

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.18.031

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230426.1107.004\(2023-04-26\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230426.1107.004(2023-04-26))

## PNH 合并 ET 1 例报道并文献复习\*

刘小琴,温盛燕,马 遥,陈 希,熊园林,王善娟,舒华娥<sup>△</sup>

(重庆市开州区人民医院血液风湿免疫科,重庆 405400)

[关键词] 阵发性睡眠性血红蛋白尿;原发性血小板增多症;骨髓增殖性肿瘤;血栓;病例报道

[中图分类号] R556.64 [文献标识码] B [文章编号] 1671-8348(2023)18-2877-04

阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)是一种获得性造血干细胞克隆性疾病,因造血干细胞 Xp22.2 上发生磷脂酰肌醇聚糖-a(PIGA)基因突变,导致糖基磷脂酰肌醇(GPI)锚定蛋白表达受损,增加细胞膜(红细胞、粒细胞、血小板、淋巴细胞)对补体介导破坏的敏感性,引起血管内溶血性贫血、血栓形成、感染及骨髓衰竭<sup>[1-2]</sup>。PNH 多与骨髓衰竭类疾病并发或继发,如再生障碍性贫血(AA)、骨髓增生异常综合征(MDS)。而与骨髓增殖性肿瘤(MPN)并存不常见,在目前可查阅的病例报道中,PNH 与骨髓纤维化(MF)并存最常见,其次为真性红细胞增多症(PV),而原发性血小板增多症(ET)最为罕见。目前仅有 3 例关于 PNH 合并 ET 的个案报道,且均伴有 CALR 基因突变<sup>[3-5]</sup>,两种疾病共存的机制不清楚。作者总结 1 例伴 JAK2V617F 基因突变的 PNH 合并 ET 患者资料,分析其临床特点及诊治过程并进行文献复习,探讨两种疾病的相关性及可能的机制,现报道如下。

## 1 临床资料

患者,男,70 岁,因“头晕、乏力 6 个月”入院。6 个月前患者无明显诱因出现头晕、乏力,伴心悸、耳鸣,无茶色尿、无血尿、血便,无皮肤瘀斑瘀点。既往 10 年前发生脑梗死,治疗后无后遗症。1 年前诊断 2 型糖尿病,口服二甲双胍缓释片降血糖,空腹血糖波动在 6 mmol/L,餐后血糖波动在 10 mmol/L。入院体格检查:心率 104 次/min,余生命体征平稳。重度贫血貌,睑结膜、口唇、甲床苍白,皮肤黏膜无黄染,无浅表淋巴结肿大。心率偏快,各瓣膜听诊区未闻及杂音。胸部、腹部正常。患者有典型的溶血表现:轻度的大细胞性贫血(血红蛋白 66 g/L,平均红细胞体积 105.7 fL,平均红细胞血红蛋白含量 30.6 pg,平均红细胞血红蛋白浓度降低 289 g/L)。网织红细胞绝对计数  $769 \times 10^9/L$ ,血清钾 5.7 mmol/L,谷氨酸氨基转移酶 97 U/L,间接胆红素 19.1  $\mu\text{mol/L}$ ,乳酸脱氢酶 1 540 U/L。脾轻度肿大(142 mm×56 mm)。完

善甲状腺功能、抗核抗体谱检测、直接抗人球蛋白实验、间接抗人球蛋白实验,地中海贫血、G6-PD、铁蛋白均正常,维生素 B<sub>12</sub> 降低。外周血涂片:红细胞大小不一,中心淡染区扩大,散在血小板多见,偶见红细胞破裂(图 1)。骨髓涂片:红系比例增高,以中晚幼红细胞增生为主,部分可见巨幼样改变,成熟红细胞大小不等;巨核细胞增多(图 2A)。骨髓活检:有核细胞增生程度较活跃(造血面积约 60%),粒系以偏成熟阶段细胞为主,红系以中晚幼红细胞为主,骨髓间质未见胶原纤维增生,网染示 MFI 级(图 2B)。流式细胞术:髓系原始细胞约占全部有核细胞 0.6%,表型未见明显异常;粒细胞比例增高,成熟阶段粒细胞 CD16 表达缺失;单核细胞主要为成熟阶段,CD14 表达缺失;有核红细胞比例增高,PNH 可能性大。PNH 克隆检测:红细胞 CD55<sup>+</sup> 27.85%,红细胞 CD59<sup>+</sup> 18.17%,粒细胞 FLAER<sup>+</sup> 95.61%,单核细胞 FLAER<sup>+</sup> 96.05%,淋巴细胞 FLAER<sup>+</sup> 5.95%。血常规发现血小板明显增高  $1 029 \times 10^9/L$ ,完善 MPN/MDS 相关基因:JAK2 NM\_004972:C.1849G>T(p.V617F) Exon14 46.2%。未检测以下基因变异:CALR、MPL、ASXL1、CBL、CBLB、CBLC、CUX1、DNMT3A、ETV6、EZH2、GATA2、GNAS、HRAS、IDH1、IDH2、KRAS、NOTCH1、NRAS、PTPN11、RUNX1、SETBP1、SF3B1、SRSF2、STAG2、TET2、TP53、U2AF1、WT1、ZRSR2。JAK2 基因外显子 12 及 13、BCR-ABL1 融合基因阴性。染色体核型正常,考虑典型 PNH 合并 ET。

因两种疾病并存发生率较低,对其治疗无统一标准。患者年龄>70 岁,不适合异基因造血干细胞移植。依库珠单抗能明显改善 PNH 的预后和生存,但不能消除 PNH 克隆。根据 PNH 诊治的共识声明<sup>[6]</sup>,PNH 的治疗重点是减少溶血和血栓形成。给予口服强的松 1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>、环孢霉素 5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 和输注洗涤红细胞 2 个月,溶血指数明显

\* 基金项目:重庆市科卫联合医学研究项目(2022MSXM117)。  
<sup>△</sup> 通信作者,E-mail:shuhuae76@163.com。

作者简介:刘小琴(1986—),主治医师,硕士,主要从事血液肿瘤诊治

降低,输血频率由每 2~3 个月 1 次降低至每 6~8 个月 1 次。ET 的主要治疗原则是降低血小板,预防和治疗血栓并发症。羟基脲  $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  口服 1 个月,血小板浓度维持在  $800\times 10^9/\text{L}$ 。联合使用重组人干扰素 3 MIU/d 治疗 2 个月后,血小板降至  $400\times 10^9/\text{L}$ 。血栓形成是 PNH、ET 常见并发症,患者既往有脑梗死、糖尿病病史,根据 IPSET-thrombosis 评分系统,患者血栓风险发生率高(5 分,高危),给予低分子肝素抗凝、阿司匹林抗血小板聚集,患者无血栓事件发生。

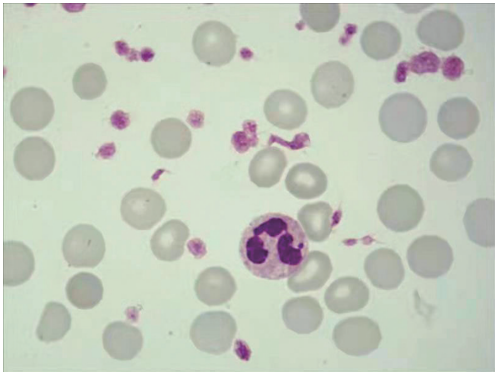
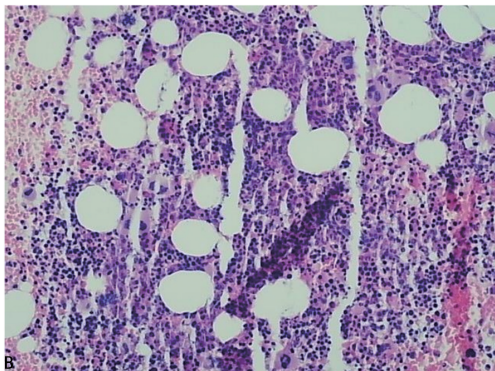
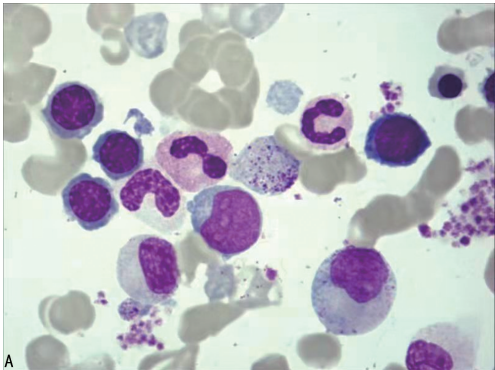


图 1 外周血涂片(瑞氏染色,100×)



A:骨髓涂片(瑞氏染色,100×);B:骨髓活检(苏木素-伊红染色,40×)。

图 2 骨髓形态检查

2 讨 论

国际 PNH 工作组(I-PIG)将 PNH 分为 3 类:(1)经典 PNH。PNH 克隆伴有血管内溶血的临床表现,除外其他骨髓异常的证据;PNH 合并骨髓异常疾病,常见于 AA、MDS 等骨髓衰竭性疾病;(2)亚临床

PNH(PNH-sc)。少量 PNH 克隆不伴溶血的临床或实验室证据。值得注意的是,这里未提及 PV、ET 等骨髓增殖性肿瘤。本例患者具有典型的血管内溶血的临床表现,在红细胞、单核细胞、粒细胞、淋巴细胞均检测到 PNH 克隆。(3)同时与 ET 并存,并检测到 JAK2V617F 基因突变,提示 PNH 可与 MPN 同时发生。

一项回顾性研究分析了 1 081 例 PNH 患者临床资料及免疫表型特征,5 例诊断为 MPN 的患者具有 0.7%~96.3%的 PNH 克隆<sup>[6]</sup>。对 3 085 例 MPN 患者首次进行 PNH 克隆检测,发现 92 例 MPN、101 例 MPN/MDS 患者中 PNH 克隆的发病率在 17%、9%<sup>[7]</sup>。FATTIZZO 等<sup>[8]</sup>在 2%的 MPN 患者中可检测到小型 PNH 克隆,在 JAK2V617F 阳性的患者中更常见。对 197 例 MPN 患者检测 CD55<sup>-</sup>、CD59<sup>-</sup> 红细胞群,14.2%患者为阳性,其中以 ET 最常见,占 21.2%<sup>[9]</sup>,这与目前可查阅的文献报道不一致。近 50 年来,PNH 合并 ET 病例报道共 3 例。其中 2 例初诊为 ET,疾病逐渐进展至继发性 MF 伴 PNH,伴有 CALR 基因突变。OKAMOTO 等<sup>[5]</sup>报道 1 例 PNH 合并 ET,同时伴有 PIGA、CALR 和 ASXL1 基因突变。本病例为第 4 例 PNH 与 ET 同时存在的患者,伴有 JAK2V617F 基因突变,不伴其他基因突变。

PNH 合并 ET 的发病机制尚不明确。PNH 是获得性的非恶性克隆性疾病,特征为骨髓衰竭,体细胞 PIGA 基因突变导致血管内溶血,无增殖优势。然而,单纯的 PIGA 基因突变不足以解释异常扩增。除了 PIGA 基因突变,多项研究表明 PNH 还普遍存在其他突变基因,可能参与克隆扩增<sup>[10]</sup>。LI 等<sup>[11]</sup>通过二代测序检测 PNH 患者潜在的分子基础,除 PIGA 基因突变外,85 例患者中有 26 例检测到其他突变,包括 5 例 DNMT3A 基因突变、4 例 ASXL1 基因突变、4 例 U2AF1 基因突变。ET 特征为持续性血小板增多和巨核细胞数量增多。最常见的驱动基因突变是 JAK2V617F(50%~60%),其次为 CALR 基因突变(30%)、MPL 突变(5%)。目前报道的 3 例 PNH 合并 ET 均存在 CALR 基因突变(1 例 CALR 合并 ASXL1 基因突变),而本病例与已报道的 3 例突变基因不同,为 JAK2V617F 基因突变,这与 JAK2V617F、CALR 基因作为 ET 高频驱动相符合。假设 JAK2V617F、CALR 基因突变促进了 PIGA 基因突变细胞克隆扩增,从而协同产生 PNH 表型。SHEN 等<sup>[10]</sup>对 36 例 PNH 进行深度测序,在 2 例患者中发现了 JAK2V617F 基因纯合突变。SUGIMORI 等<sup>[12]</sup>展示了 3 例 PNH 病例中 2 例 JAKV617F 基因突变,采用 FLAER 染色和流式细胞术检测发现 JAK2V617F 基因突变在 GPI<sup>-</sup> 粒细胞中散在出现,不存在于 GPI<sup>+</sup> 粒细胞和 T 细胞,从而认为 JAK2V617F 基因突变与 PNH 克隆细胞共存。本病例 PNH 和



ET 是同时诊断的,事实上,因患者既往无血常规及就诊记录,不清楚疾病演变过程。此前报道的 2 例 PNH 合并 ET 是 ET 继发 MF 后诊断 PNH,这与目前报道的 MPN 合并 PNH 病例中,以 MF 为主相一致。33% 的 MF 患者可观察到触珠蛋白减少,触珠蛋白减少与 JAK2 等位基因负荷和持续的 JAK 抑制剂治疗有关<sup>[13]</sup>。

血栓是影响 PNH 和 ET 患者生活质量、缩短患者预期寿命的主要并发症,预防血栓形成则成为治疗 PNH 合并 ET 必需措施。血栓形成与多种因素有关,除熟知的年龄、血脂、血糖、内皮细胞、炎症因子等,笔者注意到 PNH 血栓形成的主要原因是补体激活和/或溶血<sup>[14]</sup>,这也提示 PNH 克隆与血栓形成有关。RICHARDS 等<sup>[7]</sup>分析了疾病种类与 PNH 克隆的相关性,溶血、血栓亚型中多表现为较大的 PNH 克隆。PNH 粒细胞克隆>50% 的患者 10 年静脉血栓形成累积发生率为 44%,克隆<50% 的患者这一比例仅为 5.8%,但仍高于健康对照组。PNH 粒细胞克隆大小每增加 10%,血栓形成风险的比值为 1.64%。与 PNH 类似,MPN 在相似部位形成血栓,作为 MPN 的高频驱动基因,JAK2V617F 基因突变可能也参与了血栓形成。SUGIMORI 等<sup>[15]</sup>报道了 21 例患有 Budd-Chiari 综合征的 PNH 患者中,其中 3 例存在 JAK2V617F 基因突变。JAK2V617F 等位基因突变频率>50% 的 PV 患者,随着时间的推移,静脉血栓事件发生率增加,但对于动脉血栓形成没有影响<sup>[16]</sup>。有研究对 108 例内脏静脉血栓形成的患者进行 JAK2V617F 基因突变检测,发现 24 例(22%)出现了 JAK2V617F 突变,其中 9 例明确诊断 MPN<sup>[16]</sup>,提示 JAK2V617F 基因突变在内脏静脉血栓形成的患者中比例较高。

PNH 与 ET 共患率极低,两者之间的相关性有待进一步研究。既往文献在 PNH 相关血栓形成中未检测到 JAK2V617F 基因突变,提示 PNH 患者不需常规检测 JAK2V617F 基因,但对于出现脾大、白细胞及血小板增高等表现,需考虑 MPN 可能。同样对于 MPN 患者出现不明原因贫血,即使没有溶血特征,也建议进行 PNH 克隆检测。

到目前为止,还未有正式针对 PNH 合并 ET 的治疗方案。在既往报道中,PNH 合并 ET 的治疗方案主要是对症治疗,即分别针对 PNH 和 ET 进行治疗。PNH 是一种补体驱动的溶血性贫血,血栓形成时导致死亡的主要原因。针对这一特征,靶向末端补体的补体抑制剂是 PNH 的首选治疗方法。目前,已经出现了几种补体抑制剂可以抑制 C5 和 C5 上游的补体,其中依库珠单抗和瑞武丽珠单抗已被美国食品和药物管理局(FDA)和欧洲药品管理局批准用于 PNH 的治疗<sup>[17]</sup>。目前并未出现正式的证据表明 ET 确切的药物治疗方案,ET 的主要治疗目的还是预防血栓形

成或出血并发症出现。有证据表明,在接受干扰素或鲁索利替尼治疗的 ET 患者中,出现 JAK2 克隆减少<sup>[18]</sup>。最新的欧洲白血病网建议指出,被定义为高风险的患者必须接受细胞减少治疗。目前一线的血小板减少疗法是口服抗肿瘤药物羟基脲或干扰素 $\alpha$ ,这两种药物选择根据患者实际情况确定。在羟基脲治疗出现不耐受或耐药性时,采用阿那格雷和干扰素 $\alpha$ 联合治疗。

在 OKAMOTO 等<sup>[5]</sup>报道的病例报告中,治疗方法即为同时使用依库珠单抗以防止溶血,并使用阿那格雷特异性减少血小板生成。自此,未发现临床上严重的溶血或血尿,3 年来血小板计数控制在  $500 \times 10^9/L$  以下。本例患者使用强的松、环孢霉素和输注洗涤红细胞控制溶血,羟基脲联合干扰素降低血小板浓度。因此,针对 PNH 合并 ET 患者的治疗,应以抗凝/血小板治疗合并细胞减少疗法为基础,对相应症状进行对症治疗。

## 参考文献

- [1] 霍建婷,苗晶,王春艳. 颅内静脉窦血栓形成伴阵发性睡眠性血红蛋白尿一例[J]. 中华医学杂志, 2020,100(3):232-233.
- [2] 付蓉. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症抗补体治疗现状[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(9):722-727.
- [3] GIANNOTTA JA, FATTIZZO B, BARCELLINI W. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the context of a myeloproliferative neoplasm: a case report and review of the literature[J]. Front Oncol, 2021, 11:756589.
- [4] FRAIMAN Y S, CUKA N, BATISTA D, et al. Development of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in calr-positive myeloproliferative neoplasm[J]. J Blood Med, 2016, 7:107-110.
- [5] OKAMOTO H, UOSHIMA N, KAMITSUJI Y, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria complicated with essential thrombocythemia harboring concomitant PIGA, CALR, and ASXL1 mutations[J]. Ann Hematol, 2021, 100(8): 2113-2115.
- [6] CANCADO R D, SILVA ARAUJO A D, SANDRES A F, et al. consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria[J]. Hematol Transfus Cell Ther, 2021, 43(3):341-348.
- [7] RICHARDS S J, DICKINSON A J, CULLEN M J, et al. Presentation clinical, haematological and immunophenotypic features of 1081 pa-

- tients with GPI-deficient (paroxysmal nocturnal haemoglobinuria) cells detected by flow cytometry[J]. *Br J Haematol*, 2020, 189: 954-966.
- [8] FATTIZZO B, IRELAND R, DUNLOP A, et al. Clinical and prognostic significance of small paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia[J]. *Leukemia*, 2021, 35(11): 3223-3231.
- [9] GUTWEIN O, ENGLANDER Y, TZARFATI K H, et al. Prevalence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in myeloproliferative neoplasm patients: a cross-sectional study[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2019, 19(12): 812-814.
- [10] SHEN W, CLEMENTE M J, HOSONO N, et al. Deep sequencing reveals stepwise mutation acquisition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(10): 4529-4538.
- [11] LI J, LIN Y, CHEN L, et al. Identification of acquired PIGA mutations and additional variants by next-generation sequencing in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. *Int J Lab Hematol*, 2020, 42(4): 473-481.
- [12] SUGIMORI C, PADRON E, CACERES G, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and concurrent JAK2V617F mutation[J]. *Blood Cancer J*, 2012, 2(3): e63.
- [13] GRABEK J, STRAUBE J, BYWATER M, et al. MPN: the molecular drivers of disease initiation, progression and transformation and their effect on treatment[J]. *Cells*, 2020, 9(8): 1901.
- [14] 杜亚丽. 512 例阵发性睡眠性血红蛋白尿症患者临床病例分析及与增殖、血栓相关基因的筛选和验证[D]. 北京: 北京协和医学院, 2022.
- [15] NISHIMURA J I. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and thrombosis in the era of eculizumab[J]. *Rinsho Ketsueki*, 2018, 59(8): 1042-1047.
- [16] GUGLIELMELLI P, LOSCOCCO G G, MANNARELLI C, et al. JAK2V617F variant allele frequency >50% identifies patients with polycythemia vera at high risk for venous thrombosis[J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(12): 199.
- [17] BRODSKY R A. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. *Blood*, 2021, 137(10): 1304-1309.
- [18] MORA B, PASSAMONTI F. Developments in diagnosis and treatment of essential thrombocythemia[J]. *Expert Rev Hematol*, 2019, 12(3): 159-171.

(收稿日期: 2022-12-16 修回日期: 2023-05-22)

(编辑: 袁皓伟)

(上接第 2876 页)

- [15] 刘艳存, 蒿若楠, 陈慧玲, 等. 慢性心力衰竭患者症状群与其生活质量关系的多中心横断面调查[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2022, 30(7): 507-516.
- [16] RADCLIFFE P N, WHITNEY C C, FAGNANT H S, et al. Severe sleep restriction suppresses appetite independent of effects on appetite regulating hormones in healthy young men without obesity[J]. *Physiol Behav*, 2021, 237: 113438.
- [17] PARATI G, LOMBARDI C, CASTAGNA F, et al. Heart failure and sleep disorders[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2016, 13(7): 389-403.
- [18] GRAVEN L J, HIGGINS M K, REILLY C M, et al. Heart failure symptoms profile associated with depressive symptoms[J]. *Clin Nurs Res*, 2020, 29(2): 73-83.
- [19] 王艳平, 赵信科, 卢玉俊, 等. 心力衰竭患者睡眠管理的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(7): 1239-1242.
- [20] YAMAMOTO K, MOTOKAWA K, YOSHIZAKI T, et al. Association of dietary variety and appetite with sleep quality in urban-dwelling older Japanese adults[J]. *J Nutr Health Aging*, 2020, 24(2): 152-159.
- [21] 唐荣欣, 李明, 刘新灿, 等. 耳穴压豆联合体外反搏对慢性心力衰竭患者睡眠质量、生活质量及心理状态的影响[J]. *护理研究*, 2021, 35(5): 901-904.
- [22] BURRAI F, SANNA G D, MOCCIA E, et al. Beneficial effects of listening to classical music in patients with heart failure: a randomized controlled trial[J]. *J Card Fail*, 2020, 26(7): 541-549.

(收稿日期: 2023-01-12 修回日期: 2023-05-21)

(编辑: 袁皓伟)