

◇临床医学◇

再生障碍性贫血转骨髓异常增生综合征患者 1 例 诊疗过程分析及文献复习

阮燕洁, 张家奎, 张翠, 王会平, 吴璨, 许旋旋, 张秋叶, 翟志敏
(安徽医科医科大学第二附属医院血液科, 安徽 合肥 230601)

摘要:目的 探索再生障碍性贫血(AA)患者向骨髓增生异常综合征(MDS)转化的危险因素,并探讨诊疗过程。方法 收集 1 例由 AA 转化的 MDS 患者临床资料,并通过相关文献加以分析总结。结果 患者为 45 岁男性,6 年前曾行血常规、骨髓细胞学及骨髓病理等检查明确诊断为 AA。治疗上首先给予雄激素等促进造血但效果不佳,4 个月后用环孢素,治疗 1 年后患者就诊,此时血常规结果提示血红蛋白(Hb)及白细胞(WBC)较前已有所恢复,但由于血小板(PLT)一直无明显提升。为排除其他疾病可能,再次行骨髓细胞学检查但未发现异常。在随后的 2 年多随访时间里,虽然该患者定期检测环孢素浓度并规范调整治疗,但 WBC 和 PLT 始终未见好转,Hb 甚至有下降趋势,而患者网织红细胞比例一直处于较高水平且逐渐升高。因此考虑患者的原发病可能已转化,故再次行骨髓细胞学检查,结果发现骨髓中三系均存在病态造血,最终患者诊断为 MDS(AA 继发)。结论 对于长期口服免疫抑制剂治疗但效果不佳的 AA 患者,尤其是重度 AA 患者,应积极监测患者外周血及骨髓情况,若疾病转化则应尽早处理,有条件者也可考虑行造血干细胞移植治疗,避免其向其他克隆性疾病转化。同时,由于 AA 患者存在向 MDS 转化的风险,在做骨髓检查时可以通过 MDS 的流式细胞术(FCM)积分系统早期判断患者原发病是否已转化。
关键词:再生障碍性贫血;骨髓增生异常综合征;临床资料;网织红细胞
doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.02.012

Clinical analysis of a patient transformed from aplastic anemia to the myelodysplastic syndrome and literature review

RUAN Yanjie, ZHANG Jiakui, ZHANG Cui, WANG Huiping, WU Can, XU Xuanxuan, ZHANG Qiuye, ZHAI Zhimin
(Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601, China)

Abstract: **Objective** To explore the risk factors of the transformation from aplastic anemia (AA) to the myelodysplastic syndrome (MDS), and discuss the diagnosis and treatment process. **Methods** Select one patient with MDS transformed from AA retrospectively, then analyse the clinical data through the relevant literature. **Results** A 45-year-old man who was diagnosed with AA by blood routine, bone marrow cytology, bone marrow pathology and other tests 6 years ago was selected. Then the patient received androgen therapy to promote the production of blood after diagnosis, but the curative effect was limited. Cyclosporine was added 4 months later, then the patient were transferred to our hospital after one year, with hemoglobin (Hb) and white blood cell (WBC) improved while platelet (PLT) unchanged. Considering this, the bone marrow cytology was done again to rule out other diseases, but it showed no abnormalities. In the subsequent two years, although the patient adjusted treatment under testing the concentration of cyclosporine regularly, WBC and PLT did not increased. It was interesting that Hb was decreased while the ratio of reticulocyte was at a high level and gradually increased. Therefore, we consider the patient's original disease may have been transformed, so the bone marrow cytology was performed again and the results showed the presence of pathological hematopoiesis in the three lines of the bone marrow, and the patient was eventually diagnosed with MDS (secondary from AA). **Conclusion** AA patients with long-term oral immunosuppressive treatment but no remission, especially severe AA patients, should actively monitoring peripheral blood and bone marrow, and it should be treated as early as possible if the disease transformed. To avoid its transformation to other clonal diseases, hemopoietic stem cell transplantation could be considered. Furthermore, due to the risk of AA patients transforming to MDS, we can early diagnose whether the primary disease has transformed through MDS flow cytometric (FCM) score system when do bone marrow examination.

Keywords: aplastic anemia; myelodysplastic syndrome; clinical data; reticulocyte

基金项目:国家自然科学基金项目(81670179)

作者简介:阮燕洁,女,硕士研究生

通信作者:翟志敏,女,教授,博士生导师,研究方向:血液免疫学, E-mail: zzzm889@163.com

再生障碍性贫血(AA)是一组由多种病因导致的骨髓造血功能衰竭性综合征。该病的发病机制尚未明确,但目前已证实大多数的AA患者都存在免疫功能异常,因此免疫抑制剂也是最常见的治疗手段,其反应率可达到约40%~70%^[1]。经过治疗,大部分患者可以长期生存,并维持血细胞水平接近或达到正常值。

然而,对于部分治疗效果不佳的AA患者,很可能在治疗过程中发生克隆演变,转变为骨髓增生异常综合征(MDS)等其他血液病^[2]。有学者报道,约1.7%~15.0%的AA患者在随访5~11年的时候会转变成MDS^[3]。因此,对于AA患者,应积极通过常规的实验室检查结果早期预测患者是否存在疾病转变的可能,并进一步明确诊断,尽早发现、尽早治疗。

本研究中患者则由于确诊AA后,给予常规免疫抑制剂治疗但效果不佳,在随访2年余后转变为MDS。现将该病例总结如下。

1 临床资料

患者男,45岁,6年前因“上呼吸道感染”就诊当地医院,查血常规提示全血细胞减少,后就诊某三甲医院行相关检查后明确诊断为“再生障碍性贫血(非重型)”。确诊时血常规示:白细胞(WBC) $2.9 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,中性粒细胞(N)占0.26,淋巴细胞(L)占55.6%,血红蛋白(Hb) $75 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,血小板(PLT) $55 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,网织红细胞(Ret) $0.032 \times 10^{12} \text{ L}^{-1}$,Ret %占1.20%;骨髓细胞学示:骨髓增生低下;骨髓病理示:骨髓增生减低(+),脂肪组织增生,粒、红、巨三系均明显减少。明确诊断以后,治疗上予雄激素及叶酸、维生素B₁₂等促进造血,但效果不佳。4个月后加用环孢素治疗。

16个月后(自确诊起)患者就诊我科,入院时查体:轻度贫血貌,余无明显阳性体征。查血常规示:WBC $3.73 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,Hb $102 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,PLT 48×10^9

L^{-1} ,Ret $0.075 \times 10^{12} \text{ L}^{-1}$,Ret% 2.74%;尿常规、大便常规+隐血、肝功能、肾功能、电解质、血沉、C-反应蛋白、免疫球蛋白、补体、免疫十项、铁蛋白均正常;T细胞亚群示:CD3 + 78.8%,CD4 + 53.5%,CD8 + 23.9%,CD4/CD8 2.24,CD4 + CD25 + CD127low Treg:2.44%(表1);骨髓免疫分型:有核红细胞约占全部有核细胞5.50%,淋巴细胞约为28.3%,以T淋巴细胞为主,CD4/CD8比值为1.55,粒细胞约46.0%;骨髓染色体:47,XYY[6];46XY[9]。考虑患者治疗后Hb及WBC较前有所恢复,但PLT一直无明显提升,为排除其他疾病可能,予再次行骨髓细胞学检查,但结果提示增生性骨髓象。因此,治疗上继续予环孢素及雄激素刺激造血治疗,并定期复查患者血象。在随后的随访时间里,该患者一直按医嘱口服药物,且定期检测环孢素浓度。

然而,我们关注到该患者的Ret计数一直处于逐渐升高趋势,且Ret%一直偏高,但患者的血红蛋白水平却有下降趋势(表2),同时由于AA患者网织红细胞一般低于正常水平,故在随访30个月后我们再次对该患者行骨髓细胞学检查,结果提示骨髓中粒系、红系、巨核系均可见病态造血,且比例大于10%(图1)。参照《骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2014年版)》^[4],该患者最终诊断为MDS(AA继发,中危-1)。随后我们即调整治疗方案,多次给予小剂量地西他滨治疗,1年后再次复查骨髓时骨髓中已无病态造血,血象较前也有所恢复。

2 讨论

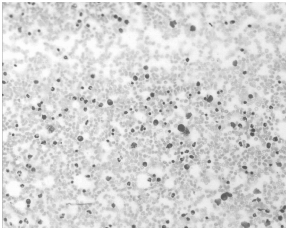
AA是血液系统的一种常见病,在我国发病率约为7.4/10万人口,可发生于各年龄段,老年人发病率较高,男、女发病率无明显差别^[5]。其病因及发病机制至今虽未完全阐明,但目前多数学者认为AA的病理机制呈高度异质性,不同的患者可能有

表1 患者自确诊起细胞免疫功能结果

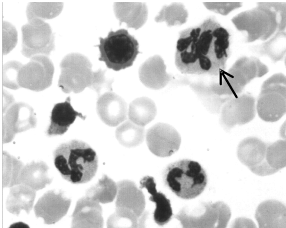
日期/月	CD3 +/(%,占 淋巴细胞门)	CD4 +/(%,占 CD3 +细胞门)	CD8 +/(%,占 CD3 +细胞门)	CD4/CD8	CD4 + CD25 + CD127low Treg/(%,占淋巴细胞门)
0(初诊AA时)	—	—	—	—	—
16(就诊我科时)	78.8	53.5	23.9	2.24	2.44
20	85.0	52.5	31.8	1.65	1.87
34	63.7	41.6	21.3	1.95	1.12
39	84.0	52.2	29.9	1.75	1.59
46(确诊MDS时)	71.6	41.6	27.1	1.54	1.66
参考值(本实验室, $\bar{x} \pm s$)	62.24 ± 9.10	33.60 ± 5.18	24.80 ± 6.52	1.41 ± 0.31	5.23 ± 0.94

表 2 患者自确诊起血常规结果

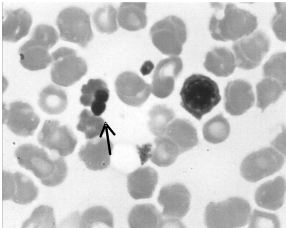
日期/月	WBC/ $\times 10^9 L^{-1}$	L/%	Hb/ $g \cdot L^{-1}$	PLT/ $\times 10^9 L^{-1}$	RBC/ $\times 10^{12} L^{-1}$	Ret/ $\times 10^{12} L^{-1}$	Ret/%
0(初诊 AA 时)	2.90	55.6	75	55	2.70	0.020	0.74
16(就诊我科时)	3.73	56.0	102	48	2.67	0.039	1.50
20	3.34	51.5	94	50	2.60	0.041	1.61
22	4.05	52.1	96	51	2.60	0.056	2.13
23	2.94	54.1	78	48	2.20	0.051	2.35
24	3.43	54.5	79	51	2.20	0.051	2.36
34	3.45	57.7	84	59	2.36	0.062	2.63
39	3.00	55.7	84	59	2.33	0.073	3.13
42	4.44	48.4	85	69	2.37	0.076	3.22
46(确诊 MDS 时)	4.19	53.5	72	68	2.63	0.077	2.94
参考值	4~10	20~40	130~170	100~300	4.0~5.5	0.02~0.08	0.5~1.5



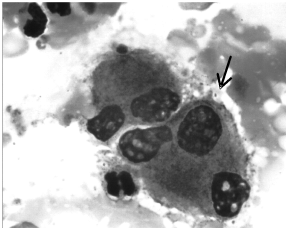
a.患者确诊MDS时骨髓为增生活跃状态



b.粒系病态造血



c.红系病态造血



d.巨核系病态造血

注:a 为瑞氏染色 $\times 400$ 倍;b、c、d 为瑞氏染色 $\times 1\,000$ 倍。

图 1 患者确诊 MDS 时骨髓细胞学结果

不同的发病机制,大致可归纳为以下三点:(1)造血干/祖细胞自身增殖障碍;(2)造血微环境缺陷;(3)免疫机制异常^[6-8]。其中免疫机制异常是近年来研究较多,进展较快的一个领域。针对该患者,我们对患者的外周血进行了 T 细胞亚群和调节性 T 细胞检测,结果提示 CD4/CD8 比值升高且调节性 T 细胞比例明显降低,因此考虑免疫因素可能为该患者发病的主要原因,这也为我们后期对该患者应用免疫抑制剂治疗提供了理论依据。

AA 的诊断正确与否直接影响其治疗效果。参照《2010 年版中国再生障碍性贫血诊断治疗专家共识》^[9],该患者诊断时血常规结果提示三系减少且淋巴细胞比例升高,网织红细胞比例减低,体检无脾脏肿大,且骨髓细胞学及骨髓病理均提示骨髓增生减低,未发现其他血液系统疾病可能,因此诊断

AA 是明确的。诊断明确后,治疗上首先给予雄激素等促进造血但效果不佳,这也间接提示患者的病因可能主要为免疫异常。4 个月后患者加用了环孢素,治疗 1 年后患者就诊我科,此时血常规结果提示 Hb 及 WBC 较前已有所恢复,考虑治疗有效。但由于患者 PLT 一直无明显提升,为排除其他疾病可能,我们再次行骨髓细胞学检查但未发现异常。于是治疗上继续给予环孢素及雄激素等。然而,在随后的 2 年多随访时间里,虽然该患者定期检测环孢素浓度并规范调整治疗,但 WBC 和 PLT 始终未见好转,Hb 甚至有下降趋势。这与患者处于较高水平且逐渐升高的网织红细胞比例不符。因此,我们考虑患者的原发病可能已转化为其他疾病,后来的骨髓细胞学结果也证实骨髓中三系均存在病态造血,最终患者诊断为 MDS。

AA 向 MDS 转化的原因比较复杂。据多个研究中心报道^[10-12],AA 向 MDS 转化可能的危险因素包括高龄、持续应用粒细胞刺激因子(G-CSF)、多疗程 ATG 治疗及缩短的端粒长度。本例患者为 45 岁中年男性,诊断为非重型 AA,未使用 G-CSF 及 ATG 治疗,因此前三条原因不考虑。有研究发现^[13],端粒长度短于 5 kb 的患者发生克隆性细胞遗传学改变的可能明显增加,而端粒较长者则不会发生。此外,Calado 等^[14]发现,雄激素可以通过作用于端粒酶逆转录酶,进而增加了端粒酶活性,在促进造血的同时也有助于阻止 AA 转化为克隆性疾病。因此,在 AA 发生转化前应检测其端粒长度,对于端粒长度短于 5 kb 的患者可调整治疗策略以增加其端粒酶活性,避免 AA 发生克隆性转化。本例患者治疗前未检测端粒长度,不排除疾病转化为端粒缩短导致的可能性。

此外,由于 AA 的本质是异常活化的细胞毒性

T 细胞抑制或破坏多能造血干细胞,并呈现慢性炎症反应,炎症反应可因染色体不稳定、微卫星不稳定、基因过甲基化、P53 基因缺失等一系列因素导致恶性肿瘤发生^[15-16]。因此可以猜测,AA 出现克隆性疾病也可能与其疗效差,炎症反应未完全控制有关。针对本研究,患者确诊后虽一直口服免疫抑制剂治疗,但血象却一直未明显改善,且多次复查 T 细胞亚群和 Treg 均提示过度免疫激活状态。因此,对于长期口服免疫抑制剂治疗但效果不佳的 AA 患者,尤其是重度 AA 患者,应积极监测患者骨髓情况,若疾病转化则应尽早处理,有条件者也可考虑尽早行造血干细胞移植治疗,避免其向其他克隆性疾病转化。

总之,随着病程的延长,AA 向 MDS 转化的风险也会逐渐升高。考虑到 MDS 的骨髓细胞异常免疫表型常常出现在肉眼可见的病态造血之前,所以目前也已有学者对 MDS 的免疫表型特点进行了研究,并提出了流式细胞术积分系统^[17-18]。临床上也可参照该积分系统,对于积分较高、高度怀疑 MDS 的患者尽早行针对性的处理。

参考文献

- [1] KIM SY, LE RADEMACHER J, ANTIN JH, et al. Myelodysplastic syndrome evolving from aplastic anemia treated with immunosuppressive therapy: efficacy of hematopoietic stem cell transplantation [J]. Haematologica, 2014, 99(12): 1868-1875.
- [2] KOJIMA S. Risk factors for evolution of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children [J]. Blood, 2002, 100(3): 786-790.
- [3] AFABLE MG, TIU RV, MACIEJEWSKI JP. Clonal evolution in aplastic anemia [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2011, 2011: 90-95.
- [4] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2014 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(11): 1042-1048.
- [5] 陆再英. 内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 578-581.
- [6] 张强, 李庆, 徐静玮, 等. 再生障碍性贫血患者 T 细胞亚群检测的临床意义 [J]. 中国实验血液学杂志, 2007, 15(5): 1046-1049.
- [7] 王雪野, 韩梅, 杨广民, 等. 再生障碍性贫血患者外周血 CD4 + CD25 + 调节性 T 细胞及 Foxp3 的变化及临床意义 [J]. 中国免疫学杂志, 2009, 25(3): 271-274.
- [8] 沈文婷, 许诣. 他克莫司替代治疗环孢素 A 不耐受的非重型再生障碍性贫血的临床观察 [J]. 安徽医药, 2016, 20(8): 1576-1578.
- [9] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 再生障碍性贫血诊断治疗专家共识 [J]. 中华血液学杂志, 2010, 31(11): 790-792.
- [10] YOUNG NS, BACIGALUPO A, MARSH JC. Aplastic anemia: pathophysiology and treatment [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2010, 16(1 Suppl): S119-S125.
- [11] LI Y, LI X, GE M, et al. Long-term follow-up of clonal evolutions in 802 aplastic anemia patients: a single-center experience [J]. Ann Hematol, 2011, 90(5): 529-537.
- [12] SCHEINBERG P, COOPER JN, SLOAND EM, et al. Association of telomere length of peripheral blood leukocytes with hematopoietic relapse, malignant transformation, and survival in severe aplastic anemia [J]. Jama, 2010, 304(12): 1358.
- [13] SCHEINBERG P. Prognostic value of telomere attrition in patients with aplastic anemia [J]. Int J Hematol, 2013, 97(5): 553-557.
- [14] CALADO RT, YEWEDELL WT, WILKERSON KL, et al. Sex hormones, acting on the TERT gene, increase telomerase activity in human primary hematopoietic cells [J]. Blood, 2009, 114(11): 2236-2243.
- [15] SLOAND EM, LOELIGER K, PFANNES L, et al. Does a chronic inflammatory process underlie clonal progression in aplastic anemia? -in vitro and in vivo evidence that inflammation produces aneuploidy for chromosomes 7 and 8 in replicating cells [J]. Blood, 2010, 116: 641.
- [16] 马力, 李星鑫, 张静, 等. 获得性再生障碍性贫血克隆性进展为骨髓增生异常综合征/急性髓系白血病: 19 例临床分析及文献复习 [J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(3): 216-220.
- [17] DELLA PORTA MG, PICONE C, PASCUTTO C, et al. Multicenter validation of a reproducible flow cytometric score for the diagnosis of low-grade myelodysplastic syndromes: results of a European LeukemiaNET study [J]. Haematologica, 2012, 97(8): 1209-1217.
- [18] 郭进京, 王会平, 熊术道, 等. 改进的流式细胞积分对骨髓增生异常综合征诊断价值的研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2016, 51(6): 903-906.

(收稿日期: 2016-12-09, 修回日期: 2017-01-06)