

만성 호중구성 백혈병 1예

이화여자대학교 의과대학 내과학교실, 임상병리과학교실*

박기령 · 조성민 · 우가은 · 이기현 · 손혜영

임정운 · 최진혁 · 이순남 · 정화순*

= Abstract =

A Case of Chronic Neutrophilic Leukemia

Ki-Ryung Park · Sung-Min Cho · Ka-Eun Woo
Kee-Hyun Lee · Hye-Young Son · Jeong-Yoon Yim
Jin-Huk Choi · Soon Nam Lee · Hwa-Soon Jung*

Department of Internal Medicine, Clinical Pathology, College of Medicine,
Ewha Womans University*

Chronic neutrophilic leukemia(CNL) is a very rare myeloproliferative disease, characterized by sustained mature neutrophilic leukocytosis with granulocytic bone marrow infiltration, high NAP(neutrophilic alkaline phosphatase) score and absence of philadelphia chromosome. It is frequently accompanied by hepatosplenomegaly, elevated serum vitamin B₁₂ and uric acid level. For the diagnosis of CNL, the leukemoid reaction, especially secondary to neoplasia, infection and autoimmune diseases, should be excluded.

Since Tuohy's first description in 1920, more than 50 cases fulfilling the above criteria have been reported worldwide, and 4 cases in Korea. Several authors have demonstrated the defect of intracellular killing in the mature neutrophil and this finding correlates well with the very high incidence of fatal infection. The hemorrhagic diasthesis in CNL is caused by functional abnormality of the platelet. This disease has tendency to transform to blastic crisis and acute leukemia as in other myeloproliferative disease, but characteristically shows frequent coexistence with multiple myeloma. Until now, the therapeutic trials in CNL have been disappointing. Hydroxyrea and busulfan can control hyperleukocytosis. On the basis of functional defect in neutrophil, alpha-2b-interferon has been tried and several reports have demonstrated the clinical and functional effect of interferon on CNL.

CNL is very rare hematologic disease and there are few report about general aspect of disorder. We report here a typical CNL case presenting with splenomegaly and leukocytosis with a review of the literature.

KEY WORDS : Chronic neutrophilic leukemia · Neutrophilic leukocytosis · Absence of philadelphia chromosome · Alpha-2b-interferon.

서 론

만성 호중구성 백혈병(chronic neutrophilic leukemia 이하 CNL로 약함)은 매우 드문 골수 증식성 질환의 일종으로 지속적인 성숙 백혈구의 증가와 골수의 과립구 증식이 있으면서 NAP(neutrophil alkaline phosphatase 이하 NAP로 약함)점수의 증가, 필라델피아 염색체 음성을 보이는 것이 특징이다¹⁾²⁾. 흔히 간비종대 및 혈청 비타민 B₁₂와 요산의 증가를 동반하며 악성종양, 감염, 자가 면역성 질환 등에 2차적으로 발생하는 백혈병양 반응과 감별해야 한다. 1920년 Tuohy에 의해³⁾ 처음 기술된 이후 전세계적으로 50여 예가 보고되었으며 국내에서는 4예가 보고된 바 있다⁴⁾⁵⁾.

CNL에서 보이는 성숙 백혈구는 세포내 살균작용에 기능적 결함을 가지고 있어⁶⁾, 치명적인 감염이 합병될 수 있고 혈소판의 기능적 이상에 의해 출혈성 합병증을 동반하기도 한다¹⁰⁾. CNL은 다른 골수 증식성 질환과 유사한 경과를 취하여 아구성 발증기(blastic crisis)나 급성 백혈병으로 전환될 수 있으며⁷⁾¹¹⁾ 특징적으로 다발성 골수종이 자주 동반되는 경향이 있다⁵⁾¹²⁾¹³⁾. 최근까지 CNL의 치료는 확립된 것이 없으며 호중구 증가증의 치료로 항대사 제제인 hydroxyurea와 알킬화 제제인 busulfan 등을 사용할 수 있다¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾. CNL의 병인이 호중구의 기능적 결함에 있다는데 근거하여 interferon- α 가 시도되고 있고¹⁵⁾ 일부에서 임상적, 기능적 호전을 보고하고 있다.

CNL은 혈액학적 질병에서 차지하는 빈도가 매우 낮으며 전반적인 보고가 거의 없는 실정이다. 이에 저자들은 64세 남자 환자로 비장종대와 백혈구 증다증을 주소로 내원한 전형적인 CNL 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 64세, 남자.

주 소 : 복부 중물 및 불편감.

현병력 : 환자는 약 3년 전부터 좌측 상복부에 중물이 만져져 개인의원에서 비장종대라고 들은 바 있으나 큰 불편감없이 별다른 검사는 하지 않았다. 환자는 입원 수개월 전부터 소화 불량과 복부 팽만감이 심해졌고 최

근 개인 의원에서 시행한 검사상 백혈구 증다증 소견 보여 본원 내과에 입원하였다.

과거력 및 가족력 : 특이 사항 없었다.

이학적 소견 : 내원 당시 체온, 맥박 및 혈압은 모두 정상이었으며, 피부에 자반이나 점상출혈은 없었다. 결막은 약간 창백하였고, 경부 림프절은 촉진되지 않았다. 흉부 진찰 소견상 호흡음은 깨끗하였고, 심음도 정상이었다. 복부 진찰 소견상 무통성의 단단한 비장이 좌측골 하부에서부터 약 18cm가량 만져졌으나 간장 종대는 없었다.

검사 소견 : 입원 당시 말초 혈액 검사상 혈색소는 10.0g/dL, 헤마토크릿치는 30.8%였고, 백혈구수는 73,200/mm³, 혈소판수는 1,060,000/mm³ 이었다. 망상 적혈구는 1.5%였고, 적혈구 침강속도는 1mm/hr였다. 백혈구 백분율은 호중구 70%, 림프구 1%, 간상 호중구 4%, 후골수구 3%, 골수구 10%, 호염구 10%를 보였다. 말초 혈액 도말 검사상 백혈구 내에 독성 과립이나 공포는 보이지 않았고 분획의 좌방이동을 보였다. 혈중 전해질 검사상 Na 130mEq/L, K 6.9mEq/L로 고칼륨혈증을 보였으며 생화학 검사에는 총단백질 6.4g/dL, 알부민 4.3g/dL였고, 혈중 요소질소는 20mg/dL, 크레아티닌은 1.5mg/dL였다. 요산은 14.0mg/dL(정상 2.6~7.6mg/dL)로 상승되어 있었고, LDH(lactic dehydrogenase)도 490U/L(정상 50~400U/L)으로 약간 증가된 소견을 보였다. 혈청 비타민 B₁₂는 1342.50pg/ml(정상 200~950pg/ml)이었으며, NAP 점수는 147(정상 30~130)로 각각 증가되어 있었다(Fig. 1). 요 검사는 정상이었다.

제 5병일에 골수 흡인 검사 및 생검을 시행하였다. 골수의 세포 충실도는 90%로 증가되어 있었고 골수구계의 증식이 특히 심하였으며(Fig. 2, 3) 거핵세포 수의 증가도 관찰되었다. 국소적 섬유화가 있었는데 reticulin염색상 3+로 섬유망이 산재되어 있는 양상을 보였다. 염색체 검사에서는 46XY의 정상 핵형으로 필라델피아 염색체는 음성이었고, 동반된 다른 염색체 이상 소견은 없었다.

치료 및 경과 : 만성 호중구성 백혈병으로 진단되어 하루 hydroxyurea 3g으로 치료를 시작하였다. 투여 6일 후 백혈구 수가 6,400/mm³으로 감소하였고, 비장은 좌측골하연으로 9cm 정도로 축소되어 hydroxyurea 1g으로 감량하여 퇴원하였다. 환자는 현재 비장

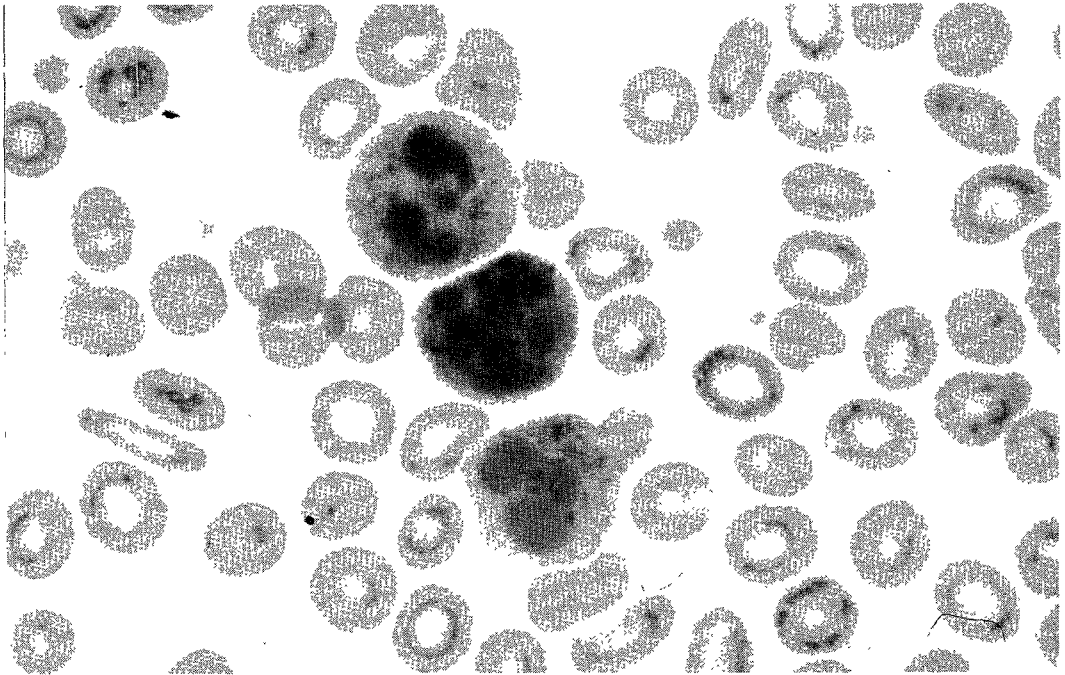


Fig. 1. The peripheral blood smear presented mature neutrophilic leukocytosis with thrombocytosis and increased NAP score(Wright stain $\times 1000$).

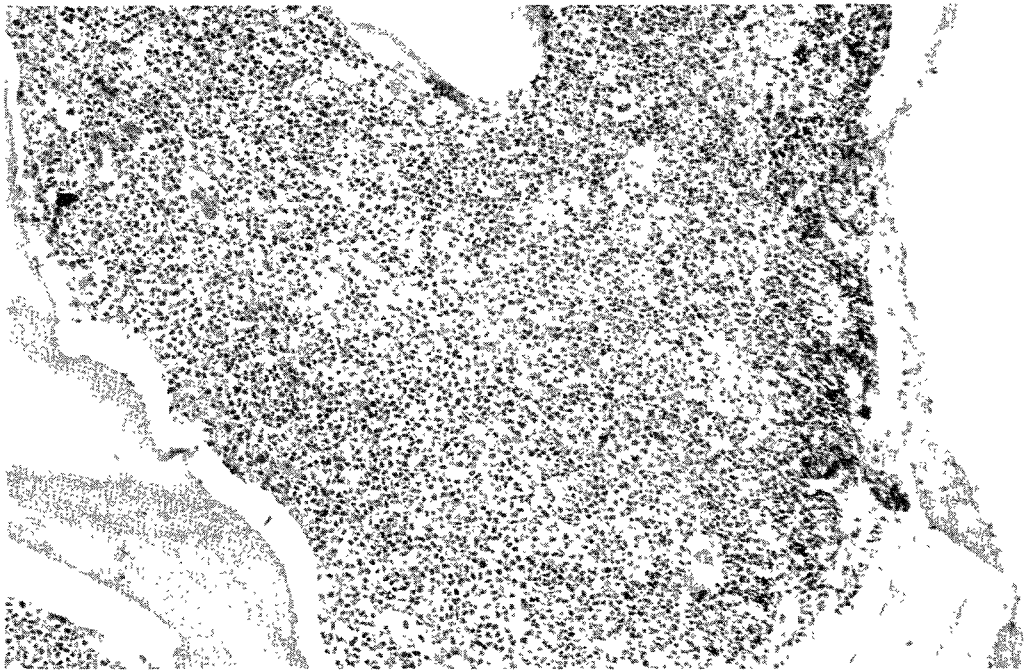


Fig. 2. The bone marrow biopsy showed hypercellular marrow with myeloid hyperplasia(H & E stain $\times 100$).

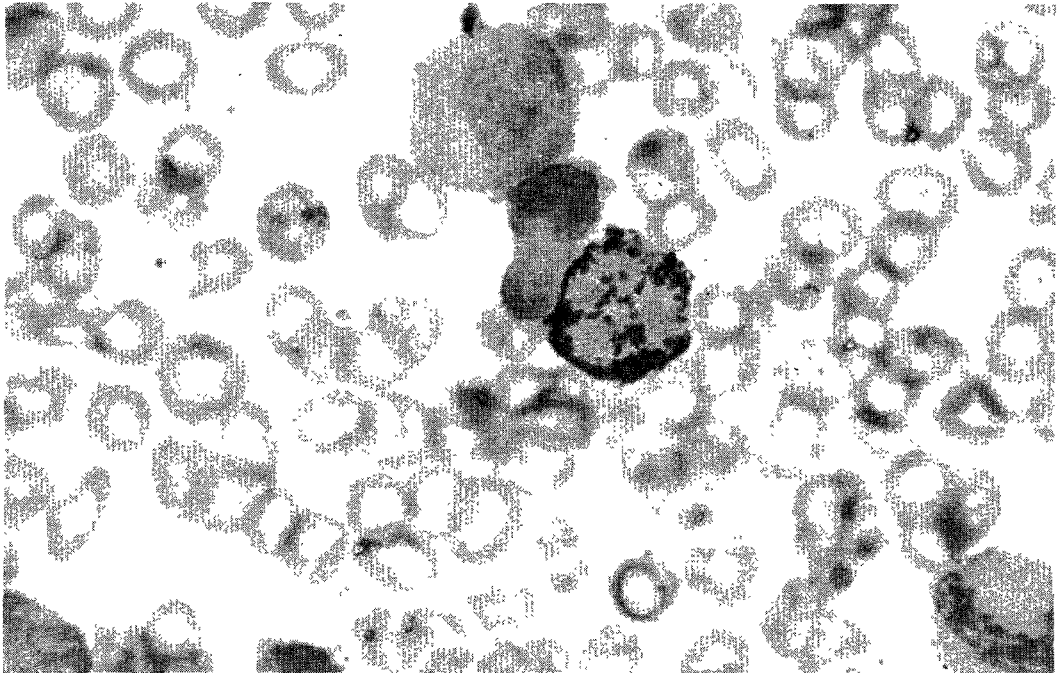


Fig. 3. The bone marrow aspiration represented the cellularity of 90% with increased M : E ratio(H & E stain X1000).

종대는 거의 소실되었으며 특별한 증상 없이 외래에서 hydroxyurea 투여하며 추적 관찰 중에 있다.

고 안

You(1979)등은²⁾ 만성 호중구성 백혈병(chronic neutrophilic leukemia, CNL)을 지속적인 성숙 백혈구의 증가, 간비종대, 높은 NAP 점수, 필라델피아 염색체 음성 및 혈중 비타민 B₁₂와 요산의 증가를 나타내는 매우 드문 골수 증식성 질환으로 요약하였으며 그 진단적 기저에 호중구의 증가증을 유발할수 있는 악성 종양, 감염, 과도한 흡연, 자가 면역성 질환 등을 배제할수 있어야 한다고 하였다. 또한 진단에 있어 만성 골수성 백혈병의 여러 형태도 구별해야 한다.

CNL은 주로 50세 이상의 연령층에서 발생빈도가 높으며 남녀 성비는 비슷하다¹²⁾. 1920년 Touhy에 의해 처음 보고된 이래³⁾ 전세계적으로 50여 예에 불과하며 국내에서는 1989년 이후 현재까지 4예가 보고되고 있다(Table 1). 임상 양상으로는 비장 종대가 주된 특징이고 간종대도 종종 나타나나, 림프절 종대는 매우 드물다¹⁴⁾. 본 예의 경우 심한 비종대를 보였고 간종대는

동반되지 않았다.

CNL의 병인은 잘 알려져 있지 않으나, 다능성의(multipotential) 간세포(stem cell) 단계에서 종양 발생을 일으키는 클론성 혈구병(clonal hemopathy)으로 생각된다¹²⁾. 이것은 몇몇의 경우 염색체 9의 삼염색체(trisomy)나 염색체 20의 장완의 결손(q-)과 같은 염색체 이상이 발견되고¹⁶⁾ 진성 적혈구 증다증과 동반되는 경우에서¹⁷⁾ 추론해 볼수 있다. 만성 골수성 백혈병은 골수성 세포가 팽창되어 발생한 클론성 질환으로 CNL과 유사해 보이지만 CNL의 백혈 세포와는 구별되는 형태를 보이고 NAP점수가 낮은 것이 특징이다¹⁰⁾¹⁸⁾. NAP의 활성도는 골수세포(myelocyte)보다는 더 성숙된 호중구에서만 보이기 때문에 일반적으로 호중구 성숙도의 표지자로 사용된다. NAP점수는 막성 요소(membrane component)이므로 CNL의 호중구가 azurophil 과립이 결핍되어 있음에도 불구하고 상승되게 된다⁹⁾. 현재까지 보고된 국내의 4예 모두에서 NAP점수가 상승되어 있고 백혈병양 반응이 배제되어 CNL에 합당한 소견을 보였다(Table 1).

CNL의 호중구는 형태가 정상 호중구와 구별이 불가능하며 폐혈증과 같은 심한 감염 환자의 호중구에서 보

Table 1. Clinical characteristics for 5 cases of CNL reported in Korea

	증례 1	증례 2	증례 3	증례 4	증례 5(본예)
나이/성별	66/M	65/M	53/M	75/M	64/M
보고연도	1987	1992	1993	1996	1996
진단까지의 기간	6년	2개월	1개월	1개월	3년
질병경과	다발성골수종	-	아구성발증기	-	-
비종대	있음	있음	있음	있음	있음
간종대	없음	없음	없음	없음	없음
혈액학적 특징					
백혈구(/mm ³)	30,400	146,000	68,500	84,670	73,200
호중구(%)	65%	58%	76%	92%	70%
미성숙세포(%)	10%	8%	4%	0%	13%
혈색소(g/dL)	16.4	11.4	9.9	8.0	10.0
혈소판(/mm ³)	측정안함	135,000	691,000	150,000	1,060,000
골수소견					
세포충실도(%)	100%	100%	100%	100%	90%
M : E ration	24 : 1	23 : 1	7 : 1	20 : 1	측정못함
섬유화 정도	없음	Reticulin3+	골수섬유화	Reticulin2+	Reticulin3+
Ph'염색체	음성	음성	음성	음성	음성
bcr/abl PCR	시행안함	시행안함	음성	음성	시행안함
CFU-GM growth	감소	감소	시행안함	감소	시행안함
NAP점수	217	191	199	273	147
비타민B ₁₂ (pg/ml)	979	3,249	10,000	1,486	1,343
요산(mg/dl)	측정안함	10.1	9.7	7.3	14.0
치 료	Busulfan	Hydroxyurea	Hydroxyurea	Hydroxyurea	Hydroxyurea

이는 Dohle소체, 독성 과립 및 환형핵 등이 일부에서 관찰된다¹⁰⁾. 따라서 CNL의 호중구는 성숙된 혹은 활성화된 상태의 정상 백혈구와 비전할 만하다고 할 수 있다. CNL에서 보이는 성숙 백혈구의 기능적 결함에 대한 몇몇 연구 보고가 있는데 Mehrotra등은⁹⁾ 식균작용은 활성화되어 있으나 세포내 살균작용이 저하되어 있으며 호중구 과립의 이상은 특수 과립의 부족으로 인한 lactoferrin결핍과 azurophil 과립의 부족으로 인한 peroxidase 결핍을 의미한다고 하였다. 또 Dotten등은¹⁹⁾ 호중구의 lysozyme과 β -glucuronidase가 감소되어 기능상 식균작용은 정상이나 살균작용이 저하되어 있다고 보고하였다. 대체적으로 백혈구 세포내 살균작용이 정상 70%정도로 감소되어 치명적일 수 있는 심각한 감염이 동반될 수 있다¹⁴⁾. CNL에서는 CFU-GM(colony forming unit-granulocyte macrophage) 수가 감소되어 있는데 이는 만성 골수성 백혈병에서의 말초혈액과 골수에서 CFU-GM수의 증가와 대조를 이루는 특징이며 백혈병양 반응에서는 CFU-GM가

약간 증가되어 있다²⁰⁾. CFU-GM의 저하는 증가된 호중구에 의한 되먹이기(feedback)기전으로 생각된다. 감염과 함께 출혈성 소인도 다수에서 관찰되며 사망의 원인이 된다. 보통의 혈액 응고 검사는 정상이나 혈소판 응집능에 결함이 있다¹⁶⁾. ADP(adenosine diphosphate), adrenaline, collagen 등에 대한 응집 반응이 저하되어 있는데 이는 골수 증식성 질환에서 이미 보고된 혈소판의 후천성 저장 pool의 결핍과 일치하는 소견이다⁹⁾.

필라델피아 염색체는 장기간 배양시 양성으로 나온 경우가 보고되었으나 대개의 경우가 음성으로 만성 골수성 백혈병과 구별되는 CNL의 중요한 특징이다¹²⁾. 또한 PCR(polymerase chain reaction)을 이용하여 bcr/abl 검사를 일부에서 시행하였는데 bcr/abl이 모두 음성이었다. 대부분의 경우에 세포 유전학적으로 정상 핵형을 보이지만¹¹⁾ 드물게 소수에서 다양한 염색체 이상을 발견할 수 있다¹⁶⁾. 염색체 8, 9의 삼염색체, 염색체 2의 결손, 염색체 20장완의 결손(q-) 등이 보고되

고 있다. 전암 유전자 *abl*과 *src*가 모두 염색체 9와 20에 위치해 있다는 사실을 고려해 본다면 CNL에 있어 그 역할을 더 연구해 볼 가치가 있을 것으로 생각된다³⁾. 본 예를 포함한 국내 4예의 경우는 필라델피아 염색체가 모두 음성인 정상 핵형으로 염색체 이상 소견은 없었으며 *bcr*재배열 검사는 1예에서 시행하였는데 음성이었으며 본 예에서는 시행하지 않았다(Table 1).

말초 혈액 검사에서는 심한 백혈구 증가증을 보이며 79~99%가 성숙 호중구이거나 성숙 분절형의 간상형이다²⁾. 골수 검사에서는 세포 충실도의 증가가 특징이며 심한 골수계의 증식을 보이지만 과다한 미성숙 세포는 관찰되지 않는다. 골수계 대 적혈구계 비가 상승되어 있고 거핵세포계의 증식도 있다. 결체조직과 *reticulin* 섬유증의 증가를 보이나 일부에서는 국소적 섬유화를 나타내기도 한다. 본 예의 경우도 말초 혈액에서 70%의 성숙 백혈구 백분율을 보였고 골수 검사상 90%의 세포 충실도를 보였으며 대개가 성숙 골수계 세포들이었다.

혈중 비타민 B₁₂와 비타민 B₁₂-결합능(vitamin B₁₂-binding capacity)이 증가되어 있고 요산 및 LDH의 증가 소견은 소수에서 CNL이 진성 적혈구 증다증과 동반되는 예가 보고된 사실과 함께 CNL이 골수 증식성 질환에 포함되는 질환임을 뒷받침해 준다¹⁷⁾. 본 예도 비티민 B₁₂, 요산, LDH가 모두 증가되어 있어 CNL에 합당한 소견을 보였다.

만성 골수성 백혈병과는 여러 가지 감별점이 있다²⁾. 만성 골수성 백혈병에서 빈혈과 혈소판 및 적혈구의 형태학적 이상이 더 심하다. LAP점수가 낮은 것은 중요한 감별점이다. 그러나 만성 골수성 백혈병에서 세균감염이 동반되거나 아구성 발증기로 전환시에는 LAP점수가 상승한다. 필라델피아 염색체가 만성 골수성 백혈병에서 양성이나, CNL을 필라델피아 염색체 음성인 만성 골수성 백혈병의 하나로 분류하기도 한다. 따라서 CNL의 확진을 위해서는 *bcr* 유전자의 재배열을 확인하여 진단 기준에 포함시켜야 한다는 주장도 있다¹²⁾.

만성 골수성 백혈병이 주로 급성 골수성 백혈병으로 전환되는 데 반해 CNL은 다발성 골수종의 발생이 동반되는 경향이 있다. Lewis등은²¹⁾ 주로 골수 증식성 질환이 골수종보다 선행하기 때문에 골수종이 면역학적이상을 초래시켜 이차적 악성 종양의 발생을 유도한다고 보기는 어려우며 임파계와 골수계 모두로 분화할 수 있는 전구세포의 악성 전환으로부터 두 질환이 발생한

것이라고 하였다. 즉, 선행하는 만성 골수 증식성 질환이 임파계의 악성 종양과 클론의 유발을 시작하여 B세포 성숙의 장애를 가져와 골수종이 발생할 수 있다는 것이다. 현재까지 보고된 CNL의 예 중 12예에서 다발성 골수종이 발생하였다³⁾. 그러나, CNL에서 골수종 호발의 경향을 설명할 수 있는 확실한 원인은 알려져 있지 않다. 표 1에서 나타나는 것처럼 국내의 4예 중 1예에서 다발성 골수종이 발생하였고(증례 1), 1예에서 아구성 발증기로 전환되었으며(증례 3) 본 예를 포함한 3예는 현재 추적 관찰 중으로 문헌에 나타난 CNL의 경과와 유사함을 보여준다.

CNL은 반드시 골수 섬유화증과 백혈병양 반응을 감별해야 한다¹⁸⁾. 골수 섬유화증은 골수 검사로, 백혈병양 반응은 발열, 만성 감염, 악성종양, 비장종대의 부재로 배제할 수 있다. 호중구 증가증은 호지킨 병이나 비호지킨 병과 같은 혈액학 종양에서도 동반된다¹¹⁾. 전신 결핵에서도 드물게 관찰되고 폐암이나 위암의 암종증(carcinomatosis)이나 괴사성 암종인 경우에서도 볼 수 있다. 따라서 뚜렷한 원인 없이 골수성 세포의 증식을 보이면서 말초에 만성적인 성숙 호중구 증가증이 있을 때 CNL을 고려해 보아야 한다.

질병의 경과 중 심한 골수 이형성 변화가 골수의 적혈구계와 거핵세포계에서 발견되며, 그 중 일부가 아구성 발증기로 전환된다⁷⁾¹¹⁾. 이것은 다른 골수증식성 질환의 경과와 유사하여 CNL이 골수증식성 질환의 일부임을 뒷받침한다. Cervantes에 의하면¹¹⁾ 아구성 발증기가 22예 중 3예에서 보고되었고 급성 백혈병의 발생이 치료와 연관 가능성이 있으나 진단 후 짧은 기간 경과 후에 발생한 것은 그 가능성이 적다고 하였다. Ziton¹¹⁾등은 생존기간을 9~25년이라고 보고하였으나, 출혈성 경향과 다발성 골수종의 호발로 대체적으로 예후는 나쁘다.

치료에 있어 뚜렷이 정립된 방법은 없다. 종양세포의 수를 줄이고 복부의 불편감을 감소시키기 위해 비장 절제술과 방사선 조사를 할 수 있으며, 호중구 증가증의 치료를 위해 항대사 제제인 hydroxyurea와 알킬화 제제인 busulfan을 사용한다¹²⁾. 최근 α -2b-interferon을 진행성인 경우에 사용하였을 때 효과가 있었다는 보고가 있다¹⁵⁾. CNL에서 lysozyme이 낮은 것은 백혈구 증가증에도 불구하고 파골구의 결핍으로 인한 효소의 결핍 때문인데 이는 interferon치료 후 호전되는 양성

을 보였으며, 가능한 기전으로 백혈세포의 정상 백혈구로의 전환을 생각할 수 있다. Natural killer(NK)세포는 중앙 세포를 죽이고 interferon을 활성화시키는 기능을 가지고 있는데, interferon은 이 NK세포의 강력한 자극제가 되기도 한다. Meyer등은¹⁵⁾ interferon을 고용량으로 쓸 때 직접적인 항 증식작용이 있어 호중구의 증식을 통제할 수 있으며 손상된 NK세포의 기능과 식작용을 호전시켜 CNL에서 흔한 치명적 감염을 예방할 수 있다고 주장하였다. 향후 CNL치료에 있어서 interferon의 역할에 대한 더 많은 연구가 필요하리라고 생각된다.

결 론

저자들은 64세 남자에서 말초 혈액에서 지속적인 성숙 백혈구의 증가, 비종대, NAP점수 증가, 골수의 성숙 골수구계의 증가, 혈청 비타민 B₁₂ 및 요산의 증가를 보인 전형적인 CNL 1예를 경험하였기에 이에 추가로 보고하는 바이다.

References

- 1) Zittoun R, Rea D, Ngoc LH, Ramond S : *Chronic neutrophilic leukemia. Ann Hematol* 1994 ; 68 : 55-60
- 2) You W, Weisbrot IM : *Chronic neutrophilic leukemia. Am J Clin Patol* 1979 ; 72 : 233-242
- 3) Tuohy EA : *A case of splenomegaly with polymorphonuclear neutrophil hyperleukocytosis. Am J Clin Patol* 1979 ; 160 : 18-25
- 4) 임태희 · 진태선 · 권인순 · 선덕재 : 만성 호중구성 백혈병 1증례. *대한혈액학회지* 1987 ; 22 : 337-342
- 5) 유성태 · 이태호 · 선덕재 : 만성 호중구성 백혈병 장기추적 중 발견된 다발성 골수종 1예. *대한혈액학회지* 1990 ; 25 : 597-601
- 6) 전희선 · 김현태 · 박애자 · 김현래 · 이영순 · 김용성 · 이상재 · 신순현 : 만성 호중구성 백혈병 1예. *대한혈액학회지* 1992 ; 27 : 369-375
- 7) 이성희 · 최태윤 · 김원배 · 이동화 · 강득용 · 원종호 · 박희숙 : 만성 호중구성 백혈병 1예. *대한임상병리학회지* 1993 ; 13 : 373-379
- 8) 조봉기 · 권범찬 · 이한균 · 남근화 · 김석준 · 이중기 · 정세윤 : 만성 호중구성 백혈병 1예. *대한암학회지* 1996 ; 28 : 597-623
- 9) Mehrota PK, Winfield DA, Fergusson LH : *Cellular abnormalities and reduced colony-forming cells*

in chronic neutrophilic leukemia. Acta Haematol 1985 ; 73 : 47-50

- 10) Ohtsuki T, Katsura Y, Mezukami H, Matsu-ura Y, Kimura F, Ohrrishi M, Nagata N, Kazuo M : *Elevated neutrophil function in chronic neutrophilic leukemia. Am J Hematol* 1992 ; 41 : 50-56
- 11) Cervantes F, Marti JM, Rozman C, Monforte R, Feliu E, Vives-Corrons JL : *Chronic neutrophilic leukemia with marked myelodysplasia terminating in blast crisis. Blut* 1988 ; 56 : 75-78
- 12) Standen GR, Jasani BJ, Wagstaff M, Wardrop AJ : *Chronic neutrophilic leukemia and multiple myeloma. Cancer* 1990 ; 66 : 162-166
- 13) Rovira M, Cervantes F, Nomdeden B, Rozman C : *Chronic neutrophilic leukemia proceeding for seven years the development of multiple myeloma. Acta Haematol* 1990 ; 83 : 94-95
- 14) Feremans W, Marcelis L, Ardichvili D : *Chronic neutrophilic leukemia enlarged lymph nodes and lysosyme deficiency. J Clin Patol* 1983 ; 36 : 324-328
- 15) Meyer S, Fereman W, Cantiniaux B, Capel P, Huygen K, Dicato M : *Successful alpha-2b-interferon therapy for chronic neutrophilic leukemia. Am J Hematol* 1993 ; 43 : 307-309
- 16) Lorente JA, Pena JM, Ferro T, Garcia-Alegria J, Gonzalez JJ, Barbado J, Vanquez JJ : *A case of chronic neutrophilic leukemia with original chromosomal abnormalities. Eur J Haematol* 1988 ; 41 : 285-288
- 17) Lugassy G, Farhi R : *Chronic neutrophilic leukemia association with polycythemia vera. Am J Haematol* 1989 ; 31 : 300-301
- 18) Donato CD, Croci G, Lazzari S, Scarduelli L, Vignoli R, Buia M, Tramaloni C, Maccari S, Plancher AC : *Chronic neutrophilic leukemia : Description of a new case with karyotypic abnormalities. Am J Clin Patol* 1986 ; 85 : 369-371
- 19) Dotten DA, Pruznaski W, Wong D : *Functional characterization of the cells in chronic neutrophilic leukemia. Am J Hematol* 1982 ; 12 : 157-165
- 20) Bareford D, Jacobs P : *Chronic neutrophilic leukemia. Am J Clin Pathol* 1980 ; 73 : 837
- 21) Lewis MJ, Oelbaum MH, Coleman M, Allen S : *An association between chronic neutrophilic leukemia and multiple myeloma with a study of cobalamine-binding proteins. Br J Haematol* 1986 ; 63 : 173-180