

伴 TP53 突变骨髓增生异常综合征并自身免疫性溶血性贫血 1 例

张健敏 何莉詹卓 晋佩佩 刘雯 刘尚勤
武汉大学中南医院血液科,湖北武汉 430071

关键词 骨髓增生异常综合征; TP53 突变; 自身免疫性溶血性贫血; 地西他滨; 直接抗人球蛋白试验
中图分类号 R551.3; R556.6⁺2 **文献标识码** D **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20240426

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是一组异质性血液系统恶性肿瘤,特征为克隆性造血、血细胞减少(即贫血、中性粒细胞减少和/或血小板减少)和细胞形态学发育异常,伴 TP53 突变时向白血病转化风险高,预后差。自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia, AIHA)是一组获得性、异质性疾病,由针对红细胞的自身抗体介导,导致红细胞过早破坏。MDS 合并 AIHA 出现的较为少见,本文报道 1 例伴 TP53 突变 MDS 并 AIHA 的患者,在应用以地西他滨为主的去甲基化药物治疗 2 个周期后 MDS 完全缓解,直接 Coombs 试验转阴。

患者男性,62 岁,因“乏力及活动后气促 2 个月余”于 2021 年 2 月 26 日入院。患者 2 个月前无明显诱因出现间断性活动后乏力,伴头晕,偶有胸闷不适,就诊于外院,查血常规:WBC $3.83 \times 10^9/L$, RBC $1.47 \times 10^{12}/L$, Hb 51 g/L, PLT $29 \times 10^9/L$,骨髓细胞学:增生明显活跃,粒系中晚幼以上阶段比例增高,幼红细胞比例偏高,巨核细胞易见,三系少数细胞病态改变。TP53 基因[c. 613T > G (p. Tyr205Asp)]突变(单等位基因突变,突变频率 90%)。诊断考虑 MDS,予以成分输血、补充造血原料等支持治疗,症状无明显好转,为进一步治疗于武汉大学中南医院门诊就诊,以“MDS”收入院。既往史无特殊。查体:重度贫血貌,浅表淋巴结未及肿大,心律齐,心肺听诊未闻及明显异常,腹软,无压痛、反跳痛,肝脾肋下未及,双下肢无水肿。入院后辅助检查:WBC $4.0 \times 10^9/L$, RBC $1.45 \times 10^{12}/L$, Hb 49.0 g/L, PLT $31 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $1.0 \times 10^9/L$;网织红细胞百分比 3.21%;乳酸脱氢酶(LDH) 622 U/L;总胆红素 38.5 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素 8.6 $\mu\text{mol/L}$,间接胆红素 29.9 $\mu\text{mol/L}$;直接 Coombs 试验阳性(IgG ++)。血小板特异性和组织相关融性抗体检测、ANA + ENA + ACA、抗心磷脂抗体、抗 O 类风湿全套、自身免疫肝病全套测定均正常。骨髓细胞学:骨髓增生活跃,红系明显增生,占 79%,原始红细胞占 1%,并可见明显病态造血,包括幼红细胞体积偏大,核出芽、子母核、双核、多核红细胞,部分胞浆可见 H-J 小体;环形铁粒幼红细胞占 21%,见图 1。骨髓活检:造血组

织增生明显活跃,粒系中晚幼以上阶段比例增高,幼红细胞比例偏高,巨核细胞易见,少数细胞病态改变。流式免疫分型:CD34 + CD117 +,髓系原始细胞占有核细胞 0.2%,比例不高,未检出异常表型,中性粒细胞比例明显减低,以中幼及以下阶段为主,存在发育异常模式,有核红细胞比例明显增高。基因检测:TP53 基因(Y205D)突变,WT1 基因表达阳性。免疫荧光原位杂交(FISH):63% 的细胞 5q-,62% 的细胞 del(7q),54% 的细胞 20q-,见图 2。染色体:未见明显染色体分裂异常。诊断:①MDS-环形铁粒幼红细胞增多-单系病态造血(MDS with ringsideroblasts and multilineage dysplasia, MDS-RS-MLD);②继发性自身免疫溶血性贫血(secondary AIHA, SAIHA)。

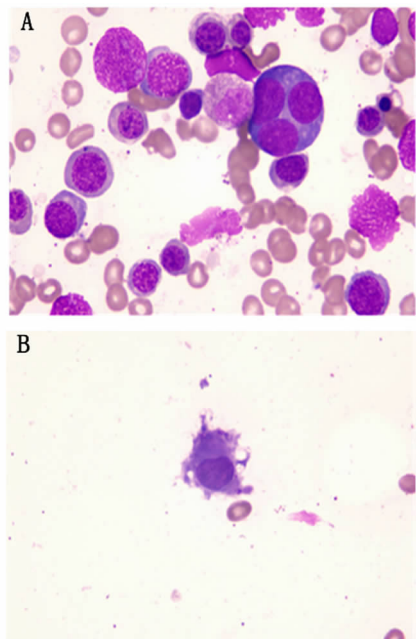


图 1 骨髓细胞形态(瑞士-吉姆萨染色 1000 $\times$, A 骨髓增生活跃,可见明显红系病态造血,包括幼红细胞体积偏大、多核红细胞;B 小巨核细胞)

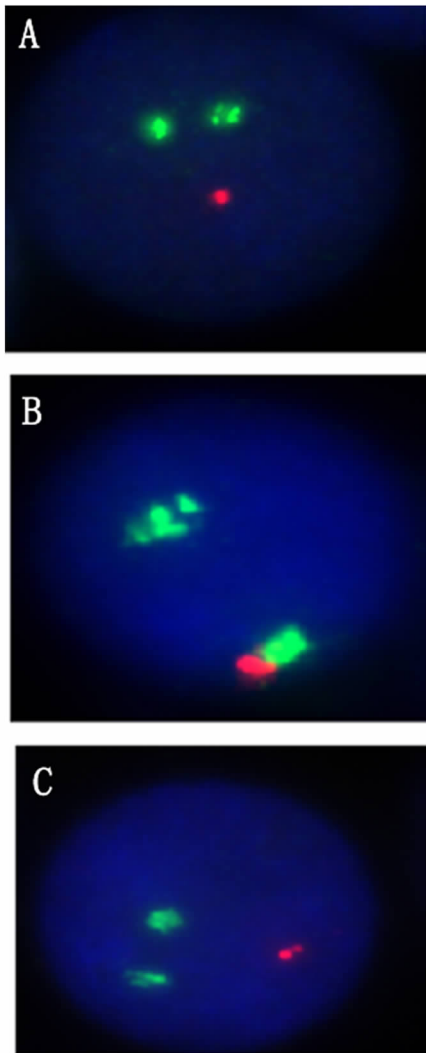


图2 荧光原位杂交(A为5q-,EGR1(5q31)或RPS14(5q33)红色,D5S721(5p15)绿色;B为del(7q),CEP7(7p11-q11)绿色,D7S486(7q31)红色;C为20q-,红色标记D20S108(20q12),绿色标记CEP8探针)

患者年龄<65岁,伴有TP53突变,国际预后评分系统修订版(Revised International Prognostic Scoring System,IPSS-R)预后高危组,按标准治疗方案推荐行异基因造血干细胞移植,患者拒绝。遂采用去甲基化药物治疗,2021年3月3日地西他滨20 mg/(m²·d)d1~5。3月27日患者因“活动后气促、乏力、头晕加重”来院,入院检查:WBC 1.60×10⁹/L,RBC 1.04×10¹²/L,Hb 33.0 g/L,PLT 14×10⁹/L,中性粒细胞8.2×10⁹/L,网织红细胞百分比2.88%;LDH 388 U/L;总胆红素33.9 μmol/L,直接胆红素8.7 μmol/L,间接胆红素25.2 μmol/L;直接Coombs试验阳性(IgG++)。骨髓细胞学:骨髓增生活跃,其中粒系占15.5%,红系占79%,红系比例明显增高,以中晚幼红细胞为主,幼红细胞体积普遍偏大,核出芽、子母核、双核、多核红细胞多见,部分胞浆可见H-J小体,环形铁粒幼红细胞占21%。全片巨核细胞21个,其中颗粒巨18个,产板巨3个,巨核产板不良,血小板形态未见明

显异常。流式免疫分型、基因检测同前。提示治疗效果较差,遂调整治疗方案为地西他滨20 mg/(m²·d)d1~5联合维奈克拉100 mg d1、200 mg d2~7,针对AIHA使用甲泼尼龙40 mg/d d1~6,并结合促红细胞生成素、促血小板生成素、成分输血等支持治疗。治疗后1个月复查:WBC 5.60×10⁹/L,RBC 4.11×10¹²/L,Hb 133.0 g/L,PLT 291×10⁹/L,中性粒细胞4.6×10⁹/L,网织红细胞计数、LDH、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素正常;直接Coombs试验阴性。骨髓细胞学:骨髓增生活跃,粒系占69.5%,红系占1%,红系受抑,少量中晚幼红细胞可见。基因检测:未检测到TP53基因突变,WT1基因表达阴性。染色体46,XY[20]。根据MDS国际工作组疗效评价标准(2006修订版)^[1],MDS完全缓解,根据《自身免疫性溶血性贫血诊疗指南(2022年版)》^[2],AIHA完全缓解。建议患者维持治疗方案采用地西他滨联合维奈克拉,患者因经费问题拒绝使用维奈克拉,随后单用地西他滨20 mg/(m²·d)d1~5维持治疗,每月1次,共3次后患者自行停止治疗。停治疗后8个月,于2022年5月复查:WBC 5.40×10⁹/L,RBC 2.56×10¹²/L,Hb 92 g/L,PLT 6×10⁹/L,中性粒细胞0.4×10⁹/L,网织红细胞1.5%;LDH 226 U/L;总胆红素13.7 μmol/L,直接胆红素2.9 μmol/L,间接胆红素10.7 μmol/L;直接Coombs试验阴性;骨髓细胞学:骨髓增生活跃,其中粒系占57%,原始粒细胞占41%,早幼粒细胞2%,中幼及以下各阶段粒细胞比例减低或缺乏,红系占5%,幼红细胞可见核出芽。巨核细胞未见,血小板罕见,形态未见异常。骨髓活检:骨髓增生大致正常(50%),幼稚细胞比例增高(约20%),胞体中等,胞浆量少,核椭圆形或略不规则,染色质细,偏成熟阶段粒红系细胞散在分布,可见小巨核细胞,网状纤维染色(MF:0~1级)。免疫组化示幼稚细胞:CD34+,CD117-,TdT-,CD68+,MPO+,Lysozyme-,CD235a-,CD3-,PAX5-,CD42b-。FISH:可见54%的细胞20q-,62%的细胞del(7q),63%的细胞5q-,未见明显P53基因缺失异常,未见明显+8异常。基因检测:TP53基因(Y205D)突变阳性、WT1基因表达阳性。结合病史考虑MDS转化为急性髓系白血病(acute myelogenous leukemia,AML),M2型。患者拒绝行进一步治疗,出院后1周死亡。

讨论 MDS是一组异质性血液系统恶性肿瘤,50%~60%表现出获得性细胞遗传学异常,5q-、-7/7q-、20q-、-Y是最常见的异常核型,约20%的原发性MDS患者具有TP53突变,TP53突变预示着不良预后和更高的AML转化风险^[3]。基于去甲基化药物的治疗方案是目前新诊断高风险MDS的标准治疗方法,常用的去甲基化药物有阿扎胞苷和地西他滨^[4]。Welch等^[5]研究显示,细胞遗传学预后中等和预后不良的患者对地西他滨的反应更佳,TP53突变患者对地西他滨的反应率高于TP53野生型患者,且TP53突变负荷在地西他滨治疗过程中迅速下降。Zhang等^[6]研究显示,伴TP53突变的MDS患者表现出更高的细胞遗传学异常频率、5q-核型、AML转化风险,并对地西他滨有更好的反应,但生存率较低。其他研究也显示,地西他滨能改善具有复杂核

型 MDS 患者的无进展生存期和生存率^[7,8]。本例患者同时具有复杂核型(5q-、7q-、20q-)和 TP53 突变两种高危因素,经地西他滨治疗 2 周期后获得完全缓解,TP53 突变清除,与上述文献报道相符。Wang 等^[9]研究显示,在造血干细胞移植前采用地西他滨预处理可能改善伴 TP53 突变 MDS 患者的总体疗效。但伴 TP53 突变的 MDS 患者对地西他滨敏感的分子机制目前尚不明确,值得进一步探究。

10%~20% 的 MDS 患者常合并自身免疫性疾病,常见的有免疫性血细胞减少、脉管炎、结缔组织疾病、关节炎。一方面,MDS 的病理生理学与骨髓微环境中的过度炎症活动密切相关,可直接或通过刺激适应性免疫应答促进全身性炎症和自身免疫性疾病。另一方面,自身免疫性疾病可以促进克隆进化和骨髓生长紊乱,促进骨髓恶性肿瘤的发展^[10]。AIHA 最佳治疗方法仍有待探索,皮质类固醇仍是多数 AIHA 的一线治疗药物,继发性 AIHA 的一线治疗通常与原发性 AIHA 相同,需要积极治疗原发病,并考虑原发疾病所处的阶段和活动性,采取不同的治疗方案^[11]。对于 MDS 高危组患者,去甲基化药物联合 B 细胞淋巴瘤/白血病-2(BCL-2)抑制剂、免疫检查点抑制剂、口服组蛋白脱乙酰酶抑制剂等可能有利于改善高危组的总体预后,VIALE-A 研究显示,阿扎胞苷联合维奈克拉方案可显著改善 MDS 高危组患者的中位生存期^[12]。目前对 MDS 合并 AIHA 暂无标准治疗方案或相关指南。本例患者经 1 周期的地西他滨治疗后,复查血象提示红细胞、血红蛋白、血小板较前降低;直接 Coombs 试验阳性(IgG++),遂于第 2 周期调整治疗方案,选择地西他滨联合维奈克拉治疗 MDS,并针对 AIHA 加用甲泼尼龙,治疗后复查 MDS 完全缓解,直接 Coombs 试验转阴。

有文献报道,阿扎胞苷 6~8 个周期可以使 MDS 合并 AIHA 患者的 Coombs 试验转阴,其机制可能在于影响了 T 细胞亚群^[13]。免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia,ITP)也是自身免疫性疾病,发病机制与 AIHA 类似,Han 等^[14,15]报道低剂量地西他滨治疗难治性 ITP,近一半难治性 ITP 患者对低剂量地西他滨表现出持续的反应,考虑与地西他滨的免疫调节作用有关,低剂量的地西他滨促进调节性 T 细胞(Treg)的生成和分化,并增强其免疫抑制功能。本例患者直接 Coombs 试验转阴后单用地西他滨维持治疗原发病,3 周期后患者自行停止治疗,停止治疗后 8 个月 MDS 转化为急性髓系白血病,但直接 Coombs 试验持续保持阴性,推测其机制可能与地西他滨的免疫调节作用有关,且免疫功能紊乱纠正后持续时间长。

地西他滨有望提高伴 TP53 突变 MDS 患者的总体疗效,其分子机制值得进一步探究。对间接胆红素、网织红细胞百分比升高的 MDS 患者,需考虑合并 AIHA 的可能性,应进一步完善外周血涂片、网织红细胞计数、肝肾功能、LDH、直接 Coombs 试验等相关检查,明确是否合并 AIHA。对于 MDS 合并 AIHA 患者在积极治疗原发病的同时可考虑加用皮质类固醇药物治疗 AIHA。

参考文献

1 中华医学会血液学分会.骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019 年版)[J].中华血液学杂志,2019,40(2):89-97.

2 中华人民共和国国家卫生健康委员会.自身免疫性溶血性贫血诊疗指南(2022 年版)[J].全科医学临床与教育,2022,20(5):388-390.

3 Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management [J]. Am J Hematol, 2023, 98(8):1307-1325.

4 赵文舒,戴敏.骨髓增生异常综合征治疗现状[J].内科急危重症杂志,2022,28(2):89-94.

5 Welch JS, Petti AA, Miller CA, et al. TP53 and decitabine in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes [J]. New Engl J Med, 2016, 375(21):2023-2036.

6 Zhang LJ, Chen KK, Li YY, et al. Clinical outcomes and characteristics of patients with TP53-mutated myelodysplastic syndromes. Hematology, 2023, 28(1):2181773.

7 Ravandi F, Issa J-P, Garcia-Manero G, et al. Superior outcome with hypomethylating therapy in patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome and chromosome 5 and 7 abnormalities [J]. Cancer, 2009, 115(24):5746-5751.

8 Lübbert M, Suciu S, Hagemeijer A, et al. Decitabine improves progression-free survival in older high-risk MDS patients with multiple autosomal monosomies: results of a subgroup analysis of the randomized phase III study 06011 of the EORTC Leukemia Cooperative Group and German MDS Study Group [J]. Am Hematol, 2016, 95(2):191-199.

9 Wang Y, Sun Y, Xie J, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation with decitabine-containing preconditioning regimen in TP53-mutant myelodysplastic syndromes: a case study [J]. Front Oncol, 2022, 12:928324.

10 Hochman MJ, DeZern AE. Myelodysplastic syndrome and autoimmune disorders: two sides of the same coin [J]? Lancet Haematol, 2022, 9(7):e523-e534.

11 Mohy R, Al Hamed R, Bazarbachi A, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes in the era of precision medicine and immunomodulatory drugs: a focus on higher-risk disease [J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1):124.

12 Ueda Y. Advances in understanding the pathogenesis and treatment of autoimmune hemolytic anemia [J]. Rinsho Ketsueki, 2022, 63(9):1014-1025.

13 Bontkes HJ, Ruben JM, Alhan C, et al. Azacitidine differentially affects CD4(+) T-cell polarization in vitro and in vivo in high risk myelodysplastic syndromes [J]. Leuk Res, 2012, 36(7):921-930.

14 Han P, Hou Y, Zhao Y, et al. Low-dose decitabine modulates T-cell homeostasis and restores immune tolerance in immune thrombocytopenia [J]. Blood, 2021, 138(8):674-688.

15 Ni X, Wang L, Wang H, et al. Low-dose decitabine modulates myeloid-derived suppressor cell fitness via LKB1 in immune thrombocytopenia [J]. Blood, 2022, 140(26):2818-2834.

(2024-02-29 收稿 2024-07-29 修回)