

不能分类的骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病 转化为急性髓系白血病 2 例并文献复习

黎建云¹ 涂传清¹ 唐玫琴¹ 张旭艳¹ 王典文¹

[摘要] 目的:探讨不能分类的骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病(MDS/MPN-U)的临床特点、诊断、治疗及预后。方法:对 2 例 MDS/MPN-U 的临床资料进行分析总结,并结合近年来国内外文献进行讨论。结果:MDS/MPN-U 具有混合性 MPN 和 MDS 特征而不能归为任何一种 MDS、MPN 或 MDS/MPN 亚型,高风险转化为急性髓系白血病,化疗及放疗效果较差,生存期较短。结论:MDS/MPN-U 是一类少见的血液系统恶性疾病,其最终可能发展为急性髓系白血病。

[关键词] 骨髓增生异常综合征;不能分类的骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病;急性髓系白血病

[中图分类号] R733.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1004-2806(2013)07-0474-03

Two cases of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms-unclassified evolving into acute myelogenous leukemia and literature review

LI Jianyun TU Chuanqing TANG Meiqin ZHANG Xuyan WANG Dianwen

(Department of Hematology, Bao'an People's Hospital, Shenzhen, 518101, China)

Corresponding author: TU Chuanqing, E-mail: sztchq@yahoo.com.cn

Abstract Objective: To explore the clinic feature, diagnose, treatment and prognosis of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms-unclassified (MDS/MPN-U). **Method:** Two patients with MDS/MPN-U were reported and related literature were reviewed. **Result:** MDS/MPN-U showed features of both MDS and MPN but didn't meet the criteria for any of the three major MDS/MPN entities, with higher-risk evolving into acute myelogenous leukemia, poor response to radiation therapy and chemotherapy and shorter life expectancy. **Conclusion:** MDS/MPN-U is a kind of rare malignant diseases which may progress to become acute myelogenous leukemia.

Key words myelodysplastic syndromes; myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms-unclassified; acute myelogenous leukemia

骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病(MDS/MPN)是一类克隆性造血干细胞髓系肿瘤性疾病,其临床、实验室检查、形态学表现兼有 MDS 和 MPN 的特点,即一系或多系髓细胞具有 MDS 的无效造血和病态造血,外周血出现该系血细胞减少,又具有另一系或多系髓细胞有效增殖,引起该系外周血细胞增多^[1]。目前对 MDS/MPN 的发病机制尚未清楚,无特效治疗方法,国外部分研究提示其预后差^[2]。MDS/MPN 包括 4 种疾病:慢性粒单核细胞白血病(CMML)、不典型慢性髓细胞白血病(aCML)、幼年型粒单核细胞白血病(JMML)和不能分类的 MDS/MPN (MDS/MPN-U)^[1-2]。其中 MDS/MPN-U 具有 MDS 和 MPN 的双重特征,又不符合 CMML、aCML、JMML 中的任一诊断标准。由于国内对 MDS/MPN-U 的研究资料较少,目前对其认识有限。为探讨其临床特点、诊断、治疗及预后,现将我院 2009-05—2011-07 诊治的 2 例 MDS/MPN-U 资料报告如下。

1 病例资料

例 1,女,23 岁,因“左腰腹部疼痛 3 周,发现白细胞升高 1 周”于 2009 年 5 月 11 日收治我院。伴头晕,乏力,外院血常规示白细胞升高、贫血,B 超示脾脏肿大(脾厚约 58 mm)。既往有 5 年苯接触史,其双胞胎姐姐 2 年前死于“急性白血病”。体检:贫血貌,浅表淋巴结无肿大,胸骨无压痛,心肺体征无异常,肝脾肋下未触及。住院后查白细胞 $33.6 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $23.5 \times 10^9/L$,单核细胞 $0.85 \times 10^9/L$,血红蛋白 55.0 g/L,血小板 $112 \times 10^9/L$,肝肾功能、血糖、血脂、电解质和贫血三项均正常,乳酸脱氢酶 352 U/L(正常值为 105~242 U/L)。骨髓涂片示增生明显活跃,粒红比 8.1:1,粒系增生为主,占 83.6%,原始粒细胞占 4.0%,中、晚、杆阶段粒细胞分类正常,粒系见 Pelger-Huet 畸形、巨幼样变,红系见巨幼样变,环形铁粒幼细胞 2.0%,外周血涂片见粒细胞核左移(早幼~晚幼中性粒细胞占 8%)、晚幼红及巨大血小板。骨髓活检造血组织异常增生,粒系增生活跃,见少量幼稚前体细胞,巨核细胞增生异常活跃,易见核不分叶及小巨核细胞,红系增生活跃,以中晚幼红为主,未见明

¹深圳市宝安人民医院血液科(广东深圳,518101)
通信作者:涂传清,E-mail:sztchq@yahoo.com.cn

显纤维组织增生。骨髓流式细胞仪分析示原始区域细胞约占核细胞的4.0%,主要表达HLA-DR、CD7、CD11b、CD13、CD33、CD34、CD38、CD117,淋系增殖受抑,髓系细胞比例增高(83.0%),提示髓系增殖性疾病。BCR/ABL及JAK2/V617F基因定性PCR检测结果均阴性。染色体核型为47,XX,+8,+r。诊断为MDS/MPN-U,予以羟基脲降白细胞,沙利度胺调节免疫,输注红细胞等治疗,白细胞降至 $12.9 \times 10^9/L$ 。

2010年3月脾脏进行性肿大(甲乙线13 cm,甲丙线15 cm,丁戊线-1 cm)、胸背部及四肢皮肤出现数个紫黑色圆形肿块,皮肤活检提示粒细胞肉瘤。血常规示白细胞 $33.7 \times 10^9/L$,红细胞 $1.05 \times 10^{12}/L$,血红蛋白34 g/L,血小板 $129 \times 10^9/L$,复查骨髓增生明显活跃,原始粒细胞5.0%,粒系、红系病态造血同前。考虑疾病进展,于2010年4月起先后给予TA-TA-EA-EA-TA方案化疗(吡柔比星或表柔比星30 mg d1~3;阿糖胞苷200 mg d1~7),化疗后皮肤绿色瘤消失,脾脏明显缩小(甲乙线9 cm,甲丙线10 cm,丁戊线-3 cm),血常规示白细胞 $3.7 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $1.4 \times 10^9/L$,红细胞 $2.98 \times 10^{12}/L$,血红蛋白90 g/L,血小板 $212 \times 10^9/L$;骨髓原始细胞减少(占2%骨髓非有核红细胞),但病态造血无改善;骨髓活检示骨髓造血组织异常增生,病态造血大致同前,脂肪组织消失,偶见区域伴纤维组织增生,但小于1/3造血组织。停化疗后2个月再次出现皮肤紫黑色圆形肿块、脾逐渐肿大至巨脾(甲乙线20 cm,甲丙线19 cm,丁戊线1 cm)。2011年4月11日患者出现咳嗽、发热,胸片示双肺炎,先后于亚胺培南-西司他汀、万古霉素、哌拉西林舒巴坦抗感染、氟康唑抗真菌治疗2周后仍反复发热,胸部CT示双肺炎症,双侧胸腔少量积液,心包少量积液,考虑肺部曲霉感染。于2011年4月29日给予米卡芬净治疗18 d后咳嗽、发热症状逐渐缓解,复查胸部CT示双肺炎症明显缩小,经抗深部真菌感染治疗有效。2011年4月复查骨髓涂片示原始细胞50.0%,POX染色3.0%,可见多核巨幼红细胞,外周血原始细胞占76.0%,提示转为急性髓系白血病(AML)。患者因经济困难放弃进一步化疗,于2011年7月16日死于肺部感染及呼吸衰竭。

例2,男,43岁,因“反复出现皮肤瘀斑7个月”于2010年10月11日第1次住院,既往有高血压病史,否认苯接触史,家族史无特殊。体检轻度贫血貌,右上臂可见一陈旧性瘀斑,大小约3 cm×4 cm。浅表淋巴结无肿大,胸骨无压痛。心肺无异常,肝肋下未及,脾大,甲乙线7 cm,甲丙线9 cm,丁戊线-6 cm,质硬,无触痛。入院后查血常规白细胞 $16.8 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $10.9 \times 10^9/L$,

单核细胞 $0.7 \times 10^9/L$,红细胞 $4.61 \times 10^{12}/L$,血红蛋白104 g/L,血小板 $59 \times 10^9/L$ 。血涂片偶见幼稚粒细胞及有核红细胞,肝肾功能、血糖、血脂、电解质及贫血三项均正常,乳酸脱氢酶480 U/L。骨髓涂片示增生活跃,粒红比5.96:1,粒系增生为主,占83.5%,原始细胞占1.5%,中、晚、杆阶段粒细胞分类正常,粒系、红系及巨核系均可见病态造血(中性粒细胞核分叶过多,可见Pelger-Huet畸形;成熟红细胞可见卡波氏环;可见大血小板),分类不明细胞占4.0%,POX染色阴性,巨核细胞及血小板少见,环形铁粒幼细胞6.0%,外周血片早、中、晚幼中性粒细胞占4%。骨髓活检示造血组织异常增生,粒系、红系、巨核系病态造血同骨髓涂片,未见明显纤维组织增生。BCR/ABL及JAK2/V617F基因检测结果均为阴性。染色体核型未见异常。诊断为MDS/MPN-U,给予沙利度胺抑制新生血管生成,羟基脲降白细胞,骨化三醇调节免疫,成分输血等对症支持治疗,但疗效欠佳,白细胞进行性升高($21.8 \times 10^9/L \sim 40.5 \times 10^9/L$)、脾进行性肿大至巨脾(甲乙线16 cm,甲丙线18 cm,丁戊线0 cm)。考虑疾病进展,于2011年2月10日给予TA(吡柔比星30 mg d1~3,阿糖胞苷100 mg d1~7)方案化疗,化疗结束第1周脾明显缩小,但很快再次增大至巨脾。2011年3月2日查骨髓涂片示骨髓增生活跃,原始细胞占0.5%,早幼粒细胞占1.5%,中性粒细胞见巨幼样变,红系、巨核系增生受抑,骨髓活检示造血组织异常增生,区域性粒系增生明显活跃,以成熟阶段为主,红系减少,巨核细胞增生明显活跃,散在纤维组织增生,区域性脂肪组织减少,提示MDS/MPN-U伴继发性骨髓纤维化。2011年3月17日予以脾区放疗($50 \text{ CGY} \cdot \text{次}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ d1~4),放疗后脾脏一度缩小,但1个月后又明显增大,伴全血细胞减少、溶血性葡萄球菌败血症、肺炎、左侧大量胸腔积液、口腔真菌感染,经抗感染、抗真菌等治疗后感染好转,但仍贫血、血小板减少,并逐渐出现恶病质。2011年6月查骨髓细胞学示增生明显活跃,原始细胞占58%,POX染色阳性率50%。骨髓细胞流式分析,原始向单核延伸分布区域可见异常细胞群体,约占核细胞的78%,主要表达HLA-DR、CD11b、CD13、CD14、CD15、CD33、CD38、CD64、CD123、MPO。淋系增殖明显受抑,提示AML-M₄或M₅可能,EVI1基因阳性,复查染色体核型仍正常,诊断为AML。因患者大量胸腔积液、恶病质,家属放弃积极治疗,最终因呼吸、循环衰竭于2011年10月8日死亡。

2 讨论

MDS/MPN-U的诊断标准为:①临床、实验室和形态学特征符合MDS的任何一个亚型,外周血和骨髓中原始细胞 $<20\%$;②具有显著的MPN特

征,如血小板 $\geq 600 \times 10^9/L$ 并伴有巨核系增殖,或白细胞 $\geq 13 \times 10^9/L$ 并伴有或不伴有脾脏增大;③无先期 MDS 或慢性骨髓增殖性疾病(CMPD),近期未接受细胞毒性药物或造血生长因子治疗,Ph(-),BCR/ABL(-),无 5q-,t(3,3)(q21,q26)或 inv(3)(q21;q26),或具有混合性。本文中 2 例患者均无营养性贫血,病初血常规示两系减少,骨髓示三系病态造血明显,符合 MDS 分型中的难治性血细胞减少伴多系病态造血;MPN 特征:骨髓粒系均明显增生,同时骨髓各阶段粒细胞分类正常,原始细胞 $< 20\%$;白细胞 $\geq 13 \times 10^9/L$,外周血单核细胞 $< 1 \times 10^9/L$;脾脏增大;且 BCR/ABL 及 JAK2/V617F 基因检测结果均为阴性,骨髓无明显纤维组织增生,无 5q-,无先期 MDS 或 CMPD,发病前未接受细胞毒药物或造血生长因子治疗。因此,可排除 CML、CMML、aCML、原发性骨髓纤维化,符合 MDS/MPN-U 诊断。

国外流行病学显示,MDS/MPN 好发于老年人,而本文中 2 例患者为青、中年起病,可能与他们平时工作中接触苯、+8、+r 染色体异常、EVI1 基因表达有关。Beyer 等(2005)研究显示,+8 染色体异常见于继发性 MDS、AML 及小部分 MPN,患者对化疗反应差,生存率低,与疾病不良预后有关。+8 染色体异常可单独或共存在于复杂核型中,同时在转化为急性白血病时可出现皮肤浸润。例 1 患者对常规化疗反应差,在急性白血病转化过程中出现皮肤浸润,生存期短,均与文献相符。

MDS/MPN-U 是一种少见的疾病,目前尚无特效的疗法,且缺乏特定的预后标记物,并高风险转化为急性白血病,预后差。现有治疗 MDS/MPN 的措施主要包括支持治疗、细胞因子治疗、免疫抑制治疗、化疗、表观遗传药物治疗(甲基化转化酶抑制剂如氮杂胞苷、地西他滨)、拓扑替构酶抑制剂(拓扑替康)及异基因造血干细胞移植等。Kaminskas 等(2005)报道,氮杂胞苷治疗 MDS 的反应率为 15.7%。Thepot 等^[3]报道,地西他滨治疗 Ph 染色体阴性的 MPN 或由 MPN 转化的 MDS/AML 的总反应率为 52%,完全缓解率约为 24%。Beran 等(1996)报道,拓扑替康治疗 MDS 和 CMML,28%(7/25)的 CMML 患者完全缓解。二期临床研究显示,沙利度胺+三氧化二砷+地塞米松+维生素 C 联合治疗 MDS/MPN 和原发性骨髓纤维化的反应率为 29%^[4]。可见表观遗传药物及沙利度胺联合三氧化二砷治疗 MDS/MPN 的疗效欠佳。尽管目前认为治愈 MDS/MPN 的惟一方法是异基因造血干细胞移植,但其疗效也不尽人意。Deeg 等(2002)和 Copelan 等(2000)研究显示,MDS、MDS/

MPN 患者行异基因造血干细胞移植 3~4 年的无病生存率为 35%~59%。

MDS/MPN-U 患者预后较差,本组 2 例患者总生存期分别为 19 个月及 26 个月,与文献报道的中位生存时间接近^[3]。我们在患者疾病初期给予羟基脲、沙利度胺及营养支持等治疗基本无效,贫血进行性加重、脾进行性肿大并出现骨髓纤维组织轻度增多,同时,给予 TA、EA 化疗后仍短期内转为急性白血病,提示常规支持治疗及化疗疗效差。例 2 患者因巨脾曾行脾区局部放疗,一度脾脏缩小,但疗效短暂。现有研究提示,去甲基化药物、拓扑替构酶抑制剂治疗 MDS/MPN 的完全缓解率为 20%左右。因此,对于中青年 MDS/MPN-U 患者,有条件者选择造血干细胞移植可延长患者生存期,甚至治愈。此外部分研究显示,MDS/MPN 的发病机制可能与造血干细胞的 Ras-MEK/ERK 信号通路持续激活有关,希望相关靶向药物治疗可以改善此类患者的疗效^[5]。

目前对于 MDS/MPN-U 的认识还比较有限,需要积累更多的病例,从而对 MDS/MPN-U 的临床特点、预后及治疗进行更深入的研究。

参考文献

- [1] VARDIMAN J W. The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: an overview with emphasis on the myeloid neoplasms[J]. *Chem Biol Interact*, 2010, 184: 16-20.
- [2] CANNELLA L, BRECCIA M, LATAGLIATA R, et al. Clinical and prognostic features of patients with myelodysplastic/myeloproliferative syndrome categorized as unclassified (MDS/MPD-U) by WHO classification[J]. *Leuk Res*, 2008, 32: 514-516.
- [3] THEPOT S, ITZYKSON R, SEEGER S V, et al. Treatment of progression of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms to myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia by azacitidine: a report on 54 cases on the behalf of the Groupe Francophone des Myelodysplasies (GFM)[J]. *Blood*, 2010, 116: 3735-3742.
- [4] BEJANYAN N, TIU R V, RAZA A, et al. A phase 2 trial of combination therapy with thalidomide, arsenic trioxide, dexamethasone, and ascorbic acid (TADA) in patients with overlap myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) or primary myelofibrosis (PMF)[J]. *Cancer*, 2012, 118: 3968-3976.
- [5] CHUNG E, HSU C L, KONDO M, et al. Constitutive MAP kinase activation in hematopoietic stem cells induces a myeloproliferative disorder[J]. *PLoS One*, 2011, 6: e28350.