

以慢性粒细胞白血病为表现的原发性骨髓纤维化 1 例报告附文献复习

郑梦力 许智平 郑智康 陈丹 黄健

作者单位: 322000 浙江义乌, 浙江大学医学院附属第四医院血液科

通信作者: 黄健, Email: househuang@zju.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2021.02.018

【摘要】 目的 报告 1 例骨髓细胞形态学表现为慢性粒细胞白血病(CML)的原发性骨髓纤维化(PMF)患者的诊疗过程,分析其检查结果,总结其临床特点。方法 2019 年 10 月 19 日浙江大学医学院附属第四医院血液科收治 1 例白细胞增多患者,临床高度怀疑为 CML,完善实验室检查(包括血常规、生化指标、骨髓细胞形态学、骨髓活检病理学检查、免疫分型)以及染色体与分子生物学基因定量检测,结合临床表现和实验室检查等结果综合判定,诊断为 PMF。结果 患者为 77 岁男性,因“咳嗽、咳痰,白细胞计数(WBC)增高”就诊。血常规检查显示 WBC $28 \times 10^9/L$;骨髓细胞形态学检查结果显示有核细胞减少,粒系细胞增生活跃;骨髓活检显示粒红系细胞比例升高,可见较多幼稚粒细胞;免疫分型结果显示骨髓中粒系细胞分化成熟。最终结合 JAK2/V617F 基因、染色体、基因二代测序结果排除 CML 可能,确诊为 PMF。结论 PMF 一般可通过骨髓病理学活检确诊,当活检和骨髓细胞形态学均无法鉴别时,需结合 JAK2/V617F 基因检测及二代测序来诊断。

【关键词】 骨髓增殖性肿瘤; 原发性骨髓纤维化; 慢性粒细胞白血病

A case report of primary myelofibrosis manifested by chronic myelogenous leukemia and literature review

Zheng Mengli, Xu Zhiping, Zheng Zhikang, Chen Dan, Huang Jian. Department of Hematology, the Fourth Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Yiwu 322000, Zhejiang, China

Corresponding author: Huang Jian, Email: househuang@zju.edu.cn

【Abstract】 Objective To report the diagnosis and treatment of a patient with primary myelofibrosis (PMF) manifested by chronic myeloid leukemia (CML) as bone marrow cell morphology. **Methods** On October 19, 2019, a patient with leucocytosis was admitted to the department of hematology in the Fourth Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine. The patient was highly suspected of CML, and the laboratory examination (including blood routine, biochemical indexes, bone marrow cell morphology, bone marrow biopsy pathology and immunotyping) and quantitative detection of chromosome and molecular biological genes were performed. Combined with clinical manifestations and laboratory examination results, the diagnosis of the patient was PMF. **Results** The patient was a 77-year-old male presented with cough, expectoration and leucocytosis. Blood routine examination showed that the white blood cell count (WBC) was $28 \times 10^9/L$. The results of morphological examination of bone marrow cells showed that the number of nucleated cells decreased, and the proliferation of granulocyte was active. Bone marrow biopsy showed that the proportion of granulocytes increased, and more immature granulocytes were seen. The results of immunophenotyping showed that the granulocytes were mature. Combined with JAK2/V617F gene, chromosome and gene sequencing results, CML was excluded and PMF was diagnosed. **Conclusion** PMF can be diagnosed by bone marrow biopsy. When biopsy and bone marrow cell morphology can not be differentiated, JAK2/V617F gene detection and second generation sequencing should be combined to diagnose PMF.

【Key words】 Myeloproliferative neoplasm; Primary myelofibrosis; Chronic myeloid leukemia

骨髓纤维化(myelofibrosis, MF)包括原发性骨髓纤维化(primary myelofibrosis, PMF)、真性红细胞增多症后骨髓纤维化(post-polycythemia vera myelofibrosis, post-PVMF)和原发性血小板增多症后骨髓纤维化(post-essential thrombocythemia myelofibrosis, post-ETMF)^[1]。2016 年世界卫生组织(World Health

Organization, WHO)将 MF 分为 2 个阶段:早期或纤维化前 PMF(pre-PMF)和 MF 明显期(overt-PMF)^[2]。pre-PMF 和 overt-PMF 的区别主要在于网状纤维增生程度^[3], pre-PMF 无显著网状纤维增多(轻度, \leq MF-1),而 overt-PMF 常伴有网状纤维增多(中、重度, MF-2 或 MF-3)。既往有研究显示,原发性血小

板增多症可转变为急性白血病伴 MF^[4],而骨髓表现为慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)的 PMF 却鲜有报道。现报告本院收治的 1 例以 CML 为表现的 PMF 患者,结合文献复习,为临床提供参考。本例患者检测和治疗符合医学伦理学标准,经本院伦理委员会批准(审批号:K2021074)。

1 病例资料

患者男性,77 岁,因“咳嗽、咳痰,体检发现白细胞计数(white blood cell count, WBC)增高”就诊。于外院进行血常规检查:WBC $21.48 \times 10^9/L$,血红蛋白(hemoglobin, Hb)151 g/L,血小板计数(platelet count, PLT) $120 \times 10^9/L$,中性粒细胞比例(neutrophil ratio, NEU%)78.4%,嗜碱粒细胞比例(basophil ratio, BAS%)3.0%。胸部增强 CT:右肺上叶可见条状影,建议给予抗炎治疗后复查;双肺多发结节。骨髓常规检查:无骨髓小粒,有核细胞增生活跃,粒系细胞增生明显,嗜碱粒细胞增多,成熟粒细胞的细胞质含中毒颗粒与少量空泡,中性粒细胞碱性磷酸酶(neutrophil alkaline phosphatase, NAP)积分明显增高(253 分),首先考虑感染相。

外院诊断为 WBC 增高,考虑感染可能。予以抗感染治疗后检查血常规:WBC $21.45 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数(neutrophil count, NEU) $16.59 \times 10^9/L$ 。患者咳嗽缓解,但 WBC 仍偏高,为求进一步诊疗,来本院就诊。患者既往有帕金森病病史,未用药。查体:意识清楚,精神可,无贫血貌,皮肤黏膜无黄染,未见瘀点、瘀斑,浅表淋巴结未及;胸骨无压痛,心肺听诊无殊;腹软,肝未及,脾大,无压痛、反跳痛;双下肢无水肿,神经系统检查阴性。

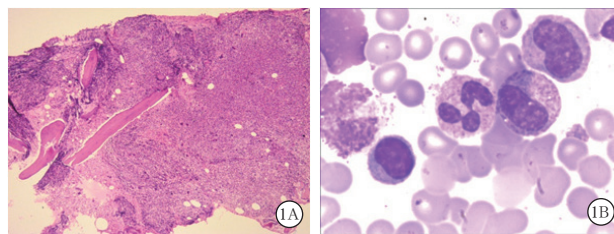
2 实验室检查及诊断

2.1 血液指标检查 WBC $28.00 \times 10^9/L$, Hb 162 g/L, PLT $117 \times 10^9/L$,淋巴细胞比例(lymphocyte ratio, LYM%)14.2%,NEU% 77.3%,BAS% 0.4%,嗜酸粒细胞比例(eosinophils ratio, EOS%)1.3%,单核细胞比例(monocytes ratio, MON%)7.0%。丙肝病毒、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、梅毒病毒抗体阴性,乙肝表面抗原阴性,巨细胞病毒 DNA、EB 病毒 DNA 阴性,甲状腺功能正常,肿瘤标志物检测提示糖链抗原 19-9 51.96 kU/L,髓过氧化物酶抗中性粒细胞胞质抗体(myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody, MPO-ANCA)、蛋白酶 3-抗中性粒细胞抗体(proteinase 3-anti-neutrocyte antibody, PR3-ANCA)、核周型抗中性粒细胞胞质抗

体(perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody, pANCA)、胞质型抗中性粒细胞胞质抗体(cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody, cANCA)、抗肾小球基底膜抗体、抗环瓜氨酸抗体均为阴性、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH) $26.14 \mu\text{mol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$, β_2 -微球蛋白 4.93 mg/L,尿酸 551 $\mu\text{mol/L}$,碱性磷酸酶 226 U/L, γ -谷氨酰转移酶 219 U/L、红细胞沉降率 34 mm/h,抗链球菌溶血素 O 阴性,类风湿因子阴性, C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP) 1.6 mg/L。

2.2 骨髓细胞形态学检查 有核细胞数量减少,高倍视野中巨核细胞可见 3 个,粒系细胞增生活跃,其中中性中幼粒细胞占 2.0%,中性晚幼粒细胞占 7.0%,成熟中性杆状核和分叶核粒细胞占 69.5%,嗜酸粒细胞占 1.5%,嗜碱粒细胞占 5.0%;红系细胞增生低下,占 1.0%;成熟淋巴细胞占 8.0%,成熟单核细胞占 5.0%,NAP 积分明显升高(247 分,阳性率为 79%),骨髓细胞分布不均匀,片尾可见大量幼粒细胞聚集,骨髓细胞学检查首先考虑感染,建议排除 CML。

2.3 骨髓活检病理学检查 造血组织增生十分活跃,粒红系比例升高,可见较多幼稚粒细胞,也可见成熟粒细胞,巨核细胞数量多、体积大,网状纤维染色提示中度增生(MF-2)。Masson 染色阴性,糖原染色(periodic acid-Schiff stain, PAS)无殊,骨髓活检建议结合基因检测和骨髓涂片排除 CML。见图 1。



注:1A 为网状纤维染色,高倍放大;1B 为瑞氏染色,高倍放大

图 1 1 例原发性骨髓纤维化(PMF)患者骨髓活检(1A)和骨髓涂片(1B)

2.4 免疫分型检测 骨髓中粒系细胞分化成熟,占 78.99%,嗜碱粒细胞略增多(占 2.38%),嗜酸粒细胞占 0.86%,淋巴细胞群占 6.48%,单核细胞群占 2.57%,有核红细胞群占 4.25%,髓系原始细胞群占 0.41%。免疫分型建议排除骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasm, MPN)。

2.5 染色体 46, XY,结果未见异常。

2.6 分子生物学检查 JAK2/V617F 基因定量检测阳性(突变频率 78.8%);骨髓基因二代测序:JAK2 Exon14 p.V617F(突变频率 81.2%),SRSF2 Exon1p.

P95H(突变频率 50.0%), TET2 Exon11 p.S1583X(突变频率 46.3%), TET2 Exon5 p.P1194S(突变频率 47.5%), NRAS Exon3 p.Y64N(突变频率 4.4%), EP300 Exon30 p.A1606V(突变频率 51.3%)。

3 讨论

本例患者主要症状为咳嗽、咳痰,经抗感染治疗后症状有所缓解,但因 WBC 持续增高入院,血常规检查提示 Hb、PLT 正常, WBC $28.00 \times 10^9/L$, 查体提示脾脏肿大,临床怀疑为 CML 收治入院。CML 的骨髓细胞形态学特征以中性中晚幼粒细胞明显增生为主,嗜酸粒细胞、嗜碱粒细胞易见,原始细胞比例 $< 5\%$, NAP 积分降低或为 0 分,常伴有费城染色体或 BCR-ABL 基因阳性^[5]。外周血表现为中性粒细胞增多,并出现大量幼稚粒细胞^[6]。

本例患者完善骨髓相关检查后,骨髓涂片显示有核细胞、巨核细胞减少,幼稚粒细胞、嗜碱粒细胞增多。骨髓活检提示幼稚粒细胞易见, CML 待排,伴有 MF-2。结合上述结果,怀疑患者存在 CML 合并 MF。国内外多项研究均表明,在确诊 CML 的患者中, 50% 以上均存在 MF 表现^[7],因此鉴别 CML 合并 MF 与 PMF 需结合染色体和融合基因检查进一步诊断。本例患者染色体正常,查 MPN 基因提示存在 JAK2/V617F 基因阳性,二代测序提示存在 JAK2/V617F、SRSF2、TET2 突变,排除 CML 的诊断。JAK2/V617F、TET 基因突变常见于真性红细胞增多症、血小板增多症和 PMF 患者^[8]。本例患者 PLT 正常,不符合血小板增多症的诊断标准(持续 $PLT \geq 450 \times 10^9/L$), Hb 水平正常,不符合真性红细胞增多症诊断标准($Hb > 185 g/L$)。综上所述,患者骨髓活检提示 MF-2,存在 JAK2、TET2 的 MF 主要致病基因突变^[9], WBC 增高合并脾脏增大、LDH 增高,符合 PMF 诊断标准^[2],最终诊断为 overt-PMF(伴 JAK2/V617F、SRSF2、TET2 突变)。

初诊 PMF 患者确诊后根据国际预后积分系统(International Prognostic Scoring System, IPSS)进行分组,标准为:① 年龄 > 65 岁;② 有肝脾肿大等体质性症状;③ $Hb < 100 g/L$;④ $WBC > 25.00 \times 10^9/L$ 。根据 IPSS 积分分为低危(0 分)、中危-1(1 分)、中危-2(2 分)、高危(≥ 3 分),对预后进行判断以及给予干预措施^[2]。对于脾脏增大的 PMF 患者治疗常用 JAK2/JAK1 抑制剂(如羟基脲、芦可替尼)。国内一项针对亚洲 MF 人群的临床研究表明,芦可替尼对脾脏增大的 MF 患者疗效显著^[10],但芦可替尼单药

使用时患者易发生贫血和 PLT 降低等不良反应^[11]。临床治疗中部分患者常因血细胞减少被迫中止治疗,因此使用时需严密监测血常规,必要时给予输血支持治疗。国内最新研究采用芦可替尼联合 PTD 方案(泼尼松 + 沙利度胺 + 达那唑)治疗 MF,可使 Hb、PLT 升高,减少芦可替尼单药使用导致的血液学不良反应^[12]。目前菲卓替尼(Fedratinib)已获美国食品与药品监督管理局批准上市,可用于 IPSS 评分为中危-2 及高危的 MF 成年患者一线治疗,也可用于对芦可替尼耐药或不耐受患者的二线治疗^[9],为 PMF 的治疗指出新方向。

综上所述,PMF 的诊断主要依赖骨髓活检^[1],当活检无法排除其他疾病时,需结合临床表现、实验室检查、骨髓细胞学、细胞遗传学和分子生物学检查结果综合判定,以避免漏诊或误诊。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组.原发性骨髓纤维化诊断与治疗中国指南(2019年版)[J].中华血液学杂志,2019,40(1):1-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.01.001.
- 沈悌,赵永强.血液病诊断及疗效标准[M].4版.北京:科学出版社,2018.
- 徐泽锋,秦铁军,张宏丽,等.芦可替尼联合泼尼松、沙利度胺和达那唑治疗骨髓纤维化的探索性研究[J].中华血液学杂志,2019,40(1):24-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.01.005.
- 陶贞,吕国庆,任毅飞,等.原发性骨髓纤维化临床特征及基因富集分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2020,34(6):600-604. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2020.06.016.
- 韦美萍,刘梅,史敏,等.原发性血小板增多症转变为急性髓系白血病伴骨髓纤维化1例分析[J].实用检验医师杂志,2014,6(3):167,187-188. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.03.22.
- 苏丽芳,吴芬芝,孔宏伟,等.慢性粒细胞白血病继发性骨髓纤维化71例诊治体会[J].中华全科医学,2021,19(1):52-54,112. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001728.
- 庞华,司玉玲,邱丽君,等.中西医结合治疗慢性粒细胞白血病伴长期发热25例临床观察[J].中国中西医结合急救杂志,2002,9(3):159-159. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2002.03.023.
- 张震东,曾庆曙,倪静.慢性粒细胞白血病合并骨髓纤维化患者疗效的观察[J].临床血液学杂志,2019,32(1):20-23. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2019.01.006.
- 何海菊,陈宝安.骨髓增殖性肿瘤研究新进展[J].中国实验血液学杂志,2015,23(1):278-284. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2015.01.053.
- 张喻堤,肖志坚. Fedratinib 治疗骨髓纤维化的研究新进展[J].国际输血及血液学杂志,2020,43(5):398-404. DOI: 10.3760/cma.j.cn511693-20200511-00099.
- 金洁,杜欣,周道斌,等. JAK 抑制剂芦可替尼治疗中国骨髓纤维化患者的疗效和安全性: A2202 随访一年结果[J].中华血液学杂志,2016,37(10):858-863. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.007.
- 胡宝丹.骨髓纤维化研究进展[J].现代医药卫生,2021,37(5):781-785. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2021.05.018.

(收稿日期:2021-05-21)

(本文编辑:邵文)