾肿大, 不伴有类风湿性关节炎, 贫血和血小板减少多见, 中性粒细胞轻度减少, 淋巴细胞明显增多, 常 $> 10 \times 10^9/L$ 。免疫标志为 CD₁₆、CD₅₆ 阳性, CD₃、CD₄、CD₈、CD₅₇ 阴性, 无 TCR 基因重排。

2.2.4 成人 T 细胞白血病 此病与人类 T 细胞白血病病毒 I 型 (HTLV-I) 有关。临床表现多样, 细胞呈多形态、花瓣形细胞, 以脑回状和三叶草形核最具特征。血清抗 HTLV-I 抗体或 HTLV-I 前病毒 DNA 阳性对诊断很重要。免疫表型 CD₂、CD₃、CD₄、CD₅、CD₂₅、HLA-DR 阳性, CD₇、CD₈、CD₁₆、CD₅₆ 阴性。

2.2.5 Sézary 综合征 (蕁样霉菌病) 又称皮肤 T 细胞淋巴瘤。以血中出现 Sézary 细胞和因表皮内浸润引起的剥脱

性红皮病症为特征,病程缓慢。Sézary 细胞形态特点为核浆比例大,核呈脑回状。免疫表型为 CD₂、CD₃、CD₄、CD₅ 阳性,CD₇、CD₈、CD₂₅、CD₁₆、CD₅₆ 阴性。

(2001-02-15 收稿)

文章编号:1005-2194(2001)06-0323-03

单克隆抗体 CD 系统及其在慢性淋巴细胞增殖性疾病中的应用

汪月增

中图分类号:R5 文献标识码:A

CD 是 Clusters of differentiation 的缩写,国内译为“分化簇”或“抗原分化群”。1980 年左右由于单克隆抗体(单抗)技术的迅速发展,出现了许多抗白细胞的单抗。这些单抗分别对白细胞某种分化抗原具有特异性的结合能力,但不同实验室制备的单抗,名称繁多。为了统一命名,1982 年国际白细胞分化抗原研究小组对当时的 139 种抗白细胞单抗进行鉴定,将 CD 作为白细胞分化抗原的总称,把识别同一类抗原的单抗归为一类,并确定表达某一类分化抗原的靶细胞,抗原的分子质量,到 1996 年第 6 届会议时,已命名到 CD₁₆₆^[1]。CD 系统的出现对鉴别各种白细胞系列、划分细胞的分化阶段、比较正常细胞和恶性细胞的不同表型作出了重要贡献,成为研究细胞免疫表型的基础。

1 在慢性淋巴细胞增殖性疾病(CLPD)鉴别中常用的 CD 及其它相关分子

见表 1^[2-4]。

2 免疫表型在 CLPD 鉴别中的应用

CLPD 是在细胞形态学和免疫表型上具有外周淋巴细胞特征的一组异质性克隆性增生性疾病,可分 B 细胞性的和 T 细胞性的 CLPD 两大类,CLPD 的分类上文已有介绍。本文介绍免疫表型在 CLPD 鉴别中的应用。

2.1 B-CLPD 主要包括 B 慢淋细胞白血病(CLL),幼淋细胞白血病(PLL),毛细胞白血病及其变异型(HCL, HCLv),伴有绒毛淋细胞的脾脏边缘带淋巴瘤(SLVL)以及在套细胞淋巴瘤(MCL),滤泡型淋巴瘤(FL),边缘带淋巴瘤(MZL)伴有骨髓和外周血受累时需要加以鉴别。B-CLPD 是外周 B 细胞的克隆性增殖,一般都表达限制性轻链,即 $\kappa:\lambda > 3:1$ 或 $< 1:2$,即可认为是克隆性增殖;都表达全 B 细胞标志即 CD₁₉(+),CD₂₀(+),CD₂₄(+),下面分述各种 B-CLPD 的免疫表型特点。

表 1 在 CLPD 鉴别中常用的 CD 及其它相关分子

名称	表达的细胞类型
CD ₃	胸腺细胞,成熟 T 细胞,B 细胞的一个亚群
CD ₁₀	前驱淋巴细胞,普通型急淋细胞,外周 B 细胞的一个亚类
CD _{11c}	粒细胞,单核细胞,NK 细胞,B 细胞的一个亚群
CD ₁₉	全 B 细胞(前驱 B 及外周 B 细胞)
CD ₂₀	前驱 B 细胞的一个亚群,外周 B 细胞
CD ₂₂	前驱 B 细胞浆表达,外周 B 细胞胞膜表达
CD ₂₃	外周 B 细胞的一亚类
CD ₂₄	外周 B 细胞,激活的 T 细胞,粒细胞
CD ₂₅	激活的 T、B 细胞
CD _{79b}	全 B 细胞
CD ₁₀₃	上皮内淋巴细胞
FMC ₇	分化的 B 细胞
HLA-Dr	前驱细胞,B 细胞,激活 T 细胞,单核细胞
κ 轻链	B 细胞表面表达
λ 轻链	B 细胞表面表达
DBA ₄₄	毛细胞白血病细胞,套区及边缘带淋巴细胞,免疫母细胞
CD ₂	T 细胞
CD ₃	T 细胞
CD ₄	辅助 T 细胞,诱导 T 细胞
CD ₇	T 细胞,胸腺细胞
CD ₈	细胞毒 T 细胞,抑制性 T 细胞,NK 细胞
CD ₁₆	NK 细胞,粒细胞,巨噬细胞(IgHFc 的受体)
CD ₅₆	NK 细胞,激活的淋巴细胞一个亚群
CD ₅₇	NK 细胞,T 细胞的一个亚群

2.1.1 B-CLL B-CLL 可能起源于较早阶段的外周 B 细胞的恶变。其特征是 SmIg 及 CD₂₂ 呈弱表达或不表达(-/+),CD₅(+),CD₂₃(+),CD_{79b}(-),FMC₇(-),应用表型积分法有助于 CLL 与其它 B-CLPD 鉴别,下列每种情况算 1 分,即 CD₅(+),CD₂₃(+),CD_{79b}(-),FMC₇(-),SmIg 或 CD₂₂(-/+). 96.8% 的 CLL 积分 ≥ 3 分,其它疾病多为 0-2 分。

2.1.2 B-PLL 根据 FAB 的标准,PLL 在外周血中幼淋细胞应大于 0.55。PLL 的免疫表型为 SmIg 和 CD₂₂ 的表达都比 CLL 强,呈(+). CD_{79b},FMC₇ 均(+),几乎 100% 的 PLL 均为 CD_{79b}(+). PLL 一般不表达 CD₅ 和 CD₂₃,但 CLL 发生幼淋变时则可表达 CD₅ 和 CD₂₃。从表型分析,PLL 是源于比 CLL 更为成熟的外周 B 细胞的恶变。

2.1.3 HCL HCL 细胞在光镜及电镜下有特殊形态特征。免疫表型的特征是 CD₂₅(+),CD_{11c}(+),CD₂₂(+),FMC₇(+),最有助于与其它 B-CLPD 鉴别的是 CD₁₀₃(+),几乎只在 HCL 中表达。HCL 的变异型(HCLv),主要是 HCL 与 CLL 的杂交型和 HCL 与 PLL 的杂交型,在 HCLv

作者单位:解放军总医院血液科(北京,100853)