

真性红细胞增多症急性髓细胞白血病转化 4 例分析*

冶秀鹏,包慎[△],魏玉萍,智峰,郭营,李叶琼,宋丽君,牛玉捷,孙月
(宁夏回族自治区人民医院/西北民族大学第一附属医院,银川 750002)

[摘要] **目的** 探讨真性红细胞增多症(PV)转化急性髓细胞白血病(AML)的临床特征、诊断及治疗。**方法** 分析 4 例 PV 转化为 AML 病例的临床特点及诊疗经过。**结果** 例 1 患者 PV 病史 10 年,历经 PV 后骨髓纤维化、在自然病程的终末阶段转变为 AML,例 2 患者 PV 病史 7 年,近 2 年口服羟基脲(HU)治疗,现转化为 AML,其染色体核型分析示 46,XY,del(7)(q31q36),del(18)(q22),考虑治疗相关性 AML,例 3、4 患者确诊 PV 后即长期口服 HU 治疗,分别于第 6 及 7 年,在病理学上的多血期就转变为 AML。**结论** PV 可转化为 AML,HU 在 PV 治疗中的安全性应该受到重视。

[关键词] 红细胞增多症,真性;白血病,髓样,急性;骨髓纤维化;骨硬化症;羟基脲

[中图分类号] R555+.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)03-0306-02

Analysis on 4 cases of polycythemia vera transforming to acute myeloid leukemia*

YE Xiupeng,BAO Shen[△],WEI Yuping,ZHI Feng,GUO Ying,LI Yeqiong,SONG Lijun,NIU Yujie,SUN Yue
(Ningxia Region People's Hospital/The First Affiliated Hospital of Northwest University to Nationalities,Yinchuan,Ningxia 750002,China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical characteristics,diagnosis and treatment of polycythemia vera(PV) transforming to acute myeloid leukemia(AML). **Methods** The clinical features and process of diagnosis and treatment in 4 cases of PV transforming to AML were analyzed. **Results** The case 1 had 10 years history of PV,after experiencing PV,had myelofibrosis and transformed to AML at the end stage of natural disease course;the case 2 had 7 years history of PV,orally took hydroxyurea(HU) treatment in recent 2 years and transformed to AML at present,his chromosome karyotype analysis showed 46,XY,del(7)(q31q36),del(18)(q22),which was considered as treatment-related AML;the case 3 and 4 orally took HU for a long time after diagnosing HU,and respectively turned into AML during the pathologic polyemia stage after 6 and 7 years. **Conclusion** PV can be transformed to AML,the safety of HU in treatment should be paid attention to.

[Key words] polycythemia vera;leukemia,myeloid,acute;myelofibrosis;osteopetrosis;hydroxyurea

真性红细胞增多症(PV)是起源于造血干细胞的恶性克隆性骨髓增殖性疾病,进展缓慢,极少数 PV 患者最终会发生致命的急性髓细胞白血病(AML)转化。现分析本院诊断的 4 例 PV 转化为 AML 的病例,以提高临床医师对此类疾病的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2009 年 1 月至 2017 年 4 月本院共收住 4 例 PV 转化为 AML 的患者,男 2 例,女 2 例,年龄范围 53~84 岁。

1.2 方法

1.2.1 实验室检查 所有患者均行血常规、生化、末梢血涂片,骨髓涂片及活检,JAK2V617F、BCR-ABL 突变检测;染色体核型分析,骨髓流式细胞术,胸片,腹部超声等。

1.2.2 治疗 患者均给予 GAA(促红素 200 μg/d,比柔吡星 10 mg d1~d5、阿糖胞苷 20 mg 每 12 小时 1 次 d1~d7)等

治疗。

2 结果

2.1 临床症状及体征 临床表现均有头晕、乏力,发热,均有高血压病及冠状动脉粥样硬化性心脏病(以下简称冠心病)史,1 例患者曾患心肌梗死及脑梗死,所有患者均脾脏肿大。

2.2 实验室检查 所有患者 JAK2V617F 阳性,BCR-ABL 融合基因阴性,末梢血涂片及骨髓涂片原始细胞均大于 20%,1 例患者骨髓活检:骨髓结构完全破坏,伴纤维组织重度增生,造血组织少见,骨小梁明显增厚,原始细胞呈簇片状分布;其余 3 例患者骨髓活检:骨髓增生极度活跃,原始细胞弥漫性浸润。4 例骨髓流式细胞术符合 AML 免疫表型;白血病 31 种融合基因检测均阴性。例 2 患者染色体核型分析 46,XY,del(7)(q31q36),del(18)(q22)^[10],其余 3 例染色体未见异常,见表 1。

表 1 4 例 PV 转化 AML 患者资料

序号	诊断 PV 日期	性别	年龄(岁)	白细胞 (×10 ⁹ /L)	血红蛋白 (g/L)	血小板 (×10 ⁹ /L)	末梢血 原始细胞	染色体分析	临床症状	既往病史	脾脏(cm)
1	2012	男	53	1.80~3.50	58~80	1~10	23%~30%	46(XY)	头晕、乏力	高血压、冠心病、 心肌梗死、脑梗死	18.5×5.8
2	2009	男	67	11.50~14.25	116~127	25~65	24%~40%	46,XY,del(7)(q31q36), del(18)(q22) ^[10]	头晕、乏力、发热、 咳嗽	高血压、冠心病、 心肌梗死	16.0×4.7

* 基金项目:宁夏自然科学基金项目资助(NZ14185);中央高校基金项目资助(31920140074)。 作者简介:冶秀鹏(1980-),副主任医师,硕士,主要从事血液肿瘤临床研究。 △ 通信作者,E-mail:469968516@qq.com。

续表 1 4 例 PV 转化 AML 患者资料

序号	诊断 PV 日期	性别	年龄(岁)	白细胞 (×10 ⁹ /L)	血红蛋白 (g/L)	血小板 (×10 ⁹ /L)	末梢血 原始细胞	染色体分析	临床症状	既往病史	脾脏(cm)
3	2008	女	70	12.45~16.38	70~90	16~30	26%~70%	46(XX)	头晕、乏力、发热、咳嗽	高血压、冠心病	15.8×4.5
4	2008	女	84	25.65~40.20	60~70	10~21	28%~65%	46(XX)	头晕、乏力、发热、咳嗽	高血压、冠心病	14.5×4.2

血常规、血红蛋白、血小板为转白时的数值

2.3 治疗结果 除例 2 患者目前仍在治疗外(确诊 PV 2 年后转化为 AML, 转化为 AML 后目前生存 1 个月余), 其余 3 例均于确诊转化为 AML 后 3 个月内死亡。

3 讨 论

PV 系慢性骨髓增殖性肿瘤, 迄今发病原因尚不清楚, 目前仅明确其造血干细胞发生了 JAK2 相关的基因突变^[1-2]。PV 最终会发生致命的并发症, 如血栓、出血、转化为骨髓纤维化或 AML。1 例患者 10 年前被误诊为“肝硬化”未及时治疗, 先后并发心肌梗死及脑梗死。此外, 4 例患者均有高血压, 可能系 PV 引起的症状性高血压。

多血期后骨髓纤维化(post-PVMF)和 AML 转化到底是疾病自然进展, 还是与先前的治疗有关, 目前还不清楚。PV 很少发生 AML 转化, 通常被认为是晚期事件, 单用放血治疗患者的发病率为 1%~2%^[3-4]。本研究例 1 患者诊断时即处于 post-PVMF, 属 PV 自然病程的终末期, 病程转归经历了病理学上的多血期、多血后期和 post-PVMF, 符合经典 PV 的自然发展过程, 仅后期短时间应用羟基脲(HU)治疗, 转化可以排除与 HU 有关, 应属疾病的自然转归。

PV 治疗相关性 AML(t-AML)的发病率为 5%~15%^[5]。发病风险和某些细胞毒制剂如烷化剂有关^[6]。几乎所有的患者都有染色体异常, 包括 5 号和 7 号染色体^[7]。按诊断规则先有接受细胞毒性治疗的患者, 如发生 AML, 要优先考虑 t-AML。例 2、3、4 患者确诊后即长期应用 HU 治疗, 且例 2 患者发现 7 号染色体异常, 均在疾病的多血期就直接转化为 AML, 理应考虑为 t-AML。因此, 长期应用 HU 的安全性应该受到质疑, 此 3 例患者白血病转化可能均不是疾病的自然转归。因此, 需要重新审视长期应用 HU 对于 PV 无害的观点, 当然, 这需要今后更多临床研究来证实。

有研究报道 HU 有致白血病作用^[6-7], 单用其治疗 PV 并发 AML 的发生率为 10.5%, 大多在用药的前 4 年发生。当然, 亦有研究表明运用 HU 与单纯放血相比, AML 转化率差异无统计学意义($P>0.05$)^[6, 8]。

t-AML 预后很差, 5 号或 7 号染色体异常者更差, 无论原始细胞计数如何, 中位生存期都不到 1 年^[7, 9]。本研究中例 1、3、4 患者在转化为 AML 后, 虽经积极治疗, 均于 3 个月内死亡。

综上所述, PV 是逐渐进展的恶性克隆性疾病, 可向 post-PVMF、AML 等转化, 其原因可能是疾病的自然病程, 但不能排除长期应用 HU 所致, 其安全性应当受到重视, 一旦转化为白血病后无良好治疗方法, 最佳治疗方案需要进一步探索。

参考文献

[1] JAMES C, UGO V, LE COUÉDIC J P, et al. A unique

clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera[J]. *Nature*, 2005, 434(737): 1144-1148.

[2] PUTRA J, TOOR A, NOCE T A, et al. Multiple liver lesions in a patient with Budd-Chiari syndrome secondary to polycythemia vera[J]. *Ann Hepatol*, 2015, 14(4): 547-549.

[3] BLUM S, MARTINS F, ALBERIO L. Ruxolitinib in the treatment of polycythemia vera: patient selection and special considerations[J]. *J Blood Med*, 2016, 7(23): 205-215.

[4] MACÍAS I. Massive upper gastrointestinal bleeding due to splenoportal axis thrombosis in a patient with a tested JAK2 mutation: A case report and review literature[J]. *Int J Surg Case Rep*, 2016, 28: 93-96.

[5] GRAHAM A, MILLIGAN G, MANUEL L, et al. Symptoms, concomitant conditions and cardiac risk in European hydroxyurea treated polycythemia Vera patients[J]. *Value Health*, 2015, 18(7): A436.

[6] ALVAREZ-LARRÁN A, KERQUELEN A, HERNÁNDEZ-BOLUDA J C, et al. Frequency and prognostic value of resistance/intolerance to hydroxycarbamide in 890 patients with polycythaemia vera[J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(5): 786-793.

[7] BJORKHOLM M, HULTCRANTZ M, DEROLF A R. Leukemic transformation in myeloproliferative neoplasms: therapy-related or unrelated? [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2014; 27(2): 141-153.

[8] KILADJIAN J J, CHEVRET S, DOSQUET C, et al. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(29): 3907-3913.

[9] KUNDRANDA M N, TIBES R, MESA R A. Transformation of a chronic myeloproliferative neoplasm to acute myelogenous leukemia: does anything work? [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 1994, 7(1): 51-52.

(收稿日期: 2017-06-25 修回日期: 2017-08-28)