

质沉积性肌病 8 例临床与肌肉病理分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(2): 167-169.

[15] TANG Z, GAO S, HE M, et al. Clinical presentations and genetic characteristics of late-onset MADD due to ETFDH mutations in five patients: a case series[J]. Front Neurol, 2021, 12: 747360.

[16] 马原源, 俞萌, 李晓芳, 等. 血清肌酶谱在不同类型肌肉病中的鉴别诊断价值[J]. 中国现代神经

疾病杂志, 2019, 19(5): 329-335.

[17] 奚剑英, 卢家红, 赵重波, 等. 脂质沉积性肌病 35 例的临床特点及电子转移黄素蛋白脱氢酶基因突变分析[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(5): 314-321.

(收稿日期: 2024-11-20 修回日期: 2025-04-18)

(编辑: 张芃捷)

• 病例报道 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2025.07.042

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250414.0920.002\(2025-04-14\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250414.0920.002(2025-04-14))

意义未明的单克隆免疫球蛋白血症相关的慢性中性粒细胞白血病 1 例并文献复习*

马燕玲^{1,2}, 郎筠渊², 赵俊霞², 杨继翔², 马 凯^{3△}

(1. 长治医学院, 山西长治 046000; 2. 晋城市人民医院血液内科, 山西晋城 048000;
3. 晋城市人民医院肿瘤科, 山西晋城 048000)

[关键词] 慢性中性粒细胞白血病; 意义未明的单克隆免疫球蛋白血症; 发病机制; 治疗; 预后

[中图法分类号] R733.7 [文献标识码] B [文章编号] 1671-8348(2025)07-1757-04

慢性中性粒细胞白血病(chronic neutrophilic leukemia, CNL)是一种罕见的伴有 BCR-ABL1 融合基因突变的骨髓增殖性疾病(myeloproliferative neoplasms, MPN)^[1], 多见于老年群体, 其主要的临床特征包括外周血中性粒细胞计数的明显升高, 以及骨髓中性粒细胞系的过度增殖, 不伴有髓系细胞形态学发育的异常。此外, 患者常常伴有肝脏和脾脏肿大。另一方面, 意义未明的单克隆免疫球蛋白血症(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)是一种与浆细胞产生的 M 蛋白相关的疾病, 常是多发性骨髓瘤发展过程中的一个早期阶段, 可伴有肾脏、心脏等多器官功能障碍。在临床上, MGUS 往往不会引起明显的症状, 因此容易被漏诊。每年有 1%~3% 的 MGUS 患者可通过浆细胞克隆性增殖演变为多发性骨髓瘤或者转化为其他骨髓造血系统恶性肿瘤^[2]。CNL 及 MGUS 同属于老年人群的恶性血液系统疾病^[3], CNL 的发病率低, 目前全世界报道约 200 例, 然而, 许多病例可能不符合世界卫生组织定义的诊断标准^[4-5], 而伴有 MGUS 的 CNL 更少见, 现将 1 例 MGUS 相关的 CNL 患者报道和分析, 以期进一步探索二者之间的关系。本研究已通过晋城市人民医院医学伦理委员会审批(审批号: JCPH.No20250221001)。

1 临床资料

患者男性, 67 岁, 诊断为 MGUS 相关的 CNL, 患

者因“体检发现白细胞升高、脾大 3 d”入院, 既往体健。2022 年 9 月 22 日在外院体检发现白细胞升高、脾大, 次日就诊于晋城市人民医院复查血常规: 白细胞 $32.39 \times 10^9/L$, 中性粒细胞绝对值 $29.50 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比 86.8%; 红细胞、血红蛋白、血小板均正常。生化: IgG 和 IgA 分别为 6.75 g/L 和 18.50 g/L; 血清蛋白电泳: 可见 M 蛋白条带, 血清 M 蛋白定量 12.52 g/L; 血清免疫固定电泳: IgA- λ 型; 尿蛋白电泳及尿免疫固定电泳阴性; 血清游离 κ 轻链/血清游离 λ 轻链 = 10.358 4。外周血涂片结果见图 1: 白细胞数量增多, 粒细胞所占比例增高, 约为 95%, 其中以杆状及分叶粒细胞为主, 形态无明显异常; 其余细胞无明显异常。骨髓涂片: 骨髓增生极度活跃, 粒细胞占比 78.5%, 红细胞占比 15%, 粒细胞/红细胞为 5.23/1, 以中、晚幼粒细胞及杆状粒细胞为主, 见图 2、3; 浆细胞所占比例略高, 占 3%; 全片共见巨核细胞 55 个, 血小板成堆, 其余无明显异常; 骨髓流式细胞学: 可见约 1.09% 的单克隆浆细胞。其免疫表型为 CD38⁺、CD138⁺、CD19⁻、CD20⁻、CD33⁻、CD34⁻、CD56⁻、CD117⁻。骨髓活检结果: 骨髓有核细胞增生程度较活跃, 约占造血面积的 75%, 粒细胞/红细胞比例增高, 见图 4、5; 粒细胞增生活跃, 以偏成熟阶段的细胞为主; 骨髓活检加做浆细胞相关免疫组化: CD38⁺、CD138⁺、 κ^- 、 λ^+ ; 背景深: CD56⁻, 刚果红阴性, 异常浆细胞散在可见(约占 3%); MPN 相关突变

* 基金项目: 山西省晋城市重点研发计划项目(20220204)。△ 通信作者, E-mail: makai51888@163.com。

基因均阴性及融合基因均阴性；荧光原位杂交技术 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 检测结果未见异常。染色体:46,XY(20)；腹部超声:脾脏大小为 4.8 cm×13.0 cm,肝、胆、胰、双肾未见异常。患者病情平稳,出院后使用羟基脲降白细胞,目前随访 3 年,一般状况尚可,随访期间血常规显示中性粒细胞绝对值与诊断时对比偶有轻度升高但无明显差异,其余无特殊。

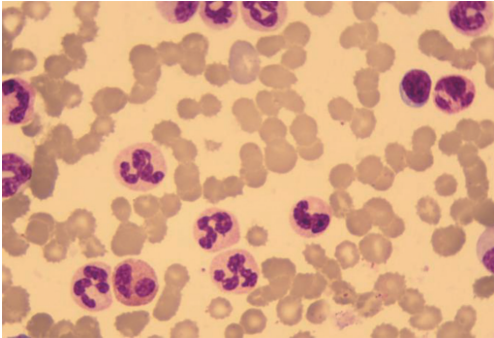


图 1 外周血涂片(瑞氏-吉姆萨染色,100×)

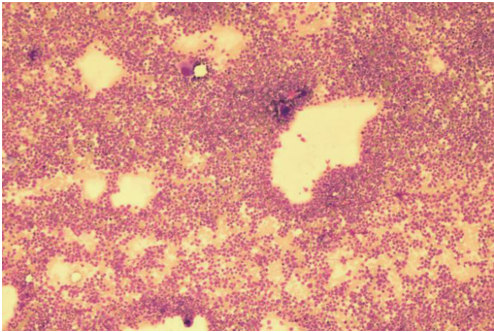


图 2 骨髓涂片(瑞氏-吉姆萨染色,10×)

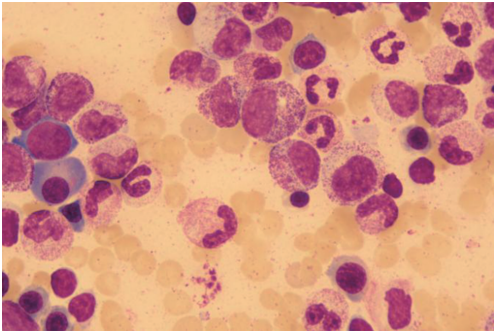


图 3 骨髓涂片(瑞氏-吉姆萨染色,100×)

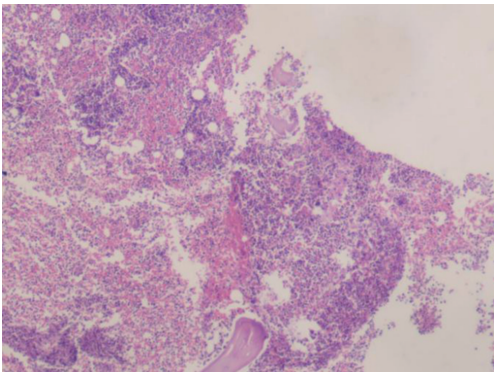


图 4 骨髓活检(HE 染色,40×)

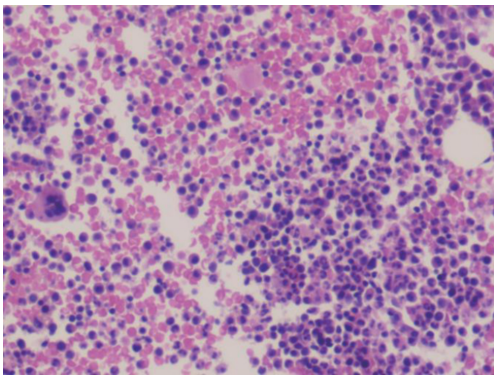


图 5 骨髓活检(HE 染色,200×)

2 讨 论

CNL 是一种不常见的骨髓增生性疾病,不伴 BCR-ABL1 基因突变。由于过去对该疾病的认识存在局限性,当 CNL 和浆细胞疾病(plasma cell disease,,PCD)共存时,一些早期文献认为 PCD 相关的 CNL 可能是 PCD 引起的类白血病反应,而不是真正的 CNL^[6]。但是,2013 年,MAXSON 等^[7]在 89% 的 CNL 病例中发现了 CSF3R 突变,该文章中提到 CSF3R 突变序列变异包括膜近端突变(T615A 和 T618I)和许多截断 CSF3R 细胞质尾部的移码或无义突变(D771fs、S783fs、Y752X 和 W791X),而 CNL 中常见的突变序列为 T618I。2016 年 MAXSON 等^[8]再次发现 2 例患者中存在 CSF3R-T640N 序列突变,而该序列表现出许多与 T618I 相似的表型特征。此后亦有多篇相关文献报道 CSF3R 基因突变与 CNL 相关^[9-11],因此,2016 年世界卫生组织修订的 CNL 诊断标准将 CSF3R、T618I 和其他激活突变纳入诊断^[12],加深了人们对该疾病的认识,但是 CNL 和 PCD 间的相关性尚不明确。

研究表明,多发性骨髓瘤细胞及其产生的异常免疫球蛋白能够激活骨髓基质细胞,导致大量细胞因子(例如白细胞介素-6)的释放,并促进粒细胞的增殖^[13],采用酶联免疫分析法检测 PCD 患者外周血中集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor,G-CSF)的水平,中性粒细胞计数与血清中 G-CSF 水平成正比^[14],因此,在诊断 CNL 之前,具有 MGUS 或多发性骨髓瘤的患者需要找到髓系克隆的证据^[15]。在本病例中,患者诊断为 MGUS 相关的 CNL。进一步的分析显示,患者的外周血中检测到白细胞水平有明显升高,特别是以中性粒细胞的数量增多为主,这些细胞主要为杆状核和分叶核形态,且未出现异常形态。骨髓细胞学检查揭示了粒系细胞的明显增生,特别是成熟的中性粒细胞。此外,患者还出现了脾脏肿大。通过检测,患者的染色体未见异常(ph 染色体阴性),BCR-ABL1 融合基因也为阴性,同时未发现 PDGFRA 或 PDGFRB 基因的重排。这些发现均支持 CNL 的诊断。而该患者 CSF3R 突变阴性,可能的原

因为疾病处于过渡阶段而未能检测出 CSF3R 突变, BLOMBERG 等^[16]在 1 例 MGUS 患者的随访中才发现 CSF3R 突变为阳性。此外, 10% 左右的 CNL 患者缺乏 CSF3R-T618T 及其他近膜端基因突变, 可能还存在其他的基因异常参与 CNL 发生^[17]。YIN 等^[18]报道了 4 例 CNL 病例, 发现其中 2 例只有 JAK2 V617F 突变。尽管 CSF3R 突变是 CNL 的主要致癌突变, 但少数 CNL 患者可能由 JAK2 V617F 突变引起。PARDANANI 等^[9]将 35 例 CNL 疑似患者分为 3 组, 依次是世界卫生组织定义的 CNL, 单克隆 γ 病 (monoclonal gammopathy, MG) 相关 CNL, 疑似 CNL 病例但不符合世卫组织 CNL 标准的患者, 其中 12 例世界卫生组织定义的 CNL 全部测出 CSF3R 突变, 10 例为 CSF3R-T618T 突变, 而 6 例 MG 相关的 CNL 均未检测出 CSF3R 突变。该项研究表明关于 CSF3R 的定性信息, 在 PCD 相关 CNL 中, CSF3R 突变的发生率似乎明显降低。由此可见该患者符合 PCD 相关的 CNL, 未能检测出 CSF3R, 可诊断为 MGUS 相关的 CNL。

MGUS 与 CNL 是两种并非独立存在的疾病, 二者存在一定的相关性, 查阅相关文献, 国内外共报道了 10 余例 CNL 合并 PCD 的病例, 很多学者分析了二者并存的发生机制。2023 年 WILLEKENS 等^[19]报道了 1 例 MGUS 相关的 CNL 病例, 该患者 CSF3R 突变阳性, 通过定量逆转录聚合酶链反应提取骨髓中 CD138⁺ 的浆细胞后发现 CSF3 mRNA 过表达, 表明浆细胞有利于产生 G-CSF。该患者用硼替佐米联合地塞米松治疗单克隆免疫球蛋白血症后, 粒细胞计数明显下降、脾脏缩小、G-CSF 水平降低, 后因化疗不良反应停止治疗发展为急性髓系白血病^[19]。该结果表明 MGUS 相关的 CNL 在治疗 PCD 后可影响外周血中性粒细胞、脾脏大小、单克隆成分和血清 G-CSF 水平, 表明浆细胞靶向治疗在这种情况下是有效的, 并且可以通过减少 G-CSF 的产生来限制克隆进化为髓系恶性肿瘤的风险。NEDELJKOVIC 等^[20]认为 JAK2 V617F 基因突变是两病同时存在的原因。PARDANANI 等^[9]研究的 6 例 MG 相关的 CNL 患者中, 其中 1 例患者携带 JAK2V617F, 上述两项研究均表明至少在一些 MG 相关的 CNL 患者中存在潜在的髓系恶性肿瘤。此外有研究发现, CD33⁺ 的骨髓瘤细胞系 U266 细胞, 可以在试验处理后表达髓系抗原 CD33, 说明骨髓瘤细胞具有髓系分化的潜能, 因而提出多发性骨髓瘤合并 CNL 可能起源于 1 个具有同时分化为浆细胞和髓系细胞潜能祖细胞的推测^[21]。VERMEERSCH 等^[21]还发现, 有些骨髓瘤细胞表面同时表达单核细胞抗原和浆细胞抗原, 并提出单核细胞和浆细胞可能由 1 个细胞系分化而来。此外也有临床病例报道中也证实了上述情况, STANDEN

等^[13]报道了 2 例诊断为多发性骨髓瘤的患者, 按照标准治疗指南治疗后出现 CNL。WILLEKENS 等^[19]最新研究显示 1 例 PCD 相关的 CNL 病程中发生急性髓系白血病, 表示该类患者早期中性粒细胞增多本质为恶性克隆, 并非类白血病反应。VERMEERSCH 等^[21]及王建宁等^[22]也先后报道了有关 PCD 发展为急性髓系白血病的案例。CNL 经常同时伴发 PCD, 以多发性骨髓瘤最为常见, MGUS 次之, 文献报道 PCD 相关的 CNL 占比可高达 32%^[22]。上述报道均可推测一个现象即 MGUS 相关的中性粒细胞增多可能不是类白血病反应而是早期的恶性克隆性增殖, 而这种恶性增殖可能与 CSF3R、JAK2 V617F 基因突变有关, 也可能与浆细胞和髓细胞均来源于共同祖细胞相关, 而这些机制导致 G-CSF 升高从而刺激中性粒细胞反应性增殖, 最终这种克隆性增殖可能演化为 CNL 或急性髓系白血病等髓系恶性肿瘤。患者目前 MGUS 诊断明确, 中性粒细胞反应性增殖, 综合以上文献报道考虑患者目前处于疾病发展阶段, 有髓系恶性克隆证据但未到达疾病终末阶段, 而发展为髓系恶性肿瘤的时间目前尚无定论。根据该患者随访 3 年期间一般情况尚可, 复查血常规较诊断时无明显差异, 由此可做出假设: MGUS 相关的 CNL 中 CSF3R 突变率低且较 CSF3R 突变阳性者预后好。

综上所述, 患者诊断为 MGUS 相关的 CNL, MGUS 与 CNL 是两个单独的疾病共存还是二者之间存在一定的相关性, 还有待进一步研究, 根据目前的研究结论二者之间的相关性可能为 MGUS 患者发生 CSF3R 或 JAK2 V617F 基因突变, 也可能为二者来源于同一祖细胞, 这些突变或同一祖细胞导致 G-CSF 升高从而刺激中性粒细胞反应性增殖, 这种增殖为恶性克隆性增殖, 在疾病发展过程中可促使疾病发展为 CNL 或急性髓系白血病等髓系恶性肿瘤。目前研究结论对两种疾病的认识还存在争议, 需要后期跟进患者疾病发展情况进一步明确诊断。随着现代分子基因检测手段的不断进展, 二代测序技术等先进检测技术的不断涌现, 以及对这些病例的研究经验的积累, 未来将会对发病机制、疾病转化、治疗策略和预后因素等有更明确的了解。

参考文献

- [1] ELLIOTT M A, TEFFERI A. The molecular genetics of chronic neutrophilic leukaemia: defining a new era in diagnosis and therapy[J]. Curr Opin Hematol, 2014, 21(2): 148-154.
- [2] KYLE R A, THERNEAU T M, RAJKUMAR S V, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance[J]. N Engl J

- Med, 2006, 354(13):1362-1369.
- [3] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1):7-30.
- [4] SZUBER N, ELLIOTT M, TEFFERI A. Chronic neutrophilic leukemia: 2022 update on diagnosis, genomic landscape, prognosis, and management[J]. Am J Hematol, 2022, 97(4):491-505.
- [5] ELLIOTT M A, HANSON C A, DEWALD G W, et al. WHO-defined chronic neutrophilic leukemia: a long-term analysis of 12 cases and a critical review of the literature[J]. Leukemia, 2005, 19(2):313-317.
- [6] BAIN B J, AHMAD S. Chronic neutrophilic leukaemia and plasma cell-related neutrophilic leukaemoid reactions[J]. Br J Haematol, 2015, 171(3):400-410.
- [7] MAXSON J E, GOTLIB J, POLLYEA D A, et al. Oncogenic CSF3R mutations in chronic neutrophilic leukemia and atypical CML[J]. N Engl J Med, 2013, 368(19):1781-1790.
- [8] MAXSON J E, LUTY S B, MACMANIMAN J D, et al. The colony-stimulating factor 3 receptor T640N mutation is oncogenic, sensitive to JAK inhibition, and mimics T618I [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(3):757-764.
- [9] PARDANANI A, LASHO T L, LABORDE R R, et al. CSF3R T618I is a highly prevalent and specific mutation in chronic neutrophilic leukemia[J]. Leukemia, 2013, 27(9):1870-1873.
- [10] CAZZOLA M, DELLA-PORTA M G, MALCOVATI L. The genetic basis of myelodysplasia and its clinical relevance[J]. Blood, 2013, 122(25):4021-4034.
- [11] 姜波, 齐军元, 李庆华, 等. 慢性中性粒细胞白血病合并多发性骨髓瘤二例报告并文献复习[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(8):688-691.
- [12] 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.
- [13] STANDEN G R, JASANI B, WAGSTAFF M, et al. Chronic neutrophilic leukemia and multiple myeloma. An association with lambda light chain expression[J]. Cancer, 1990, 66(1):162-166.
- [14] NAGAI M, ODA S, IWAMOTO M, et al. Granulocyte-colony stimulating factor concentrations in a patient with plasma cell dyscrasia and clinical features of chronic neutrophilic leukaemia[J]. J Clin Pathol, 1996, 49(10):858-860.
- [15] GAO J P, ZHAI L J, GAO X H, et al. Chronic neutrophilic leukemia complicated with monoclonal gammopathy of undetermined significance: a case report and literature review[J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(4):e24287.
- [16] BLOMBERG P, KOTHARI J, YONG K, et al. Plasma cell neoplasm associated chronic neutrophilic leukemia with membrane proximal and truncating CSF3R mutations [J]. Leuk Lymphoma, 2014, 55(7):1661-1662.
- [17] 张凤奎, 宋琳. 慢性中性粒细胞白血病分子诊断研究进展[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(11):758-761.
- [18] YIN B, CHEN X, GAO F, et al. Analysis of gene mutation characteristics in patients with chronic neutrophilic leukaemia[J]. Hematology, 2019, 24(1):538-543.
- [19] WILLEKENS C, CHAHINE C, DRAGANI M, et al. When monoclonal gammopathy-associated chronic neutrophilic leukemia is a reactive process distinct from a clonal myeloproliferative neoplasm: lessons from mistakes[J]. EJHaem, 2023, 4(3):823-826.
- [20] NEDELJKOVIC M, HE S, SZER J, et al. Chronic neutrophilia associated with myeloma: is it clonal? [J]. Leuk Lymphoma, 2014, 55(2):439-440.
- [21] VERMEERSCH G, DELFORGE M, HAVELANGE V, et al. Case report: chronic neutrophilic leukemia associated with monoclonal gammopathies. A case series and review of genetic characteristics and practical management[J]. Front Oncol, 2022, 12:1014671.
- [22] 王建宁, 宋敏, 张柳波, 等. 慢性中性粒细胞白血病 2 例并文献复习[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(3):554-556.