

诊疗经验

罗特西普治疗 T 大颗粒淋巴细胞白血病难治性贫血 1 例并文献复习

葛仁英¹ 熊婷¹ 刘盼¹ 邓福维¹ 肖毅²

¹咸宁市中心医院 湖北科技学院附属第一医院血液内科,湖北咸宁 437100;²华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科,湖北武汉 430030

关键词 白血病; T 大颗粒淋巴细胞白血病; 难治性贫血; 罗特西普

中图分类号 R552 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250217

大颗粒淋巴细胞白血病(large granular lymphocyte leukemia, LGLL)是一种罕见的细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)和自然杀伤(natural killer, NK)细胞的克隆性增生性疾病^[1],根据世界卫生组织 2016 年的淋巴肿瘤分类,可将 LGLL 分为 3 类,其中 T 大颗粒淋巴细胞白血病(T-LGLL)是最常见的 LGLL 疾病,占有患者的 85%^[2]。罗特西普可通过促进晚期红细胞成熟提高血红蛋白水平,是全球首个且目前唯一一个红细胞成熟剂,也是美国食品药品监督管理局批准的首个用于治疗 β-地中海贫血的药物。本文报道 1 例罗特西普治疗 T-LGLL 难治性贫血患者,该患者既往使用环孢素、激素等多种药物联合治疗效果差,尝试使用罗特西普治疗后获得不错的疗效,现报道如下。

患者男,65 岁,2012 年因口腔溃疡就诊于华中科技大学同济医学院附属同济医院,确诊为“T 大颗粒淋巴细胞白血病”,当时患者血常规基本正常,无其他症状,仅给予促口腔黏膜修复等支持对症治疗后好转出院,嘱其定期随访。患者既往有小肠溃疡、高钾血症、低纤维蛋白原血症病史;糖尿病病史 20 余年,2016 年因胆囊结石行胆囊切除术;2017 年因阑尾炎行阑尾切除术。2023 年 3 月,患者因头晕乏力症状再次就诊,实验室检查:血白细胞计数 $3.85 \times 10^9/L$,血小板计数 $195 \times 10^9/L$,红细胞计数 $1.11 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 39 g/L。骨髓涂片:骨髓增生活跃,粒系增生活跃,占 62%;红系增生活跃,占 20.5%,比例及形态未见明显异常;淋巴细胞占 14%,粒/红比例正常(3.02:1);见图 1。外周血细胞形态:淋巴细胞比例明显增高,成熟红细胞形态大致正常。外周血流式细胞仪检查(未做骨髓的流式):分析 70.8% 的成熟淋巴细胞群体,见 3.8% 的成熟克隆性 T 淋巴细胞群体,见图 2。染色体核型分析:46,XY[20]。髓系血液疾病 74 种基因突变二代测序:阴性。遂于 2023 年 3 月给予环孢素胶囊 75 mg tid、甲泼尼龙片 8 mg qd、环磷酰胺 600 mg 3 周一次共两次、十一酸睾酮 80 mg bid、他克莫司胶囊 1 mg bid、沙利度胺片 50 mg qn、罗沙司他胶囊 100 mg 每周一、三、五口服一次、

叶酸片 5 mg bid 等药物治疗,患者贫血一过性好转后血红蛋白再次下降,最低至 26 g/L,遂于 2024 年 5 月再次复查骨髓象,骨髓涂片:骨髓增生活跃,粒系比例正常,红系比例正常,以中晚幼红细胞为主,形态未见明显异常;外周血细胞形态:淋巴细胞比例偏高,58% 淋巴细胞,胞浆内含紫红色颗粒,见图 3。因患者口服诸多药物贫血控制差,遂复查骨髓流式免疫分型:分析 8.4% 的成熟淋巴细胞,见 2.7% 成熟克隆性 T 淋巴细胞群体,见图 4。考虑患者既往已经反复使用多种免疫抑制剂等治疗效果不佳,遂于 2024 年 5 月 16 日尝试予以加用罗特西普 50 mg 皮下注射 1 次,2024 年 6 月 12 日予以罗特西普 75 mg 皮下注射 1 次,监测血常规提示血红蛋白逐渐上升,2024 年 7 月 4 日复查血常规:血红蛋白 90 g/L,2024 年 7 月 26 日血常规:白细胞计数 $2.65 \times 10^9/L$,血小板计数 $107 \times 10^9/L$,红细胞计数 $3.01 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 114 g/L,患者血红蛋白水平变化见图 5。患者无任何不良反应。

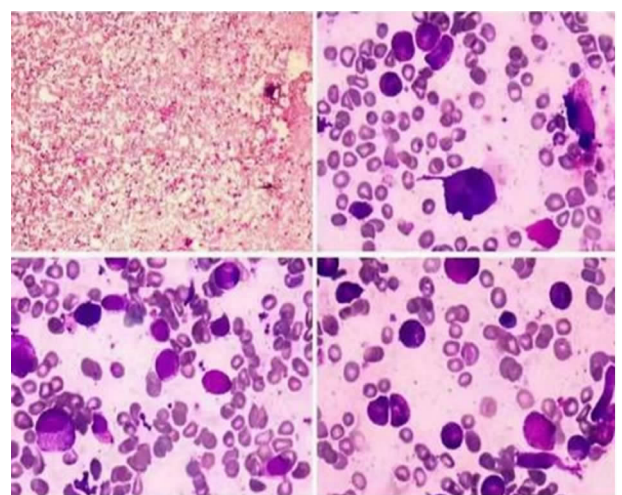


图 1 骨髓细胞形态学

图5 患者血红蛋白水平变化及用药情况

构域和人免疫球蛋白 G1 的 Fc 结构域融合而成,可作为一种配体陷阱捕获 TGF- β 家族配体,阻断配体与相应受体之间的相互作用,从而抑制 SMAD2/3 信号过度激活,TGF- β 信号通路下调,解除终末分化阻滞,促进晚期红细胞成熟^[14]。目前美国食品药品监督管理局已批准罗特西普用于:①治疗既往未经过红细胞生成刺激剂治疗且需要定期输注红细胞的极低危至中危骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)成人患者的贫血;②既往红细胞生成刺激剂治疗无效,且需要在 8 周内输注 2 个及以上红细胞单位或伴有环状铁粒幼红细胞和血小板增多症的 MDS/骨髓增殖性肿瘤的成人患者的贫血,临床上也已开始尝试使用罗特西普治疗其他血液疾病,比如骨髓纤维化,意义未明克隆性血细胞减少症,先天性铁粒幼细胞贫血,造血干细胞移植之后红系植入不良^[15-17]。COMMANDS III 期临床试验研究发现罗特西普下调相关炎症因子的信号通路,推测罗特西普可能对于 LGLL 治疗有效。

本例患者自 2023 年 3 月开始出现重度贫血,伴明显乏力症状。有研究表明,我国的 T-LGLL 患者中有 10%~30% 呈不同程度输血依赖,其中大部分患者合并纯红细胞再生障碍性贫血^[18],但本例患者经多次复查骨髓穿刺及活检、流式以及染色体、基因等检查提示红系增生活跃,且无骨髓纤维化表现及病态造血,可排除纯红细胞再生障碍性贫血及 MDS、继发骨髓纤维化等。T-LGLL 治疗的一线方案是以环孢素、环磷酰胺、甲氨蝶呤为主的免疫抑制治疗,但总体完全缓解率不足 50%。本例患者在病程中先后使用环孢素、雄激素、糖皮质激素、沙利度胺、环磷酰胺、补充叶酸及维生素 B12 等药物治疗一年余,疗效欠佳,仍有顽固性贫血,且一直依赖定期输注红细胞改善症状,遂考虑患者合并难治性贫血,其发生机制可能与 T-LGLL 免疫功能异常有关,但具体机制仍不明确。基于罗特西普促进红细胞成熟以及改善炎症的潜在作用,本例患者予以尝试使用该药物治疗并观察疗效,结果发现仅予以 2 次罗特西皮下注射治疗,患者血红蛋白明显上升,从基线水平 26g/L 上升至 114g/L,脱离输血依赖,症状明显改善,且治疗过程中患者未发生相关不良反应。

多项研究均证实罗特西普在地中海贫血以及 MDS 的治疗中疗效显著,患者耐受性良好,但目前国内外没有罗特西普用于治疗 T-LGLL 的研究报道,本例患者在多线免疫抑制治疗无效的情况下,尝试罗特西普治疗获得显著疗效,患者脱离输血依赖且无不良反应发生,但由于本例报道仅为个案,缺少更多临床数据支持,需要在以后的临床工作中不断总结以及进一步研究。

参 考 文 献

1 Lamy T, Moignet A, Loughran TP Jr. LGL leukemia; from pathogenesis to treatment[J]. Blood, 2017, 129(9):1082-1094.
2 Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the world health organization classification of lymphoid neoplasms[J].

Blood, 2016, 127(20):2375-2390.
3 Loughran TJ, Kadin ME, Starkebaum G, et al. Leukemia of large granular lymphocytes: association with clonal chromosomal abnormalities and autoimmune neutropenia thrombocytopenia, and hemolytic anemia[J]. Ann Intern Med, 1985, 102(2):169-175.
4 Moignet A, Lamy T. Latest advances in the diagnosis and treatment of large granular lymphocytic leukemia[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2018, 38:616-625.
5 夏宁余,程范军. 大颗粒淋巴细胞白血病[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(9):674-679.
6 Hu Y, Gao Q, Hu J, et al. Clinical features and treatment outcomes in patients with T-cell large granular lymphocytic leukemia: A single-institution experience[J]. Leuk Res, 2020, 90:106299.
7 Baril G, Calabretto G, Teramo A, et al. T cell large granular lymphocyte leukemia and chronic NK lymphocytosis[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2019, 32(3):207-216.
8 Oshimi K. Clinical features pathogenesis and treatment of large granular lymphocyte leukemias [J]. Intern Med, 2017, 56(14):1759-1769.
9 Khoskela L, Eldfors S, Ellonen P, et al. Somatic STAT3 mutations in large granular lymphocytic leukemia [J]. N Engl J Med, 2012, 366(20):1905-1913.
10 RHajala L, Olson T, Clemente MJ, et al. The analysis of clonal diversity and therapy responses using STAT3 mutations as a molecular marker in large granular lymphocytic leukemia [J]. Haematologica, 2015, 100(1):91-99.
11 Cheon H, Dziewulska KH, Moosic KB, et al. Advances in the diagnosis and treatment of large granular lymphocytic leukemia [J]. Curr Hematol Malig Rep, 2020, 15(2):103-112.
12 Sun H, Wei S, Yang L. Dysfunction of immune system in the development of large granular lymphocyte leukemia[J]. Hematology, 2019, 24(1):139-147.
13 Wang TT, Yang J, Zhang Y, et al. IL-2 and IL-15 blockade by BNZ-1b-1 an inhibitor of selective γ -chain cytokines decreases leukemic T-cell viability[J]. Leukemia, 2019, 33(5):1243-1255.
14 Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes [J]. N Engl J Med, 2020, 382(2):140-151.
15 Wang L, Fang L, Shi H, et al. Treatment of myelofibrosis with refractory anemia with luspatercept: a multicenter Chinese study [J]. Ann Hematol, 2024, 103(9):3605-3613.
16 Shao Y, He L, Ding S, et al. Luspatercept for the treatment of congenital sideroblastic anemia: Two case reports[J]. Curr Res Transl Med, 2024, 72(1):103438.
17 Li Z, Wang X, Wen X, et al. Analysis of safety and efficacy of luspatercept after ALLO-HSCT in patients with hematological malignancies[J]. 2024EHA, poster 1356.
18 Taher AT, Cappellini MD. Luspatercept for β -thalassemia: beyond red blood cell transfusions [J]. Expert Opin Biol Ther, 2021, 21(11):1363-1371.

(2024-08-19 收稿 2024-09-19 修回)