

• 案例分析 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.12.038

慢性粒单核细胞白血病合并单克隆免疫球蛋白血症 1 例*

李天寿, 王健琨, 刘 琴, 黄锦雄[△]

柳州市人民医院血液内科, 广西柳州 545006

关键词: 慢性粒单核细胞白血病; 单克隆免疫球蛋白血症; 地西他滨; 沙利度胺

中图分类号: R551

文献标志码: C

文章编号: 1672-9455(2022)12-1721-03

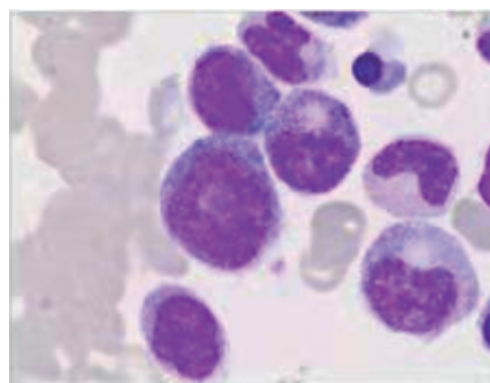
2008 年世界卫生组织(WHO)将慢性粒单核细胞白血病(CMML)归入骨髓增生异常综合征(MDS)/骨髓增殖性肿瘤(MPN)中, MDS/MPN 是一组髓系疾病, 兼具骨髓发育异常和骨髓增殖的特点。CMML 患者的临床表现和预后具有高度异质性, 目前的治疗手段包括去甲基化治疗及异基因造血干细胞移植术。单克隆免疫球蛋白血症(MGUS)由克隆性 B 细胞-浆细胞过度分泌单克隆免疫球蛋白所致, 常见于浆细胞病及 B 细胞淋巴瘤。CMML 伴发 MGUS 的病例国内外罕见, 现就其报道并进行文献复习。

1 临床资料

1.1 病历资料及检查结果 患者男, 64 岁, 2019 年 7 月因“腹胀”在本科住院, 既往身体健康, 无发热、咳嗽, 无头痛, 无牙龈出血、血尿、血便不适。查体: 贫血貌, 皮肤未见瘀斑及出血点, 浅表淋巴结、肝、脾未扪及肿大。入院后查血常规及白细胞计数(WBC)手工分类: WBC $72.50 \times 10^9/L$, 红细胞计数(RBC) $3.68 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白(Hb) $72.0 g/L$, 血小板计数(PLT) $77 \times 10^9/L$, 中性粒细胞(N)百分比 54%, 单核细胞(M)百分比 30%, 幼稚白细胞百分比 6%。骨髓细胞学: 骨髓增生明显活跃, 原始粒细胞占 8%, 原始单核细胞占 1.5%, 幼稚单核细胞占 6%, 成熟单核细胞占 12.5%, 形态学考虑 CMML(图 1)。骨髓活检病理: 骨髓组织增生极度活跃(>90%), 粒系核左移, 粒红比例增大, 均以中幼及以下阶段细胞为主, 巨核细胞不少, 分叶核为主; 偶见胞体小、分叶少的巨核细胞; 网状纤维染色(MF-0 级); 免疫组化: CD34 个别(+), CD117 少许(+), MPO 粒细胞(+), CD3、CD20、CD79a 淋巴细胞(+), Lyso 散在(+), TdT(-), 形态学改变不排除 MDS/MPN 可能(图 2)。骨髓免疫分型: 淋巴细胞约占核细胞的 14%, 各淋巴亚群分布大致正常, 原始区域细胞约占核细胞的 1%, 单核细胞约占核细胞的 35%, 表型成熟, 粒细胞约占核细胞的 52%, 部分考虑存在发育异常, 见图 3。BCR/ABL 融合基因阴性; 染色体核型分析: 46, XY[20]。

1.2 治疗过程 患者分别于 2019 年 8 月 5 日、2019 年 9 月 2 日接受 2 个疗程地西他滨(20 mg, 第 1~5

天)化疗。2019 年 11 月再次返院, 查血常规: WBC $43.88 \times 10^9/L$, RBC $3.93 \times 10^{12}/L$, Hb $73.0 g/L$, PLT $90 \times 10^9/L$, N $2.24 \times 10^9/L$, M $29 \times 10^9/L$ 。肝功能: 总蛋白 $80.4 g/L$, 清蛋白 $30.2 g/L$, 球蛋白 $50.2 g/L$, IgG $29.7 g/L$ 。血清蛋白电泳: 在 γ 区见异常浓染条带, 疑为 M 带。免疫固定电泳: 单克隆免疫球蛋白中 IgG 阳性, 游离轻链 λ 阳性。 β_2 微球蛋白 $5.8 mg/L$ 。骨髓细胞学: 原始粒细胞占 3.5%, 幼稚单核细胞占 2.5%。骨髓活检病理: 形态学改变不排除 MDS/MPN 可能。骨髓免疫分型: 淋巴细胞约占核细胞的 4%, 各淋巴亚群分布大致正常; 原始及髓系区域细胞约占核细胞的 83.5%, 原始细胞约占核细胞的 1.5%, 单核细胞约占核细胞的 40%, 部分细胞考虑存在发育异常, 粒细胞约占核细胞的 41%, 部分细胞考虑存在发育异常, 另可见约 1% 的浆细胞, 其 cKappa/clambda 比值为 1.16; 提示单核细胞比例明显升高, 伴部分细胞发育异常。随后分别于 2019 年 11 月 23 日、2019 年 12 月 20 日、2020 年 4 月 18 日、2020 年 6 月 6 日、2020 年 10 月 12 日接受地西他滨(20 mg, 第 1~5 天)化疗, 同时持续予以口服沙利度胺(100 mg, 每晚一次)治疗。2020 年 6 月 6 日返院复查血清蛋白电泳及免疫固定电泳为阴性。随访至 2021 年 6 月, 患者有乏力, 无发热、出血、骨痛不适, 但因经济原因未返院治疗。

图 1 骨髓细胞形态学($\times 1000$)

* 基金项目: 柳州市人民医院院内基金项目(Lryjj201902)。

[△] 通信作者, E-mail: jxhuang66.qqcom。

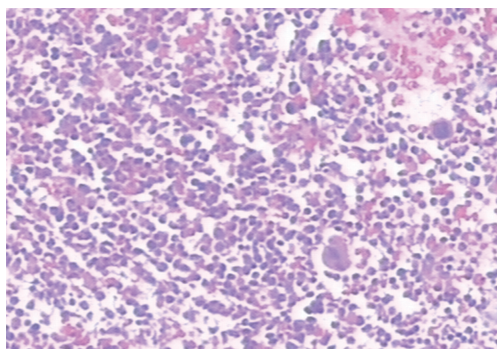


图 2 骨髓活检病理(×10)

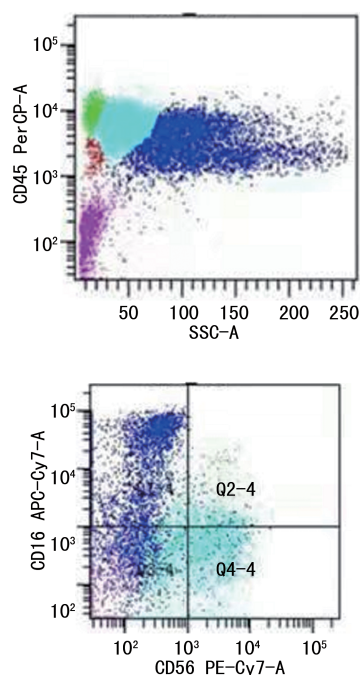


图 3 患者骨髓免疫表型

2 讨 论

2008 年 WHO 将 CMML 归类为 MDS/MPN, 这类疾病的临床和血液学表现兼有 MDS 和 MPN 的特点, 即骨髓髓系细胞存在过度增殖, 而另外的髓系细胞存在病态造血或无效造血, 外周血细胞表现为某类细胞明显升高, 而其他类型细胞减少^[1]。该患者外周血 WBC、N、M 均升高, M 大于 $1 \times 10^9/L$; 分子遗传学检测未见 BCR/ABL 融合基因异常, 细胞遗传学正常, 排除慢性粒细胞白血病; 同时患者外周血及骨髓细胞学提示见幼稚细胞, 但原始及幼稚细胞比率 $< 20\%$; 免疫分型提示粒系发育异常, 故患者诊断 CMML 明确^[2]。CMML 目前尚无统一治疗方案, 去甲基化药物(如地西他滨、阿扎胞苷)联合小剂量化疗为可能有效的治疗方案^[3]。国内外临床血液工作者认为异基因造血干细胞移植是唯一能治愈 CMML 的手段, 但移植后仍有一部分患者死于感染或疾病复发^[4-6]。

患者病程中监测肝功能提示球蛋白升高, 查 IgG 升高, 电解质、肾功能正常; 影像学检查未见骨质破坏

表现; 进一步完善检查提示血清蛋白电泳见 M 带, 免疫固定电泳提示单克隆免疫球蛋白中 IgG 和游离轻链 λ 阳性; 但患者复查骨髓细胞学及免疫分型未见浆细胞明显异常增生依据; 故患者诊断为 CMML 合并 MGUS。MGUS 和白血病属于两种不同来源的疾病, 但白血病合并 MGUS 并不少见。JIN 等^[7]报道了 1 例急性髓系白血病合并 MGUS 的病例, 认为合并 MGUS 是急性髓系白血病独立的预后不良因素。意义未明的 MGUS 属于浆细胞疾病中的一大类, 主要表现为血液中出现大量的单克隆免疫球蛋白, 但无异常浆细胞增生及其引起的临床表现。已有的研究表明, MGUS 患者可能会进展为骨髓瘤、华氏巨球蛋白血症、淀粉样变性或恶性淋巴瘤^[8-9]。关于 CMML 合并浆细胞疾病的研究较少, 杨英等^[10]报道了 1 例 CMML 合并多发性骨髓瘤的病例; 徐敏等^[11]报道了 1 例冒烟型骨髓瘤合并 CMML 的病例。这些已报道的病例表明, CMML 有可能合并恶性浆细胞疾病, 但其中机制尚未明确。本例患者骨髓免疫分析提示异常表达 CD56(图 3), CD56 又称神经细胞黏附分子(N-CAM)。研究认为, CD56(+)细胞起源于髓系/自然杀伤细胞的前体细胞, 异常表达 CD56 的血液恶性肿瘤更具侵袭性, 预后更差^[12]。蔡梦洁等^[13]通过研究流式细胞术检测多发性骨髓瘤循环肿瘤浆细胞免疫表型, 发现循环肿瘤浆细胞 CD56 阳性率占 81.7%。丁雅雯等^[14]通过检测骨髓瘤免疫表型, 发现多发性骨髓瘤浆细胞 CD56 阳性率占 65.71%。这些研究表明, CD56(+)细胞为更早期的祖细胞, CMML 患者 CD56(+)肿瘤细胞在肿瘤克隆演化过程中存在浆样分化可能。

沙利度胺是一种免疫调节剂, 可抑制肿瘤血管新生, 目前较多应用于治疗浆细胞疾病及恶性淋巴瘤^[15]。SWAMINATHAN 等^[16]报道了 1 例慢性粒细胞白血病患者, 服用伊马替尼治疗后达到分子学缓解, 但停药后复发, 复发后检查提示合并 MGUS, 再次予以伊马替尼治疗后病情得到缓解, 随后检查发现合并多发性骨髓瘤, 予以沙利度胺、硼替佐米联合地塞米松治疗多发性骨髓瘤, 并继续予以伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病, 后患者病情得到控制。也有相关研究证明沙利度胺可应用于治疗 CMML^[17]。KENEDY 等^[17]开展的一项关于沙利度胺联合阿扎胞苷治疗 MDS、CMML、低增生急性髓系白血病(AML)的临床研究表明, 沙利度胺联合阿扎胞苷治疗 MDS、CMML、AML 是安全的, 且能提高这 3 类疾病患者的总生存时间。本例患者病程中发现合并 MGUS, 在原有地西他滨的治疗方案上加用口服沙利度胺治疗。经治疗, 患者乏力症状改善, 血象 WBC 得到控制, MGUS 转阴。

合并 MGUS 可能是 CMML 预后不良的危险因素。CMML 合并 MGUS 罕见, 如患者球蛋白升高,

且血清蛋白电泳、免疫固定电泳阳性,应完善骨髓形态学、免疫分型以及遗传学检查明确是否合并多发性骨髓瘤、淋巴瘤可能;地西他滨联合沙利度胺治疗可能有效。期待有更多 CMML 合并浆细胞疾病的研究,以阐明其机制。

参考文献

- [1] ORAZI A, GERMING U. The myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: myeloproliferative diseases with dysplastic features [J]. *Leukemia*, 2008, 22 (7): 1308-1319.
- [2] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京:科学出版社,2007:163-165.
- [3] SOLARY E, ITZYKSON R. How I treat chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Blood*, 2017, 130(2): 126-136.
- [4] DE WITTE T, BOWEN D, ROBIN M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel[J]. *Blood*, 2017, 129(13): 1753-1762.
- [5] 孙于谦,许兰平,刘代红,等. 异基因造血干细胞移植治疗慢性粒单核细胞白血病 12 例报道[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(2): 113-116.
- [6] 施圆圆,何祎,张桂新,等. 异基因造血干细胞移植治疗慢性粒单核细胞白血病的临床研究[J]. *中华器官移植杂志*, 2019, 40(6): 339-344.
- [7] JIN J, LUO S, YE X, et al. BCOR mutation and TLS-ERG expression in acute myeloid leukemia with monoclonal immunoglobulinemia [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 7123-7127.
- [8] MOUHIEDDINE T H, WEEKS L D, GHOBRIAL I M, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance[J]. *Blood*, 2019, 133(23): 2484-2494.
- [9] MARINAC C R, GHOBRIAL I M, BIRMANN B M, et

al. Dissecting racial disparities in multiple myeloma[J]. *Blood Cancer J*, 2020, 10(2): 19.

- [10] 杨英,杨波,梁志鹏,等. 多发性骨髓瘤合并慢性粒单核细胞白血病 1 例报告并文献复习[J]. *山西医科大学学报*, 2012, 43(11): 878-880.
- [11] 徐敏,张秋蓉. 冒烟型骨髓瘤合并慢性粒单核细胞白血病 1 例报告[J]. *中国医刊*, 2009, 44(5): 394-395.
- [12] BEAR M R, STEWART C C, LAWRENCE D, et al. Expression of the neural cell adhesion molecule CD56 is associated with short remission duration and survival in acute myeloid leukemia with t(8;21)[J]. *Blood*, 1997, 90(4): 1643-1648.
- [13] 蔡梦洁,梅仁,戴兰,等. 多发性骨髓瘤循环肿瘤浆细胞的免疫表型特征及其临床意义[J]. *临床输血与检验*, 2021, 23(4): 478-481.
- [14] 丁雅雯,焦文静,王芃培,等. 多发性骨髓瘤患者浆细胞免疫表型特点及其临床意义研究[J]. *癌变·畸变·突变*, 2020, 32(6): 464-468.
- [15] DIMOPOULOS M A, JAKUBOWIAK A J, MCCARTHY P L, et al. Developments in continuous therapy and maintenance treatment approaches for patients with newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Blood Cancer J*, 2020, 10(2): 17.
- [16] SWAMINATHAN N, GUPTA S, DOURADO, C. Case report: IgG multiple myeloma and chronic myeloid leukemia in a single patient[J]. *F1000Res*, 2020, 9: 488.
- [17] KENEALY M, PATTON N, FILSHIE R, et al. Results of a phase II study of thalidomide and azacitidine in patients with clinically advanced myelodysplastic syndromes (MDS), chronic myelomonocytic leukemia (CMML) and low blast count acute myeloid leukemia (AML)[J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(2): 298-307.

(收稿日期:2021-09-25 修回日期:2022-02-18)

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.12.039

姐弟同患急性粒单核细胞白血病 1 例

包 艳,尹春琼,马丽娟,孙继芹,白志瑶[△]

云南省曲靖市第二人民医院检验科,云南曲靖 655000

关键词:家族性白血病; 急性粒单核细胞白血病; 急性髓系白血病

中图分类号:R733.71

文献标志码:C

文章编号:1672-9455(2022)12-1723-04

家族性白血病指具有家庭或家族聚集性的白血病或白血病前期,即一个家庭或家族中出现 1 例以上的白血病或白血病前期患者。文献报道,患不同类型白血病在同一家族中较为常见,但患同一亚型白血病罕见^[1-3]。急性粒单核细胞白血病(AML-M4)在急性白血病中所占比例较低,而姐弟同患 AML-M4 的病例则更为少见。本文报道 1 例男性,61 岁,于 2021 年

3 月 16 日诊断为 AML-M4 合并肺结核;患者姐姐 59 岁,于 2015 年 1 月 23 日确诊为 AML-M4,同年 6 月死亡,现报道如下。

1 临床资料

1.1 患者病史资料 患者男,61 岁,主诉“发热 1 周”,于 2021 年 2 月 3 日入住本院呼吸科。患者自诉无明显诱因出现乏力、面部苍白,自觉症状进行性加

[△] 通信作者, E-mail: BZY3339399@sohu.com.