



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.019

http://www.lenkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.019

慢性淋巴细胞白血病伴单克隆免疫球蛋白增多一例

曹亚峰 王静 陆弘逾 陈梅 顾俊

[关键词] 慢性淋巴细胞白血病; 单克隆免疫球蛋白; B 淋巴细胞疾病

[中图分类号] R733.72 [文献标识码] B

患者,女,66岁,因“乏力伴白细胞增多2年余”于2010年6月入院。患者自2008年无明显诱因出现乏力,查WBC计数 $10 \times 10^9/L$ ($4.0 \sim 10.0 \times 10^9/L$,括号内为正常参考值范围,以下相同),无胸闷、进食困难、畏寒发热、盗汗、骨痛等不适。患者未予重视,定期体检,发现WBC计数缓慢升高。为求进一步治疗遂来我院。起病以来精神、饮食、睡眠尚可,大小便正常,体重无明显变化。体格检查无明显异常。入院后完善相关检查结果见表1。骨髓涂片:成熟淋巴细胞52%,幼稚淋巴细胞0.5%;骨髓流式细胞学检查:异常成熟B淋巴细胞群占非红系细胞约28.97%,表达CD5、CD23、CD22、CD19、cyCD79a、CD20,不表达CD10,提示慢性淋巴细胞白血病(CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)可能;染色体核型:46,XX[20];各型免疫球蛋白(Ig)水平正常;腹部超声检查结果提示脾脏肿大,约157mm×52mm。初步诊断:CLL。患者拒绝治疗,嘱定期随访后WBC计数缓慢上升。2012年7月患者因“乏力伴头晕1月余”入院,无胸闷、骨痛等不适,相关实验室复查结果见表1。腹部超声检查结果示脾脏肿大,约159mm×59mm。患者因个人原因放弃治疗。2012年10月我院骨髓涂片检查:CLL骨髓象(淋巴细胞占68.5%,以小~中等成熟淋巴细胞为主,可见少量幼淋细胞);骨髓流式细胞学检查:异常成熟B淋巴细胞群占非红系细胞约29%,表达CD5、CD20、CD22、FMC,限制性表达κ轻链;染色体核型:46,XX[20];免疫球蛋白重链可变区(IGVH)基因突变阳性;血κ、λ轻链结果均正常;尿免疫固定电泳结果均为阴性。患者拒绝

治疗,继续随访观察。随访过程中患者WBC计数逐渐升高、Hb逐渐下降、PLT计数尚稳定。2013年10月相关实验室复查结果见表1。各型Ig水平均正常;血κ、λ轻链结果均正常;尿免疫固定电泳结果均为阴性。予患者FC方案治疗(氟达拉滨50mg,d1~d3+环磷酰胺200mg,d1~d3),化疗顺利;复查WBC计数 $9.4 \times 10^9/L$,淋巴细胞计数 $6.98 \times 10^9/L$,血红蛋白90g/L,PLT计数 $94 \times 10^9/L$ 。2014年2月相关实验室复查结果见表1。余各型Ig未见明显异常;血κ、λ轻链结果均正常;尿免疫固定电泳结果均为阴性;后予患者FC方案治疗(氟达拉滨50mg,d1~d3+环磷酰胺200mg,d1~d3),化疗顺利。继续随访,WBC计数 $6 \times 10^9/L$ 左右。2015年8月相关实验室复查结果见表1。余各型免疫球蛋白未见异常;腹部超声检查示脾脏140mm×64mm。后WBC水平缓慢上升。2018年4月患者因“乏力加重2月余”入院,自诉乏力,偶有头晕,无胸闷及黑朦晕厥;体格检查未及明显异常。相关实验室复查结果见表1,余各型Ig水平均降低(IgG 62.7g/L,IgA 0.3g/L,IgM 0.391g/L);血κ轻链16.8g/L(2.0~4.4g/L),血λ轻链0.79g/L(1.1~2.4g/L);尿免疫固定电泳结果均提示IgGκ型;腹部超声检查结果示脾脏大小约为191mm×69mm;骨髓涂片检查:CLL骨髓象(淋巴细胞占68.8%,以小~中等成熟淋巴细胞为主);骨髓流式细胞学检查:在CD45/SCC点图上设门分析,淋巴细胞约占占有核细胞的28.6%,其中CD45⁺CD19⁺CD38⁻的细胞约占占有核细胞的4.9%,表达CD19、CD20、CD22,部分细胞表达HLA-DR、CD5、CD23,弱表达sκ和cκ,少数细胞表达CD200、FMC-7,不表达CD10、CD11c、CD25、CD38、CD103、Bcl-2,考虑为异常单克隆B淋巴细胞,CD45^{dim}CD19⁺CD38⁺的细胞约占占有核细胞的1.1%,表达CD19、CD38、cκ,不表达CD27、CD28、CD56、CD138,考虑为

作者单位:200090 上海市杨浦区中心医院 同济大学附属杨浦医院 血液科

通讯作者:顾俊,E-mail:gujun004@hotmail.com

[5] Hussain MK, Deli FA, Algenabi AHA, et al. Adiponectin gene polymorphisms as a predictor for development of type 2 diabetes mellitus in Iraqi population[J]. Gene, 2018, 66(): 118-122.

[6] Investigators OT. Cardiovascular and Other Outcomes Postintervention With Insulin Glargine and Omega-3 Fatty Acids (ORIGINALE)[J]. Diabetes Care, 2016, 39(3): 709-716.

[7] Hattori A, Takemoto M, Tokuyama H. Sitagliptin but not alpha glucosidase inhibitor reduced the serum soluble CD163, a marker for activated macrophage, in individuals with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2017, 126(2): 138-143.

[8] Hogan AE, Gaoatswe G, Lynch L, et al. Glucagon-like peptide 1 analogue therapy directly modulates innate immune-mediated inflammation in individuals with type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetologia, 2014, 57(4): 781-784.

[9] Hashimoto H, Yamamoto M, Sugiura E, et al. Adiponectin deficiency-induced diabetes increases TNFalpha and FFA via downregulation of PPARalpha[J]. J Vet Med Sci, 2018, 80(4): 662-666.

[10] 谢芳. 利拉鲁肽治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者的疗效分析[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(2): 131-132.

[11] 陆菊明. 2型糖尿病体重管理的重要性及利拉鲁肽的应用优势[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(11): 1054-1056.

[12] 毛拓华, 刘丹, 李竞, 等. 利拉鲁肽通过p38 丝裂原活化蛋白激酶和c-Jun 氨基末端激酶通路抑制高糖培养的H9c2 细胞凋亡[J]. 临床内科杂志, 2017, 34(10): 699-702.

(收稿日期:2019-12-04)

(本文编辑:张一冰)

异常单克隆的浆细胞;染色体核型:46,XX[20];结合患者进行性 IgG 单克隆性增高,诊断为 CLL 伴单克隆免疫球蛋白增多;予 FC 方案治疗(氟达拉滨 40 mg,d1~d3+环磷酰胺 400 mg,d1~d3)。2018 年 8 月复诊入院,相关实验室复查结果见表 1,血 κ 轻链 15.84 g/L,血 λ 轻链 0.64 g/L;血尿免疫固定电泳均提示 IgG κ 型;余各型免疫球蛋白水平均降低(IgG 47.6 g/L,IgA 0.29 g/L,IgM 0.329 g/L);腹部超声检查示脾脏大小为 158 mm×55 mm;骨髓涂片检查:淋巴细胞升高骨髓象(淋巴细胞占 41.2%,形态未见明显异常);骨髓流式细胞学检查:CD45⁺CD19⁺CD5⁺的细胞约占有核细胞的 9.31%,表达 CD5、CD19、CD20、CD22^{dim}、sκ、cκ,部分细胞表达 FMC-7、CD23,不表达 CD10、CD38,考虑为异常单克隆的 B 淋巴细胞;CD45⁺CD38st、cκ⁺的细胞约占有核细胞的 0.71,表达 CD38、CD138、cκ,部分细胞表达 CD19,不表达 CD56,考虑为异常单克隆的浆细胞;嘱患者继续随诊。2019 年 1 月及 2019 年 6 月患者相关实验室复查结果见表 1。目前患者病情稳定,定期随诊中。

表 1 患者相关实验室检查结果

时间	WBC 计数 (×10 ⁹ /L)	Hb (g/L)	PLT 计数 (×10 ⁹ /L)	淋巴细胞 计数 (×10 ⁹ /L)	球蛋白 (g/L)	IgG (g/L)
2010 年 6 月	18.8	121	196	13.30	44.0	18.5
2011 年 7 月	19.0	111	176	13.60	-	-
2012 年 7 月	24.6	104	145	18.45	48.0	24.4
2013 年 5 月	33.1	99	120	26.30	-	-
2013 年 10 月	42.0	89	92	37.98	50.0	10.8
2013 年 12 月	5.8	101	125	2.88	59.0	18.0
2014 年 2 月	14.2	97	122	10.85	-	-
2015 年 8 月	10.7	112	151	6.15	61.0	17.0
2018 年 4 月	24.2	85	142	17.54	75.3	62.7
2018 年 8 月	5.0	96	83	2.02	68.6	47.6
2019 年 1 月	11.3	104	115	6.30	-	-
2019 年 6 月	13.0	97	125	7.76	-	-

注:各指标正常参考值范围:淋巴细胞计数:0.8~4.0×10⁹/L;Hb:120~160 g/L;PLT 计数:100~300×10⁹/L;球蛋白:<35 g/L;IgG:7.0~16.6 g/L;血 κ 轻链:2.0~4.4 g/L;血 λ 轻链 1.1~2.4 g/L

讨 论

CLL 和单克隆免疫球蛋白增多症均为不同成熟阶段的 B 淋巴细胞异常克隆性增殖的结果,两者具有相似之处,同时也存在重要差异,特别在疾病的发展过程中。CLL 是一种发生在外周血、骨髓、脾脏和淋巴结的 B 淋巴细胞肿瘤,在形态学上较单一,与成熟淋巴细胞相近,但其本质并非成熟的淋巴细胞,免疫功能存在缺陷,典型的流式免疫分型是 CD5、CD19 的共表达^[1]。多数学者将 CLL 分为免疫球蛋白重链可变区(IgVH)突变和 IgVH 无突变两类,IgVH 突变发生于抗原选择的记忆 B 细胞(后生发中心),目前认为有突变者总生存期优于无突变者^[2]。单克隆性 Ig 是 B 淋巴细胞或浆细胞在单克隆演变过程中产生的一种异常 Ig,其在多发性骨髓瘤或巨球蛋白血症中最为常见^[3]。在 B 淋巴细胞疾病中,已发现可以继发第二种 B 淋巴细胞恶性肿瘤^[4-5],临床工作中 CLL 伴单克隆免疫球蛋白增多的患者并不多见。

本例患者确诊为 CLL 后长期随诊,共进行了 3 次化疗:2013 年 10 月予 FC 方案治疗(氟达拉滨 50 mg,d1~d3,环磷酰胺 200 mg,d1~d3),2014 年 3 月再次予 FC 方案治疗(氟达拉滨 50 mg,d1~d3,环磷酰胺 200 mg,d1~d3),2018 年 4 月 FC 方案治疗(氟达拉滨 40 mg,d1~d3,环磷酰胺 400 mg,d1~d3)。2018 年 4 月结合相关辅助检查,考虑诊断为 CLL 伴单克隆 Ig 增多。后随诊过程中患者单克隆 Ig 持续存在。2018 年 8 月骨髓涂片结果提示淋巴细胞形态未及明显异常,结合病史及辅助检查,考虑化疗是否影响其骨髓造血微环境、细胞免疫功能等变化造成 CLL 细胞向更成熟的方向进一步发育。

1979 年有学者在 CLL 患者血清中检测到克隆性 IgM,进一步研究发现血清中的克隆性 IgM 与 CLL 细胞膜表面 IgM 及胞内 IgM 具有一致的基因型,从而推断患者血清中的克隆性 Ig 是由 CLL 细胞分泌的^[6]。随后有研究者在 CLL 患者血清中检测到其他类型的克隆性 Ig(IgM、IgG 及双克隆 Ig),认为 CLL 细胞也可以进一步向浆细胞分化^[7]。各类研究中 CLL 患者是否存在克隆性 Ig 及克隆性 Ig 的类型对预后的影响均未明确^[8],有研究发现 CLL 伴分泌异常的单克隆 Ig 患者预后较差^[9],也有研究显示表达克隆性 IgM 的 CLL 患者与未表达者的总生存期比较差异无统计学意义^[10]。本例 CLL 患者存在单克隆 Ig 增多,但很少出现发热、咳嗽咳痰、腹泻腹痛、尿频尿急尿痛等感染征象,近 10 年的随访中病情尚稳定,还需要扩大样本量、延长随访时间进一步论证克隆性 Ig 对 CLL 预后的影响。

参 考 文 献

- [1] Strati P, Jain N, O'Brien S. Chronic Lymphocytic Leukemia; Diagnosis and Treatment[J]. Mayo Clin Proc, 2018, 93(5):651-664.
- [2] Crassini K, Stevenson WS, Mulligan SP, et al. Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia[J]. Br J Haematol, 2019, 186(5):668-684.
- [3] Agathangelidis A, Rosenquist R, Davi F, et al. Immunoglobulin Gene Analysis in Chronic Lymphocytic Leukemia[J]. Methods Mol Biol, 2019, 1881:51-62.
- [4] Foon KA, Gale RP. Clinical transformation of chronic lymphocytic leukemia[J]. Nouv Rev Fr Hematol, 1988, 30(5-6):385-388.
- [5] Matolcsy A, Schattner EJ, Knowles DM, et al. Clonal evolution of B cells in transformation from low- to high-grade lymphoma[J]. Eur J Immunol, 2015, 29(4):1253-1264.
- [6] Fu SM, Chiorazzi N, Kunkel HG. Differentiation capacity and other properties of the leukemic cells of chronic lymphocytic leukemia[J]. Immunol Rev, 1979, 48(1):23-44.
- [7] Darwiche W, Gubler B, Marolleau JP, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia B-Cell Normal Cellular Counterpart; Clues From a Functional Perspective[J]. Front Immunol, 2018, 4(9):683.
- [8] Petrova VN, Muir L, McKay PF, et al. Combined Influence of B-Cell Receptor Rearrangement and Somatic Hypermutation on B-Cell Class-Switch Fate in Health and in Chronic Lymphocytic Leukemia[J]. Front Immunol, 2018, 10(9):1784.
- [9] Ishdorj G, Streu E, Lambert P, et al. IgA levels at diagnosis predict for infections, time to treatment, and survival in chronic lymphocytic leukemia[J]. Blood Adv, 2019, 3(14):2188-2198.
- [10] Yin CC, Lin P, Carney DA, et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma associated with IgM paraprotein[J]. Am J Clin Pathol, 2005, 123(4):594-602.

(收稿日期:2019-07-11)

(本文编辑:余晓曼)