

难治性贫血伴环状铁粒幼红细胞联合显著血小板增多 1 例并文献复习

邓来军¹ 张慧敏¹ 曹菊林² 杜红新¹ 高习华¹

〔摘要〕 目的:报告难治性贫血伴环状铁粒幼红细胞联合显著血小板增多(RARS-T)1例附文献复习。方法:临床分析与复习相关文献。结果:RARS-T患者约60%存在JAK2-V617F基因突变,在WHO分类中仍暂归于骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性疾病不能分类(MDS/MPD,U)中,目前该病尚无共识的治疗方案。结论:RARS-T同时具有RARS、ET的临床和病理特征表现,目前尚未成为独立的疾病实体。一些新的药物应用有望提高该病的治疗效果。

〔关键词〕 贫血,难治性;血小板增多;文献复习

〔中图分类号〕 R556.9 **〔文献标志码〕** A **〔文章编号〕** 1004-2806(2012)07-0443-03

Report of a case of refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis and literature review

DENG Laijun¹ ZHANG Huimin¹ CAO Julin² DU Hongxin¹ GAO Xihua¹

(¹Department of Hematology, Shijiazhuang Ping'an Hospital, Shijiazhuang, 050021, China;

²Shijiazhuang Huaidi Hospital)

Corresponding author: CAO Julin, E-mail: denglaijun1982@163.com

Abstract Objective: A report of 1 case of refractory anemia with ringed sideroblasts (RARS) associated with marked thrombocytosis (RARS-T) in our hospital and literature review. **Method:** Clinical analysis and review of relevant literature. **Result:** About 60% RARS-T patients has genetic mutation of JAK2-V617F, which has been assigned to the MDS/MPD-unclassifiable (MDS/MPD-U) subcategory as a provisional diagnosis in the new WHO classification scheme. The disease is with no consensus on the treatment regimen. **Conclusion:** (RARS-T) has clinical and pathologic features of both RARS and essential thrombocytosis (ET). It has not yet become an independent entity. Some of the new drug application is expected to improve the treatment of the disease.

Key words refractory anemia; thrombocytosis; case observation

难治性贫血伴环状铁粒幼红细胞联合显著血小板增多(RARS-T)同时具有RARS、ET的临床和病理特征表现,多数患者以贫血起病,表现为轻至中度贫血,目前RARS-T尚未成为独立的疾病实体,约60%的患者存在JAK2-V617F基因突变,但其对比统计结果上的差异及个案报道缺乏普遍性,能否成为独立病种还有待进一步验证。在WHO分类中仍暂归于骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性疾病不能分类(MDS/MPD,U)中^[1]。2008年WHO《造血组织和淋巴组织肿瘤分类》关于RARS-T的诊断标准为:①外周血 $PLT \geq 450 \times 10^9/L$;②难治性贫血伴有红系发育异常, $RS \geq 0.150$;③骨髓原始细胞比例小于0.050;④骨髓巨核细胞增生,常伴有发育异常;⑤除外 $del(5q)$ 、 $t(3;3)(q21;q26)$ 及 $inv(3)(q21;q26)$,且 $bcr-abl$ 阴性。鉴别中除外继发性及反应性血小板增多及既往存在MDS、MPN病史^[2]。现将我院收治1例RARS-T患者报告如下。

1 病例资料

患者,男,87岁,以乏力,活动后加重7个月余,加重2周为起病表现。患者2010年10月份无明显诱因出现乏力,失眠,到当地医院检查考虑“贫血”,治疗后未见好。2011年1月28日查血常规:WBC $5.71 \times 10^9/L$, Hb 66 g/L, PLT $516 \times 10^9/L$, MCV 77.5 fL;骨穿:增生活跃, $G/E=0.13:1.00$,粒系比值减低占9%,原始粒细胞占2%;红系比值增多,占67.5%,以中晚幼红为主,未见原幼红细胞,成熟红细胞大小不均及多形性改变,以小细胞为主,苍白区增大;淋巴细胞比值正常;全片巨核细胞150只,血小板成堆易见,形态未见描述;铁染色外铁++,内铁85%,环铁占15%;诊断为“铁粒幼细胞贫血”。于2011年5月18日我院,体检:T 36.7℃,P 84次/min,R 20次/min,Bp 110/60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),意识清,中度贫血貌,全身皮肤黏膜无黄染及出血点,巩膜无黄染,周身浅表淋巴结未及肿大,胸骨无压痛,心、肺、腹未见异常,肝脾肋下未触及,双下肢无水肿。实验室检查:血常规 WBC $4.24 \times 10^9/L$, Hb 75 g/L, PLT $749 \times 10^9/L$, MCV 69 fL,

¹石家庄平安医院血液科(石家庄,050021)

²石家庄槐底卫生院

通信作者:曹菊林, E-mail: denglaijun1982@163.com

Rc 7.0%;尿便常规未见异常;肝功能:ALT 29.5 U/L, AST 41.4 U/L ↑, CHE 4 164 U/L ↓, TBIL 21.72 μmol/L ↑, DBIL 5.45 μmol/L, IBIL 16.27 μmol/L ↑;Fe 42.6 μmol/L ↑, SF 958.4 ng/L ↑;肾功能、蛋白、电解质等指标未见异常;溶血试验:糖溶血(+),酸溶血(-),抗人球蛋白试验(-),红细胞渗透脆性试验(正常范围),冷凝集试验(-),粒细胞 CD55:73.01%,粒细胞 CD59:78.92%,红细胞 CD55:97.33%,红细胞 CD59:99.91%,尿 Rous 试验(-);叶酸: >54.40 nmol/L,维生素 B₁₂:142.00 pmol/L;腹部彩超:肝多发囊肿,较大者约 4.9 cm×4.2 cm;右肾囊肿大小约 2.4 cm×2.0 cm;脾脏稍大,厚约 4.0 cm(正常值<4.0 cm),长约 12.7 cm(正常值<12.7 cm);前列腺彩超:大小约 4.7 cm×6.0 cm×4.7 cm,形态饱满,左右叶尚对称,中央沟消失,内回声欠均,未见明显异常回声。骨穿:增生明显活跃,粒系占 15.6%,原始粒细胞占 3.8%;红系占 63.6%,以中晚幼红为主,可见大幼红细胞、巨幼红细胞、双核幼红细胞,并可见核固缩及畸形核幼红细胞;成熟红细胞明显大小不一,可见椭圆形红细胞、嗜碱性点彩红细胞及破碎红细胞;巨核细胞 233 只,分类 25 只,颗粒型 3 只,产板型 21 只,裸核型 1 只,可见小巨核细胞,血小板成堆可见,铁染色示内铁占 60%,环铁占 20%;survivin 基因阳性,JAK2-V617F、Bcl-abl、WT1 基因阴性;染色体:47,xy,-7,+11,+9。诊断为“RARS-T”,给予维生素 B₆、保肝等对症治疗,配合中药温阳补肾、活血化淤之法,患者血红蛋白有所上升,血小板下降,网织红细胞降低,现继续治疗中。

2 讨论

无论是 2001 年 WHO 造血系统肿瘤分类还是 2008 年修订后的分类,都描述了一类疾病:骨髓中环铁≥15%,持续的血小板增高,这类疾病仍暂归于 MDS/MPN 中,不能归类于 MPN 的原因主要是由于“环铁的增高”。特异突变基因(JAK2-V617F)的表达帮助了疾病的最终分类结果(与 ET 相似的突变率及预后结果),但从临床发病过程及转归来看,RARS-T 与 RARS 更为相近^[3]。2008 年 Raya 等^[4]通过回顾性多中心研究分析了 76 例患者,认为 PLT >600 × 10⁹/L 的患者临床特点与 MPN 相似,这类患者多数表现 JAK2-V617F 基因阳性,而 PLT <600 × 10⁹/L 的患者则与 MDS 相似,最近 Gurevich 等^[5]也得出上述类似结果。

目前 JAK2-V617F 基因与预后的关系仍未确定,但 Schmitt-Graeff 等^[6]研究显示具有该突变基因的 RARS-T 患者病死率低,5 年生存期长,该项研究对突变型与野生型 JAK2 患者进行分析对照,认为预后差可能与骨髓多系发育异常,外周白细胞、红细胞低及 MCV 高有关(2 组对比差别均有极显著意

义)。但以上研究结果值得进一步分析确认,已报道 1 例 JAK2-V617F 突变患者 2 年后转变为 AML 并死亡^[7],Gurevich 等^[5]报道的 18 例患者中,有 5 例患者死亡,其中 4 例伴有 JAK2-V617F 突变。

我院该例染色体异常核型尚未有报道。新近报道的异常核型有 inv(9)(p11;q12)、inv(3)(q21;q26.2)、inv(10)(q21.2;q24.3)、del(5)(q22;q33)、del(1)(p34.3p36.3)等^[5,8]。目前无文献报道异常核型的出现(占 11.0%~34.7%)与患者预后相关性,异常核型与正常核型在年龄、血细胞数、骨髓形态、基因突变率等对比分析值得进一步探究。从文献资料中分析,我院报道的该例患者病初血小板小于 600 × 10⁹/L,并且 JAK2-V617F 基因阴性,骨髓中未见到 MPN 中较常见的大巨核细胞,因此考虑与 MDS 接近,而在 MDS 中复杂核型的出现往往提示预后不良。报道的 1 例转为 AML 的患者中,病初患者的核型正常,而 2 年后确诊转白且伴有复杂核型的出现^[7]。

目前该病尚无共识的治疗方案,维生素 B₆、EPO、红细胞输注、羟基脲等仅作为对症治疗,且疗效并不确切。一些新的药物应用有望提高该病的治疗效果。一些研究者发现,与 RARS 不同的是 JAK2 酪氨酸激酶突变类型与 RARS-T 呈显著相关性^[9-10],因此 JAK2 激酶抑制剂可能对其有效,该类药物主要是抑制 JAK2 信号转导蛋白及转录激活因子(STAT)通路,目前几种药物在 MPNs 中的应用已经处在 II、III 期临床试验中,未来可能成为 MPNs 的标准治疗药物,这些药物能否治疗 RARS-T 值得进一步关注。雷利度胺(lenalidomide)作为沙利度胺第二代类似物,对伴/不伴有 5q-染色体异常的输血依赖性低危骨髓增生异常综合征疗效肯定,Huls 等^[11]使用该药治疗 2 例 JAK2-V617F 突变的 RARS-T 患者取得肯定效果。雷利度胺作为一种免疫调节剂,从病例中分析并没有证据表明是对 RARS 或者 ET 有效,但是单一药物治疗原发性血小板减少症和 RARS 并无疗效证据,雷利度胺的疗效证据表明 RARS-T 并不是 2 种疾病的简单累计。

我院报道的该例患者入院时检查粒细胞 CD55、CD59 异常(低于 80%),考虑是否有 PNH 克隆,1 个月后复查均恢复正常,关于这一点值得进一步跟踪分析。

参考文献

- [1] VARDIMAN J W, BENNETT J M, BAIN B J, et al. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm, unclassifiable [M]// SWERDLOW S H, CAMPO E, HARRIS N L, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th Ed. Lyon, France: IARC Press; 2008:85-86.

- 液学杂志, 2005, 26(10): 51—52.
- [2] ZELENETZ A D, ABRAMSON J S, ADVANI R H, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: non-Hodgkin's lymphomas[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2010, 8: 288—334.
- [3] YOON D H, CHOI D R, AHN H J, et al. Ki-67 expression as a prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with rituximab plus CHOP[J]. Eur J Haematol, 2010, 85: 149—157.
- [4] HANS C P, WEIS D D, GREINER T C, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray[J]. Blood, 2004, 103: 275—282.
- [5] 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: 19—23.
- [6] MORENTE M M, PIRIS M A, ABRAIRA V, et al. Adverse clinical outcome in Hodgkin's disease is associated with loss of retinoblastoma protein expression, high Ki67 proliferation index, and absence of Epstein-Barr virus-latent membrane protein 1 expression[J]. Blood, 1997, 90: 2429—2436.
- [7] KIM S J, KIM B S, CHOI C W, et al. Ki-67 expression is predictive of prognosis in patients with stage I/II extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type[J]. Ann Oncol, 2007, 18: 1382—1387.
- [8] NCCN 非霍奇金淋巴瘤临床实践指南(中国版)专家组. 2009 年 NCCN 非霍奇金淋巴瘤临床实践指南(中国版)[EB/OL]. <http://www.nccn-china.org/2009>.
- [9] 张文书, 杨庆春, 张望望, 等. p53、Ki-67 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的表达及相互关系[J]. 肿瘤防治研究, 2007, 34(12): 914—916.
- [10] 宋恩霖, 熊小亮, 艾有生, 等. Ki-67 在 GCB 及 non-GCB 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的表达及意义[J]. 江西医药, 2011, (2): 111—114.
- [11] OSCHLIES I, KLAPPER W, ZIMMERMANN M, et al. Diffuse large B-cell lymphoma in pediatric patients belongs predominantly to the germinal-center type B-cell lymphomas: a clinicopathologic analysis of cases included in the German BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) Multi-center Trial[J]. Blood, 2006, 107: 4047—4052.
- [12] WANG M J, PEI D S, QIAN G W, et al. p53 regulates Ki-67 promoter activity through p53- and Sp1-dependent manner in HeLa cells[J]. Tumour Biol, 2011, 32: 905—912.
- [13] 陈振文, 王晋芬, 王国平, 等. 3q27-3q29 相关的 p63 蛋白表达在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的意义[J]. 白血病·淋巴瘤, 2010, 19(3): 161—165.
- [14] 刘艳艳, 姚书娜, 姚志华, 等. p53 突变蛋白表达对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤预后的预测作用[J]. 白血病·淋巴瘤, 2011, 20(8): 468—470.
- [15] 吕芳芳, 陆洪芬, 印季良, 等. survivin、bcl-2 及 ki-67 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的表达及临床意义[J]. 肿瘤, 2006, 26(10): 930—934.
- [16] 夏海龙, 王志国, 陈冰, 等. BCL-2、Ki-67、CyclinD1 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中表达的临床意义[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2005, 14(3): 335—338.
- [17] 刘勇, 路名芝, 张文书. 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤不同免疫类型中 bcl-2、Ki-67 的表达及相互关系[J]. 临床与实验病理学杂志, 2007, 23(3): 369—370.
- [18] ZHENG J N, SUN Y F, PEI D S, et al. Treatment with vector-expressed small hairpin RNAs against Ki67 RNA-induced cell growth inhibition and apoptosis in human renal carcinoma cells[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2006, 38: 254—261.
- [19] 毛立军, 郑骏年, 郑宏祥, 等. Ki67 基因 RNA 干扰增殖型腺病毒对肺癌细胞增殖的抑制作用[J]. 肿瘤防治研究, 2007, 34(4): 262—265.

(收稿日期: 2011-07-20)

(上接第 444 页)

- [2] 崔蕊, 肖志坚. 对难治性贫血伴环状铁粒幼红细胞联合显著血小板增多的认识现状[J]. 中华血液学杂志, 2010, 31(12): 855—857.
- [3] MALCOVATI L, DELLA PORTA M G, PIETRA D, et al. Molecular and clinical features of refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis[J]. Blood, 2009, 114: 3538—3545.
- [4] RAYA J M, ARENILLAS L, DOMINGO A, et al. Refractory anemia with ringed sideroblasts associated with thrombocytosis: comparative analysis of marked with non-marked thrombocytosis, and relationship with JAK2 V617F mutational status[J]. Int J Hematol, 2008, 88: 387—395.
- [5] GUREVICH I, LUTHRA R, KONOPLEV S N, et al. Refractory anemia with ring sideroblasts associated with marked thrombocytosis[J]. Am J Clin Pathol, 2011, 135: 398—403.
- [6] SCHMITT-GRAEFF A H, TEO S S, OLSCHIEWSKI M, et al. JAK2 V617F mutation status identifies subtypes of refractory anaemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis[J]. Haematologica, 2008, 93: 34—40.
- [7] PICH A, GODIO L. Refractory anaemia with ring sideroblasts associated with marked thrombocytosis(RARS-T) and JAK2(V617F) mutation transformed to acute myeloid leukaemia with chromosomal evolution including monosomy 7[J]. Leuk Res, 2010, 34: e69—e70.
- [8] SZPURKA H, JANKOWSKA A M, MAKISHIMA H, et al. Spectrum of mutations in RARS-T patients includes TET2 and ASXL1 mutations[J]. Leuk Res, 2010, 34: 969—973.
- [9] CEESAY M M, LEA N C, INGRAM W, et al. The JAK2 V617F mutation is rare in RARS but common in RARS-T[J]. Leukemia, 2006, 20: 2060—2061.
- [10] SZPURKA H, TIU R, MURUGESAN G, et al. Refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis (RARS-T), another myeloproliferative condition characterized by JAK2 V617F mutation[J]. Blood, 2006, 108: 2173—2181.
- [11] HULS G, MULDER A B, ROSATI S, et al. Efficacy of single-agent lenalidomide in patients with JAK2 (V617F) mutated refractory anemia with ring sideroblasts and thrombocytosis[J]. Blood, 2010, 116: 180—182.

(收稿日期: 2011-10-05)