

· 短篇及病例报道 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.01.049

## 原发性干燥综合征继发骨髓纤维化 1 例

李 婷<sup>1</sup>, 谢其冰<sup>2△</sup>

(1. 四川省成都市温江区人民医院风湿免疫科 610000; 2. 四川大学华西医院风湿免疫科, 成都 610000)

[中图分类号] R593.2 [文献标识码] C [文章编号] 1671-8348(2019)01-076-02

原发性干燥综合征(primary sjögren syndrome, PSS)是常见的风湿免疫科疾病,可累及多个器官系统,但继发骨髓纤维化极为罕见,目前国内尚无相关文献报道,国外报道亦较少。PSS 继发骨髓纤维化目前定义为自身免疫性骨髓纤维化(autoimmune myelofibrosis, AIMF),目前对该病的认识有限,易被临床医生忽视,特别是在血液内科易误诊为原发性骨髓纤维化。现将四川大学华西医院收治的 1 例 AIMF 的病例报道如下。

### 1 临床资料

患者,女,45 岁,因“全身乏力 5 个月余”于 2017 年 9 月 3 日入住华西医院血液内科。患者入院前 5 个月无明显诱因出现进行性乏力,伴头晕眼花,当地医院查血常规示三系下降,为进一步诊治收入血液内科。既往病史无特殊。入科查体:生命体征平稳,贫血貌,心肺无特殊,腹软无压痛,脾脏肋下可触及。实验室检查:血红蛋白(Hb)39 g/L,白细胞(WBC)  $2.07 \times 10^9/L$ ,血小板(PLT)  $17 \times 10^9/L$ ,网织红细胞绝对值  $0.086 2 \times 10^9/L$ 。肝肾功:乳酸脱氢酶(LDH) 625 U/L,丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、尿酸(Urea)、肌酐(Cr)在正常范围。结合珠蛋白小于 58.3%,铁蛋白 690 ng/mL。尿常规:隐血 10 个/ $\mu L$ ,WBC 250 个/ $\mu L$ ,尿蛋白 0.7 g/L。JAK2V617J、MPLR、CALR 基因突变阴性。骨髓涂片:细胞分布稀疏,粒系占 44%,红系占 26%,未见异型巨核细胞。骨髓活检:骨髓造血细胞增生尚可,伴有骨髓纤维化(MF-2),免疫表型示少数 CD20<sup>+</sup> 或 CD3<sup>+</sup>、CD5<sup>+</sup> 小淋巴细胞及 CD138<sup>+</sup> 浆细胞散在或小灶性分布,考虑为反应性。由于原发性骨髓纤维化约 90% 存在 JAK2V617J、MPLR、CALR 之一的基因突变,全科讨论后考虑原发性骨髓纤维化诊断依据不足,进一步完善病毒学及感染和内分泌相关检查均阴性,排除感染和内分泌因素导致骨髓纤维化,完善免疫学指标检测显示:抗核抗体(ANA)1:1 000 颗粒型核仁型,抗 SSA 抗体+,抗 SSB 抗体±,类风湿因子 47.2 IU/mL,补体 C3 0.257 g/L,补体 C4 < 0.016 7 g/L,Coomb's 试验阳性。干眼症筛查阳性。腹部彩超:脾脏肋下约 4 cm。诊断 PSS,AIMF,于 9 月 6 日开始予以地塞米松 15 mg/d,共 8 d,复查血常

规:Hb 55 g/L,WBC  $4.41 \times 10^9/L$ ,PLT  $10 \times 10^9/L$ ; 9 月 12 日因出现恶性高血压及重症感染停用激素;9 月 17 日予以泼尼松 30 mg 每天 2 次,共 4 d,后再次因感染严重再次停用激素;9 月 22 日加用西罗莫司 1 mg/d 免疫抑制治疗;10 月 8 日复查血常规:Hb 78 g/L,WBC  $2.3 \times 10^9/L$ ,PLT  $24 \times 10^9/L$ ;10 月 9 日转入风湿免疫科进一步诊治。入科后诊断:PSS,AIMF。予以甲泼尼龙 80 mg/d 治疗并逐渐减量,停用西罗莫司,加用吗替麦考酚 750 mg 每天 2 次治疗。10 月 26 日复查血常规:Hb 72 g/L,WBC  $5.78 \times 10^9/L$ ,PLT  $65 \times 10^9/L$ ,病情好转出院。出院后继续口服泼尼松及吗替麦考酚酯治疗,门诊随访,11 月 25 日复查血常规:Hb 118 g/L,WBC  $11.27 \times 10^9/L$ ,PLT  $168 \times 10^9/L$ ,病情平稳。

### 2 讨论

自身免疫性疾病合并血液系统异常在风湿免疫科疾病中较为常见,尤以系统性红斑狼疮及 PSS 最为常见,多因血浆中存在针对不同系别的血细胞的自身抗体而导致免疫性一系或多系血细胞减少,较少合并骨髓造血功能异常情况。自 1983 年国外文献首次报道系统性红斑狼疮继发骨髓纤维化现象以来,陆续有个案报道系统性红斑狼疮<sup>[1-4]</sup>、PSS<sup>[5]</sup>、类风湿关节炎<sup>[6]</sup>、多发性肌炎、自身免疫肝病<sup>[7]</sup>、银屑病、原发性硬化性胆管炎、桥本甲状腺均有继发骨髓纤维化的现象,甚至仅存在少数免疫学指标异常(如抗核抗体、类风湿因子、Coomb's 试验)而不能明确诊断哪一类型自身免疫性疾病的情况下也可继发骨髓纤维化的现象。1994 年 PAQUETTE 等<sup>[8]</sup>针对上述现象首次提出 AIMF 概念,将其定义为在自身免疫性疾病或具备自身免疫性疾病某些特征基础上所继发的骨髓纤维化,由于后者定义较模糊,2003 年 PULLARKAT 等<sup>[9]</sup>将具有自身免疫异常基础上所继发的骨髓纤维化定义为原发性 AIMF(PAIMF),并提出了一系列纳入标准,但是该标准与个案报道存在一定的出入,所以并未得到广泛认可。为了区分 PAIMF,2014 年 VERGARA-LLURI 等<sup>[10]</sup>提出将明确诊断某一种自身免疫疾病情况下继发的骨髓纤维化定义为称为继发性 AIMF(SAIMF),至此,AIMF 概念细分为上述两种,文献报道也多以上述定义进行描述。

原发性骨髓纤维化属于血液系统骨髓增殖性肿瘤(MPN)的 1 种亚型,该病在造血干细胞水平存在克隆异常,文献报道 80%以上合并 JAK2V617J、CALR 或 MPLR 基因突变,临床表现多表现为脾脏增大,外周血可出现幼红幼粒细胞,治疗上以雄激素、促红细胞生成素(EPO)、沙利度胺及以异基因造血干细胞移植等为主<sup>[11]</sup>。而 AIMF 在控制原发疾病的基础上多可使血象恢复,骨髓纤维化程度可逐渐减轻,文献报道并未发现上述基因突变,且患者外周血一般不存在幼红和幼粒细胞,本病例与文献报道符合,但由于缺乏单中心或多中心回顾性分析,AIMF 除免疫学、血液系统异常及骨髓纤维化外是否还存在其他特异性的临床及实验室检查数据尚无可靠证据提示。临床医师如果未意识到潜在自身免疫性疾病存在,极易将该病与原发性骨髓纤维化混淆,造成患者治疗时机的延误及治疗方式的错误。

AIMF 的发病机制不明,大部分对其机制的研究均基于原发性骨髓纤维化病因的研究。原发性骨髓纤维化目前认为是上述基因突变、细胞遗传学异常及细胞因子异常相互作用的结果<sup>[12]</sup>,由于 AIMF 尚未发现基因及细胞遗传学异常情况,故目前的研究主要集中于这类患者体内细胞因子水平的测定。部分个案报道提示这类患者体内存在转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )及 P 物质升高现象,外周血单核细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞及骨髓中的淋巴细胞和巨噬细胞可能参与分泌上述炎症因子,是否存在其他炎症因子异常还需更加深入的研究。至于为何自身免疫性疾病患者中仅少数继发骨髓纤维化,是否存在特殊基因异常及细胞遗传学异常情况,尚需进一步研究。

通过对该病的诊疗,体会如下:(1)对于外周血三系下降的患者,当骨髓活检提示骨髓纤维化,需警惕是否存在 AIMF 可能,特别是在患者具备自身免疫性疾病的某些特征时更需排除该病可能,以求获得更好的治疗时机。(2)自身免疫性疾病基础的患者存在血液系统受累时,需鉴别是由于外周血被潜在抗体破坏过多还是由于免疫因素导致骨髓造血功能受抑所致,是否继发骨髓纤维化为重点排查对象,完善骨髓活检可鉴别。(3)本例患者对激素联合吗替麦考酚酯治疗反应良好,目前外周血常规已基本完全恢复,查阅文献,提示该病大多对激素治疗反应较好,和本例患者表现一致,另外利妥昔单抗、血浆置换、脾脏切除均被报道具有一定的疗效,若以后遇到类似患者对激素治疗效果欠佳时可考虑上述治疗方案。

## 参考文献

[1] 赵臻怡. 系统性红斑狼疮合并骨髓纤维化 1 例并文献复

- 习[J]. 世界最新医学信息文摘,2015,15(27):247-248.
- [2] UNGPRASERT P, CHOWDHARY V R, DAVIS M D, et al. Autoimmune myelofibrosis with pancytopenia as a presenting manifestation of systemic lupus erythematosus responsive to mycophenolate mofetil[J]. *Lupus*, 2015, 25(4):1-4.
- [3] KODURI P R, PARVEZ M, KAZA S, et al. Autoimmune myelofibrosis in systemic lupus erythematosus report of two cases and review of the literature[J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2016, 32(3):368-373.
- [4] CANSU D Ü, TEKE H Ü, KORKMAZ C. A rare cause of cytopenia in a patient with systemic lupus erythematosus: autoimmune myelofibrosis[J]. *Eur J Rheumatol*, 2017, 4(1):76.
- [5] TAKAHASHI T. Autoimmune myelofibrosis accompanied by Sjogren's syndrome in a 47, XXX/46, XX mosaic woman[J]. *Intern Med*, 2014, 53(7):783.
- [6] ONG A, QUACH H, LEECH M. Reversal of transfusion dependence by tumor necrosis factor inhibitor treatment in a patient with concurrent rheumatoid arthritis and primary myelofibrosis[J]. *J Clin Rheumatol*, 2011, 17(4):211-213.
- [7] OHKAWARA H, FURUKAWA M, IKEDA K, et al. Steroid-resistant autoimmune myelofibrosis in a patient with autoimmune hepatitis and Evans syndrome complicated with increased expression of TGF- $\beta$  in the bone marrow: a case report[J]. *Int J Hematol*, 2017, 106(5):718-724.
- [8] PAQUETTE R L, MESHKINPOUR A, ROSEN P J. Autoimmune myelofibrosis. A steroid-responsive cause of bone marrow fibrosis associated with systemic lupus erythematosus[J]. *Medicine (Baltimore)*, 1994, 73(3):145-152.
- [9] PULLARKAT V, BASS R D, GONG J Z, et al. Primary autoimmune myelofibrosis: definition of a distinct clinicopathologic syndrome[J]. *Am J Hematol*, 2003, 72(1):8-12.
- [10] VERGARA-LLURI M E, PIATEK C I, PULLARKAT V, et al. Autoimmune myelofibrosis: an update on morphologic features in 29 cases and review of the literature [J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(11):2183-2191.
- [11] 付荣凤, 杨仁池. 原发性骨髓纤维化的治疗进展[J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(11):796-799.
- [12] 张文霞, 韩艳秋. 骨髓增殖性肿瘤发病机制及治疗的最新研究[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2017, 40(1):46-50.

(收稿日期:2018-06-12 修回日期:2018-08-25)