

- 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<sup>1</sup> 胡喜梅<sup>1</sup> 包维莺<sup>1</sup> 周水阳<sup>1</sup> 范燕琴<sup>1</sup> 柯金<sup>1</sup>  
王恒石<sup>1</sup> 朱锐锋<sup>1</sup> 刘媛<sup>1</sup> 范璐<sup>1</sup> 肖素芳<sup>1</sup>

[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<sup>[1]</sup>。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

<sup>1</sup>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: hxmfzr@163.com

年 9 月因腹泻在我院就诊,发现全血细胞减少:WBC  $3.32 \times 10^9/L \downarrow$ , N 87.44%  $\uparrow$ , RBC  $3.21 \times 10^{12}/L \downarrow$ , Hb 75.2 g/L  $\downarrow$ , MCV 82.62 fl, PLT  $19.4 \times 10^9/L \downarrow$ , 转至本市某三级医院就诊,行骨穿检查。骨髓细胞学:粒红二系增生减少,血小板散在尚可见。骨髓活检:网硬蛋白(+++),提示:MF。腹部 B 超:胆囊结石,脾肿大。诊断:原发性骨髓纤维化(primary myelofibrosis, PMF),未治疗。2013 年 5 月患者因头晕入我院,血常规:WBC  $7.04 \times 10^9/L$ , N 75.61%  $\uparrow$ , RBC  $3.45 \times 10^{12}/L$ , Hb 85 g/L  $\downarrow$ , MCV 84.1 fl, PLT  $37 \times 10^9/L \downarrow$ 。肝功能:TP 80.5 g/L, ALB 42.8 g/L, GLOB 37.7 g/L  $\uparrow$ , ALT 13.6 IU/L, AST 21 IU/L, TBIL 7.14  $\mu\text{mol}/L$ , DBIL 3.64  $\mu\text{mol}/L$ , AKP 207 IU/L  $\uparrow$ ,  $\gamma$ -GT 117 IU/L  $\uparrow$ , TBA 9  $\mu\text{mol}/L$ 。ANA 1:320(+)核点+核膜型;抗 dsDNA(-);ENA 多肽:抗 nRNP 抗体(-),抗 Sm 抗体(-),抗 SSA(+),抗 RO-52(-),抗 SSB(-),抗 SCL-70 抗体(-),抗 PM-SCL(-),抗 Jo-1(-),抗 CENP-B(-),抗 PCNA(-),抗核小体抗体(-),抗组蛋白抗体(-),抗核糖体 P 蛋白抗体(-),抗线粒体抗体(+).腹部 B 超:胆囊结石,轻度脾肿大(门静脉内径 10 mm,脾脏厚 44 mm,长径 131 mm)。复查骨髓细胞学:增生减低之骨髓像。骨髓活检:网硬蛋白(+),符合 MF 诊断。BCR-ABL 基因阴性;JAK2/V617F 基因阴性。CD55、CD59 表达的粒细胞在正常范围。患者无发热、皮疹,无关节肿痛,无口干、眼干,故诊断:①PMF;②未分化结缔组织病。给予利可君、再造生血片升血细胞,未给予免疫调节药物,出院后 Hb 波动于 90~103 g/L,PLT 波动于  $(60 \sim 99) \times 10^9/L$ 。本次因消瘦再次入院,体检:巩膜及皮肤无黄染,无明显贫血貌,全身浅表淋巴结未及肿大,肝肋下未触及,脾脏肋下 5 cm。入院完善检查:血常规:WBC  $5.31 \times 10^9/L$ , RBC  $3.79 \times 10^{12}/L$ , Hb 101 g/L  $\downarrow$ , PLT  $95 \times 10^9/L \downarrow$ , N 72.94%  $\uparrow$ ; CRP 6 mg/L; Ret 1.48%; ESR 95 mm/h  $\uparrow$ 。肝功能:ALB 42.7 g/L, GLOB 43.5 g/L  $\uparrow$ , ALT 57 IU/L  $\uparrow$ , AST 46 IU/L  $\uparrow$ , TBIL 12.47  $\mu\text{mol}/L$ , DBIL 5.2  $\mu\text{mol}/L \uparrow$ , AKP 362 IU/L  $\uparrow$ ,  $\gamma$ -GT 261 IU/L  $\uparrow$ , TBA 8  $\mu\text{mol}/L$ 。甲状腺功能正常。IgG 23.5 g/L  $\uparrow$ , IgA 2.85 g/L, IgM 4.81 g/L  $\uparrow$ 。ANA 1:320(+)核点+核膜型;抗 dsDNA(-);ENA 多肽:抗 nRNP 抗体(-),抗 Sm 抗体(-),抗 SSA(+),抗 RO-52(+),抗 SSB(-),抗 SCL-70 抗体(-),抗 PM-SCL(-),抗 Jo-1(-),抗 CENP-B(-),抗 PCNA(-),抗核小体抗体(-),抗组蛋白抗体(-),抗核糖体 P 蛋白抗体(-),抗线粒体抗体(+).抗肝抗原谱:AMA-M2(+),

SLA/LP(-), LKM-1(-), LC-1(-), Sp100:140(+++), gp210(+).乙肝二对半(-).丙型肝炎病毒抗体(-).甲肝抗体 IgM(-),丁肝抗原(-),丁肝抗体 IgG(-),丁肝抗体 IgM(-).腹部超声:肝脏稍大,胆囊炎,胆囊结石,脾肿大(门静脉内径 12 mm,脾脏厚 50 mm,长径 172 mm)。上腹部 CT 平扫:①脾脏肿大;②胆囊多发结石。胸部 CT 平扫:右肺中叶纤维灶。头颅 CT 平扫:正常。盆腔 CT 平扫:①右侧附件类圆形稍低密度影;②盆腔少量积液。阴超:子宫实质性占位-小肌瘤,双卵巢内囊肿(生理性可能),宫颈液性占位-纳氏囊肿。Schimer 试验(-)。泪膜破碎时间 But  $> 10$  s。免疫荧光染色(-)。唇腺活检:“下唇”送检组织 2 块,一块为纤维脂肪组织,一块为涎腺组织,镜下小叶结构基本存在,腺体无减少,间质少量淋巴细胞、浆细胞聚集浸润( $< 50/HPF$ ,约 1 灶)。给予更正诊断:PBC 继发性骨髓纤维化(secondary myelofibrosis, SMF)。入院后给予还原性谷胱甘肽保肝治疗,治疗后复查肝功能:ALB 38.4 g/L, TBIL 11.1  $\mu\text{mol}/L$ , DBIL 4.8  $\mu\text{mol}/L$ , AKP 306 IU/L  $\uparrow$ , ALT 32.7 IU/L, AST 26 IU/L,  $\gamma$ -GT 207 IU/L  $\uparrow$ 。

## 2 讨论

PBC 是一种自身免疫性肝脏疾病,好发于 50 岁以上女性,通常进展缓慢,绝大多数患者血清抗线粒体抗体(AMA)阳性。临床表现为慢性进行性胆汁淤积,主要表现为伴或不伴黄疸的瘙痒、非特异的症状如乏力、右上腹痛以及肝硬化失代偿表现,如腹水、静脉曲张出血等<sup>[1]</sup>。多数患者明确诊断时可无临床症状,因此容易导致漏诊、误诊。该患者初诊以全血细胞减少、脾大就诊血液科,骨髓活检网硬蛋白(+++),因此诊断 PMF。其后血常规有所好转,查 ANA 1:320(+),AMA(+),因无明显胆汁淤积表现未引起重视。本次再次入院,发现该患者:①脾脏进行性增大,但血常规明显好转,与 PMF 自然病程不符,且无 JAK2/V617F 点突变;②超声波检查肝增大,门静脉增宽,胆酶 AKP、 $\gamma$ -GT 较前明显增高;③免疫学相关检查:ANA 1:320(+),AMA-M2(+),Sp100:140(+++),gp210(+).以上临床资料及疾病演变过程用 PMF 难以解释,故最终诊断 SMF。研究表明抗 gp210、抗 Sp100 抗体对 PBC 诊断的特异性强<sup>[2]</sup>,而根据美国肝脏病学会 2009 年 PBC 临床实践指南<sup>[3]</sup>,本例有胆汁淤积症的生化学证据,AKP 升高;AMA 阳性,因此 PBC 可诊断。

MF 是一种慢性骨髓增生性疾病,临床比较少见,容易误诊、误治。MF 的特征<sup>[4]</sup>:①贫血;②脾肿大;③外周血中出现幼稚粒细胞、幼稚红细胞、泪滴状红细胞;④MF。最终以骨髓活检病理发现网硬

蛋白染色(+)而确诊。根据有无原发病,分为 PMF 和 SMF。SMF 大多继发于多种恶性疾病,如慢性骨髓增殖性疾病、恶性白血病、多发性骨髓瘤、转移癌等,也可继发于感染、自身免疫性疾病或其他慢性炎症性疾病。黄艳等<sup>[5]</sup>报道 69 例 SMF 患者,其原发病分别是慢性粒细胞白血病、淋巴瘤、急性髓系白血病、骨髓增生异常综合征等。董家蓄等<sup>[6]</sup>报道 80 例 SMF 患者,其中继发于血液系统恶性疾病 70 例,转移瘤 5 例,慢性肾功能不全 3 例,系统性红斑狼疮 2 例。目前国内报道自身免疫病继发 MF 罕见,而继发于 PBC 的患者目前国内暂无相关报道。2002 年来自西班牙的学者 Hernández-Boluda 等<sup>[7]</sup>首次报道 PBC 继发 MF 1 例,该患者诊断 PBC 1 年多后继发 MF,病情迅速恶化并死于感染。2008 年 Kornblihtt 等<sup>[8]</sup>再次报道 1 例患 PBC、自身免疫性溶血性贫血、肾小球肾炎合并 MF 患者。该患者 1996 年诊断 PMF,1998 年确诊 PBC,1999 年贫血逐渐加重,并出现自身免疫性溶血性贫血及肾小球肾炎,最终死于感染。本病例与 Kornblihtt 等<sup>[8]</sup>报道的病例类似,亦是先诊断 MF 后又诊断 PBC,笔者考虑该例 MF 可能是 PBC 继发。MF 的发生可能与免疫机制相关,如补体系统的激活、循环免疫复合物、NK 细胞活性及异常单核细胞释放的 TGF- $\beta$  等<sup>[8]</sup>。因此 PBC 可能在免疫因素参与下继发 MF,但是具体机制尚未完全明确。

本例报道总结体会:①本例以血常规异常、脾大起病,极易误诊为血液系统疾病,同时骨髓活检显示 MF,而又无明显的原发性疾病,容易误诊为 PMF。PMF 血常规改变:在疾病早期主要是轻度贫血,大部分白细胞偏高,血小板大部分增高或正常,随着 MF 加重,各系造血细胞严重受损及脾脏严重肿大,疾病晚期可表现为全血细胞减少。本例患者 2013 年就诊我科时即表现为全血细胞减少,而脾大、MF 并不严重,无巨脾,骨穿无干抽,网硬

蛋白(+),故诊断 PMF 欠妥,应该进一步探究 MF 的原因。说明我们对 MF 也认识不足,特别是少见疾病继发 MF。②PBC 进展缓慢、隐匿,可无典型的临床症状,特别疾病早期,极易漏诊、误诊。临床如发现 AKP、 $\gamma$ -GT 升高,注意需行 ANA、AMA-M2 等自身免疫性肝抗体的测定以除外 PBC;③自身免疫病常见合并血常规异常,有血常规异常的患者一定要除外自身免疫病;④目前专业分科越来越细,而临床工作错综复杂,除本科室常见疾病外,亦需开拓思路,考虑到边缘学科的疾病,特别是疾病发生、发展不符合常见规律的疾病。

#### 参考文献

- [1] 陈灏珠,林果为.实用内科学[M].13版.北京:人民卫生出版社,2013:2090—2093.
- [2] 徐东,张奉春.原发性胆汁性肝硬化与抗 gp210 抗 sp100 抗体相关性的研究[J].中华风湿病学杂志,2008,12(8):540—542.
- [3] Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R. Primary biliary cirrhosis[J]. Hepatology, 2009, 50: 291—308.
- [4] 陈竺,陈赛娟,主译.威廉姆斯血液学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2011:1283—1300.
- [5] 黄艳,孙嘉峰.继发性与原发骨髓纤维化骨髓组织形态学观察及临床意义[J].山西医科大学学报,2012,43(6):453—456.
- [6] 董家蓄,张剑.80例继发性骨髓纤维化患者临床特点和骨髓活检分析[J].哈尔滨医科大学学报,2009,43(6):603—605,608.
- [7] Hernández-Boluda JC, Jiménez M. Idiopathic myelofibrosis associated with primary biliary cirrhosis[J]. Leuk Lymphoma, 2002, 43: 673—674.
- [8] Kornblihtt LI, Vassallu PS. Primary myelofibrosis in a patient who developed primary biliary cirrhosis, autoimmune hemolytic anemia and fibrillary glomerulonephritis[J]. Ann Hematol, 2008, 87: 1019—1020.

(收稿日期:2016-11-17)