

伴STAT3-RAR α 阳性急性早幼粒细胞白血病一例报告并文献复习

徐欣欣¹ 吕振慧¹ 刘凯奇² 孟昭升¹

¹淄博市中心医院血液科,淄博 255036;²中国医学科学院、北京协和医学院血液病医院(血液学研究所),天津 300020

通信作者:孟昭升,Email:xuxinxin_mm@163.Com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.08.014

Acute promyelocytic leukemia with STAT3-RAR α fusion gene: a case report and literatures review

Xu Xinxin¹, Lyu Zhenhui¹, Liu Kaiqi², Meng Zhaosheng¹

¹Department of Hematology, Zibo Central Hospital, Zibo 255036, China; ²Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Meng Zhaosheng, Email: xuxinxin_mm@163.com

急性早幼粒细胞白血病(APL)发病的遗传学基础是15号染色体的早幼粒细胞白血病(promyelocytic leukemia, PML)基因与17号染色体的维甲酸受体 α (retinoic acid receptor α , RAR α)基因发生融合,形成PML-RAR α 融合基因,进而表达PML-RAR α 融合蛋白,最终导致APL发生。但临床仍有部分APL患者缺乏经典PML-RAR α 融合基因,存在RAR α 基因的变异易位,与其他伴侣基因相融合。APL伴STAT3-RAR α 融合基因临床非常罕见,我院诊断并治疗1例伴STAT3-RAR α 的APL患者,现报道如下并复习相关文献。

病例资料

患者,女,43岁,因“发现双下肢瘀斑伴齿龈出血4d”于2018年8月23日入院。患者入院前4d无明显诱因出现双下肢散在瘀斑,伴齿龈渗血,无发热、乏力、活动后心悸、骨痛、鼻出血、黑便等。当时未予重视,后症状逐渐加重,就诊于我院。血常规:WBC 21.1 $\times 10^9/L$,HGB 105 g/L,PLT 83 $\times 10^9/L$,外周血可见幼稚细胞;凝血功能:PT 24.3 s,APTT 31.5 s,纤维蛋白原0.52 g/L。考虑急性白血病收住我科。入院查体:贫血貌,全身皮肤可见散在瘀斑,浅表淋巴结无肿大,胸骨压痛(+),心肺听诊无异常,肝脾肋缘下未及,双下肢无水肿,病理征阴性。入院后完善相关检查,血常规:WBC 22.63 $\times 10^9/L$,HGB 97 g/L,PLT 89 $\times 10^9/L$,外周血幼稚细胞占0.58;骨髓细胞形态学:增生明显活跃,以异常早幼粒细胞为主,占0.900,染色质较细致,胞质丰富,胞质内颗粒增多,部分细胞可见内外胞质、Auer小体;红系比例明显减少,形态大致正常;全片巨核细胞14个,血小板散在可见。诊断:APL。免疫分型:可见一群异常细胞,约占骨髓有核细胞的75.39%,表达CD117、CD33、CD13、MPO,部分表达CD64、

CD56,不表达CD38、CD14、CD34、HLA-DR、CD7、CD15、CD22、CD19、CD5、CD10、CD20、TDT、cCD79a、CD41a、CD25、cCD3,结论:符合AML表型,不除外APL。凝血功能:PT 15.1 s,APTT 29.8 s,纤维蛋白原0.45 g/L,D-二聚体3.74 mg/L。心电图、心肌酶谱、心脏彩超、胸部CT、肝肾功能均未见异常。

根据患者临床表现及骨髓细胞形态学、免疫表型特点,初步诊断为APL。立即予以全反式维甲酸(ATRA)20 mg 每日两次诱导分化治疗,羟基脲降低肿瘤负荷及输注血浆等对症支持治疗,同时送检PML-RAR α 融合基因、染色体核型分析。结果回报:PML-RAR α 阴性,染色体核型:46,XX[8]。结合患者临床表现及骨髓细胞形态学特点考虑是否存在不典型APL的可能,进一步送检白血病43种融合基因、FISH RAR α 基因探针检测;因患者白细胞下降不明显,治疗第5天加用吡柔比星30 mg/d,共4 d。入院第8天,结果回报:白血病43种融合基因阴性,FISH:RAR α 基因重排阳性,可见3' RAR α 基因信号缺失(图1)。明确诊断:APL(变异型)。将患者标本进一步送检全基因组测序,明确与RAR α 融合的伴侣基因,加用亚砷酸(ATO) 10 mg/d,同时联合阿糖胞苷100 mg 每12 h 1次(5 d)。治疗期间,持续成分输血支持治疗,同时控制感染及维甲酸综合征。治疗第28天血常规:WBC 4.06 $\times 10^9/L$,HGB 74 g/L,PLT 15 $\times 10^9/L$ 。复查骨髓象:早幼粒细胞占0.880,考虑APL(变异型)治疗后未缓解骨髓象。后患者因个人原因终止治疗,于2018年9月25日死亡。骨髓标本全基因组测序结果回报:STAT3-RAR α 阳性。

讨论及文献复习

APL主要表现为骨髓及外周血异常早幼粒细胞明显增

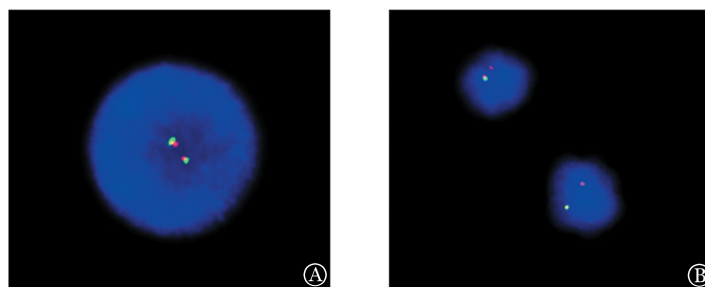
多,发病时常伴有凝血功能异常,病情凶险,初诊时病死率高,但预后良好。染色体 t(15;17)(q22;q12)形成 PML-RAR α 融合基因是 APL 的细胞遗传学和分子生物学的特异性标志。经典型 APL 经 ATRA 单独或联合 ATO 诱导治疗,缓解率超过 90%。少数形态学类似 APL 的病例,存在 RAR α 基因的罕见变异易位,这些病例发生易位的染色体并非 15 和 17 号,而是其他染色体上的伙伴基因与 17 号染色体 RAR α 基因融合,产生变异型融合基因。目前已报道 14 种变异型 RAR α 融合基因,包括 ZBTB16-RAR α ^[1]、NPM-RAR α ^[2]、NuMA-RAR α ^[3]、STAT5B-RAR α ^[4]、PRKAR1A-RAR α ^[5]、FIP1L1-RAR α ^[6]、BCOR-RAR α ^[7]、OBFC2A-RAR α ^[8]、TBLR1-RAR α ^[9]、GTF2I-RAR α ^[10]、IRF2BP2-RAR α ^[11]、FNDC3B-RAR α ^[12]、STAT3-RAR α ^[13]、TFG-RAR α ^[14]。由于此类患者少见,对诊断来说是一种挑战,需要采用先进的细胞遗传学和分子生物学检测技术来明确诊断。

与经典型 APL 对 ATRA 单独或联合 ATO 诱导治疗敏感不同,变异型 APL 由于融合基因不同,对 ATRA 及 ATO 敏感度不一。根据目前文献报道,伴不同变异型融合基因患者对 ATRA 和 ATO 治疗反应情况可见表 1。

本文报道的 APL 伴 STAT3-RAR α 患者,临床较为罕见。目前仅 Yao 等^[13]报道 2 例。第 1 例患者为 24 岁男性,ATRA

联合 ATO 治疗无反应;后予以标准剂量 DA 方案诱导化疗,仍未缓解;采用 HAG 方案(高三尖杉酯碱 1 mg/m² 第 1~10 天,阿糖胞苷 10 mg/m² 每 12 h 1 次第 1~14 天,G-CSF 150 μ g/d)再次诱导化疗达 CR,后行 4 个疗程 FA 方案(氟达拉滨 30 mg/m² 第 1~3 天,阿糖胞苷 2.0 g/m² 第 1~3 天)及 1 疗程 MA 方案(米托蒽醌 8 mg/m² 第 1~3 天,阿糖胞苷 100 mg/m² 第 1~7 天)强化巩固化疗,于诊断 32 个月时复发,死于脑出血。第 2 例患者为 26 岁男性,单独应用 ATRA 诱导分化治疗未缓解,随后予以 IA 方案诱导治疗,仍未缓解;后采取 ATRA 联合 ATO 以及强化化疗,持续不缓解,于诊断 6 个月时因脑出血死亡。2 例患者对 ATRA 及 ATO 均不敏感。

上述报道中,对 2 例患者骨髓标本进行全基因组测序分析显示,STAT3 基因的内含子 21(第 1 例患者)及内含子 23(第 2 例患者)处各有一个断点,RAR α 基因的内含子 2 和外显子 9 端粒处有 2 个断点,RAR α 基因的 3'端区域(从外显子 3 到外显子 9)逆转并与 STAT3 基因的 5'端区域(从外显子 1 到外显子 21 或 23)融合在一起。RNA 测序也证实了 STAT3-RAR α 的重排。Tomita 等^[15]研究表明,ATRA 结合结构域包括 RAR α 外显子 9,而外显子 9 中的其他较小缺失与 APL 中继发性 ATRA 耐药相关。Kluk 等^[16]报道显示类似结果,RAR α 外显子 9 的部分缺失可能与 STAT5B-RAR α 对 ATRA



A: 正常对照; B: 急性早幼粒细胞白血病患者

图 1 FISH 检测显示该例急性早幼粒细胞白血病患者 RAR α 基因重排阳性

表 1 急性早幼粒细胞白血病伴不同变异型融合基因对全反式维甲酸(ATRA)及亚砷酸(ATO)的治疗反应

变异融合基因类型	易位染色体	报道例数	ATRA 敏感性	ATO 敏感性
ZBTB16-RAR α	t(11;17)(q23;q21)	> 30	反应差	反应差
NPM-RAR α	t(5;17)(q35;q12)	10	敏感	未确定
NuMA-RAR α	t(11;17)(q13;q21)	1	敏感	未确定
STAT5B-RAR α	der(17)	11	反应差	反应差
PRKAR1A-RAR α	t(17;17)(q24;q21)	1	敏感	敏感
FIP1L1-RAR α	t(4;17)(q12;q21)	2	其中 1 例敏感	未确定
BCOR-RAR α	t(X;17)(p11;q21)	2	2 例均敏感	1 例不敏感
OBFC2A-RAR α	t(2;17)(q32;q21)	1	敏感	未确定
TBLR1-RAR α	t(3;17)(q26;q21)	3	1 例敏感	未确定
GTF2I-RAR α	t(7;17)(q11;q21)	1	敏感	敏感
IRF2BP2-RAR α	t(1;17)(q42;q21)	3	敏感	敏感
FNDC3B-RAR α	t(3;17)(q26;q21)	1	敏感	敏感
STAT3-RAR α	t(17;17)(17q21;q12)	2	反应差	反应差
TFG-RAR α	t(3;14;17)(q12;q11;q21)	1	敏感	敏感

耐药有关。故 Yao 等推测由于 STAT3-RAR α 融合基因在 RAR α 中具有相似的外显子9的缺失,可能是2例患者对 ATRA 耐药的原因。

本文报道患者,初诊时形态学及免疫表型均提示 APL, 给予 ATRA 诱导分化、降低肿瘤负荷及对症支持治疗,同时等待基因检测结果确认诊断。治疗过程中,结果回报: PML-RAR α 阴性,但根据患者临床表现及细胞形态学、免疫分型特点,考虑可能为变异型 APL,遂加做白血病43种融合基因检测(包括 PML-RAR α 及报道相对多见的6种变异型 RAR α 融合基因: PLZF-RAR α 、NPM-RAR α 、NuMA-RAR α 、STAT5B-RAR α 、PRKAR1A-RAR α 、FIP1L1-RAR α)和 RAR α 分离 FISH。43种融合基因检测回报阴性。FISH 结果显示 RAR α 基因重排阳性,可见3'RAR α 基因信号缺失,诊断变异型 APL,但具体类型尚不明确。因多数变异型 APL 对 ATRA 不敏感,且患者白细胞下降不明显,加用 ATO 联合化疗(蒽环类药物吡柔比星 30 mg \times 4 d、阿糖胞苷 100 mg \times 5 d)继续诱导治疗,未缓解。全基因组测序结果回报:STAT3-RAR α 阳性。本患者对 ATRA 及 ATO 治疗均不敏感,联合化疗也未取得疗效,与已报道的2例患者类似。

综上所述,APL 伴 STAT3-RAR α 融合基因为临床一种罕见类型,常规方法检测临床较难诊断,新的细胞遗传学及分子生物学技术对诊断至关重要。目前报道显示:此变异型 APL 患者对于 ATRA 及 ATO 均不敏感,联合化疗可能使患者达到 CR,由于病例数极少,目前仍无法明确有效方案,需进一步累积临床资料并对致病机制加以研究,找到新的治疗策略。

参考文献

- [1] Palta A, Dhiman P, Cruz SD. ZBTB16-RAR α variant of acute promyelocytic leukemia with tuberculosis: a case report and review of literature [J]. Korean J Hematol, 2012, 47 (3):229-232. DOI: 10.5045/kjh.2012.47.3.229.
- [2] Kikuma T, Nakamachi Y, Noguchi Y, et al. A new transcriptional variant and small azurophilic granules in an acute promyelocytic leukemia case with NPM1/RARA fusion gene [J]. Int J Hematol, 2015, 102 (6):713-718. DOI: 10.1007/s12185-015-1857-2.
- [3] Wells RA, Catzavelos C, Kamel-Reid S. Fusion of retinoic acid receptor alpha to NuMA, the nuclear mitotic apparatus protein, by a variant translocation in acute promyelocytic leukaemia [J]. Nat Genet, 1997, 17(1):109-113. DOI: 10.1038/ng0997-109.
- [4] Wang A, Cai X, Qiang P, et al. Successful treatment of a patient with acute promyelocytic leukemia with a STAT5B/RARA fusion gene using decitabine [J]. Leuk Lymphoma, 2018, 59(3): 763-765. DOI: 10.1080/10428194.2017.1357176.
- [5] Catalano A, Dawson MA, Somana K, et al. The PRKAR1A gene is fused to RARA in a new variant acute promyelocytic leukemia [J]. Blood, 2007, 110 (12):4073-4076. DOI: 10.1182/blood-2007-06-095554.
- [6] Menezes J, Acquadro F, de la Villa CP, et al. FIP1L1/RARA with breakpoint at FIP1L1 intron 13: a variant translocation in acute promyelocytic leukemia [J]. Haematologica, 2011, 96 (10):1565-1566. DOI: 10.3324/haematol.2011.047134.
- [7] Ichikawa S, Ichikawa S, Ishikawa I, et al. Successful treatment of acute promyelocytic leukemia with a t(X;17)(p11.4;q21) and BCOR-RARA fusion gene [J]. Cancer Genet, 2015, 208(4): 162-163. DOI: 10.1016/j.cancergen.2015.01.008.
- [8] Won D, Shin SY, Park CJ, et al. OBFC2A/RARA: a novel fusion gene in variant acute promyelocytic leukemia [J]. Blood, 2013, 121(8):1432-1435. DOI: 10.1182/blood-2012-04-423129.
- [9] Chen Y, Li S, Zhou C, et al. TBLR1 fuses to retinoic acid receptor α in a variant t(3;17)(q26;q21) translocation of acute promyelocytic leukemia [J]. Blood, 2014, 124(6):936-945. DOI: 10.1182/blood-2013-10-528596.
- [10] Li J, Zhong HY, Zhang Y, et al. GTF2I-RARA is a novel fusion transcript in a t(7;17) variant of acute promyelocytic leukemia with clinical resistance to retinoic acid [J]. Br J Haematol, 2015, 168(6): 904-908. DOI: 10.1111/bjh.13157. Epub 2014 Oct 4.
- [11] Yin CC, Jain N, Mehrotra M, et al. Identification of a novel fusion gene, IRF2BP2-RARA, in acute promyelocytic leukemia [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(1):19-22.
- [12] Cheng CK, Wang AZ, Wong THY, et al. FNDC3B is another novel partner fused to RARA in the t(3;17)(q26;q21) variant of acute promyelocytic leukemia [J]. Blood, 2017, 129(19):2705-2709. DOI: 10.1182/blood-2017-02-767707.
- [13] Yao L, Wen L, Wang N, et al. Identification of novel recurrent STAT3-RARA fusions in acute promyelocytic leukemia lacking t(15;17)(q22;q12)/PML-RARA [J]. Blood, 2018, 131(8):935-939. DOI: 10.1182/blood-2017-09-807370.
- [14] Chong ML, Cheng H, Xu P, et al. TFG-RARA: A novel fusion gene in acute promyelocytic leukemia that is responsive to all-trans retinoic acid [J]. Leuk Res, 2018, 74:51-54. DOI: 10.1016/j.leukres.2018.09.012.
- [15] Tomita A, Kiyoi H, Naoe T. Mechanisms of action and resistance to all-trans retinoic acid (ATRA) and arsenic trioxide (As₂O₃) in acute promyelocytic leukemia [J]. Int J Hematol, 2013, 97(6):717-725. DOI: 10.1007/s12185-013-1354-4.
- [16] Kluk MJ, Abo RP, Brown RD, et al. Myeloid neoplasm demonstrating a STAT5B-RARA rearrangement and genetic alterations associated with all-trans retinoic acid resistance identified by a custom next-generation sequencing assay [J]. Cold Spring Harb Mol Case Stud, 2015, 1(1):a000307. DOI: 10.1101/mcs.a000307.

(收稿日期:2019-04-08)

(本文编辑:王叶青)