· 老年共病慢病典型病例专栏 ·

老年慢性粒单核细胞白血病合并原发免疫性血小板减少症一例

秦然, 卢学春, 郭博*
(中国人民解放军总医院第二医学中心血液科, 北京 100080)

【关键词】 老年人; 慢性粒单核细胞白血病; 原发免疫性血小板减少症
【中图分类号】 R552 【文献标志码】 B 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.07.106

1 临床资料

患者, 男性, 84 岁, 2016 年 12 月 15 日于中国人民解放军总医院第二医学中心体检发现血小板降低(37×10^9/L), 此后监测血小板波动于($54\sim83)\times10^9$/L。2017 年 4 月口腔黏膜及舌体出现散发小血疱, 复查血小板 3×10^9/L, 白细胞及血红蛋白正常, 无肝、脾、淋巴结肿大, 完善骨髓穿刺活检(骨髓涂片提示骨髓增生活跃, 三系均增生, 全片可见巨核细胞 39 个, 未见产板型巨核细胞), 诊断原发免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)。予激素联合人免疫球蛋白治疗, 10 d 后血小板回升至 132×10^9/L, 逐渐减停激素。此后长期监测血小板>70×10^9/L。

2017 年 12 月起患者外周血单核细胞比例明显升高, 最高达 23%, 夜间偶有盗汗, 血小板($60\sim70)\times10^9$/L。2018 年 6 月至 2018 年 9 月患者外周血单核细胞持续升高(绝对值 1.77×10^9/L), 盗汗加重且伴有脾脏肿大趋势(超声脾脏大小: 8.0 cm×5.0 cm×3.2 cm→10.0 cm×6.0 cm×4.5 cm), 复查骨髓穿刺(骨髓涂片提示骨髓增生明显活跃, G∶E=4.07∶1, 三系均增生, 粒系占有核细胞 70%, 各阶段细胞可见, 少部分细胞浆中颗粒减少, 单核细胞占 5.2%, 未成熟型; 全片可见巨核细胞 19 个, 产板型巨核细胞少见), 诊断慢性粒单核细胞白血病(chronic myelomonocytic leukemia, CMML), 随访观察。

2018 年 12 月患者血小板降至($10\sim20)\times10^9$/L, 考虑 CMML 进展, 于 2019 年 1 月 28 日、2019 年 2 月 25 日行 2 个疗程去甲基化治疗(地西他滨 10 mg, 第 1~5 天), 期间单核细胞比例降至正常, 血小板回升至 100×10^9/L。2019 年 4 月 9 日第 3 疗程去甲基化治疗期间发生严重过敏反应, 暂停治疗, 此后血小板水平维持低位[($10\sim20)\times10^9$/L], 外周血单核细胞比例正常。期间先后应用血小板生成素及艾曲泊帕治疗, 血小板仍波动于($3\sim8)\times10^9$/L, 高度依赖输血。复查骨髓穿刺(骨髓涂片提示骨髓增生活跃 G∶E=4.6∶1, 三系可见, 髓系原始幼稚细胞 2%, 全片可见巨核细胞 22 个, 产板型未见), 未见骨髓抑制及 CMML 进展表现, 综合其外周血单核细胞比例变化趋势, 考虑前期地西他滨对 CMML 治疗有效, 推测可能因药物过敏引发 ITP 病情反复, 顽固性血小板减少。尝试激素、人免疫球蛋白、利妥昔单抗、环孢素等治疗, 效果仍差。2019 年 11 月予达那唑 0.2 g 3 次/d+艾曲泊帕 75 mg/d 治疗, 2020 年 2 月血小板开始回升并维持在($100\sim120)\times10^9$/L, 摆脱输血依赖。

2020 年 8 月至 12 月院外随访发现轻度贫血, 血小板降至($50\sim80)\times10^9$/L, 查体发现脾脏较前增大明显(15.5 cm×6.0 cm×5.0 cm), 考虑 CMML 病情反复。2020 年 12 月复查 PET-CT: 全身多处淋巴结肿大伴代谢增高, 淋巴结活检提示白血病细胞浸润, 血小板进一步降至 20×10^9/L, 外周血单核细胞比例升至 31%, 评估病情快速进展。在达那唑+艾曲泊帕治疗基础上于 2020 年 12 月 16 日、2021 年 1 月 9 日、2021 年 2 月 24 日、2021 年 4 月 22 日行 4 周期去甲基化治疗(阿扎胞苷 100 mg, 第 1~5 天)。其后脾脏回缩, 单核细胞比例下降, 血小板回升。但自第 3 周期治疗后患者疗效维持时间缩短, 考虑耐药。2021 年 4 月 22 日患者骨髓二代测序检测发现 TET2、NRAS 突变。根据文献回顾, TET2 合并 NRAS 突变的 CMML 患者预后较差, 易产生对去甲基化药物的耐药。根据组学大数据筛选预测曲美替尼或可改善预后, 故于 2021 年 4 月 27 日加用曲美替尼 1 mg/d 治疗。整体治疗过程顺利, 未出现感染、出血、腹泻等副反应; 疗效显著, 血象明显回升, 淋巴结肿大及代谢消失(图 1), 单核细胞比例降至正常水平。

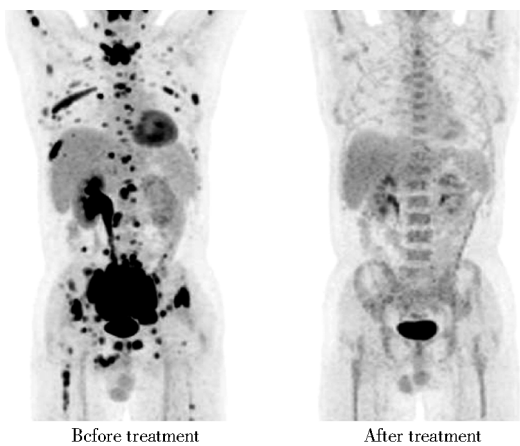


图 1 CMML 治疗前后 PET-CT 对比

Figure 1 Comparison of PET-CT before and after CMML treatment

CMML: chronic myelomonocytic leukemia.

收稿日期: 2024-11-21; **接受日期**: 2024-12-23
通信作者: 郭搏, Email: drguobo@163.com

2 讨 论

ITP主要发病机制是血小板自身抗原免疫耐受性丢失,导致体液和细胞免疫异常活化,介导血小板破坏加速及巨核细胞产生血小板不足[1]。包括CMML在内的血液系统恶性肿瘤引起血小板减少的机制主要是异常细胞充斥骨髓,正常造血功能受抑制,部分血液系统恶性肿瘤可引起巨核细胞分化发育异常,从而导致血小板生成减少[2,3]。

本例患者,第一阶段病程为典型ITP特点,经一线治疗后取得满意疗效。第二阶段合并单核细胞增多,伴随乏力盗汗等ITP非典型症状,提示可能存在其他引起血小板减少的原因。明确诊断CMML后,经一线去甲基化治疗,单核细胞比例下降且血小板一度回升,证实血小板降低应为CMML进展所致。后续药物过敏后血小板再度下降,结合既往病史及用药史需鉴别引起血小板下降的原因是ITP、骨髓抑制或CMML进展。骨髓穿刺可见骨髓增生活跃,排除药物导致的骨髓抑制。单核细胞比例并未明显升高,推测血小板降低可能主要由药物过敏导致的免疫因素造成,CMML进展并非主导因素。治疗方案针对ITP展开,最终摆脱输血依赖。第三阶段血小板减少伴随贫血、脾脏增大及全身多处淋巴结浸润,是典型CMML进展表现[4],予针对CMML去甲基化+靶向治疗后,病情缓解并获得长期高质量生存。

CMML快速进展阶段,阿扎胞苷自第3疗程起出现耐药。此时对患者进行骨髓二代测序检查发现TET2、NRAS基因突变。目前国内指南中普遍将CMML中NRAS突变划归为中危组遗传学特征[5]。国内外指南推荐ASXL1、NRAS、RUNX1、SETBP1基因突变的患者接受allo-HSCT[6]。但本例患者高龄,基础疾病复杂,无法耐受移植。根据组学大数据平台预测及文献回顾,MEK通路抑制剂曲美替尼可通过阻断丝裂原活化蛋白激酶信号通路,解决RAS基因多种位点激活突变,并在黑色素瘤、肺腺癌等实体瘤治疗领域已取得一定疗效[7]。

该患者在第4周期阿扎胞苷治疗过程中加用曲美替尼,仅一疗程即取得显著疗效,原有浸润淋巴结消失,且治疗过程中并未增加感染、出血等风险。后续仅靠单药维持即可保障长期高质量生存。

CMML治疗过程中,目前国内外对于高龄、体弱患者推荐输血等最佳支持治疗。部分合并高白细胞表现的患者,应用羟基脲降白细胞[8]。上述治疗方案均为对症治疗,无法延长患者生存期。部分指南推荐去甲基化治疗方案[9],但缺乏老年体弱人群数据。治疗组通过评估患者肝肾功能及分析老年人群药代动力学特点后,决定按正常剂量1/2进行治疗,未出现肝肾功能损伤、感染、治疗相关贫血等不耐受表现。

综上,本例患者以顽固性血小板减少为主要临床表现,病程中先后诊断ITP及CMML,需要根据伴随症状、病史特点、临川检验仔细鉴别血小板降低的根本原因。同时对于高龄伴多种合并症的CMML患者,目前仍缺乏相关治疗指南及专家共识。借助骨髓二代测序等新型检验手段,联合大数据筛选个体化治疗药物或可为该类患者提供治疗方案。

【参考文献】

[1] 中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟, 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会, 中华医学会血液学分会. 重组人白介素-11防治血小板减少症临床应用中国专家公识(2021版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(12): 1129-1137. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2020.12.014.

[2] 顾萌萌, 赵艳红. 早前期原发性骨髓纤维化诊断的最新进展及其与原发性血小板增多症特点的比较[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(3): 237-240. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.03.048.

[3] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, *et al*. The 2016 revision to the Word Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. Blood, 2016, 127(20): 2391-2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.

[4] Valent P, Orazi A, Savona MR, *et al*. Proposed diagnostic criteria for classical chronic myelomonocytic leukemia (CMML), CMML variants and pre-CMML conditions[J]. Haematologica, 2019, 104(10): 1935-1949. DOI: 10.3324/haematol.2019.222059.

[5] Itzykson R, Kosmider O, Renneville A, *et al*. Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(19): 2428-2436. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.3314.

[6] limoglu-Buet D, Wagner-Ballon O, Saada V, *et al*. Characteristic repartition of monocyte subsets as a diagnostic signature of chronic myelomonocytic leukemia[J]. Blood, 2015, 125(23): 3 618-3626. DOI: 10.1182/blood-2015-01-620781.

[7] Fung AS, DM Graham, EX Chen, *et al*. A phase Ⅰ study of binimetinib (MEK 162), a MEK inhibitor, plus carboplatin and pemetrexed chemotherapy in non-squamous non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2021, 157: 21-29. DOI: 10.1016/j.lungcan.2021.05.021.

[8] Patnaik MM, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and management [J]. Am J Hematol, 2020, 95(1): 97-115. DOI: 10.1002/ajh.25684.

[9] Robin M, Fenaux P. Which lower risk myelodysplastic syndromes should be treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation? [J]. Leukemia, 2020, 34(10): 2552-2560. DOI: 10.1038/s41375-020-0967-x.

(编辑: 温玲玲)