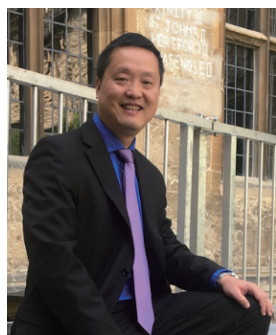


· 述评 ·

自身免疫性骨髓纤维化认识现状及研究进展

李婷 谢其冰



通信作者简介: 谢其冰, 医学博士, 教授, 主任医师, 博士生导师; 四川大学华西医院风湿免疫科副主任; 中国医师协会风湿病专委会骨质疏松学组委员; 中国医师协会四川省分会风湿病专委会候任会长; 四川省医学会风湿病专委会常务委员; 四川省医学会内科学专委会常务委员。长期从事风湿免疫病的基础与临床研究, 先后赴美国密歇根大学医学院、哈佛大学医学院、英国牛津大学 St Edmund Hall 做访问学者及研修交流。负责和参与多项国家自然科学基金、四川省科技厅基金项目, 已发表 SCI、核心期刊论文 50 余篇, 作为主编、副主编、编委参与高等医学院校临床医学系统整合教材《风湿免疫系统疾病》《糖皮质激素规范使用手册》《内科学》《风湿病诊疗手册》等的编写。

【摘要】 原发性骨髓纤维化是血液科骨髓增殖性肿瘤的一种亚型, 90% 以上合并 Jak-2V617F、CALR、MPL 基因突变, 此外, 多种疾病均可继发骨髓纤维化。近年来, 自身免疫疾病继发骨髓纤维化逐渐受到关注, 但总体来说目前医学界对该病的认识仍不足, 尚缺乏统一的诊断标准, 其发病机制的相关研究少, 治疗方式多为个案报道, 尚缺乏大规模临床研究, 临床医师极易忽略该病而导致误诊误治。该文重点阐述原发性骨髓纤维化的认识现状及发病机制。

【关键词】 骨髓纤维化; 自身免疫疾病; 认识现状; 发病机制

Current understanding and research progress of autoimmune myelofibrosis Li Ting, Xie Qibing.

Department of Rheumatology, People's Hospital of Wenjiang District, Chengdu 611130, China.

Corresponding author, Xie Qibing, E-mail: xieqibing1971@163.com

【Abstract】 Primary myelofibrosis is a subtype of bone marrow proliferative neoplasms (MPNs), 90% of which contain Jak2V617F, CALR or MPL mutations. In addition, a variety of diseases can also lead to myelofibrosis. In recent years, myelofibrosis secondary to autoimmune diseases has gradually captivated attention. Nevertheless, the pathogenesis of myelofibrosis has been poorly understood and the standard diagnostic criteria are still lacking. Large-scale clinical trials are urgently required to evaluate the clinical efficacy of different therapeutic interventions. It is highly likely to be misdiagnosed or miss diagnosis. The current understanding and pathogenesis of primary myelofibrosis were reviewed in this article.

【Key words】 Myelofibrosis; Autoimmune disease; Current understanding; Pathogenesis

在临床实践中, 对于外周血三系减少的患者, 临床医师多会进行骨髓穿刺及骨髓活组织检查(活检)进一步排除血液系统疾病。据文献报道, 病毒感染、恶性肿瘤、内分泌疾病、遗传性疾病如尼曼-匹克病以及自身免疫性疾病均可继发骨髓纤维化。骨髓活检结果提示骨髓纤维化时, 如何鉴别原发性骨髓纤维化及继发性骨髓纤

维化应成为临床医师重点考虑的问题, 因诊断的结果对下一步治疗意义重大^[1]。目前临床医师对继发性骨髓纤维化认识有限, 很可能按照原发性骨髓纤维化处理一小部分继发性骨髓纤维化的患者, 造成误诊误治, 为加深对该病的认识, 笔者对自身免疫性疾病继发骨髓纤维化进行综述。

一、自身免疫性骨髓纤维化 (AIMF) 概念演变

自 1983 年开始便有自身免疫性疾病合并骨髓纤维化的个案报道。1994 年 Paquette 等将自身免疫性疾病继发骨髓纤维化定义为 AIMF, 认为不仅特定自身免疫性疾病可合并骨髓纤维化, 具备自身免疫性疾病某些特征也可继发骨髓纤维化, 后来其进一步将前者定义为继发性自身免疫性骨髓纤维化 (SAIMF), 后者定义为原发性自身免疫性骨髓纤维化 (PAIMF)。在不知晓患者存在自身免疫性疾病的情况下区分 SAIMF 及 PAIMF 相当困难, 2003 年 Pullarkat 等提出 PAIMF 的诊断标准: ①骨髓纤维化程度为 MF-3 或 MF-4; ②骨髓中无巨核细胞成簇或形态学异常; ③骨髓系或红系异常增生, 无嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞增多; ④骨髓中存在淋巴细胞浸润; ⑤无骨进行性硬化; ⑥脾正常或轻度增大; ⑦存在自身抗体; ⑧排除其它已知可引起骨髓纤维化的疾病^[2]。该标准在此后的临床实践中受到质疑, 后续的个案报道提示 PAIMF 的骨髓纤维化程度并非均达到 MF-3 或 MF-4, 同时, 也有部分患者存在巨脾, 且该标准并未对自身抗体进行定义, 因此临床较少应用^[34]。尽管如此, 该标准仍是目前对 PAIMF 作出了最为系统的定义与描述的标准, 由于其局限性, 还需后续研究者们对其进行修正。

二、自身免疫性疾病与骨髓纤维化

1969 年, Lau 等最早报道了 SLE 合并骨髓纤维化的现象, 至今国外文献笔者可查报道为 56 例, 另有类风湿关节炎 11 例、干燥综合征 2 例、多发性肌炎 1 例, 国内目前仅有 SLE 合并骨髓纤维化报道 13 例^[3, 5-11]。此外, 自身免疫性溶血性贫血、EVAN's 综合征、银屑病、原发性硬化性胆管炎、桥本甲状腺炎、1 型糖尿病等自身免疫性疾病也有合并骨髓纤维化现象的报道, 但均为个案报道, 并无单中心或多中心回顾性报道, 随着对该病认识的不断深入, 未来将有越来越多自身免疫性疾病合并骨髓纤维化现象的报道。另一方面, 在有任意自身抗体阳性基础上继发的骨髓纤维化作为 PAIMF 也被陆续报道, 甚至有部分不存在自身抗体而仅仅表现为对糖皮质激素 (激素) 治疗反应良好的骨髓纤维化患者也被纳入上述疾病范畴^[34]。但笔者认为在不存在自身抗体情况下贸然通过对激素治疗反应来诊断 PAIMF 存

在很大误诊风险, 因为病毒感染、肿瘤甚至遗传性疾病等继发的 SAIMF 必须首先被排除, 而排除上述疾病相当困难。由于 PAIMF 诊断标准不明确, 该病的个案报道大部分实验室数据不全, 特别是无对自身抗体谱进行详细描述, 也无对患者是否具有自身免疫性疾病的临床表现 (如关节痛、皮疹、口腔溃疡、脱发、光过敏) 等进行详细描述, 造成无法对既往病例作进一步的统计学分析。

三、AIMF 的临床特点及治疗

关于 AIMF 的特点, 目前文献报道中多将其与原发性骨髓纤维化进行比较, 以求发现该病区别于原发性骨髓纤维化的最大特征。AIMF 多具有自身免疫性疾病的临床表现, 但对于部分仅有自身抗体阳性而缺乏特征性临床表现的患者, 实验室检查数据可提供一定的参考。2009 年 Kar 等^[4]报道了 3 例 PAIMF 患者, 将其实验室检查结果与原发性骨髓纤维化进行对比, 发现前者外周血泪滴状红细胞、幼红及幼粒细胞极少出现, 且不存在细胞遗传学异常, 对激素治疗反应好, 后者反之。2014 年 Vergara-Lluri 等在其多中心回顾性分析中对 63 例 AIMF 患者与原发性骨髓纤维化患者进行了对比, 发现前者外周血一般无嗜酸性粒细胞及嗜碱性粒细胞增多, 骨髓中无明显异常造血情况, 此点有别于后者, 此外, 其还发现 PAIMF 患者骨髓中性粒细胞增多的比例较 SAIMF 高 (67% vs. 20%, $P=0.03$)。总体来说, 上述用于分析对比的病例数较少, 且分析对比并未发现区别于原发性骨髓纤维化的阳性实验室检查结果。同时, 也未将该病与其它类型的继发性骨髓纤维化 (如病毒感染、内分泌紊乱等) 的实验室检查结果进行对比, 因此, 上述报道均存在明显不足。

AIMF 患者多对激素治疗敏感, 有效率 50%~100%^[2, 4, 6]。免疫抑制剂大多作为激素治疗效果欠佳时的二线治疗方案, 包括霉酚酸酯、环磷酰胺、硫唑嘌呤、环孢素等^[12]。同时, 利妥昔单抗、人 Ig 也有一定的疗效, 脾切除术也被报道有效, 但由于二线用药的相关报道数量极少, 尚无法评估其确切疗效^[13]。关于既往文献报道中不存在自身抗体、仅仅通过对激素治疗反应来诊断骨髓纤维化的个案报道, 笔者认为其用药风险较大, 必须在严格筛查病毒、肿瘤及其它可能导致骨髓纤维化的疾病基础上进行诊断性治疗, 且在治疗后

仍需密切随访。

四、AIMF 发病机制

AIMF 发病机制的研究报道极少, 目前认为患者体内促成纤维细胞生长因子增多与 AIMF 有一定联系。Harrison 于 2006 年对 1 例 AIMF 患者进行前瞻性研究, 结果提示患者血清中转化生长因子- β (TGF- β) 以及 P 物质水平明显升高, 且外周血单个核细胞或 CD4⁺T 细胞分泌上述因子也明显升高。而 Hiroshi 等在 2017 年报道 1 例 AIMF 患者骨髓中浸润的淋巴细胞及巨噬细胞分泌 TGF- β 明显升高。上述结果均提示这类患者体内可能存在多种形式的促炎因子增多的情况。在原发性骨髓纤维化中也存在促纤维细胞生成因子增多的情况, 除上述炎症因子外, 如血小板衍生生长因子、表皮生长因子、碱性成纤维细胞因子、血小板第 4 因子以及钙调蛋白升高在原发性骨髓纤维化中也有报道。由于对其发病机制研究极少, 未来的研究者可比较自身免疫性疾病与 SAIMF 患者体内上述炎症因子的差异, 寻找 SAIMF 的危险因素, 另一方面, 是否有其它因素参与 AIMF 的发病, 如基因异常等情况, 也有待在未来进一步研究。

五、总结与展望

AIMF 涵盖范围极广, 随着对该病认识水平的提高, 未来将有更多相关报道。关于何种情况属于 PAIMF, 目前尚无统一标准, 部分学者提出的观点缺乏大规模数据支持, 因此有待制定更为准确的诊断标准, 需要更多的相关病例报道, 同时要求报道者对患者临床表现及实验室检查结果进行更为细致的报道, 为将来进行更有意义的统计学分析提供数据基础。关于 AIMF 的发病机制, 目前认为促成纤维细胞增生的炎症因子可能与其有关, 但尚无大规模实验数据支持, 且是否存在更多的炎症因子参与其中, 也有待进一步研究。该病对激素治疗反应较好, 可区别于原发性骨髓纤维化, 属于可治疾病, 故对于初诊的骨髓纤维化患者, 排除 AIMF 显得尤为重要。存在自身免疫性疾病的患者出现血液系统受累时, 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制, 需明确是否为继发骨髓纤维化, 完善骨髓活检可兹鉴别。在风湿免疫性疾病中, SLE 合并骨髓纤维化最常见, 骨髓纤维化是否可作为 SLE 血液系统受累独立的临

床特征甚至纳入其诊断标准, 则有待更进一步的研究。

参 考 文 献

- [1] 陈叶青, 周国华, 黄闯, 肖蕊. 成人非神经型尼曼-匹克病合并骨髓纤维化一例. 新医学, 2013, 44 (3): 214-217.
- [2] Pullarkat V, Bass RD, Gong JZ, Feinstein DI, Brynes RK. Primary autoimmune myelofibrosis: definition of a distinct clinicopathologic syndrome. Am J Hematol, 2003, 72 (1): 8-12.
- [3] Piatek CI, Vergara-Lluri ME, Pullarkat V, Siddiqi IN, O'Connell C, Brynes RK, Feinstein DI. Autoimmune myelofibrosis: clinical features, course, and outcome. Acta Haematol, 2017, 138 (3): 129-137.
- [4] Kar R, Dutta S, Tyagi S. Primary autoimmune myelofibrosis: a report of three cases and review of the literature. Turk J Haematol, 2009, 26 (3): 146-150.
- [5] Vergara-Lluri ME, Piatek CI, Pullarkat V, Siddiqi IN, O'Connell C, Feinstein DI, Brynes RK. Autoimmunemyelofibrosis: an update on morphologic features in 29 cases and review of the literature. Hum Pathol, 2014, 45 (11): 2183-2191.
- [6] Koduri PR, Parvez M, Kaza S, Vanajakshi S. Autoimmune myelofibrosis in systemic lupus erythematosus report of two cases and review of the literature. Indian J Hematol Blood Transfus, 2016, 32 (3): 368-373.
- [7] Chalayer E, Costedoat-Chalumeau N, Beyne-Rauzy O, Ninet J, Durupt S, Tebib J, Asli B, Lambotte O, Ffrench M, Vasselon C, Cathébras P. Bone marrow involvement in systemic lupus erythematosus. QJM, 2017, 110 (11): 701-711.
- [8] 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 Clin Rheumatol, 2011, 17 (4): 211-213.
- [9] Takahashi T. Autoimmune myelofibrosis accompanied by Sjögren's syndrome in a 47, XXX/46, XX mosaic woman. Intern Med, 2014, 53 (7): 783-787.
- [10] 张敬宇, 杨琳, 姚丽, 潘峻, 董作仁. 系统性红斑狼疮继发骨髓纤维化 2 例报告. 临床血液学杂志, 2005, 18 (1): 45-47.
- [11] 闫金玉, 赵晓民, 侯伟. 系统性红斑狼疮伴骨髓纤维化 2 例. 中国实用内科杂志, 2003, 33 (3): 159.
- [12] Giannoutsos I, Heaton D. Autoimmune marrow fibrosis with cytopenias responsive to methotrexate. Leuk Lymphoma, 2006, 47 (8): 1674-1676.
- [13] Ohkawara H, Furukawa M, Ikeda K, Shichishima-Nakamura A, Fukatsu M, Sano T, Ueda K, Kimura S, Kanai R, Oka Y, Murakami F, Suzuki O, Hashimoto Y, Ogawa K, Ikezoe T. Steroid-resistant autoimmune myelofibrosis in a patient with autoimmune hepatitis and Evans syndrome complicated with increased expression of TGF- β in the bone marrow: a case report. Int J Hematol, 2017, 106 (5): 718-724.

(收稿日期: 2018-09-22)

(本文编辑: 洪悦民)