



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.03.17

文章编号: 2095-1264(2025)03-0423-05

## 非白血病性肥大细胞白血病 1 例报道并文献复习

路远航<sup>1</sup>, 刘国强<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>山东第二医科大学临床医学院, 山东 潍坊, 261053; <sup>2</sup>胜利油田中心医院 血液科, 山东 东营, 257034)

**摘要:** 肥大细胞白血病(MCL)是一种病情进展快、预后极差的罕见血液系统恶性肿瘤,目前尚缺乏标准治疗方案。本文报道 1 例 67 岁女性 MCL 患者,以乏力为首发症状就诊,经多部位骨髓穿刺结合形态学、免疫学分型、免疫组化及分子生物学检测,确诊为非白血病性 MCL 亚型(KIT D816V 阴性)。采用阿扎胞苷联合伊马替尼方案治疗 2 个疗程后获得骨髓形态学完全缓解,但最终因骨髓抑制导致脑出血死亡。本病例证实该联合方案对非 D816V 突变型 MCL 具有良好的疗效,值得临床进一步研究。

**关键词:** 肥大细胞白血病;伊马替尼;阿扎胞苷;诊断;治疗

**中图分类号:** R733.7 **文献标识码:** A

### A case report of aleukemic mast cell leukemia and literature review

LU Yuanhang<sup>1</sup>, LIU Guoqiang<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>School of Clinical Medical College, Shandong Second Medical University, Weifang, 261053, Shandong, China; <sup>2</sup>Department of Hematology, Shengli Oilfield Central Hospital, Dongying, 257034, Shandong, China)

**Abstract:** Mast cell leukemia (MCL) is a rare and aggressive hematologic malignancy with an extremely poor prognosis, for which no standard treatment regimen has been established. We herein reported the clinical data of a 67-year-old female MCL patient whose initial symptom was fatigue. Diagnosis of the aleukemic MCL subtype (KIT D816V-negative) was confirmed through multi-site bone marrow biopsies combined with morphological, immunophenotypic, immunohistochemical, and molecular biological analyses. Following two cycles of chemotherapy with azacitidine combined with imatinib, the patient achieved morphological complete remission in the bone marrow. However, the patient ultimately died due to cerebral hemorrhage secondary to bone marrow suppression. This case demonstrated that the combined regimen of azacitidine and imatinib has a good therapeutic effect on non-D816V mutant MCL, and is worthy of further clinical investigation.

**Keywords:** Mast cell leukemia; Imatinib; Azacitidine; Diagnosis; Treatment

## 0 前言

根据 2022 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)分类标准,系统性肥大细胞增多症(systemic mastocytosis, SM)可分为惰性系统性肥大细胞增多症、冒烟性系统性肥大细胞增多症、侵袭性系统性肥大细胞增多症、系统性肥大细胞增多症伴相关血液肿瘤及肥大细胞白血病(mast cell leukemia, MCL)五种亚型。MCL 病例罕见且预后明显差

于其他 SM 亚型,目前尚无标准化治疗方案。本研究报道了 1 例接受阿扎胞苷联合伊马替尼治疗的 MCL 患者,其早期疗效显著,旨在为临床诊疗提供参考。

## 1 临床资料

患者,女,67 岁,因“乏力半年余,加重 1 个月”于 2023 年 9 月 17 日就诊于胜利油田中心医院血液科。患者半年前无明显诱因出现乏力伴纳差,未系统诊治。1 个月前症状加重,外院血常规示:白细胞

作者简介:路远航,女,硕士研究生,研究方向为血液病学。

\*通信作者:刘国强,男,博士,主任医师,研究方向为白血病和淋巴瘤。

$2.27 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ , 血红蛋白  $51 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 血小板  $10 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ , 遂来我院进一步诊治, 收入血液科病房。患者饮食欠佳, 二便正常, 近半年体重下降约 3 kg。既往有“外伤后骨盆破裂”病史, 未接受特殊治疗。查体: 体温  $36.2 \text{ }^\circ\text{C}$ , 脉搏 88 次/min, 呼吸 19 次/min, 血压 114/82 mm Hg。贫血貌, 巩膜无黄染, 全身浅表淋巴结未触及肿大。双肺呼吸音减弱, 未闻及干湿性啰音, 腹软, 无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未触及, 腹部移动性浊音阳性, 双下肢无水肿。血常规示: 白细胞  $2.50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ , 血红蛋白  $50 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 中性粒细胞  $1.53 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ , 血小板  $6 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ; 血清类胰蛋白酶  $182.4 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ; 肝功能示: 碱性磷酸酶  $188 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ; 大便常规示便隐血阳性。腰椎磁共振成像示: 部分椎体楔形变, 可见许莫氏结节, L2~3、L3~4 等椎间盘突出及腰椎退行性改变。上腹部 CT 示: 双侧胸腔积液伴腹腔积液。外周血涂片未见异常细胞。骨髓细胞形态学示: 骨髓增生明显活跃, 粒: 红=4.3:1, 形态、比例未见明显异常。全片见巨核细胞 42 个, 血小板散在分布且少见。骨髓中肥大细胞占比 27%; 胞体较大且大小不一, 呈圆形或不规则形; 胞核为圆形或椭圆形, 核染色质较粗, 核仁隐显不一; 胞浆量丰富, 边缘不清且有空泡, 多数细胞胞浆中含较粗大且大小不一的紫红色颗粒(图 1-图 2), POX 染色阴性。

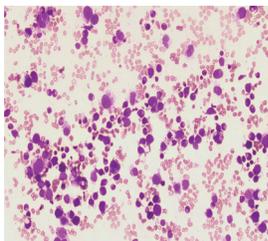
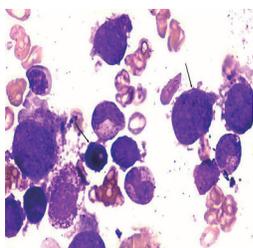


图 1 患者治疗前骨髓涂片(瑞氏吉姆萨染色×20)

Fig. 1 Bone marrow smear of the patient before treatment (Wright's Giemsa stain ×20)



注: 箭头(左)示浆细胞, 箭头(右)示肥大细胞。

Note: arrow(left) shows plasma cell, arrow (right) shows mast cell.

图 2 患者治疗前骨髓涂片(瑞氏吉姆萨染色×100)

Fig. 2 Bone marrow smear of the patient before treatment (Wright's Giemsa stain ×100)

全片可见大量嗜血细胞。骨髓流式细胞免疫分型示: 肥大细胞占有核细胞总数的 18.82%, 其免疫表型为表达 CD117、CD9、CD203c、CD13、CD30、CD33, 部分表达 CD38、CD56, 弱表达 HLA-DR; 染色体核型为 46, XX[14], KIT 基因检测外显子 17、8 未见突变。综合临床表现及实验室检查结果, 确诊为非白血性 MCL。

临床医生在向患者和家属交代病情并取得知情同意后, 患者于 2023 年 9 月 27 日开始使用地塞米松 ( $5 \text{ mg qd}$ ) 治疗原发疾病; 排除禁忌证后, 于 2023 年 10 月 3 日给予阿扎胞苷 ( $100 \text{ mg d1} \sim \text{d7}$ ) 治疗 1 个疗程; 2023 年 10 月 3 日及 2023 年 10 月 23 日分别皮下注射干扰素 ( $300 \text{ MU}$ ) 1 次, 但因诱发高热寒战而终止; 2023 年 10 月 24 日起改用伊马替尼 ( $400 \text{ mg qd}$ ) 治疗。治疗期间, 患者出现粒细胞缺乏伴反复发热, 完善血培养示脆弱拟杆菌感染, 先后予以哌拉西林他唑巴坦、左氧氟沙星、头孢呋辛、美罗培南抗感染治疗; 同时应用血小板生成素 ( $15000 \text{ U qd}$ ) 联合海曲泊帕 ( $5 \text{ mg qd}$ ) 提升血小板以纠正反复出血; 使用唑来膦酸抑制骨破坏以缓解骨痛, 并辅以化痰平喘、碱化、水化、输血支持等治疗。2023 年 11 月 7 日, 患者再次接受阿扎胞苷 ( $100 \text{ mg d1} \sim \text{d7}$ ) 治疗 1 个疗程, 治疗后乏力及消化道不适症状减轻, 查体腹部移动性浊音转阴, 复查 CT 示腹腔积液减少, 碱性磷酸酶逐渐降至正常水平, 血常规示: 白细胞  $3.48 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、血红蛋白  $68 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、中性粒细胞  $2.40 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、血小板  $76 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ , 骨髓细胞形态学示肥大细胞占 3%(图 3), 达形态学完全缓解。2023 年 11 月 15 日出院后, 院外继续口服伊马替尼 ( $400 \text{ mg qd}$ ) 及甲泼尼龙 ( $16 \text{ mg qd}$ , 每 3 天减半)。2023 年 11 月 21 日患者因骨痛、化疗后骨髓抑制伴重度血小板减少再次入院, 2023 年 11 月 23 日复查骨髓细胞形态学示增生重度低下, 停用伊马替尼, 改用地塞米松治疗原发病, 并予粒细胞集落刺激因子、血小板生成素促进造血及积极成分血输注。2023 年 12 月 16 日第 3 次行阿扎胞苷 ( $100 \text{ mg}$ ) 治疗 5 天, 患者再次出现严重血小板及血红蛋白降低, 且骨痛剧烈, 给予地舒单抗治疗骨质破坏、输注成分血等对症处理, 效果不佳。2024 年 1 月 3 日, 患者因“脑出血”死亡。

## 2 讨论

MCL 是最罕见的白血病类型之一, 约占所有 SM 病例的 1%<sup>[1]</sup>。其临床表现具有高度异质性, 主

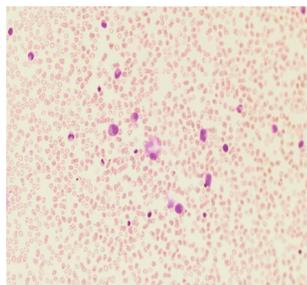


图3 患者治疗后骨髓涂片(瑞氏吉姆萨染色×100)  
Fig. 3 Bone marrow smear of the patient after treatment  
(Wright's Giemsa stain ×100)

要与骨髓、骨骼、胃肠道、肝脏、脾脏及腹膜等多器官浸润相关。特征性骨髓浸润常导致外周血细胞减少,尤以贫血和血小板减少多见。患者多伴有消瘦、多器官功能损害、腹腔积液、胸腔积液等表现。MCL患者的肥大细胞常释放组胺、IL-6、类胰蛋白酶、肝素等血管活性及促炎介质,可引发面色潮红、发热、心动过速、腹泻、胃十二指肠溃疡、腹痛、呕吐、皮肤瘙痒、低血压、支气管痉挛、焦虑、抑郁等症状,罕见引起神经精神症状和严重骨质疏松,上述症状统称为MCL特异性肥大细胞活化综合征(mast cell activation syndrome, MCAS)。研究<sup>[2]</sup>显示,78%的MCL患者存在乏力,38%出现显著体重下降( $\geq 10\%$ ),体检发现肝脾肿大的发生率分别为68%和63%,中位脾长径21cm(13~25 cm),30%伴皮肤受累。本例患者病程中出现发热、消化道不适、骨质疏松、骨痛等症状,入院检查存在三系减少、便血、腹腔积液、胸腔积液,虽与文献报道相符,但早期仅以乏力为主诉,提示临床需提高对该病的警惕性。

根据2022年WHO及国际分类共识(international consensus classification, ICC)制定的血液淋巴瘤分类诊断标准<sup>[3]</sup>,MCL的诊断需首先满足SM的基本条件,包括1项主要标准:骨髓和(或)其他皮肤外器官可见类胰蛋白酶和(或)CD117阳性的肥大细胞多灶性致密浸润( $\geq 15$ 个聚集的肥大细胞),4项次要标准:(1)骨髓或皮肤外器官切片可见 $>25\%$ 的梭形或不典型肥大细胞浸润,或骨髓涂片中幼稚或不典型肥大细胞 $>25\%$ ;(2)骨髓、外周血或其他皮肤外器官检测到KIT基因816密码子点突变或其他激活突变;(3)骨髓、外周血或其他皮肤外器官中肥大细胞异常表达CD2、CD25和(或)CD30,同时保留正常肥大细胞标志物;(4)血清类胰蛋白酶 $>20 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。满足1项主要标准加1项次要标准,或满足3项次要标准,即可确诊为SM。MCL的确诊需在此基础上

证实骨髓中幼稚或不典型肥大细胞 $\geq 20\%$ 。本例患者符合SM及MCL的诊断标准,且外周血未见肥大细胞浸润,故确诊为非白血病性MCL。

类胰蛋白酶与KIT D816V突变检测是SM诊疗的关键指标,MCAS主要由肥大细胞分泌的类胰蛋白酶及其他炎症介质介导,且血清炎症水平随肥大细胞脱颗粒而升高。本例患者血清类胰蛋白酶基线水平 $>20 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,与文献报道一致。KIT基因作为调控肥大细胞发育的关键因子,其突变可致肥大细胞异常增殖,绝大多数SM患者存在KIT基因突变,其中最常见的是KIT D816V突变,可见于80%~90%的SM患者<sup>[4-5]</sup>,而MCL患者检出率为40%~67%<sup>[6-7]</sup>。此外,MCL也可能存在其他KIT突变或髓系相关基因突变,如TET2、SRSF2、ASXL1、SF3B1和RUNX1,其中SRSF2、ASXL1、RUNX1突变提示不良预后<sup>[8]</sup>。肥大细胞在SM中通常异常表达CD117、CD33、CD2、CD25、CD133、CD30,近年来也被发现在MCL中优先表达。2022年,WHO和ICC已将CD30作为除CD25、CD2之外诊断SM的次要标准<sup>[9]</sup>。值得注意的是,KIT D816V阳性MCL患者更易共表达CD2和CD25。本例患者为KIT D816V阴性,表达CD117、CD30、CD9、CD33、CD203c、CD13,未表达CD2和CD25,符合上述基因突变及免疫表型的描述。

目前MCL尚无标准化治疗方案,主要治疗策略包括抑制肥大细胞介质释放、减灭肥大细胞、靶向治疗、异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)。抑制肥大细胞介质释放的常用药物有抗组胺药及大剂量糖皮质激素。减灭肥大细胞的常用药物有 $\alpha$ 干扰素、克拉屈滨等,其中 $\alpha$ 干扰素在侵袭性SM中疗效有限且易引发高热伴剧烈寒战,罕见引起精神抑郁<sup>[10]</sup>;而克拉屈滨虽对各型SM有效但存在显著的血液学毒性(包括淋巴细胞减少、中性粒细胞减少和机会性感染等)<sup>[11]</sup>。在靶向治疗方面,酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)对KIT突变患者呈现差异化疗效:研究<sup>[12]</sup>显示,伊马替尼治疗KIT D816V阴性患者的客观缓解率(33%)显著高于阳性患者(17%);研究<sup>[13]</sup>显示,伊马替尼对野生型KIT突变和某些跨膜(F522C)、近膜(V560G)KIT突变体有效,但对普通激酶(D816V)结构域突变体无效。因此,对于KIT D816V阳性患者,需使用其他KIT靶向药物(如阿伐替尼)。美国食品药品监督管理局

(Food and Drug Administration, FDA)已于2021年6月批准阿伐替尼用于晚期SM,包括MCL成人患者<sup>[13]</sup>。阿扎胞苷作为DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)的选择性抑制剂,其治疗效应主要通过表观遗传调控机制实现。现有研究证实, DNMT3A作为核心DNA甲基化调控酶,在MCL等血液系统恶性肿瘤中具有显著的高频突变特征。本病例观察到的临床疗效提示,阿扎胞苷可通过调控DNMT3A介导的表观遗传修饰网络发挥治疗作用。该机制不仅在本病例中获得验证,其分子通路在MCAS等疾病的病理生理过程中亦具有广谱的调控价值。Leoni等<sup>[14]</sup>的动物实验证实,DNA甲基化调控是肥大细胞活化的关键调节环节。allo-HSCT是目前唯一可能治愈MCL的手段,但主要适用于年轻且有合适供体的患者。临床数据显示,allo-HSCT后的完全缓解率较低,在晚期SM患者中,MCL亚型的预后最差,3年总生存率仅为17%<sup>[15]</sup>。尽管如此,allo-HSCT仍被视为现阶段MCL最具临床价值的治疗方法之一。本病例中,KIT D816V突变阴性患者接受了伊马替尼联合阿扎胞苷的诱导化疗方案,并辅以地塞米松及干扰素控制肥大细胞活化症状,在治疗2个疗程后达到形态学完全缓解且组胺释放症状显著改善,证实了该联合方案对非D816V突变型MCL的有效性。然而,患者最终因严重骨髓抑制死亡,提示对于化疗敏感的MCL患者,应在获得初始缓解后尽早进行allo-HSCT以改善远期预后。

MCL的预后显著差于其他SM亚型,中位总生存期仅为0.5~2.6年<sup>[16]</sup>,目前尚无治疗方案可实现长期持续缓解。该病暂无独立的预后分层系统,参照梅奥联盟预后系统<sup>[17]</sup>:年龄>60岁、晚期SM分型、血小板计数 $<150 \times 10^9 L^{-1}$ 、贫血(低于性别校正值)及碱性磷酸酶升高是SM患者生存的独立危险因素。另有文献<sup>[16]</sup>表明,MCL患者若合并相关血液系统肿瘤、循环肥大细胞增多、异常核型、KIT D816V阴性状态、SRSF2/ASXL1/RUNX1突变及未接受米喹妥林治疗,均与不良预后显著相关。本病例具备年龄>60岁、血小板减少、贫血、碱性磷酸酶升高及KIT D816V阴性等多重高危因素,完全符合文献报道的预后不良特征。

综上所述,MCL是一种罕见且预后极差的血液系统恶性肿瘤,其临床治疗仍面临重大挑战。对于KIT D816V阴性或突变状态未知的患者,可考虑伊马替尼联合阿扎胞苷治疗方案,但需警惕治疗相关

骨髓抑制及出血并发症,建议治疗敏感患者在获得缓解后尽早接受allo-HSCT,同时仍需探索新的治疗药物和方案。

## 参考文献

- [1] PIERI L S, BONADONNA P, ELENA C, et al. Clinical presentation and management practice of systemic mastocytosis. A survey on 460 Italian patients [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(7): 692-699. DOI: 10.1002/ajh.24382.
- [2] MCLORNAN D P, CZERW T, DAMAJ G, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for advanced systemic mastocytosis: best practice recommendations on behalf of the EBMT Practice Harmonisation and Guidelines Committee [J]. *Leukemia*, 2024, 38(4): 699-711. DOI: 10.1038/s41375-024-02182-1.
- [3] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R P, et al. International consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data [J]. *Blood*, 2022, 140(11): 1200-1228. DOI: 10.1182/blood.2022015850.
- [4] GALURA G M, CHERUKURI S V, HAKIM N, et al. Acute aleukemic mast cell leukemia: report of a case and review of the literature [J]. *Leuk Res Rep*, 2020, 14: 100230. DOI: 10.1016/j.lrr.2020.100230.
- [5] GILREATH J A, TCHERTANOV L, DEININGER M W. Novel approaches to treating advanced systemic mastocytosis [J]. *Clin Pharmacol*, 2019, 11: 77-92. DOI: 10.2147/CPAA.S206615.
- [6] ZAREMBA-PATAJ E, PATKOWSKA E, KRZYWDZIŃSKA A, et al. Acute mast cell leukemia without KIT D816V mutation and lack of CD2 and CD25—a case report of rare entity [J]. *J Hematop*, 2023, 16(1): 39-47. DOI: 10.1007/s12308-022-00526-3.
- [7] JAWHAR M, SCHWAAB J, MEGGENDORFER M, et al. The clinical and molecular diversity of mast cell leukemia with or without associated hematologic neoplasm [J]. *Haematologica*, 2017, 102(6): 1035-1043. DOI: 10.3324/haematol.2017.163964.
- [8] ZANELLI M, QUINTINI M, MAGNASCO S, et al. Mast cell leukemia: an update with a practical review [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(6): 1664. DOI: 10.3390/cancers15061664.
- [9] KHOURY J D, SOLARY E, ABLA O, et al. The 5<sup>th</sup> edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms [J]. *Leukemia*, 2022, 36(7): 1703-1719. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
- [10] CASASSUS P, CAILLAT-VIGNERON N, MARTIN A, et al. Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon-alpha: results of a multicentre phase II trial on 20 patients [J]. *Br J Haematol*, 2002, 119(4): 1090-1097. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2002.03944.x.
- [11] BARETE S, LORTHOLARY O, DAMAJ G, et al. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis [J]. *Blood*, 2015, 126(8): 1009-1016, quiz1050. DOI: 10.1182/blood-2014-12-614743.
- [12] PARDANANI A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management [J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(4): 508-525. DOI: 10.1002/ajh.26118.

- [13] 刘彦权, 殷悦, 陈玉婷, 等. 罕见肥大细胞白血病两例临床分析[J]. 中国医学科学院学报, 2022, 44(6): 1117-1122. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.15012.
- [14] LEONI C, MONTAGNER S, RINALDI A, et al. Dnmt3a restrains mast cell inflammatory responses [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(8): E1490-E1499.
- [15] KENNEDY V E, PERKINS C, REITER A, et al. Mast cell leukemia: clinical and molecular features and survival outcomes of patients in the ECNM Registry [J]. *Blood Adv*, 2023, 7(9): 1713-1724. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008292.
- [16] LI J Y, RYDER C B, ZHANG H L, et al. Review and updates on systemic mastocytosis and related entities [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(23): 5626. DOI: 10.3390/cancers15235626.
- [17] PARDANANI A, SHAH S, MANNELLI F, et al. Mayo alliance prognostic system for mastocytosis: clinical and hybrid clinical-molecular models [J]. *Blood Adv*, 2018, 2(21): 2964-2972. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018026245.

校稿: 于静 刘颖

**本文引用格式:** 路远航, 刘国强. 非白血病性肥大细胞白血病 1 例报道并文献复习[J]. *肿瘤药理学*, 2025, 15(3): 423-427. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.03.17.

**Cite this article as:** LU Yuanhang, LIU Guoqiang. A case report of aleukemic mast cell leukemia and literature review [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(3): 423-427. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.03.17.