

母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤的研究进展

孙雪梅 张萍*

重庆医科大学附属第二医院

DOI:10.12238/bmtr.v6i1.6672

[摘要] 母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤(BPDCN)是一种起源于浆细胞样树突状细胞(pDC)前体、非常罕见的高度侵袭性的血液系统恶性肿瘤,长期生存率低,预后极差。由于其在临床上很少见,对该病认识不足极易造成漏诊、误诊,使患者错过最佳治疗时机。故本文主要从BPDCN的实验室诊断及鉴别诊断等方面进行综述,旨在提高临床及实验室人员对此病的认识和诊断水平。

[关键词] 母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤; 细胞形态; 免疫表型

中图分类号: R73 文献标识码: A

Research progress in maternal plasma cell like dendritic cell tumors

Xuemei Sun Ping Zhang*

The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University

[Abstract] Maternal plasma cell like dendritic cell tumor (BPDCN) is a highly invasive hematological malignancy originating from plasma cell like dendritic cell (pDC) precursors, with a low long-term survival rate and extremely poor prognosis. Due to its rarity in clinical practice, insufficient understanding of the disease can easily lead to missed diagnosis and misdiagnosis, causing patients to miss the best treatment opportunity. Therefore, this article mainly reviews the laboratory diagnosis and differential diagnosis of BPDCN, aiming to improve the understanding and diagnostic level of clinical and laboratory personnel on this disease.

[Key words] Maternal plasma cell like dendritic cell tumor; Cell morphology; Immunophenotype

1 概要

母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤(blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm, BPDCN)是一种罕见的高度侵袭性的血液系统恶性肿瘤,来源于浆细胞样树突状细胞(pDC)前体。2008年版的《世界卫生组织造血和淋巴组织肿瘤分类》明确将BPDCN归类于AML相关的前体肿瘤^[1],到了2016年,该病被单独列为一类血液系统肿瘤^[2],在2022年发布的《第5版世界卫生组织造血和淋巴组织肿瘤》分类中该病属于髓系肿瘤中的组织细胞/树突状细胞肿瘤^[3]。

2 流行病学特点

相关研究表明,BPDCN的发病率仅约占所有血液系统肿瘤的0.44%,预后极差,中位生存期<2年(17~34个月)^[4]。各年龄段均可发病,以老年患者居多,中位发病年龄为60—70岁,男女比例为2~3.3:1,儿童发病罕见^[5],但目前国外已有报道BPDCN的发病年龄呈双峰分布,其中第一高峰<20岁,第二高峰>60岁^[6]。

3 临床表现

约90%的BPDCN患者以孤立或多发的无症状皮损为首表现,主要为瘀伤样红斑或结节^[7,8]。部分病例可累及外周血、骨髓、肝脾及淋巴结,少数患者还伴有中枢神经系统的侵犯,常见于复

发病例。部分患者也可能无任何皮损直接步入白血病期,甚至伴随其他髓系相关肿瘤。

4 实验室诊断

4.1 骨髓细胞形态学及皮肤组织病理形态学检查

BPDCN样本可来源于骨髓或皮肤病变组织,通过观察肿瘤细胞或组织形态有助于对疾病的诊断。在受累骨髓中肿瘤细胞由中等大小的未成熟单核细胞样母细胞组成,具有多形性,具有偏心的圆形或不规则细胞核,染色质细腻,小核仁可见(1至数个)。细胞质呈浅灰色或略带嗜碱性,通常含有胞质空泡,有时,胞质空泡会沿细胞膜下分布并聚集(类似“珍珠链”)。有时,BPDCN细胞会出现特征性的尾状突起(伪足)。BPDCN细胞 α -丁酸萘酚酯酶、氯乙酸AS-D萘酚酯酶和髓过氧化物酶细胞化学染色阴性。皮肤病变组织病理形态学中肿瘤细胞侵犯真皮层及皮下组织,一般不累及表皮,肿瘤细胞灶与表皮间可见明显的无细胞浸润带,无血管侵犯、坏死及炎细胞浸润。

4.2 流式细胞学检查

对于已经累及骨髓和外周血的患者,采用流式细胞术(flow cytometry, FCM)检测肿瘤细胞的免疫表型,可为BPDCN的诊断及鉴别诊断提供可靠的依据。在2022年最新发布的《第5版世界卫

生组织造血和淋巴组织肿瘤》中明确指出了BPDCN的免疫表型诊断标准^[9], 主要为: 表达CD123和一个pDC标记物(*), 另外表达CD4和/或CD56; 或者表达任意三个pDC标记物(*), 且不表达所有预期阴性标记物。

表1 BPDCN免疫表型诊断标准

| 预期阳性表达 | 预期阴性表达 |
|--------|--------|
| CD123* | CD3 |
| TCF4* | CD14 |
| TCL1* | CD19 |
| CD303* | CD34 |
| CD304* | 溶菌酶 |
| CD4 | 髓过氧化物酶 |
| CD56 | |

根据表1及相关文献研究可以概括出BPDCN的免疫表型特点, 首先肿瘤细胞表达CD4和/或CD56, 极少数的病例不表达CD4或CD56。在此基础上, 肿瘤细胞表达CD123并且是强阳性和一种其他pDC标志(TCF4、TCL1、CD303、CD304)。不表达髓系(MPO、CD13、CD14、CD11C、CD64), B系(CD19、CD20、cCD22), T系(CD3、cCD3)的特异性标志物, 溶菌酶, CD34。可出现髓系/T系/B系的异常表达, CD7和CD33相对常见, 偶见表达CD117, 还可以出现CD36、CD45RA、CD2、CD5、CD38、HLA-DR、CD43、TdT, cCD79a, BCL2, CD68的表达。此外, 肿瘤细胞Ki67高增殖指数也可以协助诊断BPDCN^[9-13]。

4. 3细胞遗传学及分子生物学检查

研究表明, BPDCN的发病与细胞遗传学及分子生物学改变有关, 但其具体致病机制目前尚不明确。大多数患者有染色体异常, 其中染色体部分或完全缺失占主导地位, 常见的重现性染色体异常包括5q(72%)、12p、13q(64%)、6q(50%)、15q(43%)、9号单体(28%)^[14]。

5 鉴别诊断

由于BPDCN与急性白血病, 尤其是与AML关系非常密切, 临床上经常将它们混淆, 因此对这两种疾病进行重点鉴别。当BPDCN患者的肿瘤细胞累及骨髓和皮肤时的表现与AML伴皮肤浸润的临床特点非常相似, 骨髓细胞形态学也难以区分, 有时部分AML也有CD4、CD56和CD123的表达。那么在这种情况下, 肿瘤细胞CD123(bri)、pDC标志物阳性, 加上不表达髓系特征性标志物, 有助于明确BPDCN的诊断。此外, BPDCN还要与MPDCP(髓系肿瘤相关成熟浆样树突状细胞增生)进行鉴别, MPDCP经常发生在慢性粒细胞白血病白细胞的诊断, 通常CD56呈阴性。共表达CD34与pDC标志物被认为是AML伴pDC分化的一个特征。RUNX1突变在AML-pDC中更常见(~70%)^[15-19]。

6 治疗

目前尚缺乏对BPDCN的最佳治疗方案与共识, 近期由美国食品药品监督管理局推出的靶向CD123的药物tagraxofusp(SL-401), 效果良好, 该药是首个批准BPDCN治疗药物^[20]。Bcl-2抑制剂Venetoclax、阿扎胞苷等也被临床证实对BPDCN治疗有效。然而, 针对复发型、难治型BPDCN, 上述治疗方案表现效益不佳, 新型治疗策略仍有待进一步探索。

7 结语

综上所述, BPDCN作为一种罕见的高度侵袭性的血液系统恶性肿瘤, 大多数患者以无症状皮损为首发临床表现, 少数患者可以急性白血病起病。单一的临床表现无法准确诊断该病, 需要联合MICM(细胞形态学、免疫学、细胞遗传学、分子生物学)综合分析, 提高BPDCN诊断的敏感性与特异性, 避免漏诊、误诊。

【参考文献】

- [1]Shi Y, Wang E. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a clinicopathologic review[J]. Arch Pathol Lab Med, 2014, 138(4):564-569.
- [2]Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood, 2016, 127(20):2391-2405.
- [3]WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022.
- [4]Venugopal S, Zhou S, El Jamal SM, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm—current insights[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2019, 19(9):545-554.
- [5]程平, 王秋香, 王兰兰. 母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤患者的临床分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2023, 31(3):896-901.
- [6]Pagano L, Valentini CG, Grammatico S, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: diagnostic criteria and therapeutic approaches[J]. Br J Haematol, 2016, 174(2):188-202.
- [7]张茂功, 董欣, 杨朋. 母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤[J]. 临床皮肤科杂志, 2022, 51(02):67+65-66.
- [8]方颖慧, 王卫国, 张华. 母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤临床与实验室特点分析[J]. 检验医学, 2022, 37(05):433-437.
- [9]吴灵珍, 于倩, 蒋谊. 母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤患者的临床特点[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(1):307-313.
- [10]Zhang Y, Soko L. Clinical Insights into the Management of Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm[J]. Cancer Manag Res, 2022, 14:2107-2117.
- [11]曹春育, 陈丽华, 戴桂红. 母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤2例临床病理研究[J]. 安徽医药, 2023, 27(9):1861-1864+1911.
- [12]JEGALIAN A G, BUXBAUM N P, FACCHETTI F, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm in children: diagnostic features and clinical implications[J]. Haematologica, 2010, 95(11):1873-1879.

[13]Ascani S,Massone C,Ferrara G,et al.CD4-negative variant of CD4+/CD56+ hematodermic neoplasm: description of three cases.[J].Journal of Cutaneous Pathology,2010,35(10):911-915.

[14]Leroux D,Mugneret F,Callanan M ,et al.CD4(+),CD56(+) DC2 acute leukemia is characterized by recurrent clonal chromosomal changes affecting 6 major targets: a study of 21 cases by the Groupe Français de Cytogénétique Hématologique.[J].Blood,2002,99(11):4154-4159.

[15]Sullivan JM, Rizzieri DA. Treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm[J].Hematology Am Soc Hematol Educ Program,2016,2016(1):16-23.

[16]Rai MP, Bedi PS, Kandola SK , et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm[J].Clin Case Rep,2018,6(4):770-772.

[17]SAPIENZA M R, PILERI A, DERENZINI E, et al.Blastic

plasmacytoid dendritic cell neoplasm: state of the art and prospects[J].Cancers(Basel),2019,11(5).

[18]TESTA U, PELOSI E, CASTELLI G. CD123 as a therapeutic target in the treatment of hematological Malignancies[J].Cancers (Basel),2019,11(9):1358.

[19]BEIRD H C, KHAN M, WANG F, et al. Features of non-activation dendritic state and immune deficiency in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN)[J].Blood Cancer J,2019,9(12):99.

[20]Cuglievan B,Connors J, He J,et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a comprehensive review in pediatrics, adolescents,and young adults(AYA) and an update of novel therapies[J].Leukemia,2023,37(9):1767-1778.

作者简介：

孙雪梅(1995--),女,汉族,重庆市人,全日制本科,初级检验技师,研究方向：血液病。