

· 病例报告 ·

沙利度胺治疗老年伴 der(1;7)(q10;p10)骨髓增生异常综合征患者一例

孙鑫^{1,2}, 侯传东^{1,2}, 杨波², 卢学春²(¹解放军医学院,北京 100853; ²中国人民解放军总医院第二医学中心血液科,国家老年疾病临床医学研究中心,北京 100853)

【关键词】 老年人;骨髓增生异常综合征;沙利度胺;染色体异常

【中图分类号】 R551.3

【文献标志码】 B

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2026.04.063

1 临床资料

患者,男性,67岁,因“白细胞和血小板减少2年余”于2021年2月4日就诊中国人民解放军总医院第二医学中心血液科。2019年10月体检时发现血小板与白细胞减少,于外院行骨髓相关检查后诊断为骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)。曾行氨肽素、利可君、维A酸及叶酸等药物治疗,效果不佳且疾病进展。来我院后查血常规提示白细胞(white blood cell, WBC) $2.76 \times 10^9/L$,血红蛋白(hemoglobin, HB) 132 g/L,血小板(platelet, PLT) $63 \times 10^9/L$,既往有冠心病病史5年,否认药物、食物过敏史。

入院后完善相关检查,骨髓象:骨髓增生明显活跃,三系均增生,G/E=0.5:1,可见粒系与红系存在部分病态造血,髓系原始、幼稚单核细胞占3.6%,部分细胞可见类巨变,红系占53.2%,可见类巨变、核畸形等,全片见巨核细胞115个;骨髓活检:病态造血;染色体常规:46,XY,der(1;7)(q10;p10)[19]/46,XY[7];免疫分型检测:粒系分化障碍,幼稚髓系细胞表型异常(占有核细胞的3.24%);叶酸检测值:20 ng/ml;VitB12检测值:526 pg/ml。2020年初行MDS/急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)相关基因检查,提示TP53、FLT3、NPM1等均未突变,WT1、EV11、PRAME表达正常。结合MDS诊疗指南^[1],诊断为难治性血细胞减少伴多系发育异常合并der(1;7)(q10;p10)。根据国际预后评分系统(international prognostic scoring system, IPSS)进行评估:存在der(1;7)(1分),PLT $63 \times 10^9/L$ (0.5分),总评分1.5分,分类为中危-2组;根据修订版IPSS进行评估:骨髓原始细胞占比3.6%(1分),存在der(1;7)(3分),PLT $63 \times 10^9/L$ (0.5分),总评分4.5分,分类为于中危组;根据分子IPSS进行评估:综合患者信息,在<https://mds-risk-model.com/>平台上进行积分测算与风险预测,得分-1.47分,分类为低危组。

鉴于该患者存在症状性PLT和WBC减少,但骨髓内原始细胞比例不高,且不耐受去甲基化药物,遂予沙利度胺(25 mg/次,每日1次)调节免疫,予叶酸(10 mg/次,每日2次),腺苷钴胺(0.5 mg/次,每日2次)与辅酶Q10(10 mg/次,每日2次)支持造血功能,予艾曲泊帕(25 mg/次,隔日1次)升血小板治疗。治疗后患者PLT上升至 $103 \times 10^9/L$,活动耐量恢复到平日水平,疗效评估为血液学改善。考虑到沙利度

胺副作用,治疗期间密切监测患者血细胞变化情况(图1),分三阶段调整沙利度胺用药频次。2021年10月复诊,考虑患者HB稳定且PLT恢复正常,将用药频率改为每日1次,每月1~20号连续服药,此后本月不再服用。2022年5月复诊,PLT保持 $170 \times 10^9/L$ 以上3个月余,再次调整用药频率,改为每日1次,每月1~15号连续服药,此后本月不再服用。2023年3月再次减少用药频率,改为每日1次,每月1~10号连续服药,此后本月不再服用,直至2024年1月停沙利度胺。至末次随访,患者未出现贫血症状或出血倾向,且未进展为AML。

2 讨论

MDS是一种起源于造血干细胞的异质性髓系克隆性疾病,其特征表现为一系或多系血细胞减少、造血细胞发育异常,且有较高风险向AML转化^[2]。der(1;7)(q10;p10)是一种罕见的染色体异常,在MDS中的发生率仅为1%~3%^[3]。该异常是指1号染色体的长臂和7号染色体的短臂在着丝粒区域发生不平衡易位形成的,导致1q三体和7q单体^[4]。Yokoo等^[5]在1992年首次报道了der(1;7)(q10;p10)这种染色体异常类型,认为该易位可能提示较差的预后。Sanada等^[4]的大型队列研究首次系统地描述了该易位的临床特征,与单纯7号染色体缺失的MDS患者相比,常显示出较低的原始细胞计数和较高的HB浓度,向AML进展速度慢,临床转归较好^[4]。Slovak等^[6]的研究表明该易位多见于老年男性,外周血中PLT较低。这都与本例患者的临床特征相符。

Zhang等^[3]的研究揭示了der(1;7)(q10;p10)与RUNX1突变的高度相关性。这提示伴der(1;7)(q10;p10)MDS患者PLT减少可能是由于RUNX1功能失调导致^[7]。RUNX1是一种在造血细胞中广泛表达的转录因子,在正常造血过程中可抑制红细胞生成并促进巨核细胞生成^[8]。研究发现,der(1;7)(q10;p10)患者的基因组中,RUNX1结合位点相关的增强子区域发生高度甲基化,导致RUNX1功能失调,使患者的血小板计数减少^[9]。这为本例患者PLT较低而HB浓度相对正常的现象提供了分子解释。

由于老年人易多病共存且伴随免疫衰老状态^[10],因此老年MDS患者常对去甲基化治疗和化疗不敏感。沙利度胺及其衍生物因具有抗血管生成、免疫调节等作用而被用于MDS的治疗,尤其对于伴del(5q)的较低危MDS,来那度胺因

收稿日期: 2025-07-17; 接受日期: 2025-09-04

基金项目: 国家自然科学基金(82450110)

通信作者: 卢学春, E-mail: luxuechun@301hospital.com.cn

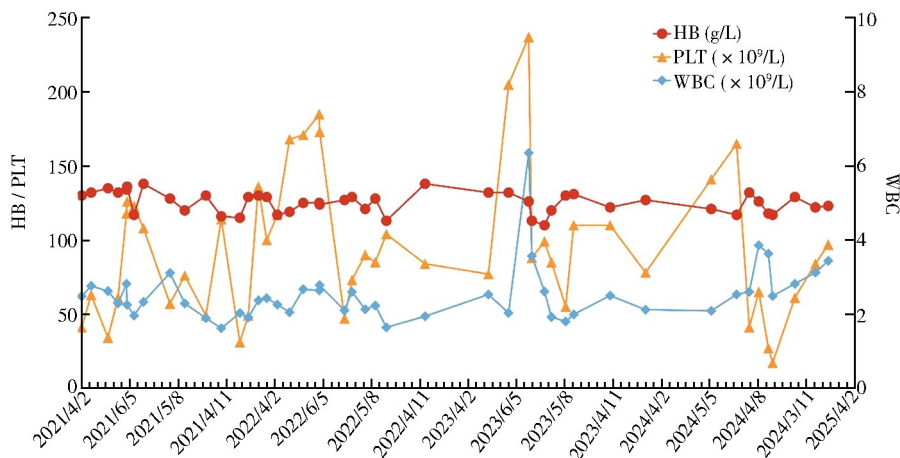


图1 患者血细胞变化情况

Figure 1 Changes in the patient's blood cells

HB; hemoglobin; WBC; white blood cell; PLT; platelet.

其疗效显著常作为该类患者的首选。CRBN 作为沙利度胺结合的靶蛋白,是 CRL4 E3 泛素连接酶底物受体,而沙利度胺及其衍生物可通过与其结合改变这类泛素连接酶的底物特异性,诱导新底物的降解,从而发挥治疗作用^[11]。近年来已有研究发现,沙利度胺及其衍生物在非 del(5q) MDS 的治疗中也显示出优势,而来那度胺因更容易导致骨髓抑制,疗效并不优于沙利度胺,尤其对于血小板计数和(或)中性粒细胞计数低的患者,更建议选择沙利度胺^[12]。截至目前,国内尚无伴 der(1;7)(q10;p10) MDS 患者采用沙利度胺治疗的病例报道,本例可能为国内首例报道。

MDS 诊疗指南中提出,患者如果出现有症状血小板减少、粒细胞减少、原始细胞增多中任一表现,可以考虑免疫抑制剂治疗^[1]。本例患者症状与血液学检查全部符合该标准的 3 点要求,在常规治疗效果不佳或难以耐受的情况下,结合文献与指南决定试用沙利度胺,而患者转归也提示沙利度胺对于伴 der(1;7)(q10;p10) MDS 患者存在潜在治疗效果。

但需要注意的是,目前对于沙利度胺在伴 der(1;7)(q10;p10) MDS 患者中的安全性缺乏评估,老年患者治疗期间应严格控制沙利度胺的剂量,防止其神经毒性等副作用与不良反应的发生。沙利度胺在 MDS 治疗中常用剂量为“50~200 mg/次,每日 1 次”,本例患者因采用远低于常规剂量的治疗方案,治疗期间密切监测血液学指标,分阶段调整用药频次,在保持疗效的同时并未出现明显的神经毒性、血栓、严重皮肤反应等毒副作用。这说明在沙利度胺治疗过程中,遵循低剂量、全面的监测评估以及随时动态的调整治疗方案等原则,可以平衡好疗效与不良反应,为患者带来最大收益。

综上,沙利度胺联合支持造血的药物对伴 der(1;7)(q10;p10) MDS 患者具有一定的治疗效果,但其对其他染色体核型改变的 MDS 是否有效还需要大样本多中心临床试验来进一步验证。

【参考文献】

[1] Chinese Society of Hematology CMA. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes (2019) [J]. Chin J Hematol, 2019, 40(2): 89-97. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.002.

[2] Li H, Hu F, Gale RP, et al. Myelodysplastic syndromes [J]. Nat Rev Dis Primers, 2022, 8(1): 74. DOI: 10.1038/s41572-022-00402-5.

[3] Zhang T, Xu Y, Pan J, et al. High frequency of RUNX1 mutation in myelodysplastic syndrome patients with whole-arm translocation of der(1,7)(q10,p10) [J]. Leukemia, 2017, 31(10): 2257-2260. DOI: 10.1038/leu.2017.228.

[4] Sanada M, Uike N, Ohyashiki K, et al. Unbalanced translocation der(1,7)(q10,p10) defines a unique clinicopathological subgroup of myeloid neoplasms [J]. Leukemia, 2007, 21(5): 992-997. DOI: 10.1038/sj.leu.2404619.

[5] Yokoo H, Okada Y, Tominaga K, et al. [der(1,7)(q10,p10) in three patients with malignant hematologic disorders] [J]. Jpn J Clin Hematol, 1992, 33(12): 1829-1833.

[6] Slovak ML, O'Donnell M, Smith DD, et al. Does MDS with der(1,7)(q10,p10) constitute a distinct risk group? A retrospective single institutional analysis of clinical/pathologic features compared to -7/del(7q) MDS [J]. Cancer Genet Cytogenet, 2009, 193(2): 78-85. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2009.04.013.

[7] Lang W, Luo Y, Wang L, et al. The der(1,7)(q10,p10) defining a distinct profile from -7/del(7q) in myelodysplastic syndromes: a systematic review and meta-analysis [J]. Cancer Med, 2024, 13(1): e6890. DOI: 10.1002/cam4.6890.

[8] Kuvaridina ON, Herglotz J, Kolodziej S, et al. RUNX1 represses the erythroid gene expression program during megakaryocytic differentiation [J]. Blood, 2015, 125(23): 3570-3579. DOI: 10.1182/blood-2015-03-632653.

[9] Fernandez AGL, Crescenzi B, Pierini V, et al. A distinct epigenetic program underlies the 1,7 translocation in myelodysplastic syndromes [J]. Leukemia, 2019, 33(10): 2481-2494. DOI: 10.1038/s41375-019-0438-7.

[10] 侯传东, 杨波, 蔡力力, 等. 奥妥珠单抗在老年 B 细胞淋巴瘤治疗中的应用及安全性: 4 例报告并文献复习 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2023, 23(11): 864-865. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.11.189.

[11] Asatsuma-Okumura T, Ito T, Handa H. Molecular mechanisms of cereblon-based drugs [J]. Pharmacol Ther, 2019, 202: 132-139. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.02.011.

[12] 汪尹静文, 江高峰, 倪健, 等. 沙利度胺及其衍生物治疗骨髓增生异常综合征的研究进展 [J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(6): 1967-1971. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2021.06.048.