



中国B细胞慢性淋巴增殖性疾病诊断专家共识(2014年版)

中华医学会血液学分会、中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会

Expert consensus on diagnosis of B cell chronic lymphoproliferative disorders in China (2014)
Hematology Branch of Chinese Medical Association,
Hematological Malignancies Professional Committee of China
Anti-cancer Association

Corresponding author: Li Jianyong, Email: lijianyonglm@medmail.com.cn, Qiu Lugu, Email: drqiu99@medmail.com.cn

一、概述

B细胞慢性淋巴增殖性疾病(B-CLPD)是一组累及外周血/骨髓的成熟B细胞克隆增殖性疾病。由于细胞形态大多为中小成熟淋巴细胞,单纯根据细胞形态学特征,临床常诊断或误诊为慢性淋巴细胞白血病(CLL)。为规范我国对此类疾病的诊断程序,提高诊断和鉴别诊断水平,中华医学会血液学分会与中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会组织国内相关的血液肿瘤与血液病理专家经过多次讨论,制订了中国B-CLPD诊断与鉴别诊断专家共识。

(一)定义:本共识所指B-CLPD是临床上以外周血/骨髓成熟B细胞克隆性增殖为主要特点,并通过外周血/骨髓的形态学、免疫表型及细胞/分子遗传学检测可以诊断的一组成熟B淋巴增殖性疾病,包括原发白血病:CLL、B-幼淋巴细胞白血病(B-PLL)、毛细胞白血病(HCL)、脾B细胞淋巴瘤/白血病,不能分类;淋巴瘤白血病期:边缘区淋巴瘤(MZL)、滤泡淋巴瘤(FL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症(LPL/WM);B细胞慢性淋巴增殖性疾病,不能分类(B-CLPD-U)。

(二)B-CLPD共同特征:

1. 临床特点:中老年发病;临床进展缓慢,惰性(MCL除外);可向侵袭性淋巴瘤转化;治疗后可缓解,但难以治愈。

2. 形态学:以小的成熟淋巴细胞为主,部分可以出现中等大小淋巴细胞。

3. 免疫表型:表达成熟B细胞相关抗原(CD19、CD20、CD22)和表面免疫球蛋白(sIg)单一轻链(κ 或 λ)。

4. 基因重排:免疫球蛋白重链(IgH)和(或)轻链(IgL)基因重排。

二、各主要B-CLPD的临床特点

1. CLL/小淋巴细胞淋巴瘤(SLL):是一种最常见的B-CLPD,以小淋巴细胞在外周血、骨髓、脾脏和淋巴结聚集为特征。中位发病年龄60~75岁,男、女比例为2:1。2008年国际CLL工作组(IWCLL)CLL诊断标准为外周血B淋巴细胞 $\geq 5 \times 10^9/L$ 至少持续3个月;但如具有骨髓浸润引起的血细胞减少及典型的形态学、免疫表型特征,无论外周血B淋巴细胞数或淋巴结是否受累,也诊断CLL。SLL指非白血病患者,具有CLL的组织形态与免疫表型特征。IWCLL定义SLL为:淋巴结肿大、无CLL/SLL骨髓浸润所致的血细胞减少及外周血B淋巴细胞 $< 5 \times 10^9/L$ 。SLL的诊断应尽可能经淋巴结活检组织病理学证实。

单克隆B淋巴细胞增多症(MBL)是指健康个体外周血存在低水平的单克隆B淋巴细胞,并排除CLL/SLL与其他B-CLPD。免疫分型显示B细胞克隆性异常,外周血B淋巴细胞 $< 5 \times 10^9/L$,无肝、脾淋巴结肿大(所有淋巴结 $< 1.5\text{ cm}$)、无贫血及血小板减少、无B-CLPD的其他临床症状。临床型MBL(cMBL)[外周血B淋巴细胞 $(1.5\sim 5.0) \times 10^9/L$],每年1%~2%发展为CLL;外周血淋巴细胞不高的一般人群型MBL的临床意义不大。

2. MCL:是一种B细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL),多呈侵袭性,预后不良。中位发病年龄约60岁,男、女比例为2~4:1。多数患者诊断时即处于晚期(III/IV期),结外(消化道、骨髓、外周血)播散常见,t(11;14)(q13;q32)为特征性遗传学异常。此外,临床还存在惰性MCL(iMCL),常表现为淋巴细胞增多(白血病表现),且脾肿大,淋巴结可以无明显肿大,Ki-67低于30%,PET-CT的最大标准摄取值(SUVmax) < 6 ,70%~90%免疫球蛋白重链可变区(IGVH)有突变,无p53突变。

3. MZL:包括脾边缘区淋巴瘤(SMZL)、淋巴结边缘区淋巴瘤(NMZL)、结外黏膜相关淋巴组织(MALT)型MZL,其中以SMZL多见。

SMZL以50岁以上者多见,男女发病率无明显差异。SMZL最显著的特征为脾肿大,脾门淋巴结常受累,浅表淋巴结和结外组织常不累及,大多数SMZL患者存在外周血和骨髓受累。1/3患者存在单克隆Ig。对于CD5阴性难以分类的B-CLPD,特别是脾脏明显肿大而无淋巴结肿大的患者,应考虑SMZL。诊断SMZL的最低标准为:①脾组织学+CLL免疫表型积分 ≤ 2 分;或②如不能获得脾组织学时,典型血液和骨髓形态学+免疫表型+窦内CD20阳性细胞浸润。即脾肿大患者,如不能获得脾组织学时,依据典型的血液和骨髓表现可以诊断。

NMZL发病年龄相对年轻,女性多见,表现为局部或全

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.04.028

基金项目:卫生公益性行业科研专项(201202017);科技部十二五国家科技支撑计划项目(2014BAI09B12)

通信作者:李建勇,Email:lijianyonglm@medmail.com.cn;邱录贵,Email: qiulug@ihcams.ac.cn



身淋巴结肿大,易侵犯骨髓和外周血,常不伴结外部位和脾脏受累,部分患者可向侵袭性淋巴瘤转化。其诊断需要淋巴结病理学检查结果。

结外 MALT 型 MZL 约占 NHL 病例的 5%,中位发病年龄约 60 岁,女性发病率稍高于男性。该病经常累及胃肠道、肺、眼附属器等黏膜组织。其诊断需要相应部位组织病理学检查结果。

4. HCL:是一种罕见的 B-CLPD,中位发病年龄 60~70 岁,男、女比例为 5:1。1/4 病例可无症状,多数 HCL 患者淋巴结无肿大,最突出的特点是脾肿大和全血细胞减少,外周血、骨髓或肝脾中可见“毛细胞”。外周血白细胞计数很少超过 $10 \times 10^9/L$,且伴有单核细胞减少。

5. 脾 B 细胞淋巴瘤/白血病,不能分类:2008 年 WHO 分型将毛细胞白血病-变异型(HCL-V)和脾弥漫性红髓小 B 细胞淋巴瘤(SDRPSBCL)暂定为脾 B 细胞淋巴瘤/白血病,不能分类。HCL-V 和 SDRPSBCL 临床较罕见,有独特的临床病理学特征,常表现为脾肿大。HCL-V 外周血淋巴细胞增多,无单核细胞减少。SDRPSBCL 外周血淋巴细胞常无增多,也无单核细胞减少。

6. B-PLL:是一种在形态、分化程度及治疗方面不同于急、慢性淋巴细胞白血病的 B-CLPD。中位发病年龄约 70 岁,男、女比例为 1.5~2:1。患者外周血幼稚淋巴细胞占淋巴细胞比例 $\geq 55\%$ 。发热、体重下降及脾肿大常见。外周血白细胞计数常 $> 150 \times 10^9/L$,贫血及血小板减少常见。

7. FL:是一种较常见的惰性 NHL,来源于淋巴结的生发中心,中位发病年龄约 60 岁,20 岁以下罕见。多数患者诊断时即处于晚期(III/IV 期),主要侵犯淋巴结、脾、骨髓和外周血,多伴有 $t(14;18)(q32;q21)$ 遗传学异常。

8. LPL/WM:是一种浆细胞样淋巴增殖性疾病,典型肿瘤细胞由小 B 细胞、淋巴浆样淋巴细胞和浆细胞组成,中位发病年龄约 60 岁,常累及骨髓、淋巴结和脾,表现为全血细胞减少,淋巴结和脾肿大。大多数患者伴有单克隆 Ig 增多,多数为 IgM,此时诊断为 WM。

三、诊断方法

1. 血常规和外周血细胞形态学检查:包括白细胞计数与分类、红细胞计数、血红蛋白水平、血小板计数等,明确是否存在白细胞(尤其淋巴细胞)增多、贫血和血小板减少。应注意淋巴细胞形态(如涂抹细胞、毛细胞等)。

2. 骨髓细胞形态及病理学检查:骨髓活检和涂片应成为诊断 B-CLPD 的常规检查项目,部分 B-CLPD 具有典型的形态学特点,包括 CLL、FL、HCL、LPL 等。

3. B 细胞克隆性检测:确认单克隆性对于 B-CLPD 的诊断至关重要,克隆性检测的常用方法:①流式细胞术(FCM):主要通过检测细胞 sIg 轻链限制性表达明确 B 细胞的克隆性(clonality)。恶性成熟 B 细胞的免疫表型特征:sIg 轻链限制性表达和抗原异常表达。当 $\kappa/\lambda > 3:1$ 或 $< 0.3:1$ 时提示单克隆性。少数 B-CLPD 患者不表达 κ 和 λ (CD19 阳性且 sIg 阴性细胞 $> 25\%$),也提示 B 细胞的单克隆性,必要时应进

行 IgH/IgL 基因重排检测。②遗传学:采用常规染色体核型检查及荧光原位杂交(FISH)技术分析克隆性染色体异常。③分子生物学:PCR 法检测 IgH、Ig κ 、Ig λ 基因重排可判断 B 细胞存在克隆性异常。

4. FCM 免疫分型:是进行 B-CLPD 诊断和鉴别诊断的主要方法。常用免疫标志包括白细胞共同抗原 CD45,成熟 B 细胞相关抗原 CD19、CD20、CD22、CD79b 和 sIg,前体 B 细胞相关抗原 CD34 和 TdT,生发中心抗原 CD10,以及 CD5、CD23、FMC7、CD11c、CD25、CD103、CD123、CD38、CD138、CD200 等。

5. 遗传学和分子生物学:①遗传学:采用常规染色体核型检查及 FISH 技术分析细胞遗传学异常。FISH 常用探针包括针对 13q14、11q23(ATM)、17p13(p53)、6q23 的 DNA 特异性探针,针对 3 和 12 号染色体着丝粒探针,以及 $t(11;14)$ 和 $t(14;18)$ 双色双融合探针等。②分子生物学:采用 PCR 法(或联合 DNA 序列测序)检测 BRAF V600E 和 MYD88 L265P 突变等。

四、主要鉴别诊断及要点

(一)细胞及骨髓组织形态

1. CLL:典型的 CLL 在涂片上一般包括三类细胞(外周血涂片优于骨髓涂片):①成熟小淋巴细胞;②中等大小带有明显核仁的淋巴细胞(副免疫母细胞或者幼淋巴细胞)(比例 $< 55\%$);③涂抹细胞。骨髓活检可见间质、结节或弥漫性浸润,细胞核小、圆形,染色质呈颗粒状。

2. MCL:细胞中等大小,核边缘明显不规则或有切迹,类似于生发中心的中心细胞。少数形态学亚型类似原始细胞或者多形细胞,必须与 PLL、急性淋巴细胞白血病(ALL)鉴别。极少数形态学类似 CLL 细胞,甚至免疫表型为 $CD5^+ CD23^+$,故 cyclin D1 阳性或 $t(11;14)$ 至关重要。

3. SMZL:成熟小淋巴细胞,无核仁,具有特征性的极性绒毛。骨髓活检可见结节样的间质性浸润,该特点有助于排除 HCL。

4. HCL:相对于其他 B-CLPD,HCL 的诊断更依赖于免疫表型,尤其是 FCM 检查。细胞表面有绒毛状突起,细胞中等大小,染色质略显疏松,核仁缺少或模糊,大量浅蓝色胞质,呈现为特征性的煎鸡蛋样。骨髓穿刺常为“干抽”。骨髓活检显示间质浸润,大面积的弥漫性骨髓侵犯少见,网硬蛋白纤维可增加。

5. 脾 B 细胞淋巴瘤/白血病,不能分类:HCL-V 细胞有明显的核仁和曲核,但缺乏毛状细胞外观形。SDRPSBCL 细胞常呈绒毛状细胞外形,常累及骨髓窦状隙和外周血。

6. B-PLL:细胞中等大小,胞质量少呈淡蓝色,有一个明显的核仁。骨髓侵犯以间质或结节样浸润为主。形态学与 CLL 的幼淋巴细胞转化、MCL 母细胞变异型区分困难,需要依赖于免疫分型和细胞遗传学。

7. FL:小淋巴细胞,伴有裂的细胞核。骨髓活检可见诊断性的形态学特征:骨小梁旁浸润。

8. LPL/WM:由小淋巴细胞、浆细胞样淋巴细胞和浆细



胞组成,经常可见增多的肥大细胞。部分胞质内(Russell小体)或者细胞核内(Dutcher小体)的PAS阳性的球形包涵体。骨髓活检可见间质、结节或弥漫性浸润,偶见小梁旁聚集。

(二)免疫表型(主要为FCM免疫分型)

1. CLL:特点为CD5和CD23与CD19共表达,但CD20^{dim}(dim:弱表达)和sIg^{dim},FMC7、CD22和CD79b常阴性或弱表达,不表达cyclin D1[免疫组织化学(IHC)]与CD10。可根据英国马斯登皇家医院(Royal Marsden Hospital, RMH)免疫标志积分与其他B-CLPD鉴别(表1),CLL 4~5分,其他B-CLPD 0~2分,积分3分时建议进行FISH检测除外MCL,CD200在CLL和HCL细胞中高表达,而在其他B-CLPD(包括MCL、FL和SMZL)中表达阴性或低表达。

表1 慢性淋巴细胞白血病的英国马斯登皇家医院(RMH)免疫标志积分系统

免疫标志	1分	0分
CD5	阳性	阴性
CD23	阳性	阴性
FMC7	阴性	阳性
sIg	弱表达	中等/强表达
CD22/CD79b	弱表达/阴性	中等/强表达

2. MCL:表达成熟B细胞相关抗原,同时表达CD5和cyclin D1, CD10、CD23(25%弱阳性)和Bcl-6常阴性。CD20、CD79b和sIg表达比CLL强,且CD23阴性和FMC7阳性,可以与CLL相鉴别。此外,CD11c在MCL常阴性,也有助于与CLL相鉴别(1/3的CLL患者CD11c阳性)。

3. SMZL:表达成熟B细胞相关抗原,但无特异性抗原表达。CD5、CD23和CD10阴性,采用CLL免疫积分标准<2分,CD79b、FMC7和sIg表达强度明显高于CLL。CD5和CD23阴性可与CLL鉴别;cyclin D1和CD5阴性可与MCL鉴别;CD103和Annexin A1(IHC)阴性可与HCL鉴别;CD10和Bcl-6(IHC)阴性可与FL鉴别。

4. HCL:表达成熟B细胞相关抗原,且CD20^{bright}(bright:强阳性)和CD22^{bright}。HCL细胞还表达CD11c^{bright}、CD25^{bright}、CD103和CD123,FMC7和sIg阳性,Annexin A1(IHC)在HCL特异性表达。CD5、CD10、CD23和CD43阴性。

5. 脾B细胞淋巴瘤/白血病,不能分类:HCL-V表达成熟B细胞相关抗原,CD11c和FMC7阳性,CD103阳性或阴性,但CD25、CD123和Annexin A1(IHC)阴性。SDRPSBCL也表达成熟B细胞相关抗原,但CD11c、CD25、CD103、CD123和Annexin A1(IHC)常为阴性。

6. B-PLL:表达成熟B细胞相关抗原,FMC7阳性,CD5和CD23大多阴性,少数CD5和CD23阳性,CD11c、CD25和CD103阴性。

7. FL:表达成熟B细胞相关抗原,生发中心抗原CD10、

Bcl-2(IHC)和Bcl-6(IHC)阳性,部分患者FMC7和CD23阳性。

8. LPL/WM:表达成熟B细胞相关抗原,同时CD38和CD138阳性,肿瘤细胞表面和一些细胞质中有免疫球蛋白,通常IgM型,也可IgG型,不表达IgD。

(三)细胞及分子遗传学

1. CLL:由于CLL细胞为相对成熟的淋巴细胞,分裂能力差,常规核型分析难以获得中期分裂象,间期FISH是最常用的细胞遗传学检测技术,采用FISH与一组探针可以发现大约80%的CLL患者存在细胞遗传学异常。常见的遗传学异常包括del(13q14)、+12、del(11q22.3)、del(17p13)、del(6q23)等。

2. MCL:t(11;14)是特征性的染色体异常。FISH是检测t(11;14)的理想技术(敏感性为80%~100%),常规细胞遗传学检测t(11;14)敏感性为50%~75%,PCR的敏感性仅为30%~50%。极少数患者t(11;14)阴性。

3. MZL:无特异性遗传学异常。SMZL常见的遗传学异常包括del(7q21-32)和+3;NMZL和结外MALT型MZL常见的遗传学异常包括+3和t(11;18)(q21;q21)。

4. HCL:无特异性遗传学异常,但多数HCL患者存在BRAF V600E突变,可用于与其他B-CLPD(包括HCL-V)鉴别。

5. 脾B细胞淋巴瘤/白血病,不能分类:HCL-V无特异性遗传学异常,在一些病例证实存包括del(17p13)、14q32或8q24易位等复杂核型异常。SDRPSBCL也无特异性遗传学异常,已有发现存在del(17p13)、t(9;14)等遗传学异常。

6. B-PLL:无特异性遗传学异常,复杂核型异常常见。常见的遗传学异常包括del(17p13)、del(13q)、+12、del(6q)。

7. FL:主要的细胞遗传学异常为t(14;18),由此产生的Bcl-2/IgH融合基因,见于85%~90% FL。

8. LPL/WM:无特异性遗传学异常,常见的遗传学异常包括del(6q21-q23)、del(13q)、+18、+4、del(17p13)、t(9;14)。MYD88 L265P突变发生率高,可用于LPL/WM的诊断。

五、综合诊断与鉴别诊断

各主要B-CLPD疾病的免疫表型及遗传学特征见表2。

通过系统的FCM免疫表型分析结合细胞遗传学及分子生物学检测结果可以对多数B-CLPD进行诊断与鉴别诊断(图1)。

六、B-CLPD-U

需要注意的是,在临床工作中,有一部分(10%~15%)B-CLPD患者的临床特点、细胞形态、免疫表型、细胞/分子遗传等检测不符合上述任何亚类,可诊断为B-CLPD-U。但这类患者应尽可能多的获得足够组织学标本进行充分诊断,如淋巴结活检、脾切除活检等。这类患者的生物学行为及其治疗等有待进一步研究。

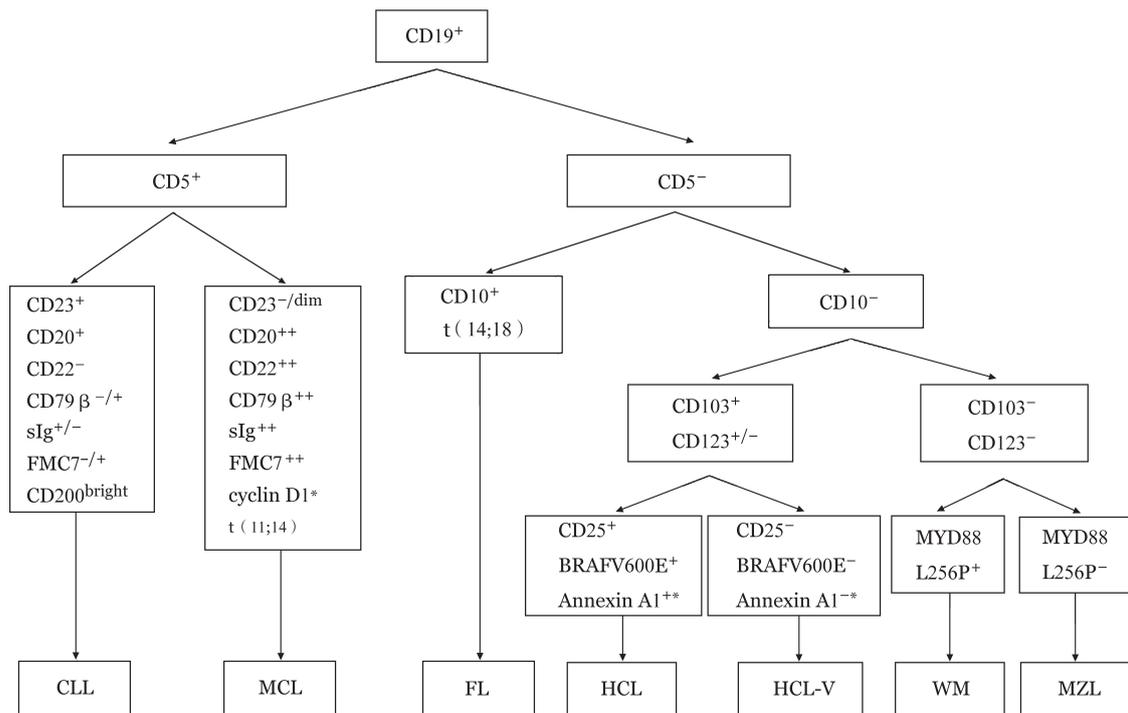
(执笔:徐卫、易树华)

(主审:李建勇、邱录贵)

表 2 B 细胞慢性淋巴增殖性疾病的鉴别诊断

特征	CLL	B-PLL	HCL	MCL	SMZL	FL
免疫表型						
CLL 积分	4~5	0~2	0	1~2	0~2	0~1
CD5 ⁺	++	-/+	-	++	+	-
CD23 ⁺	++	-/+	-	-/+	-/+	-/+
sIg	弱表达	强表达	强表达	强表达	强表达	强表达
FMC7 ⁺	-/+	++	++	++	++	++
CD79b	弱表达	强表达	中等表达	强表达	强表达	强表达
cyclin D1	阴性	阴性	表达	阳性	阴性	阴性
FISH						
del(13q14)	40%~50%	存在	无	存在	存在	无
del(11q22.3)	20%	存在	无	存在	存在	无
+12	15%	罕见	罕见/无	罕见	无	罕见
del(17p13)	10%	50%	无	存在	罕见	无/罕见
t(11;14)	无	无	无	存在	无	无
t(14;18)	无	无	无	无	无	存在
del(7q)/+3	无	无	无	无	存在	无

注: CLL: 慢性淋巴细胞白血病; B-PLL: B-幼淋巴细胞白血病; HCL: 毛细胞白血病; MCL: 套细胞淋巴瘤; SMZL: 脾边缘区淋巴瘤; FL: 滤泡淋巴瘤; -: 阴性或<10%的病例阳性; +/-: 10%~25%的病例阳性; +: 25%~75%的病例阳性; ++: >75%的病例阳性



注: CLL: 慢性淋巴细胞白血病; MCL: 套细胞淋巴瘤; FL: 滤泡淋巴瘤; HCL: 毛细胞白血病; HCL-V: 毛细胞白血病-变异型; WM: 华氏巨球蛋白血症; MZL: 边缘区淋巴瘤; *: 免疫组化

图 1 B 细胞慢性淋巴增殖性疾病的免疫表型和细胞/分子遗传学鉴别诊断流程图

参与本共识制订的专家(排名不分先后): 王建祥、邱录贵、汝昆、易树华(中国医学科学院血液病医院); 李建勇、徐卫(南京医科大学第一附属医院); 马军(哈尔滨血液病肿瘤研究所); 白欧(吉林大学第一医院); 高子芬(北京大学基础医学部); 江倩、江滨(北京大学人民医院、北京大学血液病研究所); 周道斌(中国医学科学院北京协和医院); 任汉云(北京大学第一医院); 陈协群(第四军医大学西京医院); 李军民、赵维莅(上海交通大学医学院附属瑞金医院); 侯健(第二军医大学长征医院); 王健民(第二军医大学长海医院);

陈苏宁(苏州大学附属第一医院); 金洁、蔡真(浙江大学医学院附属第一医院); 周剑峰(华中科技大学同济医学院同济医院); 邹萍(华中科技大学同济医学院协和医院); 刘霆(四川大学华西医院); 徐兵(南方医科大学南方医院); 胡建达(福建医科大学附属协和医院); 陈洁平(第三军医大学西南医院); 张广森(中南大学湘雅二医院)

(收稿日期: 2014-02-07)

(本文编辑: 刘志红)