

• 短篇论著 •

t(5;12)(q33;p13)合并inv(3)(q21q26)染色体异常的急性髓系白血病一例报告并文献复习

周柰岑 李国辉 陈任安 刘利

Acute myeloid leukemia with t(5;12)(q33;p13) and inv(3)(q21q26): a case report and literature review Zhou Naicen, Li Guohui, Chen Ren'an, Liu Li

Corresponding author: Liu Li, Department of Hematology, Tangdu Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China. Email: liuli1@medmail.com.cn

染色体t(5;12)(q33;p13)产生TEL(ETV6)-PDGFRB融合基因,染色体inv(3)(q21.3q26.2)或t(3;3)(q21.3;q26.2)异常可使EVI1基因异常表达。WHO 2016年髓系肿瘤和急性白血病的分类中分别将“伴有PDGFRB基因重排的髓系或淋系肿瘤”、“急性髓系白血病(AML)伴inv(3)(q21.3q26.2)或t(3;3)(q21.3;q26.2)”作为两种独立的疾病单独列出。近来我科收治1例t(5;12)(q33;p13)合并inv(3)(q21q26)染色体异常的初治AML患者,现报道如下并进行文献复习。

病例资料

患者,男,32岁。2017年6月患者因受凉后头痛就诊当地医院,血常规:WBC $15.39 \times 10^9/L$,嗜酸性粒细胞绝对值 $0.16 \times 10^9/L$,单核细胞绝对值 $3.49 \times 10^9/L$,PLT $120 \times 10^9/L$,HGB 106 g/L,镜下可见原始细胞(0.20),遂就诊北京某医院行骨髓细胞形态学检查:增生极度活跃,原始细胞占0.160,考虑AML。患者为求进一步诊治来我院,入院查体:体温 $36.5^\circ C$,脉搏72次/min,呼吸20次/min,血压123/75 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa);皮肤黏膜无黄染、出血点及瘀斑;全身浅表未触及肿大淋巴结,胸骨无压痛,双肺呼吸音清晰,未闻及干湿性啰音;心律齐,未闻及病理性杂音。腹平软,全腹无压痛及反跳痛,肝脏肋缘下未触及,脾脏肋缘下约5 cm,质韧,无压痛,表面光滑;肝区及双肾区无叩痛,移动性浊音阴性,双下肢无水肿。辅助检查:血常规:WBC $13.69 \times 10^9/L$,嗜酸性粒细胞绝对值 $0.07 \times 10^9/L$,PLT $93 \times 10^9/L$,HGB 89 g/L。骨髓细胞形态学检查示:①增生减低,粒系增生相对活跃,原始粒细胞占0.245,该细胞大小较一致,胞质量不少,胞核呈圆形、类圆形,核染色质较细致,核仁1~4个;②红系增生重度减低,成熟红细胞、淋巴细胞、单核细胞形态未见异常;③全片见巨核系细胞30个,可见小巨核细胞,血小板易见;

考虑AML-M₂。骨髓活检:骨髓全片以纤维组织增生为主,其间可见成簇原始细胞,粒系、红系抑制,巨核细胞增多,可见成簇巨核细胞,可见双核、三核、四核巨核细胞,考虑急性白血病伴骨髓纤维化。流式细胞术免疫分型:异常细胞占有核细胞的比例为23%,表达CD7、CD117、CD33、CD34、CD38,为原始粒细胞免疫表型。采用RQ-PCR方法检测融合基因:TEL-PDGFRB阳性,表达水平为22.6%;EVI1表达水平382.7%;WT1阳性,表达水平为25.8%。二代测序方法检测AML、骨髓增生异常综合征(MDS)相关基因:TET2 51.08%突变型,未检测到FLT3-ITD、NPM1、DNMT3A等突变,BCR-ABL、JAK2 V617F、MPL、CALR等均为阴性。染色体:46,XY,t(5;12)(q33;p13)[7]/46,idem,inv(3)(q21q26)[3](图1)。

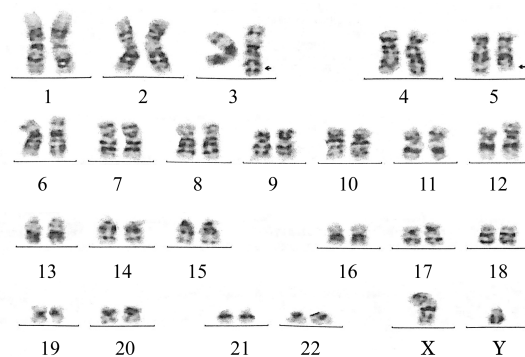


图1 患者治疗前染色体核型结果示46,XY,t(5;12)(q33;p13)[7]/46,idem,inv(3)(q21q26)[3]

根据急性白血病FAB分型,本例患者诊断AML-M₂型,NCCN AML指南危险度分层为高危组,给予标准IA(去甲氧柔红霉素 $12 \text{ mg}/\text{m}^2$ 第1~3天;阿糖胞苷 $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ 第1~7天)方案化疗,过程顺利,骨髓抑制期无严重感染及出血,化疗后2周三系细胞恢复,由于患者PDGFRB阳性,予以伊马替尼 $100 \text{ mg}/\text{d}$ 口服,化疗后1个月复查血常规:WBC $2.47 \times 10^9/L$,嗜酸性粒细胞绝对值 $0.02 \times 10^9/L$,单核细胞绝对值 $0.2 \times 10^9/L$,PLT $138 \times 10^9/L$,HGB 92 g/L。骨髓细胞形态学检查示:增生活跃,粒系增生减低,原始细胞占0.020,红系增生极度活跃,可见双核早幼粒细胞及双核晚幼粒细胞,成熟红细胞、淋巴及单核细胞形态未见异常,全片可见巨核系细胞6个,血小板偶见。骨髓活检:增生活跃,粒系增生减低,散在可见,红系增生极度活跃,可见幼红细胞簇,巨核细胞不少,可见多核巨核细胞,个别区域可见纤维组织细胞增生。TEL-PDGFRB融合基因表达水平0.67%,WT1表达水平

11.4%, EVI1 表达水平 53.13%。染色体:46,XY[20]。

讨论及文献复习

合并 3q21q26 异常的髓系肿瘤常见于 AML、MDS 及骨髓增殖性肿瘤的急变期^[1], 此类疾病较为少见, 在 AML 中, 仅有约 1.44% 合并 inv(3)/t(3;3) 异常, 伴有 inv(3)/t(3;3) 异常的髓系肿瘤多数为难治性白血病, 化疗反应差且复发率高^[2-4], 有报道其总生存时间平均为 7.9 个月^[5]。此外研究发现 inv(3)/t(3;3) 往往伴-7 染色体异常, 发生率高达 66%, 除-7 外, 少数患者伴随 5q- 和 7q- 等的异常^[3]。但本例患者 inv(3) 并未见伴随-7 染色体异常, 却伴随 t(5;12)(q33;p13) 染色体异常, 目前尚无相关文献报道。

EVI1 基因, 又名 MECOM 基因, 其功能主要涉及造血、细胞凋亡、发展、分化和增殖。EVI1 基因位于染色体 3q26.2, EVI1 是包含两个锌指结构(ZF)域的核转录因子, ZF1 结合 GATA2 启动子, 使 GATA2 激活^[6], ZF2 通过共有序列与 DNA 结合, 这对于 EVI1 的活化至关重要^[7]。而 GATA2 基因位于染色体 3q21.3, 目前研究较明确的是 inv(3)/t(3;3) 异常会引起位于 3q21.3 的 GATA2 远端造血增强子(G2DHE)位置发生改变, 从而使位于 3q26.2 的 EVI1 基因过表达^[8], 引起造血干祖细胞克隆性增殖, 导致白血病的发生。EVI1 可作为单一基因, 也可作为 MECOM 基因的一部分, MECOM 是 MDS1/EVI1 复合体。和 EVI1 基因相比, MECOM 在 N 末端(5'端)多了 188 个密码子^[9]。在 2016 年 WHO 分型中将伴有 inv(3)(q21q26) 或 t(3;3)(q21.3;q26.2) 的 AML 相关基因由“EVI1”更新为“GATA2、MECOM”, 这也是这些年不断深入研究的结果, inv(3)/t(3;3) 异常引起的基因改变更清晰具体。其实 inv(3)、t(3;3) 或其他 3q26 染色体的异常并不是一定会引发 EVI1 的过表达, inv(3)、t(3;3) 或其他 3q26 染色体异常在 AML 中的发生率约 2.24%^[3], 而其他资料显示在 AML 中 EVI1 过表达发生率高达 7.8%~15.4%^[1]。骨髓纤维化 DIPSS-plus 评分系统中, 伴有 inv(3) 异常提示预后不良, 而在一项 884 例骨髓纤维化患者随访研究中发现, 伴有 inv(3) 的患者总生存期明显低于其他预后不良组患者, 所以将其归为极高危组^[10]。这些基因之间更明确的关系还需要更进一步的临床研究与验证。

t(5;12) 染色体异常导致位于 5q33 的 PDGFRB 基因与位于 12p13 的 TEL 基因(也称 ETV6 基因)形成 TEL-PDGFRB 融合基因^[11]。ETV6 是 ETS 相关转录因子, 在骨髓造血中有重要作用, 而 PDGFRB 是一个酪氨酸激酶受体, 参与创伤修复相关过程^[12]。1994 年, Golub 等^[13]首先发现 ETV6-PDGFRB 融合基因, 截至目前, 除了 ETV6 外, 已有超过 20 种基因与 PDGFRB 形成融合基因, 如 TPM3-PDGFRB、WDR48-PDGFRB、HIP1-PDGFRB 等, 这些融合基因的蛋白结构大致相同, 但是酪氨酸激酶的激活机制不同。ETV6-PDGFRB 是嵌合酪氨酸激酶蛋白, 由于 ETV6 蛋白自身能够形成同源二聚体, 可使 ETV6-PDGFRB 融合基因活化, 进而依次激活下游信号通路, 引起细胞异常克隆而致病^[14]。

此类疾病在 WHO 分型中称为“伴有 PDGFRB 基因重排的髓系或淋巴瘤”, 其主要的表现是嗜酸性粒细胞增多, 然而事实上并非所有该疾病都出现嗜酸性粒细胞的增多^[15], 此类疾病多慢性起病, 某些诱因下可使疾病进入急变期。所以在初治髓系肿瘤患者检测 PDGFRB 基因也是很有必要的。也有学者认为 t(5;12)/ETV6-PDGFRB 异常在慢性髓系肿瘤中为原发性异常, 而在急性白血病中则多为继发性异常^[16], 因为该异常在 AML 中的发生率极低, 很难更深入地研究其机制。由于没有明确的有效靶向治疗, 而且这些疾病可能同时合并其他非特异的分子或染色体异常, 导致大量的病例被归于慢性嗜酸粒细胞白血病非特指型(CEL,NOS), 这些额外的融合基因可能会对已经确认的或正在研究的酪氨酸激酶抑制剂作出反应, 研究这些融合基因将是持续的挑战^[14]。

本例患者即出现了额外染色体和基因异常, 可能是额外的 EVI1 基因使疾病急变, 这可能和二次打击(two-hit)有关。二次打击理论认为在慢性髓系肿瘤患者中, 如果出现新的基因或染色体异常, 导致疾病进展进入急变期, 如 BCR-ABL 或 TEL-PDGFRB 的单一事件的发生, 往往导致慢性髓系肿瘤, 但如果再接受一次遗传学打击, 如突变的转录因子阻滞髓样分化, 则必然发展为 AML。已有类似病例报道, 1 例存在 JAK2V617 突变的 60 岁男性真性红细胞增多症患者, 2 年后合并 AML1-ETO 基因突变, 而发展为 AML^[17]。二次打击理论也可以解释白血病的复发和耐药, 有研究发现通过以阿糖胞苷为主的方案化疗并获得完全缓解的 AML, 仍有部分患者会复发, 而这些复发病例则多合并新的基因突变^[18], 这些新发的基因突变作为二次打击, 导致白血病细胞再次增殖并对原化疗药物产生耐药。但该患者前期并无明确的慢性髓系肿瘤疾病史, 其疾病发生发展可能有其他机制。

酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼目前是伴 PDGFRB 基因重排的髓系肿瘤的首选药, 也获得较好的治疗效果。墨尔本大学的 Cheah 等^[19]随访应用伊马替尼治疗存在 PDGFRB 融合基因的 26 例髓系肿瘤患者, 中位随访时间 10.2(1.8~17.0)年, 10 年总生存率为 90%(64%~97%), 通过伊马替尼维持治疗 6.6(0.1~12)年, 中位无进展生存率为 88%。而且达到遗传学或分子学缓解的患者病情无一反复或进展。但是伊马替尼的用量目前尚无共识, 大多为 100~400 mg, 此外, 是否能够停药以及停药时机也无定论。有文献报道了服用伊马替尼后获得分子学缓解至少 1 年的 5 例 FIPILI-PDGFRB 阳性患者, 尝试减量或停药后的 2~5 个月内 5 例患者均复发^[20]。

本例患者治疗上兼顾 AML 及 PDGFRB 基因异常, 所以选择标准 IA 方案化疗后口服伊马替尼, 并取得较好疗效, 化疗后 1 个月复查骨髓示原发病完全缓解, 但 PDGFRB 基因未转阴, 故伊马替尼加量至 300 mg/d。该疾病复发率高, 预后差, 建议尽快行 allo-HSCT 治疗。

参考文献

- [1] Wang HY, Rashidi HH. The new clinicopathologic and molecu-

- lar findings in myeloid neoplasms with inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26.2) [J]. Arch Pathol Lab Med, 2016, 140 (12):1404-1410.
- [2] Gröschel S, Sanders MA, Hoogenboezem R, et al. Mutational spectrum of myeloid malignancies with inv(3)/t(3;3) reveals a predominant involvement of RAS/RTK signaling pathways [J]. Blood, 2015, 125 (1):133-139. DOI: 10.1182/blood-2014-07-591461.
 - [3] Lugthart S, Gröschel S, Beverloo HB, et al. Clinical, molecular, and prognostic significance of WHO type inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2) and various other 3q abnormalities in acute myeloid leukemia [J]. J Clin Oncol, 2010, 28 (24):3890-3898. DOI: 10.1200/JCO.2010.29.2771.
 - [4] Gröschel S, Lugthart S, Schlenk RF, et al. High EVI1 expression predicts outcome in younger adult patients with acute myeloid leukemia and is associated with distinct cytogenetic abnormalities [J]. J Clin Oncol, 2010, 28 (12):2101-2107. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.0646.
 - [5] Rogers HJ, Vardiman JW, Anastasi J, et al. Complex or monosomal karyotype and not blast percentage is associated with poor survival in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients with inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2): a Bone Marrow Pathology Group study [J]. Haematologica, 2014, 99 (5):821-829. DOI: 10.3324/haematol.2013.096420.
 - [6] Yuasa H, Oike Y, Iwama A, et al. Oncogenic transcription factor Evf1 regulates hematopoietic stem cell proliferation through GATA-2 expression [J]. EMBO J, 2005, 24 (11):1976-1987. DOI: 10.1038/sj.emboj.7600679.
 - [7] Morishita K, Suzukawa K, Taki T, et al. EVI-1 zinc finger protein works as a transcriptional activator via binding to a consensus sequence of GACAAGATAAGATAAN1-28 CTCATCTTC [J]. Oncogene, 1995, 10 (10):1961-1967.
 - [8] Yamazaki H, Suzuki M, Otsuki A, et al. A remote GATA2 hematopoietic enhancer drives leukemogenesis in inv(3)(q21;q26) by activating EVI1 expression [J]. Cancer Cell, 2014, 25 (4):415-427. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.02.008.
 - [9] Fears S, Mathieu C, Zeleznik-Le N, et al. Intergenic splicing of MDS1 and EVI1 occurs in normal tissues as well as in myeloid leukemia and produces a new member of the PR domain family [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996, 93 (4):1642-1647.
 - [10] Tefferi A, Jimma T, Gangat N, et al. Predictors of greater than 80% 2-year mortality in primary myelofibrosis: a Mayo clinic study of 884 karyotypically annotated patients [J]. Blood, 2011, 118 (17):4595-4598. DOI: 10.1182/blood-2011-08-371096.
 - [11] Baxter EJ, Kulkarni S, Vizmanos JL, et al. Novel translocations that disrupt the platelet-derived growth factor receptor beta (PDGFRB) gene in BCR-ABL-negative chronic myeloproliferative disorders [J]. Br J Haematol, 2003, 120 (2):251-256.
 - [12] Steer EJ, Cross NC. Myeloproliferative disorders with translocations of chromosome 5q31-35: role of the platelet-derived growth factor receptor Beta [J]. Acta Haematol, 2002, 107 (2):113-122. DOI: 10.1159/000046641.
 - [13] Golub TR, Barker GF, Lovett M, et al. Fusion of PDGF receptor beta to a novel ets-like gene, tel, in chronic myelomonocytic leukemia with t(5;12) chromosomal translocation [J]. Cell, 1994, 77 (2):307-316.
 - [14] Savage N, George TI, Gotlib J. Myeloid neoplasms associated with eosinophilia and rearrangement of PDGFRA, PDGFRB, and FGFR1: a review [J]. Int J Lab Hematol, 2013, 35 (5):491-500. DOI: 10.1111/ijlh.12057.
 - [15] 龚胜蓝, 邱慧颖, 宋献民, 等. 伴有PDGFRβ基因异常的骨髓增生异常/增殖性肿瘤综合征的临床和实验研究 [J]. 中华血液学杂志, 2010, 31 (8):540-544. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2010.08.010.
 - [16] 寇林冰, 潘金兰, 仇惠英, 等. 伴t(5;12)(q33;p13)髓系肿瘤四例报告并文献复习 [J]. 中华血液学杂志, 2016, 37 (4):302-307. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.04.011.
 - [17] Schneider F, Bohlander SK, Schneider S, et al. AML1-ETO meets JAK2: clinical evidence for the two hit model of leukemogenesis from a myeloproliferative syndrome progressing to acute myeloid leukemia [J]. Leukemia, 2007, 21 (10):2199-2201. DOI: 10.1038/sj.leu.2404830.
 - [18] Park S, Koh Y, Yoon SS. Effects of somatic mutations are associated with SNP in the progression of individual acute myeloid leukemia patient: the two-hit theory explains inherited predisposition to pathogenesis [J]. Genomics Inform, 2013, 11 (1):34-37. DOI: 10.5808/GI.2013.11.1.34.
 - [19] Cheah CY, Burbury K, Apperley JF, et al. Patients with myeloid malignancies bearing PDGFRB fusion genes achieve durable long-term remissions with imatinib [J]. Blood, 2014, 123 (23):3574-3577. DOI: 10.1182/blood-2014-02-555607.
 - [20] Klion AD, Robyn J, Maric I, et al. Relapse following discontinuation of imatinib mesylate therapy for FIP1L1/PDGFRα-positive chronic eosinophilic leukemia: implications for optimal dosing [J]. Blood, 2007, 110 (10):3552-3556. DOI: 10.1182/blood-2007-07-100164.

(收稿日期:2017-09-13)

(本文编辑:王叶青)