

## 病例报告

## 慢性粒-单核细胞白血病合并免疫性血小板减少症 1 例

刘嘉榆, 黄方<sup>#</sup>, 郝思国<sup>#</sup>

上海交通大学医学院附属新华医院血液内科, 上海 200082

**[摘要]** 慢性粒-单核细胞白血病 (chronic myelomonocytic leukemia, CMML) 合并免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP) 十分罕见。该文报告 1 例采用维奈克拉联合瑞帕妥单抗 (一种抗 CD20 单克隆抗体) 及海曲泊帕治疗 CMML 合并 ITP 患者的临床资料。CMML 和 ITP 的共存机制需要进一步明确。维奈克拉联合抗 CD20 单抗及血小板生成素受体激动剂可能是治疗该合并症的有效策略之一。

**[关键词]** 慢性粒-单核细胞白血病; 免疫性血小板减少症; 维奈克拉; 海曲泊帕; 瑞帕妥单抗

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2024.02.016 **[中图分类号]** R558<sup>+</sup>.2 **[文献标志码]** B

## A case of chronic myelomonocytic leukemia complicated with immune thrombocytopenia

LIU Jiayu, HUANG Fang<sup>#</sup>, HAO Siguo<sup>#</sup>

Department of Hematology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200082, China

**[Abstract]** Chronic myelomonocytic leukemia (CMML) complicated with immune thrombocytopenia (ITP) is rare. This article reports the clinical data of a patient with CMML complicated with ITP treated with a combination of venetoclax, ripretamab (an anti-CD20 monoclonal antibody), and hetrombopag. The coexistence mechanism of CMML and ITP needs to be further clarified. Venetoclax combined with anti-CD20 monoclonal antibody and thrombopoietin receptor agonist may be an effective strategy for the treatment of this complication.

**[Key words]** chronic myelomonocytic leukemia; immune thrombocytopenia; venetoclax; hetrombopag; ripretamab

慢性粒-单核细胞白血病 (chronic myelomonocytic leukemia, CMML) 是一种恶性造血干细胞疾病, 具有骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 和骨髓增殖性肿瘤 (myeloproliferative neoplasm, MPN) 的特点。10%~20% 的 MDS/MPN 与系统性炎症和自身免疫性疾病存在相关性, 其中包括免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP)<sup>[1]</sup>。本文报道了 1 例 CMML 合并 ITP 的罕见病例, 通过应用维奈克拉联合瑞帕妥单抗 (一种抗 CD20 单克隆抗体) 及海曲泊帕的治疗策略, CMML 达到骨髓缓解并且 ITP 达到完全反应。

## 1 病例资料

患者, 女, 81 岁。2020 年 7 月, 患者因“皮肤瘀

点瘀斑 2 周”于上海交通大学医学院附属新华医院血液科就诊。予骨髓穿刺、外周血检测, 以及腹部 B 超检查, 结果示血小板计数仅为  $9.00 \times 10^9/L$ , 且骨髓中巨核细胞成熟障碍。排除其他继发性血小板减低因素后, 诊断为 ITP。患者血小板计数低于  $30.00 \times 10^9/L$ , 有高危出血风险, 因此启动静脉输注甲泼尼龙、免疫球蛋白、重组人血小板生成素 (recombinant human thrombopoietin, rhTPO)、血小板等治疗后, 患者血小板升至正常。ITP 确诊 2 年后, 随访时发现患者白细胞计数升高 ( $20.50 \times 10^9/L$ )、单核细胞比例升高 (22%)。骨髓穿刺结果显示: 骨髓原始细胞比例为 2%, 幼单核细胞比例为 1%, 单核细胞比例为 22%。骨髓病理结果提示: 骨髓造血组织明显活跃, 粒系、巨核系增生活跃, 红系增生相对减退; 粒系中晚幼及成熟阶段粒细胞多见, 部分呈单核样细胞。染色体

[作者简介] 刘嘉榆 (1997—), 女, 硕士生; 电子信箱: Liu\_jiayu@139.com。

[通信作者] 黄方, 电子信箱: huangfang01@xinhumed.com.cn。郝思国, 电子信箱: haosiguo@xinhumed.com.cn。<sup>#</sup>为共同通信作者。

[Corresponding Author] HUANG Fang, E-mail: huangfang335@163.com。HAO Siguo, E-mail: haosiguo@xinhumed.com.cn。<sup>#</sup>Co-corresponding authors.

检测提示正常核型, 荧光原位杂交 (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) 检测无明显异常, 分子病理检测显示 *ABL1* 基因未检测到变异, *ASXL1*、*NRAS*、*TET2* 等基因检测到突变。综上, 诊断为 CMML, 按照 WHO (2021) 分型标准<sup>[2]</sup> 为 CMML-1 型, 根据结合分子特征的 CMML 特异性预后评分系统 (CMML-specific prognostic scoring system with molecular features, CPSS-Mol) 模型<sup>[3]</sup> 为中危-2 型。患者确诊 CMML 后, 定期随访。血常规检测提示: 单核细胞计数持续升高, 且血小板进行性下降。2022 年 11 月 25 日, 患者血常规及骨髓穿刺检测结果提示 ITP 复发, 存在治疗指征。采用提升血小板的治疗策略, 先后给予输注免疫球蛋白、口服泼尼松、输注血小板、输注 rhTPO 等, 但效果不佳, 血小板数量于  $2.00 \times 10^9/L \sim 30.00 \times 10^9/L$  之间波动。遂启动小剂量瑞帕妥单抗 (100 mg, 每周 1 次) 联合促血小板生成素受体激动剂 (thrombopoietin receptor agonist, TPO-RA) 海曲泊帕 (5 mg, 每日 1 次) 的治疗。治疗 2 周时, 患者血小板升至  $87.00 \times 10^9/L$ , ITP 达到完全反应。后因患者感染新型冠状病毒, 停用瑞帕妥单抗, 继续应用海曲泊帕 5 mg/d。持续治疗 3 个月时, 患者血小板降为  $34.00 \times 10^9/L$ 。患者新型冠状病毒感染的症状缓解后, 再次启动瑞帕妥单抗治疗 (100 mg, 每周 1 次, 连续 4 周)。治疗 12 个月时, 血小板升至  $114.00 \times 10^9/L$ 。5 个月后随访, 患者白细胞进行性升至  $54.88 \times 10^9/L$ , 单核细胞计数升至  $10.43 \times 10^9/L$ , 外周血异常细胞比例达 18%。考虑 CMML 疾病的进展可能, 存在限期治疗指征, 遂启动维奈克拉 (100 mg/次, 每日 1 次) 治疗。维奈克拉治疗 3 个月后, 外周血白细胞降至  $10.29 \times 10^9/L$ , 单核细胞计数降至  $3.80 \times 10^9/L$ 。治疗 12 个月时, 外周血白细胞计数稳定在  $20.00 \times 10^9/L$ , 单核细胞稳定在  $7.00 \times 10^9/L$ , 骨髓细胞学检查提示骨髓原始细胞为 0.50%。根据国际工作组 (international working group, IWG) 2015 疗效标准<sup>[4]</sup>, 达到骨髓完全缓解。

## 2 讨论

CMML 是一种恶性造血干细胞疾病, 具有 MDS 和 MPN 的共同特征。CMML 的发病机制尚未明确, 患者骨髓涂片表现为细胞过多, 主要包括粒细胞过度增生、发育异常, 以及单核细胞增生等。根据 2021

年 WHO 对 CMML 的诊断标准<sup>[2]</sup>, 必须满足的条件包括: ①单核细胞  $\geq 500/\mu L$  ( $0.50 \times 10^9/L$ ) 且单核细胞相对占比  $\geq 10\%$ 。②原始细胞 (原始粒细胞、原始单核细胞和幼单核细胞) 在血液和骨髓细胞中的占比  $< 20\%$ 。③排除其他 MPN。④排除伴酪氨酸激酶融合的髓系/淋巴系肿瘤。此外, 尚需满足以下标准中的至少 1 条, 包括: ①病态造血 (1 个细胞系中形态学发育异常细胞占比  $\geq 10\%$ ) 累及  $\geq 1$  个髓系细胞系。②获得性克隆性细胞遗传学或分子异常。③外周血单核细胞亚群的比例异常, 即在无已知活动性自身免疫性疾病和/或全身性炎症综合征的情况下, 查见经典单核细胞增加。CMML 中位生存期为 2~3 年, 有 20%~30% 的患者会进展为急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML)。最新 CPSS-Mol 预后评分系统<sup>[3]</sup> 主要以原始细胞计数、白细胞计数、是否有红细胞输血依赖, 以及遗传学危险分层进行评估, 分为低危、中危-1 型、中危-2 型以及高危组, 其中遗传学危险分层主要包括 *ASXL1*、*NRAS*、*RUNX1* 和 *SETBP1* 基因突变。

与 CMML 密切相关的突变基因还包括 *TET2*、*DNMT3A*、*SRSF2*、*SF3B1*、*U2AF1*、*EZH2*、*FLT3*、*JAK2* 等。其中, *TET2*、*DNMT3A* 与表观遗传学相关, *SRSF2*、*SF3B1*、*U2AF1* 与信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 剪接相关, *ASXL1*、*EZH2* 与 DNA 损伤相关, *NRAS*、*FLT3*、*JAK2* 与细胞信号通路相关, *RUNX1* 与转录调节相关。另外, 研究<sup>[5]</sup> 发现 *ASXL1*、*DNMT3A*、*NRAS*、*RUNX1* 等基因突变与 CMML 的预后密切相关。

本例患者血常规、骨髓涂片、病理及流式检查均提示单核细胞增多, 排除慢性髓系白血病、AML、MPN 后, 结合该患者存在 *ASXL1*、*NRAS*、*TET2* 突变的克隆性分子遗传学异常, 诊断为 CMML。根据最新 WHO 分型<sup>[2]</sup> 为 CMML-1, 根据 CPSS-Mol 模型<sup>[3]</sup> 为中危-2 型。在 CMML 中, 几乎所有病例都存在特定基因突变, 并且一些基因突变与患者结局独立相关及后续不同临床决策相关<sup>[3]</sup>。其中, 发生于该例患者的 *ASXL1* 和 *RAS* 途径突变常见于具有更高侵袭性的增生性 CMML, 且与不良预后及高风险 AML 转化相关。然而, 与无 *TET2* 突变的患者相比, 仅有 *TET2* 突变的患者结局更佳 (中位生存期为 49 个月 vs 30 个月)<sup>[6]</sup>。

大部分 CMML 患者病程中合并血小板减少源于

于骨髓衰竭,包括药物以及CMML疾病本身引起。但也有研究<sup>[7-9]</sup>报道极少数CMML患者合并血小板减少的原因为ITP与CMML并存,其合并发生的机制尚未明确。1项包含565例ITP患者的回顾性队列研究<sup>[10]</sup>发现,研究对象中有8例ITP患者病程中合并了CMML。患者血小板减少因ITP导致,而非CMML相关骨髓衰竭所致,原因基于以下证据:①应用抗CD20单抗等治疗后,血小板计数有明确的反应。②骨髓涂片中巨核细胞计数增加,巨核细胞成熟障碍,且无骨髓衰竭依据。③血小板减少发生的时间窗与靶向CMML的治疗无明显相关性。

合并CMML的ITP仍应根据原发性ITP的指南<sup>[11]</sup>进行治疗。ITP的一线治疗包括糖皮质激素与静脉注射人免疫球蛋白。约40%的ITP患者因一线治疗效果不佳而转入二线治疗。指南中推荐的二线治疗药物包括rhTPO、TPO-RA、抗CD20单抗、rhTPO+抗CD20单抗、脾切除术等。其中抗CD20单抗是潜在的避免脾切除术方法,初始反应率可达60%。文献<sup>[12]</sup>报道,大剂量地塞米松联合小剂量利妥昔单抗治疗ITP的结果显示,治疗28d后,ITP的总有效率为94%,完全反应率为53%。本文患者应用一线方案治疗失败,遂启动小剂量瑞帕妥单抗联合海曲泊帕的二线治疗,治疗2周后,血小板迅速应答,且在应用维奈克拉治疗CMML期间,口服海曲泊帕依然可获得血小板计数的持续应答。上述结果提示,瑞帕妥单抗联合TPO-RA或可成为治疗ITP及预防治疗相关血小板减少的优选。

维奈克拉是一种高选择性的口服B细胞淋巴瘤2(B cell leukemia/lymphoma 2, BCL2)抑制剂,其通过恢复肿瘤细胞的凋亡机制,从而达到杀灭肿瘤细胞的目的,已应用于治疗AML、慢性淋巴细胞白血病等血液肿瘤。CMML中同样存在BCL2过度表达,维奈克拉在CMML中近年也有相关治疗探索<sup>[13-15]</sup>。1项应用维奈克拉为基础的方案治疗高危MDS/CMML患者的单臂I/II期临床试验显示,该方案总

有效率达75%,其中完全缓解率达13%<sup>[15]</sup>。另1项研究<sup>[15]</sup>显示经阿扎胞苷治疗失败的CMML患者接受基于维奈克拉的挽救治疗,总有效率可达59%(其中完全缓解率0,骨髓完全缓解率53%)。此外,CMML中部分基因异常与维奈克拉治疗的有效性可能相关,如维奈克拉挽救治疗后,RAS通路中相关激酶突变与较低的完全缓解率相关,而NPM1突变与较高的完全缓解率相关,RUNX1突变与较高的总有效率相关<sup>[15]</sup>。本例患者在病程中出现外周血单核细胞计数进行性升高,且出现异常细胞,提示疾病进展;启动维奈克拉治疗后3个月达到骨髓完全缓解,无3~4级血液学及非血液学不良反应,提示维奈克拉为CMML可供选择的有效且安全的治疗策略。

综上,本文报道的1例罕见的老年CMML合并ITP患者,通过维奈克拉、瑞帕妥单抗及TPO-RA等药物治疗,实现了疾病缓解。目前对于CMML合并ITP的最佳治疗方案尚无共识。本例中维奈克拉、瑞帕妥单抗及TPO-RA的联合治疗方案可为该类疾病提供安全有效的治疗策略。

#### 利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

#### 作者贡献/Authors' Contributions

刘嘉榆负责撰写文章、患者随访;黄方、郝思国参与患者诊疗、随访、方案制定及论文修改。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

LIU Jiayu was responsible for article writing and patient follow-up; HUANG Fang and HAO Siguang participated in the patient's diagnosis and treatment, follow-up, formulation of the program and revision of the paper. All authors have read and agreed to the submission of the final manuscript.

- Received: 2023-10-09
- Accepted: 2023-12-07
- Published online: 2024-02-28

#### 参·考·文·献

- [1] GIANNOULI S, TZOANOPOULOS D, RITIS K, et al. Autoimmune manifestations in human myelodysplasia: a positive correlation with interferon regulatory factor-1 (IRF-1) expression[J]. Ann Rheum Dis, 2004, 63(5): 578-582.
- [2] KHOURY J D, SOLARY E, ABLA O, et al. The 5th edition of the

World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms[J]. Leukemia, 2022, 36(7): 1703-1719.

- [3] ELENA C, GALLI A, SUCH E, et al. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic



- myelomonocytic leukemia[J]. *Blood*, 2016, 128(10): 1408-1417.
- [4] SAVONA M R, MALCOVATI L, KOMROKJI R, et al. An international consortium proposal of uniform response criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in adults[J]. *Blood*, 2015, 125(12): 1857-1865.
- [5] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 慢性粒-单核细胞白血病诊断与治疗中国指南(2021年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(1): 5-9.
- Leukemia and Lymphoma Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Guideline of the diagnosis and treatment of chronic myelomonocytic leukemia (2021 edition)[J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2021, 42(1): 5-9.
- [6] COLTRO G, MANGAONKAR A A, LASHO T L, et al. Clinical, molecular, and prognostic correlates of number, type, and functional localization of TET2 mutations in chronic myelomonocytic leukemia (CMML)-a study of 1084 patients[J]. *Leukemia*, 2020, 34(5): 1407-1421.
- [7] BOURGEOIS E, CAULIER M T, ROSE C, et al. Role of splenectomy in the treatment of myelodysplastic syndromes with peripheral thrombocytopenia: a report on six cases[J]. *Leukemia*, 2001, 15(6): 950-953.
- [8] MAINWARING C J, SHUTT J, JAMES C M. Not all cases of idiopathic thrombocytopenic purpura [correction of pupura] are what they might first seem[J]. *Clin Lab Haematol*, 2002, 24(4): 261-262.
- [9] FUKUDA M, HORIBE K, MIYAJIMA Y, et al. Chronic myelomonocytic leukemia developed 9 years after the diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura in a child[J]. *Rinsho Ketsueki*, 1994, 35(6): 609-615.
- [10] HADJADJ J, MICHEL M, CHAUVEHEID M P, et al. Immune thrombocytopenia in chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Eur J Haematol*, 2014, 93(6): 521-526.
- [11] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(8): 617-623.
- Thrombosis and Hemostasis Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese guideline on the diagnosis and management of adult primary immune thrombocytopenia (version 2020) [J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2020, 41(8): 617-623.
- [12] 束新辉. 大剂量地塞米松联合小剂量利妥昔单抗治疗免疫性血小板减少症的疗效和相关因素分析[D]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- SHU X H. Efficacy of related factors of high-dose dexamethasone combined with low-dose rituximab in the treatment of immune thrombocytopenia[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2019.
- [13] 叶少杰, 徐建梅, 郭慧梅, 等. 维奈克拉联合阿扎胞苷治疗初诊慢性粒单核细胞白血病2型4例并文献复习[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2023, 32(11): 667-670.
- YE S J, XU J M, GUO H M, et al. Venetoclax combined with azacitidine in the treatment of newly diagnosed chronic monocytic leukemia-2: report of 4 cases and review of literature[J]. *Journal of Leukemia and Lymphoma*, 2023, 32(11): 667-670.
- [14] SHORT N J, MUFTUOGLU M, ONG F, et al. A phase 1/2 study of azacitidine, venetoclax and pevonedistat in newly diagnosed secondary AML and in MDS or CMML after failure of hypomethylating agents[J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 73.
- [15] HAMMOND D, DINARDO C D, KONOPLEVA M, et al. Activity of venetoclax-based therapy in CMML and CMML with blast transformation[J]. *Blood*, 2020, 136(Supplement 1): 36-37.

[本文编辑] 徐敏

## 学术快讯

### 上海交通大学基础医学院钟清团队、张晶团队揭示线粒体相关内质网膜参与铁死亡调节的机制

2024年1月11日,上海交通大学基础医学院病理生理系钟清团队、张晶团队与合作者在 *Nature Chemical Biology* 发表题目为 *CGI1746 targets  $\sigma 1R$  to modulate ferroptosis through mitochondria-associated membranes* 的研究论文。研究人员通过激酶抑制剂库筛选,发现了一种名为 CGI1746 的小分子,其通过主要位于线粒体相关内质网膜的分子伴侣  $\sigma$ -1 受体 ( $\sigma$ -1 receptor,  $\sigma 1R$ ) 抑制铁死亡;还发现抑制  $\sigma 1R$  可保护小鼠免受以铁死亡为特征的顺铂诱导的急性肾损伤的影响。该研究揭示了线粒体相关内质网膜通过钙离子转运和脂质重塑调节铁死亡发生。