

• 病例报告 •

异基因造血干细胞移植前后应用地西他滨治疗 骨髓增生异常综合征转化的急性髓系白血病 ——1例治疗经验及文献复习

许国发¹ 陈婷² 蔺诗佳² 刘焕凤² 邓天霞² 高蕾² 刘耀² 张诚² 高力² 张曦² 孔佩艳²

[关键词] FLT3-ITD阳性;急性髓系白血病;骨髓增生异常综合征;地西他滨;异基因造血干细胞移植;无关供者

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2018.01.013

[中图分类号] R733.7 [文献标志码] D

The treatment of decitabine in acute myeloid leukemia transformed by myelodysplastic syndrome before and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a case report and literature review

Summary Acute myeloid leukemia (AML) transformed by myelodysplastic syndrome (MDS) has low complete remission, high risk of relapse, short survival time and poor prognosis. If the patients also with FLT3-ITD positive, the outcome will be worse, and the possibility of survival is very low, even after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT). In this paper a 44 year old female patient with FLT3-ITD⁺ AML-M₅, transformed by MDS treated in our department were reported. The patient received chemotherapy with decitabine before and unrelated donor Allo-HSCT, and maintenance therapy of small dose of decitabine after HSCT. The early relapse after transplantation was successfully controlled, and the life of the patient had been over 2 years.

Key words FLT3-ITD positive; acute myeloid leukemia; myelodysplastic syndrome; decitabine; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; unrelated donor

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)转化的急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)完全缓解(CR)率低,约为36%,生存期短,预后差^[1]。有研究报道19.2%~32.0%的AML患者存在FLT3-ITD突变,其中AML-M₃患者的阳性率最高,AML-M₅伴正常核型次之,伴有FLT3-ITD基因突变的AML为高危组,具有外周血白细胞计数高、骨髓白血病细胞比例多、CR率低,易复发等特点,即使行异基因造血干细胞移植(Allo-HSCT)复发率仍高,预后差。近年我科收治1例MDS转化的FLT3-ITD阳性的AML-M₅患者,行无血缘关系全相合Allo-HSCT前后均联合地西他滨治疗,成功控制了移植后的早期复发,目前已获得无病生存(DFS)2年4个月,治疗效果良好,现报告如下。

1 病例资料

患者,女,44岁,已婚,汉族。于2013年12月无明显诱因间断出现双下肢非凹陷性水肿,后逐渐

出现头昏、乏力、纳差、活动后心悸,未重视。2015年4月11日患者上述症状加重并出现眼睑浮肿,于我市某院多次查血常规:白细胞(WBC)(1.96~3.26)×10⁹/L,血红蛋白(Hb)81~94 g/L,血小板(PLT)(186~223)×10⁹/L。骨髓细胞形态学检查示:增生明显活跃,原始粒细胞10%,可见核浆发育不平衡,类巨核样变;红系以中晚幼红细胞增生为主,可见核畸形、嗜多色、点彩红等;偶见幼单;巨核细胞全片145个,易见多圆核、单圆核、小巨核等病态巨核细胞,血小板成堆易见。考虑骨髓增生异常综合征-难治性贫血伴原始细胞增多2型(MDS-RAEB-2)。骨髓活检支持MDS-RAEB-2,合并纤维组织增生1级。流式检测:红系前体细胞占47.75%,髓系原始细胞占4.11%,粒细胞约占47.1%,发育模式异常,可能为MDS。FISH检查:未见8号染色体三体及7号、5号、20号染色体长臂缺失。综合诊断为MDS-RAEB-2(高危组),未治疗。2015年4月21日至我科,复查骨髓细胞形态学:原始粒细胞比例5%,后期细胞可见S颗粒发育差,P-J畸形,异型中幼粒样改变及晚幼粒细胞核固缩不佳;红系可见芽孢,花瓣状改变;可见小巨核

¹重庆市涪陵中心医院血液科(重庆,400800)

²陆军军医大学第二附属医院新桥医院血液科

通信作者:孔佩艳,E-mail:peiyankong@163.com

及圆核巨核细胞;幼稚单核细胞占 2.5%。结论:原始粒细胞及幼单细胞比例增高伴病态造血,考虑 MDS-RAEB-1。骨髓活检:骨髓造血组织增生活跃,粒系前体细胞偏多。PCR:WT1/ABL 9.48%,余突变基因检测阴性。FISH 检查:CBFβ 及 MLL 断裂分离基因阴性。染色体:46XX。诊断为:MDS-RAEB-1(高危组)。2015 年 4 月 26 日开始予以地西他滨+CAG 方案(地西他滨 25 mg d1~4+阿克拉霉素 10 mg d5~8+阿糖胞苷 30 mg d5~11+G-CSF 300 μg d0~11)化疗,过程顺利。于我院门诊查血常规示:WBC(2.17~4.34)×10⁹/L, Hb 101~119 g/L,PLT(155~326)×10⁹/L。分别于 2015 年 6 月 2 日及 6 月 25 日复查骨髓穿刺示:原始粒细胞 4%和 5%,病态造血现象少见。期间中华骨髓库配型找到初配相合供者,等待高分辨配型中,因自身原因未返院治疗。

患者 2015 年 8 月 20 日因受凉后出现咳嗽及双侧颌下淋巴结肿大,约 2 cm×1 cm,有压痛。复查血常规提示:WBC 18.41×10⁹/L, Hb 94 g/L, PLT 202×10⁹/L。骨髓细胞形态学:增生极度活跃;原粒占 5.5%,后期细胞各阶段偏少,形态可见巨幼样变及 S 颗粒发育差;红系可见巨幼样变;单核细胞异常增生,以原始幼稚为主,占 67%,其胞体大,浆多,核有畸形变,染色质偏粗,核仁清晰。意见:AML-M₅。流式:符合 AML 表型,单核分化明显,考虑 AML-M₅。FLT3-ITD 突变基因阳性。患者诊断为 AML-M₅(MDS 转化,高危组)。8 月 29 日起给予地西他滨+CEAG 方案(地西他滨 25 mg d1~4+依托泊苷 50 mg d5~8+阿克拉霉素 10 mg d9~12+阿糖胞苷 30 mg d5~12+G-CSF 300 μg d0~12)化疗,9 月 10 日复查骨髓:原始和幼稚细胞单核细胞占 90%,考虑 AML-M₅ 未缓解,之后白细胞迅速增至 52.11×10⁹/L。因患者合并肺部真菌感染,病情危重,故在积极抗感染同时加用高三尖杉酯碱(1 mg×6 d)单药治疗,并于 9 月 21 日再次复查骨髓提示:原幼单核细胞降为 36%。9 月 25 日血常规示:WBC 14.05×10⁹/L, Hb 71 g/L,PLT 37×10⁹/L,一般情况好转,再次给予地西他滨+HIG 方案(地西他滨 25 mg d1~4+高三尖杉酯碱 1 mg d4~10+去甲氧柔红霉素 10 mg d4、6、8+G-CSF 300 μg, d0~10)化疗,10 月 12 日复查骨髓示:原幼单核细胞占 18%。MRD:原幼单核细胞群占 39.58%。

患者与其哥哥、姐姐及儿子行 HLA 配型未寻找到全相合供者,患者拒绝行 HLA 不全相合移植,在中华骨髓库搜寻到 HLA 配型全相合男性供者,于 2015 年 10 月 17 日启动抢救性移植,给予地西他滨+白消安+环磷酰胺+ATG(地西他滨 25 mg d1~5+白消安 41.6 mg q6 h×4 d+环磷酰

胺 3 120 mg×2 d+ATG 250 mg×4 d)预处理,地西他滨 5 天结束后于 10 月 22 日复查骨髓:增生活跃(+),粒系细胞可见巨幼样变及核畸形变,原幼单核细胞占 11%,继续后续预处理。10 月 27 日回输无血缘男性供者 HLA 全相合(血型 B 供 O)外周血干细胞 185 ml(MNC 14.57×10⁸/kg, CD34⁺ 12.72×10⁶/kg)。给予环孢素+吗替麦考酚酯+短程甲氨蝶呤预防移植物抗宿主病(GVHD);+13 天造血重建。+20 天复查骨穿:骨髓增生活跃,红系增生减低(0.4%),未见病态造血;MRD 可疑阳性;骨髓活检:骨髓增生较活跃,粒系比例增高;性染色体 XY 占 100%;予以停用吗替麦考酚酯、减量环孢素处理。+29、+41 天复查骨穿:红系增生减低(-),未见病态造血;MRD 阴性。由于供受者血型为 B 供 O,移植后多次复查血常规提示血红蛋白及网织红细胞低下,直接抗人球蛋白试验(+++),3 次骨穿均提示红系增生减低,考虑为移植后纯红再障,于 2015 年 12 月 14 日、2016 年 3 月 14 日输注脐带血来源间充质干细胞。+52 天复查骨穿:取材稀释;MRD:异常单核细胞 2.01%,考虑早期复发倾向,停用免疫抑制剂。+55 天(2015 年 12 月 21 日)予以第 1 疗程地西他滨 10 mg×5 d 控制早期复发。+69 天复查骨髓:红系增生减低,占 2.5%;MRD 阴性。+83 天复查骨髓:AML(M₅)-CR,MRD 阴性,性染色体 XY 占 99.5%,FLT3-ITD 阴性。+97 天复查骨髓:增生欠佳,部分稀释,红系占 1%,MRD 阴性,性染色体 XY 占 99%。+118、+125、+131 天复查骨髓:AML(M₅)-CR,红系分别占 13.5%、14.0%、12.0%,粒红系形态未见异常,+131 天幼稚单核细胞偶见;MRD 阴性,性染色体 XY 分别占 87%、84%、75%。患者骨髓偶见幼稚单核细胞,植入指标逐渐降低,预计患者短时间内可能复发,开始予以第 2 疗程地西他滨 10 mg×5 d 治疗,+141 天复查:AML-CR,红系占 35%,幼稚单核细胞占 1%;MRD 阴性,性染色体 XY 上升至 89%,FLT3-ITD 阴性;遂停用环孢素,+146 天开始予以 IL-2 200 wu qd×14 d 治疗。+149 天性染色体 XY 下降至 72%,+154 天骨髓幼稚单核细胞占 1%,MRD 阴性,性染色体 XY 占 79%;考虑患者仍有早期复发风险,+156 天输注供者淋巴细胞(CD34⁺ 细胞含 1×10⁶/kg),+162 天和+170 天复查骨髓均可见 1%的幼稚单核细胞,MRD 均阴性,性染色体 XY 分别占 88%和 87%,+182 天给予第 3 周期地西他滨 10 mg×5 d 治疗后,性染色体 XY 逐渐上升至 99.5%,幼稚单核细胞消失。+249、+297、+370 天分别给予第 4~6 次地西他滨 10 mg×5 d 巩固治疗,期间间断监测 FLT3-ITD 均阴性,血常规能恢复正常及 Coombs 试验阴性,无 GVHD 发生,地西他滨使用后出现

2~3 级血液学毒性,对症处理后血常规恢复正常;无明显感染发生,耐受性良好。患者目前为无血缘供者造血干细胞移植后 2 年 4 个月,为 EFS,状态良好。

2 讨论

本例患者的特点为 44 岁女性,①MDS 转化的急性单核细胞白血病;②同时有高白细胞、FLT3-ITD 突变基因阳性等预后不良因素;③移植前多次诱导疾病未达 CR 状态,为抢救性移植;④移植后虽然骨髓原始细胞比例未达血液学复发标准,但出现植入指标下降、MRD 阳性及幼稚细胞复现等,属于分子/遗传学复发。此类患者为高危组,达 CR 率低或即使达到 CR 后缓解期短,复发率高,即使行 Allo-HSCT 后的复发率也非常高,国内有报道约 74%,3 年 DFS 为 20%~40%,5 年 DFS 为 20%,治疗难度极大,预后很差^[2]。

该患者初次就诊时确诊为 MDS-RAEB,遗传学及分子学检测提示为高危,对地西他滨+CAG 方案的治疗反应良好。但在等待移植配型的过程中,患者很快出现 M₅ 转化,并伴有白细胞明显升高及 FLT3-ITD(+),对原有效方案高度耐药;加用高三尖杉酯碱后骨髓原始细胞数有所下降,再次应用地西他滨+HIG 方案获得部分缓解,因亲缘间无全相合供者,患者拒绝行 HLA 不全相合移植,之后进行了骨髓库无血缘供者的抢救性移植,并在移植缓解后进行了密切监测。患者在移植后出现早期复发的临床征象,包括移植后的 2 次 MRD 阳性、病态造血的复现和性染色体 XY 植入指标的明显下降等。而移植后 6 个疗程小剂量地西他滨的有效防控,地西他滨+供者淋巴细胞输注(DLI)、大剂量 IL-2 的应用以及间充质干细胞输注等,成功控制了该患者的白血病早期复发,同时也有效治疗了患者的移植后纯红细胞再障,使其获得了良好的长期无进展生存。

对于此类由 MDS 转化的高危白血病患者,移植后对骨髓 MRD 和植入指标的密切监测对防控疾病复发起到了重要的作用。中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(II)-移植后白血病复发(2016 年版)明确提出:建议在移植后+1、+2、+3、+4、+6、+9、+12、+18、+24、+36、+48、+60 个月检测骨髓形态学、MRD 和嵌合状态,必要时增加检测频度。出现 MRD 者,建议在 2 周内复查以明确是否有复发趋势。

造血干细胞移植是治疗难治复发性 AML 的最可靠手段,但移植后复发依然是非常棘手的难题。目前国际上通用的 Allo-HSCT 后 AML 患者复发的防治策略包括:①快速减停免疫抑制剂:对约为 10% 的 AML 患者有效;②DLI:使 20%~30% 的 AML 患者,10% 左右的 ALL 患者缓解;

③大剂量 IL-2:通过增强 NK 细胞活性加强抗白血病作用,可与过继免疫治疗联合,应用于急性白血病移植后复发的治疗;④索拉非尼靶向治疗:索拉非尼作为小分子多激酶抑制剂,可抑制 c-Raf、FLT3、血小板源性生长因子、表皮生长因子和血管内皮细胞生长因子受体-2 家族,促使 AML 细胞凋亡,减少 FLT3-ITD 阳性的 AML 患者骨髓及外周血幼稚细胞。⑤化疗:化疗对早期复发,尤其是移植后 100 d 内复发患者的再次缓解率低(约为 7%),而移植 1 年后复发的 AML 患者再次缓解率可达 65%,但是单独应用化疗手段患者的长期生存率<10%。因此,化疗仅用于减轻肿瘤负荷,应联合其他有确切疗效的治疗方案(如 DLI)。⑥放疗:对于中枢神经系统、睾丸或其他局限的髓外复发有一定疗效,但全身系统治疗应随后进行,以预防髓内复发。⑦二次移植:其移植相关死亡率和移植后复发率分别高达 41%~71%和 44%~69%。未达 CR 的难治性 AML 患者,在行 Allo-HSCT 后的复发率极高,而且一旦复发后的治疗手段及其效果又非常有限,因此在严密监测植入指标的变化及早期复发征象的同时,积极开展早期防控复发的治疗措施研究,对于及时消除微小残留疾病,促进移植抗白血病效应,恢复供者植入水平,最终达到改善移植后患者预后的目标,具有重要的临床意义。

地西他滨为细胞周期特异性 DNA 甲基化转移酶抑制剂,可通过磷酸化后直接掺入 DNA,抑制 DNA 甲基化转移酶,引起 DNA 低甲基化和诱导细胞分化或凋亡而发挥抗肿瘤作用。地西他滨的作用为剂量相关的双重机制,高浓度时具有促进细胞凋亡的作用,而低浓度时具有去甲基化作用,通过调控细胞分化和增殖而发挥作用。相关报道也显示地西他滨对化疗药物有预激作用,与化疗药物有协同作用,故在诱导化疗及预处理时加入地西他滨预激治疗均可提高疗效^[3]。

关于地西他滨用于难治性 AML 患者 HSCT 前的诱导、移植预处理的研究提示:地西他滨的应用并不增加治疗相关死亡率,且能改善 GVHD^[4],特别是对于治疗后血小板计数升高、TET2 突变、TP53 亚克隆突变、Fas 蛋白低表达患者,经过含地西他滨的诱导化疗和(或)预处理后可明显获益^[5-9]。近年来去甲基化药物已应用于 Allo-HSCT 后复发的预防和治疗,并成为分离移植抗白血病效应和 GVHD 治疗策略之一,提示其在预防移植后复发和严重 GVHD 方面具有一定的作用^[10-11]。研究发现^[4],髓系白血病细胞暴露于地西他滨后发生免疫表型变化,CD13、CD33 表达降低,而 CD16、CD11c、 β -微球蛋白、CD80 和 HLA-DR 表达增加,引起了 T 细胞增殖及相关细胞因子

产生,加强细胞毒性 T 细胞免疫识别和参与,诱导和增强了移植物抗白血病效应。地西他滨在 Allo-HSCT 后全面复发前抢先治疗可有效控制髓系白血病的复发^[12]。Ganguly 等^[13]报道 8 例 Allo-SCT 后复发(植入指标 $<80\%$,形态学原始细胞 $>5\%$,原有的细胞遗传学异常重现)的 AML/MDS 患者,使用标准剂量地西他滨($20\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ 连用 5 d,每 28 d 为 1 个循环,循环 1~5 次),5 例完全恢复供者植入,总有效率为 62.5%;但对于 3 例全面复发者(骨髓原始细胞 $>20\%$)无效,均死于疾病进展;6 例发生症状性急性 GVHD,但耐受性良好,主要不良反应为血细胞减少。因此笔者认为,地西他滨对于早期复发(供者植入指标下降,骨髓原始细胞 $<15\%$,细胞遗传学复发)有效。

在 MDS/AML Allo-HSCT 后的维持治疗、防止复发的探索中,Han 等^[14]研究发现,地西他滨的毒副作用呈剂量限制性, $5\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,连续 5 d,每 4 周 1 次,为最佳开始维持治疗量。Pusic 等^[15]用不同剂量地西他滨(5、7.5、10、15 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,连续 5 d,每 6 周为 1 个周期,最多 8 个周期)治疗 24 例 Allo-HSCT 后 CR 的 AML/MDS 患者,开始使用时间为移植后+50~+100 天,中位随访时间 26.7 个月,在 22 例可评估患者中,9 例完成 8 个周期地西他滨治疗,其中 8 例(41%)持续缓解,1 例在地西他滨维持治疗 1 年后出现 CNS 白血病行第 2 次 Allo-HSCT 缓解;其余 13 例患者完成 1~7 个周期治疗,其中 3 例持续缓解,1 例出现 CNS 复发行第 2 次 Allo-HSCT 缓解,4 例死于复发,3 例死于感染,2 例死于 GVHD,多数 GVHD 轻微及可控,与慢性 GVHD 的关系不明,3/4 级血液学毒性为 75%,并认为 $10\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,连续 5 d,每 6 周 1 次为最佳剂量。因此,我科采用 5~10 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,连续 5 d,每 6~8 周 1 次的治疗策略;本例患者未出现明显的 GVHD 及血液学毒性,耐受性良好。

目前关于去甲基化药物是否联合 DLI 治疗无前瞻性研究,观念不一。一项 EBMT 回顾性研究显示,联用 DLI 对主要缓解及 2 年总生存无影响^[16]。而 Schroeder 等^[17]研究发现,阿扎胞苷联合 DLI 对具有高危细胞遗传学异常的 Allo-HSCT 后复发的患者特别有效,特别是对 MDS 患者、分子学复发或骨髓原始细胞 $<13\%$ 的 AML 患者,有较高的 CR 率,且延长 OS,未增加毒副作用及 GVHD 发生率。Schmid 等^[18]甚至明确指出通过包括阿扎胞苷等在内的药物作用达到的再次 CR 不能维持长期生存,需要供者细胞巩固治疗。本病例亦是综合应用地西他滨、DLI、大剂量 IL-2 和脐血间充质干细胞等措施,使患者长期无病生存。

移植前处于难治状态的患者移植后复发率仍

然很高,复发后即使采取治疗性 DLI 措施,其疗效也很有限。因此,对于该患者我们采用了 DLI 联合小剂量地西他滨防治患者复发,特别在患者出现早期复发的情况下获得了良好的疗效。总结本例治疗成功的经验我们认为:①对于高危 AML 患者,移植后应严密监测骨髓细胞学、MRD 及植入指标,一旦发现早期复发证据,在第一时间减停免疫抑制剂的同时,应尽早采取有效的干预措施;②在移植前地西他滨预激联合化疗使患者获得较好的部分缓解,以及含地西他滨的移植预处理方案进一步巩固疗效的基础上,移植后使用 6 个疗程小剂量地西他滨及时控制了白血病早期的分子学复发,避免了全面复发导致的死亡风险增加,使患者得到长期无病生存;③综合应用 DLI、大剂量 IL-2 和脐血间充质干细胞等可能也发挥了一定的作用,同时也有效促进了移植后纯红细胞再障的恢复。

参考文献

- [1] Hambin T. The treatment of acute myeloid leukemia preceded by the myelodysplastic syndrome[J]. *Leuk Res*, 1992, 16: 101-108.
- [2] Duval M, Klein JP, He W, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 3730-3738.
- [3] 许倩,孙爱宁,陈苏宁,等. 多疗程地西他滨治疗骨髓增生异常综合征及急性髓系白血病患者的回顾性分析[J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(3): 198-201.
- [4] Zhang C, Chen XH, Liu J, et al. Decitabine as a conditioning regimen in haploidentical stem cell transplantation for refractory acute myeloid leukaemia[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2015, 40: 336-338.
- [5] Jung HA, Maeng CH, Kim M, et al. Platelet response during the second cycle of decitabine treatment predicts response and survival for myelodysplastic syndrome patients [J]. *Oncotarget*, 2015, 6: 16653-16662.
- [6] van der Helm LH, Alhan C, Wijermans PW, et al. Platelet doubling after the first azacitidine cycle is a promising predictor for response in myelodysplastic syndromes (MDS), chronic myelomonocytic leukaemia (CMML) and acute myeloid leukaemia (AML) patients in the Dutch azacitidine compassionate named patient programme [J]. *Br J Haematol*, 2011, 155: 599-606.
- [7] Itzykson R, Kosmider O, Cluzeau T, et al. Impact of TET2 mutations on response rate to azacitidine in myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemias [J]. *Leukemia*, 2011, 25: 1147-1152.
- [8] Ettou S, Audureau E, Humbrecht C, et al. Fas expression at diagnosis as a biomarker of azacitidine activity in high-risk MDS and secondary AML [J]. *Leukemia*,

- 2012,26:2297-2299.
- [9] Uy GL, Duncavage EJ, Chang GS, et al. Dynamic changes in the clonal structure of MDS and AML in response to epigenetic therapy[J]. *Leukemia*, 2017, 31: 872-881.
- [10] Choi J, Ritchey J, Prior JL, et al. In vivo administration of hypomethylating agents mitigate graft-versus-host disease without sacrificing graft-versus-leukemia[J]. *Blood*, 2010, 116:129-139.
- [11] Goodyear OC, Dennis M, Jilani NY, et al. Azacitidine augments expansion of regulatory T cells after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia (AML) [J]. *Blood*, 2012, 119: 3361-3369.
- [12] Platzbecker U, Wermke M, Radke J, et al. Minimal residual disease (MRD) bases preemptive 5-azacytidine treatment can prevent or delay imminent relapse in patients with high risk MDS or AML after allogeneic HSCT. Results of the "RELAZA" trial[C]. *ASH Annual Meeting Abstract*, 2010, 116:679.
- [13] Ganguly S, Amin M, Divine C, et al. Decitabine in patients with relapsed acute myeloid leukemia (AML) after allogeneic stem cell transplantation (Allo-SCT) [J]. *Ann Hematol*, 2013, 92:549-550.
- [14] Han S, Kim YJ, Lee J, et al. Model-based adaptive phase I trial design of post-transplant decitabine maintenance in myelodysplastic syndrome[J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8:118.
- [15] Pusic I, Choi J, Fiala MA, et al. Maintenance therapy with decitabine after allogeneic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21:1761-1769.
- [16] Antar A, Otrrock ZK, Kharfan-Dabaja M, et al. Azacitidine in the treatment of extramedullary relapse of AML after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48: 994-995.
- [17] Schroeder T, Rautenberg C, Haas R, et al. Hypomethylating agents after allogeneic blood stem cell transplantation[J]. *Stem Cell Investig*, 2016, 3:84.
- [18] Schmid C, Labopin M, Nagler A, et al. Treatment, risk factors, and outcome of adults with relapsed AML after reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation[J]. *Blood*, 2012, 119:1599-1606.
- (收稿日期:2017-09-26)

原发性胆汁性肝硬化继发骨髓纤维化 1 例并文献复习

陆翠¹ 胡喜梅¹ 包维莺¹ 周水阳¹ 范燕琴¹ 柯金¹
王恒石¹ 朱锐锋¹ 刘媛¹ 范璐¹ 肖素芳¹

[关键词] 原发性胆汁性肝硬化;骨髓纤维化

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2018.01.014

[中图分类号] R733.3 [文献标志码] D

Primary biliary cirrhosis secondary to myelofibrosis: a case report and literature review

Summary A case of primary biliary cirrhosis (PBC) initially presented with myelofibrosis (MF) was reported. Combined with clinical data and literature review, we analyzed the causes of missed diagnosis of PBC. Hematologists need to rule out autoimmune diseases in patients with abnormal blood counts. Early symptoms of PBC are not typical, and patients accompanying with cholestasis should be detected the related antibody.

Key words primary biliary cirrhosis; myelofibrosis

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种成年人慢性进行性胆汁淤积性肝疾病,以肝内进行性非化脓性小胆管破坏伴门静脉炎症和肝纤维化为特点,最终进展为肝硬化和肝衰竭^[1]。PBC 常见合并骨质疏松、脂溶性维生素缺

乏、高胆固醇血症等,也可与干燥综合征、硬皮病、类风湿关节炎等其他自身免疫病合并存在,然而合并骨髓纤维化(MF)少见。现报告 1 例以 MF 为首表现的 PBC 患者。

1 病例资料

患者,女,48 岁,因“发现血常规异常 3 年余,消瘦伴头晕 6 个月”于 2016 年 4 月入院。患者 2012

¹上海松江区中心医院血液风湿科(上海,201600)
通信作者:胡喜梅, E-mail: hxfmr@163.com