

白血病反应、CML、骨髓纤维化和骨髓增殖性疾病等混淆,应注意鉴别。

与慢性粒细胞白血病(CML)鉴别:(1) CNL 仅限于中性成熟粒细胞增殖,且胞质中多有毒性颗粒及空泡等病态该病。且嗜酸、嗜碱性粒细胞不增加。而CML主要为幼稚和成熟粒细胞增多,大多细胞颗粒稀少^[5],常见嗜酸和嗜碱性粒细胞增多。(2) CML成熟中性粒细胞NAP活性明显降低或缺乏,CNL明显增高。(3) CML患者BCR/ABL融合基因阳性,而CNL则不会。(4) CML患者部分会出现骨髓巨核细胞增生,CNL多数不会出现。

与类白血病或感染反应的鉴别:CNL易与类白血病反应相混淆,初期明确诊断较多困难。但类白血病反应通常有原发病如严重感染或恶性肿瘤的临床表现。去除病因后症状可明显好转,以此可作为两者的鉴别。

与骨髓纤维化的鉴别:CNL骨髓干抽或纤维化,中性成熟粒细胞脏器浸润,无髓外造血现象。骨髓纤维化增生低下,正常骨髓成分被纤维组织取代。有髓外造血现象。CNL轻度纤维增生改变,但不足以诊断为骨髓纤维化。

鉴于报道CNL频繁伴发于多发性骨髓瘤,应该在骨髓片中寻找浆细胞瘤的证据。如果浆细胞异常存在,在诊断CNL之前应该有细胞遗传学和分子技术支持的中性粒细胞系克隆性证据。由于中性细胞在组织浸润而引起肝脾肿大,浸润主要局限于骨髓;在肝脏中,血窦、汇管区或两者都可能被浸润。CNL诊断标准多为排除性,当把其他原因都排除后才要考虑是否为血液系统疾病。病理学检查也非金标准,所以未来CNL的诊断更应全方面、更细致的排除诊断。

2013年Maxson等^[6]发现了CSF3R的突变,使得CNL从排除性诊断进入到了前瞻性的诊断时代。文章报道12例CNL患者均存在CSF3R突变,主要为CSF3R T618I突变(10/12),且突变专一的出现在CNL患者,其余骨髓增殖性疾病如aCML、慢性粒-单核细胞白血病(CMML)等均未发现。这意味着CNL很可能是由CSF3R特异性体细胞突变导致,因此,CSF3R T618I成为了CNL敏感而特异的分子标志^[7]。

在治疗方面,一般认为有明显临床症状时可采用化疗。羟基脲和马利兰是常用的化疗药物。羟基脲治疗后肝脾明显缩小,白细胞明显下降,将白细胞和血小板控制在正常范围内。羟基脲的优点是作用较马利兰快,很少引起继发性再生障碍性贫血,毒副作用可耐受,不会危及生命。同时用干扰素治疗有一定的疗效^[8]。异基因造血干细胞移植有望根治本病。其他的新的治疗手段包括伊马替尼、JAK或SRC激酶抑制剂等已经有报告获得一定疗效^[9-16],这些新的治疗手段将有望真正改变CNL患者的预后。

而最新研究显示,CNL预后较不良,中位生存期约

两年,最常见的死亡原因是颅内出血、向急性髓系白血病转化以及化学治疗或移植相关的不良反应^[17-18],具有异质性。本病还可与其他骨髓增殖性疾病如骨髓纤维化、真性红细胞增多症、血小板增多症等互相转化或合并存在。

参考文献

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue [M]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008: 38-40.
- [2] Elliott MA, 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.
- [3] 罗军, 卢玉英, 程鹏, 等. 慢性中性粒细胞白血病5例临床分析[J]. *临床血液学杂志*, 2002, 15(3): 110-111.
- [4] 杨崇礼, 刘世和. 慢性中性粒细胞白血病[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2002, 11(4): 235-237.
- [5] 柳金, 江剑环, 朱滨艳, 等. 慢性粒细胞白血病骨髓的体外净化[J]. *中国现代医学杂志*, 2002, 12(5): 6-8.
- [6] Maxson JE, Gotlib J, Pollyea DA, et al. Oncogenic CSF3R mutations in chronic neutrophilic leukemia and atypical CML [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(19): 1781-1790.
- [7] Pardanan A, Lasho TL, Laborde RR, et al. CSF3R T618I is a highly prevalent and specific mutation in chronic neutrophilic leukemia [J]. *Leukemia*, 2013, 27(9): 1870-1873.
- [8] 唐义平, 缪世锷, 张晋林, 等. 羟基脲治疗慢性中性粒细胞白血病3例分析[J]. *中国综合临床*, 2002, 18(3): 236-237.
- [9] Hellmann A. Myeloproliferative syndromes: diagnosis and therapeutic options [J]. *Pol Arch Med wewn*, 2008, 118(12): 756-760.
- [10] Fleischman A, Maxson JE, Lutv SB, et al. The CSF3R T618I mutation causes a lethal neutrophilic neoplasia in mice that is responsive to therapeutic JAK inhibition [J]. *Blood*, 2013, 122(22): 3628-3631.
- [11] Zhang XY, Pan JG, Guo JX. Presence of the JAK2 V617F mutation in a patient with chronic neutrophilic leukemia and effective response to interferon Alfa-2b [J]. *Acta Haematol*, 2013, 130(1): 44-46.
- [12] Bohm J, Schaefer HE. Chronic neutrophilic leukaemia: 14 new cases of an uncommon myeloproliferative disease [J]. *J Clin Pathol*, 2002, 55(11): 862-864.
- [13] Kako S, Kanda Y, Sato T, et al. Early relapse of JAK2 V617F-positive chronic neutrophilic leukemia with central nervous system infiltration after unrelated bone marrow transplantation [J]. *Am J Hematol*, 2007, 82(5): 386-390.
- [14] Goto H, Hara T, Tsurumi H, et al. Chronic neutrophilic leukemia with congenital robertsonian translocation successfully treated with allogeneic bone marrow transplantation in a young man [J]. *Inter Med*, 2009, 48(48): 563-567.
- [15] Jain N, Khoury JD, Pemmaraju N, et al. Imatinib therapy in a patient with suspected chronic neutrophilic leukemia and FIPILI-PDGFRA rearrangement [J]. *Blood*, 2013, 122(19): 3387-3388.
- [16] Imashuku S, Kudo N, Kubo K, et al. Rituximab for managing acquired hemophilia A in a case of chronic neutrophilic leukemia with the JAK2 kinase V617F mutation [J]. *J Blood Med*, 2012, 3(7): 157-161.
- [17] Neureiter D, Kemmerling R, Ocker M, et al. Differential diagnostic challenge of chronic nertrophilic lerkemia in a patient with prolonged leukoeytosis [J]. *J Hematopathol*, 2008, 1(1): 23-27.
- [18] Gotlib J, Maxson JE, George TI, et al. The new genetics of chronic nertrophilic leukemia and atypical CML: implications for diagnosis and treatment [J]. *Blood*, 2013, 122(10): 1707-1711.

(收稿日期:2015-11-26)