

· 临床病理讨论 ·

高龄老年慢性骨髓增殖性疾病转化的急性粒细胞白血病1例

陈雪松¹, 万文辉^{1*}, 张兴虎¹, 翟永平², 施毅³, 钱晓明¹, 齐玉琴¹, 吴宁¹

(南京军区南京总医院: ¹干部病房一科, ²血液科, ³呼吸内科, 南京 210002)

【摘要】 1例慢性增殖性疾病的高龄老年患者(82岁), 予羟基脲治疗, 并按血小板、白细胞数调整剂量; 此后转化为急性粒细胞白血病, 增加羟基脲剂量的同时出现粒细胞缺乏及感染, 加之患者高龄、基础疾病多, 给治疗带来极大难度。经血液科、呼吸内科会诊综合调整, 加强支持治疗, 现患者一般情况尚可, 病情相对稳定, 但总体预后不佳。如何针对高龄老年血液病完善治疗, 是非血液专业的老年科医师亟待加强的问题。

【关键词】 慢性骨髓增殖性疾病; 老年人, 80以上; 化疗; 肺部感染; 耐药

【中图分类号】 R592; R733.71

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00238

Acute myeloid leukemia transformed from chronic myeloproliferative disease: a very old case analysis

CHEN Xue-Song¹, WAN Wen-Hui^{1*}, ZHANG Xing-Hu¹, ZHAI Yong-Ping², SHI Yi³, QIAN Xiao-Ming¹, QI Yu-Qin¹, WU Ning¹

(¹First Department of Cadre's Ward, ²Department of Hematology, ³Department of Respiratory Diseases, Nanjing General Hospital, Nanjing Military Command, Nanjing 210002, China)

【Abstract】 A very old patient (82 years old) with chronic proliferative disease was treated by hydroxyurea, and its dose was adjusted according to the counts of platelets and leukocytes. Subsequently, the disease transformed into acute myeloid leukemia (AML). When the dose of hydroxyurea is increased, agranulocytosis and infection appeared. Since the patient was very old and had a few multiple comorbid diseases, it was very difficult for his treatment. After a consultation attended by physicians from disciplines of hematology and respiratory diseases, the comprehensive adjustment was made to strengthen supporting treatment. In present, the condition of the patients is fair, and relatively stable, but the overall prognosis is poor. How to improve the treatment of hematological diseases in very old patients is the issue urgent to be solved by non-hematological geriatric physicians.

【Key words】 chronic proliferative disease; aged, 80 and over; chemotherapy; lung infection; drug resistance

Corresponding author: WAN Wen-Hui, E-mail: wanwhnj@sina.com

1 病例摘要

患者, 男性, 82岁, 因“发现血常规异常9年”于2012年1月就诊于南京军区南京总医院。既往有“2型糖尿病、糖尿病性肾病、高血压病、ANCA相关性小血管炎、帕金森综合征、阿尔茨海默病”病史。患者2004年体检发现白细胞、红细胞偏高(具体不详), 未予特殊治疗。2007年复查血常规示白细胞 $12 \times 10^9/L \sim 17 \times 10^9/L$, 血红蛋白 $180g/L$ 左右, 血小板正常, 6月进一步查骨髓穿刺示正常骨髓像, JAK2基因突变阳性, BCR/ABL融合基因阴性, 诊断为“慢性骨髓增殖性疾病: 真性红细胞增多症”, 7月起给予口服羟基脲(hydroxyurea)治疗, 后白细胞维持在 $4.0 \times 10^9/L \sim 5.0 \times 10^9/L$, 血红蛋白 $80 \sim 90g/L$, 血

小板基本正常。2010年起患者血小板进行性升高至 $1450 \times 10^9/L$, 诊断为“慢性骨髓增殖性疾病: 原发性血小板增多症”, 给予羟基脲加量, 后血小板控制在 $400 \times 10^9/L$ 左右。2012年患者血小板再次升高达 $900 \times 10^9/L$, 给予羟基脲加量治疗无效; 5月2日至5月28日加用阿那格雷(anagrelide)治疗, 仍无效。5月29日查外周血分类示原始细胞14%, 骨髓涂片示原始细胞16.5%, 免疫分型示髓系表达, 染色体示+8异常, 多重PCR未见异常, 骨髓活检示轻度骨髓纤维化, 考虑患者疾病转化为骨髓增生异常综合征(RAEB-II), 遂给予羟基脲加量, 最高至 $3.0g/d$, 后患者出现粒细胞缺乏伴感染, 给予羟基脲减量、粒细胞集落刺激因子, 联合抗感染、对症治疗恢复, 血常规一度维持在白细胞 $2.5 \times 10^9/L \sim 4.0 \times 10^9/L$,

血红蛋白75~95g/L, 血小板 $400 \times 10^9/L \sim 900 \times 10^9/L$ 。8月复查外周血分类示原始细胞21%~22%, 考虑疾病转化为急性粒细胞白血病, 继续给予控制血常规、成分输血、对症支持治疗。

2012年9月起患者反复出现肺部感染、呼吸衰竭, 给予联合美罗培南(meropenem)+左氧氟沙星(levofloxacin)联合抗感染、呼吸机机械通气等积极治疗, 根据血小板、白细胞数量调整羟基脲的剂量。目前患者可间断脱机, 血常规示白细胞 $34.5 \times 10^9/L$, 血红蛋白85g/L、血小板计数 $307 \times 10^9/L$; 血生化示直接胆红素 $25.80 \mu\text{mol/L}$, 谷酰转氨酶128U/L, 肌酐 $125 \mu\text{mol/L}$, 葡萄糖 9.5mmol/L ; 血气分析pH7.45, PaO_2 : 69mmHg(1mmHg = 0.133kPa), PaCO_2 : 40mmHg, 肺泡-动脉血氧分压差(PA-aO_2): 295mmHg; 心脏超声示左室收缩功能下降, 左室射血分数45%; 多次痰细菌培养示嗜麦芽寡养单胞菌、多药耐药铜绿假单胞菌。仍有间断低热, 在抗细菌感染的同时出现真菌感染, 予卡泊芬净(caspofungin)治疗。

鉴于患者高龄, 骨髓增殖性肿瘤转化的急性粒细胞白血病, 并发肺部感染、多脏器功能不全, 同时合并2型糖尿病等多种基础疾病, 遂提交多学科会诊, 探讨对该患者的治疗策略。

2 临床病理讨论

陈雪松医师: 患者系老年男性, 高龄, 既往有“2型糖尿病、糖尿病性肾病、高血压病、抗中性粒细胞胞浆抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)相关性小血管炎、帕金森综合征、阿尔茨海默病”基础疾病, 病程较长。目前诊断明确, 慢性骨髓增殖性疾病转化的AML, 肺部感染, 多脏器功能不全。主要存在以下治疗方面的问题。(1)老年急性白血病, 原则上需行适当化疗控制白血病进展, 但患者脏器功能代偿能力弱, 化疗耐受性极差, 化疗后容易出现脏器功能不全加重以及骨髓抑制加重感染。(2)患者肺部感染, 存在长时间卧床、免疫功能低下、多脏器功能不全、机械通气等不利因素, 痰培养示嗜麦芽寡养单胞菌、多药耐药铜绿假单胞菌, 使得抗感染治疗药物选择困难且疗效不佳。

张兴虎副主任医师: 患者血液系统疾病从9年前起病, 2007年诊断“真性红细胞增生症”, 服用羟基脲后控制相对稳定。2010年演变为“原发性血小板增多症”, 羟基脲治疗一度能控制血常规, 2012年疾病进展, 羟基脲和阿那格雷治疗均无效, 后外周血分类及骨髓检查提示原始细胞明显升高, 考虑转化为急性粒细胞白血病。从疾病的演变特点来说, 该患者符合慢性骨髓增殖性疾病(包括慢性粒细胞白血病、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、原发性骨髓纤维化)克隆演变性质, 最终急性粒细胞白血病。考虑患者高龄, 合并肺部感染、多脏器功能不全、2型糖尿病等, 建议可以用一些温和的细胞毒药物, 主要是控制白细胞、血小板数量, 尽可能地控制原始幼稚细胞, 期间密切监测血常规及脏器功能, 避免化疗相关毒副作用发生。综合治疗的目的主要

是延长患者生存期, 提高生存质量。

血液科翟永平主任医师: 患者基础疾病较多, 目前诊断明确, 为由骨髓增殖性肿瘤转化的急性白血病, 属恶性血液病, 自然病程为6个月左右, 大部分患者死于感染、出血等并发症。目前患者轻度骨髓纤维化, 且年龄>80岁, 骨髓储备功能较差, 合并肺部感染、多脏器功能不全, 总体预后较差。目前治疗宜采取稳妥的方法。(1)建议先增加羟基脲剂量, 最大量可达8片/d, 控制白细胞、血小板的同时也抑制原始细胞, 监测血常规1次/d, 如果血小板下降至 $300 \times 10^9/L$, 则减少羟基脲剂量, 如果白细胞过低, 可以同时使用粒细胞集落刺激因子, 血红蛋白低可以继续输红细胞悬液。(2)如果增加羟基脲剂量后效果仍不佳, 提示有耐药, 则考虑静脉应用小剂量三尖杉酯碱(homoharringtonine; 1~2mg, 静脉滴注, 1次/d)联合阿糖胞苷(cytarabine)注射剂(50mg, 皮下注射, 1次/12h), 它们的心脏毒性小, 根据患者耐受情况调整使用天数。(3)若血小板进行性升高, 预防血栓可用抗血小板药物, 如氯吡格雷(clopidogrel)片75mg, 1次/d。(4)化疗前要进行胸部CT检查, 继续抗感染治疗, 根据药敏结果使用抗生素。(5)高龄老年人不适合高剂量化疗, 亦无骨髓移植指征。

呼吸内科施毅主任医师: 患者为白血病晚期, 服用羟基脲后把正常的白细胞也抑制, 造成外周血白细胞降低, 同时患者免疫力低下、抵抗力差, 容易诱发感染。多次痰液细菌培养为嗜麦芽寡养单胞菌、多药耐药铜绿假单胞菌, 用药选择困难, 根据药敏试验结果, 暂时可选择碳氢酶烯类(美罗培南)。在抗细菌感染的同时还需注意预防真菌感染, 如高热不退, 行痰假丝酵母(念珠菌)及真菌G试验、GM试验检查。能否度过感染关的关键还是粒细胞能否升上来。另外一定要注意环境清洁, 加强房间、物品消毒及手卫生, 同时也要加强口腔护理。

王文辉主任医师: 患者于2007年诊断为“真性红细胞增生症”, 一直服用羟基脲, 2012年上半年因血小板进行性上升, 考虑演变为“原发性血小板增多症”, 后对羟基脲和阿那格雷治疗均无效, 骨髓涂片示原始细胞16.5%, 诊断为“骨骼增生异常综合征”, 加大羟基脲剂量效果不佳, 后复查外周血分类示原始细胞21%~22%, 考虑疾病转化为急性粒细胞白血病。患者目前诊断明确, 治疗主要矛盾在于老年白血病化疗强度与感染、脏器功能不全之间的平衡, 治疗策略主要是降低白细胞、血小板, 抗感染, 成分输血支持, 改善脏器功能, 控制血糖、血压, 对症支持治疗等, 以尽可能改善患者生存质量。

3 总结

慢性骨髓增殖性疾病, 又称骨髓增殖性肿瘤, 是一组造血干细胞肿瘤增生性疾病, 在骨髓细胞普遍增生的基础上有一个系列细胞尤其突出, 呈持续不断的过度增殖, 包括慢性粒细胞白血病、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、原发性骨髓纤维化, 以老年人多见。据文献报道, 真性红细胞增多症10年转为急性白血病的

概率仅为6.3%，可起源于JAK2阳性克隆，或者更常见的起源于没有携带JAK2突变的造血干细胞^[1]。然而，本例老年患者以红细胞增多起病，经羟基脲化疗病情反复，最终衍变为急性粒细胞白血病。由于存在前驱性克隆性疾病，以及可使用强烈化疗方案耐受性降低，老年白血病诱导缓解率相对较低，<10%的患者活过1年^[2]。医师和患者应共同决定使用标准治疗方案还是减低剂量的治疗，或是特殊治疗，合并症和患者的体能状况是患者能否缓解的独立预测因素^[3]。口服化疗药物、以及预激方案耐受相对较好，同时应注意化疗可导致血细胞减少，进一步加重感染、出血等并发症风险，而利用粒细胞集落刺激因子可以促进化疗后粒细胞的恢复^[4]。另外，最佳支持治疗起到很重要的作用。

血液病患者由于疾病本身造成的免疫缺陷以及化疗、免疫抑制剂药物的应用，容易发生感染，已成为恶性血液病患者最常见死亡原因之一。铜绿假单胞菌是医院内感染的重要病原菌之一，由于铜绿假单胞菌耐药性强，近年来多药耐药铜绿假单胞菌感染日益增多，耐药率不断增加，耐药谱广泛，为抗菌药物治疗带来极大挑战。亚胺培南类是目前抗铜绿假单胞菌最有效的药物之一，但近年来，亚胺培南耐药率呈上升趋势。临床上在治疗铜绿假单胞菌感染时应严格掌握抗菌药的适应证，避免长期使用广谱或超广谱抗菌药物，减小抗菌药物选择性压力，以防交叉耐药，并且要根据药敏试验结果选择抗生素。另外积极治疗原发病，提高机体免疫力，减少各种高危因素，特别是应

根据实验室的药敏报告及患者的具体情况，对菌下药，合理使用抗生素是治疗的关键^[5]。

【参考文献】

- [1] Theocharides A, Boissinot M, Girodon F, *et al.* Leukemic blasts in transformed JAK2-V617F-positive myeloproliferative disorders are frequently negative for the JAK2-V617F mutation[J]. *Blood*, 2007, 110(1): 375–379.
- [2] DeLima M, Ghaddar H, Pierce S, *et al.* Treatment of newly-diagnosed acute myelogenous leukaemia in patients aged 80 years and above[J]. *Br J Haematol*, 1996, 93(1): 89–95.
- [3] Gupta V, Xu W, Keng C, *et al.* The outcome of intensive induction therapy in patients ≥ 70 years with acute myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2007, 21(6): 1321–1324.
- [4] Kalaycio M, Pohlman B, Elson P, *et al.* Chemotherapy for acute myelogenous leukemia in the elderly with cytarabine, mitoxantrone, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor[J]. *Am J Clin Oncol*, 2001, 24(1): 58–63.
- [5] Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(3): 268–281.

(编辑: 周宇红)