

# 伴 MLL-AF9 基因重排和肝功能损伤的急性髓系白血病自发缓解一例报告并文献复习

樊文娟<sup>1</sup> 徐婷婷<sup>2</sup> 桑丽娜<sup>1</sup> 郭洁洁<sup>1</sup> 李亚飞<sup>1</sup> 裴智信<sup>3</sup> 姜中兴<sup>1</sup>

<sup>1</sup>郑州大学第一附属医院血液科 450000; <sup>2</sup>河南省人民医院输血科, 郑州 50000; <sup>3</sup>焦作市第一人民医院 454002

通信作者: 姜中兴, Email: 1028284634@qq.com

**【摘要】目的** 探讨急性髓系白血病(AML)自发缓解的临床特点及可能的机制。**方法** 回顾性分析郑州大学第一附属医院诊治的 1 例伴有 MLL-AF9 基因重排和肝功能损伤的 AML 自发缓解患者的临床资料, 并进行相关文献报道病例汇总分析。**结果** 该患者伴有 MLL-AF9 基因重排, 经历了肺部感染、发热、肝功能损伤, 治疗上给予抗感染、输注血制品, 未经化疗, 患者获完全缓解(CR), 随访 35 个月, 仍处于 CR, 期间伴有轻度间接胆红素升高。1990 年至 2021 年 6 月文献报道的有骨髓检测支持的 AML(非急性早幼粒细胞白血病)自发缓解患者 56 例, 与本次报道的 1 例汇总分析, 共 57 例患者, 其中男 37 例, 女 20 例, 中位年龄 51(20~83)岁, 中位缓解时间为 5 个月, 52 例患者获得 CR, 5 例具有染色体核型资料的长期缓解且至今未复发的病例, 3 例为正常染色体核型, 2 例伴有 t(9;11)(q21;q23)异常。**结论** AML 自发缓解罕见, 可能与免疫抑制、基因均有关。

**【关键词】** 急性髓系白血病; 自发缓解; MLL-AF9 基因重排; 感染

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.10.010

## A case of spontaneous remission of acute myeloid leukemia with MLL-AF9 rearrangement and abnormal liver function

Fan Wenjuan<sup>1</sup>, Xu Tingting<sup>2</sup>, Sang Lina<sup>1</sup>, Guo Jiejie<sup>1</sup>, Li Yafei<sup>1</sup>, Pei Zhixin<sup>3</sup>, Jiang Zhongxing<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China; <sup>2</sup> Department of Blood Transfusion, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450000, China;

<sup>3</sup>Jiaozuo First People's Hospital, Jiaozuo 454002, China

Corresponding author: Jiang Zhongxing, Email: 1028284634@qq.com

**【Abstract】Objective** To explore the clinical features and possible pathogenesis of spontaneous remission of acute myeloid leukemia(AML). **Methods** We retrospectively analyzed the clinical data of a patient with spontaneous remission of AML, MLL-AF9 rearrangement, and abnormal liver function in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, and the relevant pieces of literature were summarized. **Results** The patient experienced lung infection, fever, and liver dysfunction and was treated with anti-infection and blood transfusion. After complete response (CR), the patient remained in CR with mild, indirect bilirubin elevation at 35 months of follow-up. Additionally, 56 cases of adult AML (non-acute promyelocytic leukemia) were reported in the literature from 1990 to June 2021. The cases were checked by bone marrow aspiration, and our patients were summarized and analyzed. Furthermore, 57 patients, including 37 males and 20 females, with a median age of 51 (20-83) years and a median remission time of five months; 52 patients achieved complete remission. In addition, there were five cases with long-term remission and a chromosomal record, with no recurrence so far, three with normal karyotype and two with t(9;11)(q21;q23). **Conclusion** The spontaneous remission of leukemia is rare and may be related to immunosuppression and genes.

**【Key words】** Leukemia; Spontaneous remission; MLL-AF9 rearrangement; Infection

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.10.010

急性髓系白血病(AML)自发缓解(SR)非常罕见,通常持续时间较短,但有长期缓解的报道。SR的机制可能与全身严重感染、输注血制品、激素水平、

基因相关。我们报道一例伴有 MLL-AF9 基因重排 AML 患者,该患者出现了血液学和遗传学的完全缓解(CR),同时伴有肺部感染和肝功能异常的痊愈。

## 病例资料

患者,男,48岁,因“间断发热7 d”入住我院。入院前无明显诱因出现发热,多于午后发生,最高体温38.5℃。于当地医院查血常规:WBC  $2.4 \times 10^9/L$ , HGB 128 g/L, PLT  $66 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞绝对计数(ANC)  $1.1 \times 10^9/L$ 。肺部CT:两肺纹理加重;行骨髓细胞形态学、流式细胞术、分子生物学、染色体检查诊断为AML-M<sub>5</sub>,遂转诊至我院。既往史:10个月前于当地医院诊断为“心肌梗死”,植入支架1枚,现口服阿司匹林、氯吡格雷、阿托伐他汀。有“高血压”病史18年,口服缬沙坦控制。入我院后急查血常规(2018年8月28日):WBC  $6.30 \times 10^9/L$ , ANC  $2.25 \times 10^9/L$ , HGB 100.0 g/L, PLT  $17 \times 10^9/L$ ;外周血细胞形态分析:未分类幼稚细胞22%。生化:肌酐  $158 \mu\text{mol/L}$ ,肾小球滤过率  $43.908 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ ;丙氨酸转氨酶215 U/L,天冬氨酸转氨酶141 U/L,总胆红素  $87.50 \mu\text{mol/L}$ ,直接胆红素  $59.03 \mu\text{mol/L}$ ,间接胆红素  $28.5 \mu\text{mol/L}$ ;乳酸脱氢酶902 U/L,降钙素原  $1.610 \mu\text{g/L}$ ,C反应蛋白128.00 mg/L。血培养5 d无细菌生长。腹部超声:肝大并弥漫性回声改变,胆囊壁水肿,右肾体积变小并弥漫性回声改变;心脏超声:左室约58 mm,轻度增大,左室前壁节段性搏动异常(考虑心肌梗死后改变),左室舒张功能下降。我院复查骨髓(图1A):原始幼稚单核细胞占51.6%。我院读取当地医院骨髓涂片结果(图1B):原始幼稚单核细胞占58%,过氧化物酶染色:阴性,被NaF抑制。流式细胞术检测:41.31%细胞(占有核细胞)表达CD33、HLA-DR、CD56、CD4、CD64、CD38,不表达cMPO、CD34、CD14、CD117、CD11b、CD13、CD19、CD20、CD10、CD22、TdT、CD2、CD3、CD7、CD8、CD5、CD1a,为恶性幼稚单核细胞。常规融合基因检测:MLL-AF9(+).基因突变检测:KPAS(+),PTPN11(+);染色体核型:t(9;11)(q22;q23)[20](图2A)。结合以上结果诊断为AML-M<sub>5</sub>。

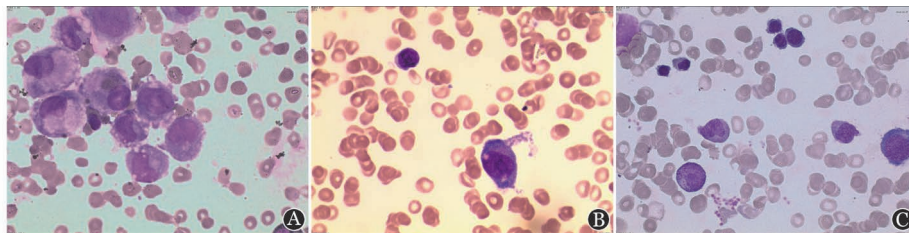


图1 患者初诊时及自发缓解后骨髓象( $\times 400$ )

患者入院后持续高热( $39.0^\circ\text{C}$ 左右),肺部感染,肝功能异常,结合心肌梗死病史,暂缓化疗,给予“比阿培南+替考拉宁+泊沙康唑”抗感染;输注血液制品支持治疗(期间共给予9个治疗量血小板,400 ml冰冻血浆,4 U悬浮红细胞);对症给予保护肝脏的药物。期间多次复查C反应蛋白和降钙素原,均逐渐下降,C反应蛋白在1个月内由128.00 mg/L降至1.38 mg/L,降钙素原由  $1.610 \mu\text{g/L}$  降至  $0.058 \mu\text{g/L}$ 。入院第28天,患者体温恢复正常,未再发热,肝功能恢复。自患病以来,共发热35 d,热型为弛张热。入院第28天,复查血常规:WBC  $1.9 \times 10^9/L$ , HGB 74 g/L, PLT  $531 \times 10^9/L$ ;患者血小板恢复,遂复查骨髓(图1C):原始幼稚单核细胞占1.2%;融合基因

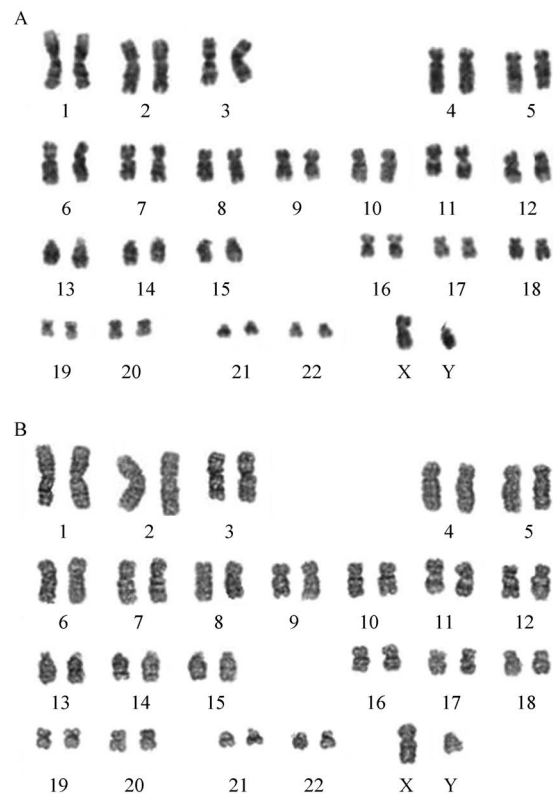


图2 患者初诊时及自发缓解后染色体核型

A: 患者在我院初诊时染色体核型分析显示存在t(9;11)(q22;q23);  
B: 患者自发缓解后染色体分析显示正常染色体核型

图2 患者初诊时及自发缓解后染色体核型

MLL-AF9 阴性(PCR 法检测),基因突变检测:TIN(+);染色体核型正常(图 2B),评估 AML CR。入院第 36 天,体温正常 1 周,复查血常规:WBC  $3.4 \times 10^9/L$ ,HGB 90 g/L,PLT  $376 \times 10^9/L$ ,办理出院。末次随访时间为 2021 年 7 月 20 日,持续 CR 约 35 个月,复查血常规仍在正常范围;复查间接胆红素  $19.50 \mu\text{mol/L}$ 。

### 讨论及文献复习

肿瘤自发缓解最早由 Cole 等<sup>[1]</sup>提出,定义为肿瘤在未经特异性治疗或者靶向治疗后,部分消失或者完全消失。AML SR 罕见,既往常被认为是 AML 误诊。AML SR 可发生在婴幼儿时期<sup>[2]</sup>,也可发生在老年<sup>[3]</sup>;既可发生于骨髓增生异常综合征<sup>[4]</sup>,也可发生于继发性 AML<sup>[5]</sup>;既可发生于预后良好细胞遗传学亚组<sup>[6]</sup>,也可以发生在预后不良细胞遗传学亚组<sup>[7]</sup>。大多数患者伴有发热、感染;有学者认为输血、终止妊娠与 AML SR 相关<sup>[8]</sup>。报道显示多数婴幼儿白血病 SR 与 11q23-MLL 相关<sup>[9]</sup>。我们汇总了 1990 年至 2021 年 6 月 30 日文献报道的 SR 成人 AML,以“acute myeloid leukemia”或“acute myelogenous leukemia”或“acute myeloblastic leukemia”或“acute leukemia”联合“spontaneous remission”或“spontaneous regression”,检索了 PubMed 数据库;以“急性白血病”或“急性髓系白血病”联合“自发缓解”检索了“中国知网”“万方数据库”;排除儿童急性白血病、急性早幼粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、混合表型急性白血病或不明谱系的病例及初诊和缓解时未行骨髓细胞形态学检查者,加上本例共计 57 例(表 1)。对以上 57 例患者进行统计分析。

由于样本量较小且呈偏态分布,我们采用中位数来描述集中趋势。病例特点如下:男 37 例,女 20 例;诊断时中位年龄 51(20~83)岁;中位 WBC  $2.98(0.2 \sim 118.0) \times 10^9/L$ ;中位骨髓原始细胞 61.6%(24%~100%);中位缓解时间 5 个月;共 50 例患者具有 FAB 分型记录:其中  $M_5$  24 例, $M_2$  12 例, $M_4$  7 例, $M_0$  3 例, $M_1$  2 例,髓系肉瘤(MS) 2 例;所有患者中  $M_4$  和  $M_5$  占比达 62.0%。57 例患者中,有 7 例为继发 AML。染色体核型分析:13 例未获得染色体核型;44 例染色体核型如下:正常核型 15 例;+8 异常 6 例;单纯 t(8;21) 1 例;t(8;21) 伴有其他异常 5 例;t(9;11)(MLL) 3 例;t(10;11)(MLL) 1 例;复杂染色体核型 7 例,其中 1 例含 t(11;15)(MLL),1 例含 t(9;11)(MLL),1 例含 t(8;21);其他 7 例。根据

2017 年 AML 成人国际专家小组 ELN 建议,按照细胞遗传学危险度分层,低危 1 例(0.2%),中危 31 例(70.5%),高危 12 例(27.3%)。感染情况:47 例有感染相关资料患者中 37 例(78.7%)发生明确感染,10 例(21.3%)未发生感染。最常见感染类型:肺炎 22 例,肺炎患者中 2 例伴有肝脏感染;菌血症 8 例,其中 4 例患者脓毒血症可能是因为肺部感染扩散,因为患者伴有重症肺炎;其他感染 10 例,包含疟原虫感染 2 例,髋关节感染、急性结肠炎、手足口病、肝脓肿、上呼吸道感染、尿路感染、咽部感染、剖腹探查手术后各 1 例。发热症状:47 例有发热情况资料的患者中 37 例(78.7%)出现发热;10 例无发热。输血情况:34 例(58.6%)输血,16 例(28.0%)未输血,7 例(12.3%)患者输血情况未知;获得持续 CR 患者中输血 13 例,未输血 5 例。对于缓解深度进行分析,52 例患者获得了 CR,5 例获得了部分缓解。CR 患者占比高,可能由于 AML 获得自发 CR 病例更为典型,所以个案报道相对较多。复发 44 例,中位缓解时间 5.0 个月,平均缓解时间 9.56 个月;有 1 例缓解长达 5 年后复发<sup>[42]</sup>;有 1 例缓解时间  $\geq 10$  年未复发<sup>[27]</sup>。

我们定义缓解时间大于 1 年为长期缓解,其中 18 例获得了长期缓解,男 13 例,女 5 例;中位年龄 54.5(21~72 岁);中位骨髓原始细胞 60%(24%~92%);中位 WBC  $2.4(0.2 \sim 42.7) \times 10^9/L$ ;具有 FAB 分型者共有 14 例,其中  $M_5$  7 例, $M_4$  3 例, $M_2$  2 例, $M_0$  与  $M_1$  各 1 例;其中有 2 例为继发白血病,1 例继发于慢性粒-单核细胞白血病,1 例继发于骨髓增生异常综合征;可获取染色体核型者 15 例,危险度分层:低危 1 例,中危 13 例,高危 1 例;可获取感染情况者共 15 例,感染 12 例(80.0%),未感染 3 例(20%);可获取发热情况者共 13 例:发热 10 例(77.0%),不发热 3 例(23.1%);可获取输血与否者共 17 例,输血 12 例(70.6%),未输血 5 例(29.4%)。缓解深度:CR 16 例,部分缓解 2 例;中位缓解时间为 22 个月。复发 10 例,未复发 7 例,失访 1 例。长期缓解且没有复发的患者共 7 例,其中 1 例缓解长达 10 年,与本例患者具有相同细胞遗传学特征:t(9;11)(q21;q23),且本例患者至今仍在随访中,CR 时间已达 35 个月,未复发。

AML SR 罕见,随着化疗的广泛应用,更进一步降低了此种现象的发生。选择支持治疗的患者,大多数伴有严重感染,或者体力状态较差。我们总结的 57 例患者,长期缓解病例共计 18 例;44 例最终复发,推测患者机体免疫和白血病细胞之间处于动态



表1 既往报道急性髓系白血病自发缓解患者总结

报道时间及来源	年龄(岁)	性别	FAB分型	骨髓原始细胞(%)	初诊WBC( $\times 10^9/L$ )	染色体核型	感染类型	发热	输血	缓解持续时间(月)	复发
本例	48	男	M <sub>5</sub>	58	2.4	t(9;11)(p22;q23)	肺部感染	+	+	35	-
2021 <sup>[10]</sup>	78	男	M <sub>4</sub>	46.5	2.98	NA	NA	NA	-	4	+
2020 <sup>[5]</sup>	66	男	M <sub>2</sub>	35	NA(N:0.5)	正常	未感染	-	-	10.5	+
2020 <sup>[11]</sup>	40	男	NA	75	0.2	正常	髋关节金黄色葡萄球菌感染	+	+	14	-
2020 <sup>[12]</sup>	58	男	NA	45	2.2	正常	急性结肠炎	+	+	24	-
2019 <sup>[13]</sup>	67	男	M <sub>5</sub>	55.5	46	复杂核型 <sup>a</sup>	NA	+	+	0.7	+
2019 <sup>[14]</sup>	59	女	M <sub>6</sub>	25	1.3	47,XX,t(4;12),+mar	手足口病	NA	-	18	+
2019 <sup>[15]</sup>	72	男	NA	85	8	正常	NA	NA	+	12	+
2017 <sup>[16]</sup>	51	男	M <sub>5</sub>	75	NA(N:0.5)	复杂核型 <sup>b</sup>	未感染	+	-	2	+
2017 <sup>[17]</sup>	49	女	M <sub>5</sub>	52	74.9	46,XX,t(8;16)(p11;p13)	未感染	+	-	4	-
2017 <sup>[18]</sup>	53	男	M <sub>4</sub>	75	0.4	正常	肺炎克雷伯杆菌菌血症	+	+	18	-
2016 <sup>[19]</sup>	30	男	M <sub>5</sub>	71.5	1.6	46,XY,t(9;11)(p22;q23)	肺部感染	+	-	2	+
2015 <sup>[20]</sup>	24	女	M <sub>5</sub>	58	2	NA	NA	+	-	2	+
2015 <sup>[20]</sup>	33	男	M <sub>5</sub>	24.5	20	正常	脓毒血症,肺曲霉菌	+	-	1.5	+
2015 <sup>[20]</sup>	74	女	M <sub>5</sub>	55	21	正常	肺炎	+	-	2	+
2015 <sup>[21]</sup>	48	男	M <sub>2</sub>	26.5	0.8	t(10;11)(q21;q23)	肺部曲霉菌感染、肝脏感染	+	NA	0.6	-
2014 <sup>[22]</sup>	77	男	NA	82	2.3	48,XY,+13,+21/46,XY	未感染	+	+	7	+
2014 <sup>[23]</sup>	35	男	M <sub>4</sub>	NA	98.8	NA	未感染	+	+	1.5	+
2013 <sup>[6]</sup>	31	男	M <sub>2</sub>	42	15.3	t(8;21),idem,del(9)	沙雷菌肺炎	+	+	2	+
2013 <sup>[6]</sup>	34	女	MS	0	56.5	正常	NA	+	+	2	+
2012 <sup>[24]</sup>	42	男	M <sub>5</sub>	92	0.5	正常	肺炎	+	NA	27	+
2012 <sup>[25]</sup>	21	男	M <sub>2</sub>	81	0.9	NA	肺部感染	+	-	1	+
2004,2012 <sup>[26-27]</sup>	61	男	M <sub>5</sub>	90	0.9	t(9;11)(q21;q23)	肺炎,脓毒血症	+	-	120	-
2011 <sup>[28]</sup>	75	男	NA	90	0.4	+8	肺炎	+	+	5	+
2011 <sup>[29]</sup>	31	女	M <sub>5</sub>	86	1.69	NA	未感染	+	+	NA	NA
2009 <sup>[30]</sup>	63	男	M <sub>2</sub>	34	1.6	del(6)(q21)	未感染	+	+	5	+
2008 <sup>[31]</sup>	66	女	M <sub>4</sub>	43	42.7	+8	肺炎球菌	+	+	29	+
2008 <sup>[31]</sup>	72	女	M <sub>5</sub>	53	NA	NA	NA	NA	NA	5	+
2008 <sup>[31]</sup>	46	男	M <sub>5</sub>	93	0.9	+8	肝脓肿	+	-	2	+
2008 <sup>[32]</sup>	42	女	NA	55	1	复杂核型 <sup>c</sup>	上呼吸道感染	+	+	8	-
2007 <sup>[33]</sup>	29	男	M <sub>2</sub>	NA	12	t(8;21),-Y	肺炎	+	+	6	+
2007 <sup>[33]</sup>	28	男	M <sub>5</sub>	NA	1.3	正常	脓毒血症: $\beta$ -溶血性链球菌	+	+	1	+
2007 <sup>[34]</sup>	83	女	M <sub>5</sub>	60	43.6	+8	尿路感染	+	+	3	+
2007 <sup>[35]</sup>	47	男	M <sub>5</sub>	80	7.4	正常	梭状芽孢杆菌脓毒血症	+	+	4	+
2006 <sup>[36]</sup>	64	男	M <sub>4</sub>	35	22	NA	未感染	+	-	48	+
2005 <sup>[37]</sup>	67	女	NA	24	1.6	正常	NA	NA	+	20	+
2004 <sup>[38]</sup>	31	男	M <sub>5</sub>	95	1.2	正常	G组链球菌菌血症	+	-	2	+
2004 <sup>[7]</sup>	72	男	M <sub>6</sub>	100	2.1	复杂核型 <sup>d</sup>	葡萄球菌肺炎、念珠菌	+	+	5	+
2003 <sup>[39]</sup>	34	女	MS	72	56.5	正常	NA	+	+	0.5	+
2001 <sup>[40]</sup>	60	女	M <sub>1</sub>	96	>30	正常	肺曲霉菌	+	+	3	+
2001 <sup>[41]</sup>	71	女	M <sub>2</sub>	49	21	复杂核型 <sup>e</sup>	肺炎	+	+	4	-
1998 <sup>[42]</sup>	21	男	M <sub>2</sub>	78	19	t(8;21)	NA	+	+	60	+
1998 <sup>[42]</sup>	32	男	M <sub>2</sub>	76	15.3	NA	咽部感染	+	-	84	-
1996 <sup>[3]</sup>	83	男	M <sub>2</sub>	65	3.6	t(8;21)(q22;q22),del(7)(q22)	肺炎	+	+	1	+
1996 <sup>[3]</sup>	64	男	M <sub>5</sub>	40	44	NA	肠球菌肺炎	+	+	14	-
1995 <sup>[43]</sup>	74	女	M <sub>5</sub>	90	NA	复杂核型 <sup>f</sup>	NA	NA	NA	7	+
1994 <sup>[44]</sup>	54	男	M <sub>2</sub>	61.6	0.4	+8	肺炎	NA	NA	NA	+
1994 <sup>[45]</sup>	56	男	M <sub>1</sub>	65	1.1	复杂核型 <sup>g</sup>	肺和肝脏结核菌感染	NA	+	34	+
1994 <sup>[45]</sup>	48	男	M <sub>5</sub>	44	5.1	t(8;21),-Y	革兰阴性菌、假丝酵母菌	NA	+	36	+
1994 <sup>[45]</sup>	41	女	M <sub>5</sub>	60	28	正常	未感染	+	+	14	+
1994 <sup>[45]</sup>	54	女	M <sub>4</sub>	45	15	正常	革兰阴性杆菌败血症	NA	+	3	+
1994 <sup>[46]</sup>	49	女	M <sub>5</sub>	80	1	NA	剖腹探查,黏膜溃疡	+	NA	6	+
1993 <sup>[47]</sup>	32	男	M <sub>2</sub>	48	70	NA	疟原虫感染,左下肢感染	+	NA	5	+
1993 <sup>[48]</sup>	72	女	M <sub>6</sub>	64	1.4	三倍体	表皮葡萄球菌肺炎	+	+	5	+
1991 <sup>[49]</sup>	20	男	M <sub>5</sub>	92	6.6	NA	疟原虫感染	+	+	3	+
1991 <sup>[50]</sup>	58	男	M <sub>4</sub>	85	118	NA	卡氏肺孢子虫肺炎	+	+	6	+
1990 <sup>[51]</sup>	47	女	M <sub>5</sub>	NA	NA	+8	未感染	+	-	12	NA

注:MS:髓系肉瘤;NA:无法从原文中获取数据;N:中性粒细胞;+:是;-:否。a:48,XY,+8,inv(9)(p12q13),+18;b:45,XY,t(3;3)(q21;q26),der(17),t(17;21)(p11.2;q11.2);c:48,XX,del(3)(q21),+6,t(11;15)(q23;q15),+21;d:48,XY,del(6)(p22-pter),+13,+14;e:45,XX,add(4)(q31),t(8;21)(q22;q22),add(18)(q21),+mar;f:46,XX,t(9;11)(p22;q23)/52,XX,+3,+8,+8,+14,+19,t(9;11)(p22;q23);g:50,XXY,+4,+8,+14,+14,+21(q22q),-21,-22

平衡,在遇到外界感染等打破这种平衡时,白血病有可能复发<sup>[14]</sup>。大多数 AML 起病时,皮肤和微小伤口的脓疱或者其他轻微的化脓性感染较为常见,严重的感染,如鼻窦炎、肺炎、肾盂肾炎、脑膜炎等在起病时较为少见。随着化疗后粒细胞缺乏,严重的感染才变得频繁。许多患者诊断时伴随发热,但发热时不一定存在感染<sup>[52]</sup>。我们统计的 57 例患者中,感染与发热患者均为 37 例,但是感染与发热并不完全重合。AML SR 患者中,最常见的感染是细菌感染,也有真菌感染和病毒感染。发热、感染过程中促炎细胞因子的释放可导致肿瘤细胞热休克蛋白(HSP)的表达增加,HSP 被认为在肿瘤的 SR 中起重要作用<sup>[53]</sup>;目前关于 HSP 清除肿瘤细胞的研究主要集中在实体瘤。局部热疗在实体瘤的治疗中起到一定作用,但尚无证据表明热疗能对伴有转移的实体瘤起作用,局部热疗尚不足以激活全身的免疫系统<sup>[54]</sup>;由此推测 AML SR 较实体瘤的 SR 更为罕见,可能与全身免疫系统激活程度有关。严重感染时肿瘤坏死因子(TNF)及白细胞介素-2(IL-2)水平显著升高<sup>[48]</sup>,这些细胞因子的多重复杂作用,导致白细胞破坏性血管炎,证明感染时免疫系统激活在 AML SR 中发挥作用。此外,感染诱导 G-CSF 的产生,G-CSF 可增加效应细胞毒性,抑制白血病细胞<sup>[35]</sup>。用化脓性链球菌提取物、卡介苗、内毒素、双特异性 T 细胞抗体(BiTE)、表达嵌合抗原受体(CAR)的 T 细胞等方法进行免疫治疗,AML 患者的缓解率显著提高,生存时间显著延长<sup>[23]</sup>。免疫系统对白血病细胞生长的内源性抑制可能并不局限于 SR 的患者。有令人信服的证据表明,异基因造血干细胞移植后的微小残留病是由移植物抗白血病反应控制的;类似的机制也可能涉及自体移植甚至常规化疗后的微小残留病。

本例患者具有 t(9;11)(q21;q23)异常,与 Müller 等<sup>[26]</sup>报道的 1 例缓解长达 10 年的患者,具有相同的细胞遗传学异常。AML SR 发生在细胞遗传学预后良好组,似乎更容易被人接受。在 57 例 AML SR 患者中,44 例患者有细胞遗传学资料,中低危组占 77.2%,伴不良细胞遗传学异常患者占 22.7%。在大约 10% 的患唐氏综合征的婴儿中,一过性骨髓增殖性疾病(TAM)可在出生时或出生不久后发生,约 80% 患儿可在数周至数月内消失<sup>[55]</sup>。这种情况说明了细胞遗传学对 AML 预后的重要性。AML SR 是否与特定细胞遗传学相关,有待进一步研究。Rady 等<sup>[56]</sup>报道 1 例 AML 患者在诱导治

疗后出现了异常克隆造血,表现为 der(6)t(6;13),诊断为治疗相关性髓系肿瘤(t-MN),之后患者未经过任何相关治疗,在诊断后 10 年,der(6)t(6;13)经历了克隆增多到退化至无法检测,说明了异常克隆造血失败;亦有报道自发 PNH 克隆消失<sup>[57]</sup>。均提示不同的基因导致的异常克隆生存能力不一,基因对白血病的预后有着极大的预测价值;t(9;11)(q21;q23)异常/MLL-AF9 基因重排的 AML 是否更容易发生异常克隆造血的失败,有待进一步研究证实。

输血可能与白血病 SR 有关,供者血液中含有的活性物质如细胞因子、NK 细胞和 T 细胞,具有潜在的抗白血病活性。供者来源细胞毒性 T 细胞及 B 细胞可在患者体内增殖并发生免疫反应<sup>[58]</sup>;临床上,许多白血病患者经历过感染和(或)输血,但 SR 的患者极少,提示 SR 是多种因素共同作用的结果。此外,我们常规使用去白细胞或者辐照血制品,也降低了 AML SR 的发生<sup>[59]</sup>。妊娠并发 AML SR 仅有 4 例报道<sup>[29]</sup>,其中 1 例 28 岁女性,产后 AML 很快缓解,3 个月后,乳房有大量白血病细胞浸润,疾病复发,终止妊娠后缓解和复发的初始部位主要在乳房,强烈提示白血病细胞依赖激素,并支持终止妊娠时激素变化导致 SR 的观点。AML 患者雌激素受体(ER)异常高表达已被证实<sup>[60]</sup>。推测妊娠伴随 AML 的患者有激素反应性 AML 细胞,在终止妊娠时激素变化导致细胞退化,当激素环境恢复到最佳状态时,在激素敏感的组织(乳房)中迅速增殖。

本例患者获得了长期缓解,患病期间伴有间接胆红素异常升高,且在缓解期间,随访仍有轻度的间接胆红素升高。胆红素具有抗氧化和抗炎的特性<sup>[61]</sup>,胆红素对吞噬细胞的抗原提呈功能起负向调节作用,从而导致免疫活性细胞抗原刺激的减少甚至消除;接近生理血清浓度的间接胆红素可以影响固有免疫中补体生理<sup>[62]</sup>,是否与患者的长期缓解相关,有待进一步研究。

#### 参考文献

- [1] Cole WH, Everson TC. Spontaneous regression of cancer: preliminary report [J]. *Ann Surg*, 1956, 144 (3): 366-383. DOI: 10.1097/0000658-195609000-00007.
- [2] Bhatnagar N, Nizery L, Tunstall O, et al. Transient Abnormal Myelopoiesis and AML in Down Syndrome: an Update [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2016, 11 (5):333-341. DOI: 10.1007/s11899-016-0338-x.
- [3] Mitterbauer M, Fritzer-Szekeres M, Mitterbauer G, et al. Spontaneous remission of acute myeloid leukemia after infection and

- blood transfusion associated with hypergammaglobulinaemia [J]. *Ann Hematol*, 1996, 73 (4):189- 193. DOI: 10.1007/s002770050226.
- [4] Parker TM, Klaassen RJ, Johnston DL. Spontaneous remission of myelodysplastic syndrome with monosomy 7 in a young boy [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2008, 182 (2):122- 125. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2008.01.003.
- [5] Waller DD, Monczak Y, Michel RP, et al. Spontaneous remission and clonal evolution in lenalidomide associated secondary AML [J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61 (7): 1724- 1727. DOI: 10.1080/10428194.2020.1725504.
- [6] Zeng Q, Yuan Y, Li P, et al. Spontaneous remission in patients with acute myeloid leukemia with t(8;21) or cutaneous myeloid sarcoma: two case reports and a review of the literature [J]. *Intern Med*, 2013, 52 (11):1227- 1233. DOI: 10.2169/internalmedicine.52.9505.
- [7] Fozza C, Bellizzi S, Bonfigli S, et al. Cytogenetic and hematological spontaneous remission in a case of acute myelogenous leukemia [J]. *Eur J Haematol*, 2004, 73 (3): 219- 222. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2004.00281.x.
- [8] de Mayolo JA, Ahn YS, Temple JD, et al. Spontaneous remission of acute leukemia after the termination of pregnancy [J]. *Cancer*, 1989, 63 (8):1621- 1623. DOI: 10.1002/1097- 0142 (19890415)63:8<1621::aid-cnrc2820630830>3.0.co;2-0.
- [9] Sung TJ, Lee DH, Kim SK, et al. Congenital acute myeloid leukemia with t(8;16) and t(17;19) double translocation: case presentation and literature review [J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25(6):945-949. DOI: 10.3346/jkms.2010.25.6.945.
- [10] 李希, 甘欣锦, 傅华, 等. 多发性骨髓瘤继发急性髓系白血病自发缓解一例并文献复习 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2021, 30(1): 50-52. DOI: 10.3760/cma.j.cn115356-20200421-00102.
- [11] Helbig D, Quesada AE, Xiao W, et al. Spontaneous Remission in a Patient With Acute Myeloid Leukemia Leading to Undetectable Minimal Residual Disease [J]. *J Hematol*, 2020, 9(1-2):18-22. DOI: 10.14740/jh606.
- [12] Bradley T, Zuquello RA, Aguirre LE, et al. Spontaneous remission of acute myeloid leukemia with NF1 alteration [J]. *Leuk Res Rep*, 2020, 13:100204. DOI: 10.1016/j.lrr.2020.100204.
- [13] Suyama T, Hasebe K. Spontaneous remission of acute monocytic leukemia with trisomy 8 and trisomy 18 [J]. *J Clin Exp Hematop*, 2019, 59(2):96-97. DOI: 10.3960/jslrt.19005.
- [14] Rautenberg C, Kaivers J, Germing U, et al. Spontaneous remission in a patient with very late relapse of acute myeloid leukemia 17 years after allogeneic blood stem cell transplantation [J]. *Eur J Haematol*, 2019, 103(2):131-133. DOI: 10.1111/ejh.13245.
- [15] Grunwald VV, Hentrich M, Schiel X, et al. Patients with spontaneous remission of high-risk MDS and AML show persistent preleukemic clonal hematopoiesis [J]. *Blood Adv*, 2019, 3(18): 2696-2699. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000265.
- [16] Kremer B, Tsai DE, Debonera F, et al. Spontaneous remission of acute myeloid leukemia after discontinuation of lenalidomide [J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59 (3):743- 745. DOI: 10.1080/10428194.2017.1347652.
- [17] Hoshino T, Taki T, Takada S, et al. Spontaneous remission of adult acute myeloid leukemia with t(8;16) (p11;p13)/MOZ-CBP fusion [J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59 (1):253-255. DOI: 10.1080/10428194.2017.1320712.
- [18] Mozafari R, Moeinian M, Asadollahi- Amin A. Spontaneous Complete Remission in a Patient with Acute Myeloid Leukemia and Severe Sepsis [J]. *Case Rep Hematol*, 2017, 2017:9593750. DOI: 10.1155/2017/9593750.
- [19] 卜凡丹. 急性髓系白血病自发缓解1例并文献复习 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2016.
- [20] Camus V, Etancelin P, Jardin F, et al. Spontaneous remission in three cases of AML M5 with NPM1 mutation [J]. *Clin Case Rep*, 2015, 3(11):955-959. DOI: 10.1002/ccr3.408.
- [21] 刘小军, 杨琳, 温树鹏, 等. 伴 t(10;11)(q22;q23) 重排的急性髓系白血病自发完全缓解一例报告并文献复习 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36 (8): 662- 665. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.08.007.
- [22] Kaźmierczak M, Szczepaniak A, Czyż A, et al. Spontaneous hematological remission of acute myeloid leukemia [J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2014, 18 (1): 67- 69. DOI: 10.5114/wo.2013.38915.
- [23] Adam M, Eltayeb A. Spontaneous remission in acute myeloid leukemia: A Case Report [J]. *Gulf J Oncolog*, 2014, 1(15):84-86.
- [24] Xie W, Zhao Y, Cao L, et al. Cutaneous blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm occurring after spontaneous remission of acute myeloid leukemia: a case report and review of literature [J]. *Med Oncol*, 2012, 29(4):2417-2422. DOI: 10.1007/s12032-012-0215-y.
- [25] 刘传才, 陈智超, 王华芳, 等. 急性髓系白血病自发缓解1例 [J]. *临床血液学杂志*, 2012, 25(3): 328.
- [26] Müller CI, Trepel M, Kunzmann R, et al. Hematologic and molecular spontaneous remission following sepsis in acute monoblastic leukemia with translocation (9;11): a case report and review of the literature [J]. *Eur J Haematol*, 2004, 73(1): 62-66. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2004.00248.x.
- [27] Müller-Schmah C, Solari L, Weis R, et al. Immune response as a possible mechanism of long-lasting disease control in spontaneous remission of MLL/AF9- positive acute myeloid leukemia [J]. *Ann Hematol*, 2012, 91 (1):27- 32. DOI: 10.1007/s00277-011-1332-y.
- [28] Teng CJ, Yang CF, Gau JP, et al. Spontaneous remission in acute myelogenous leukemia evidenced by cytogenetic changes [J]. *Ann Hematol*, 2011, 90(8):981-983. DOI: 10.1007/s00277-010-1120-0.
- [29] 蔡清华, 张文艺. 妊娠并发急性单核细胞白血病自发缓解1例 [J]. *河北医药*, 2011, 33 (1): 90. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2011.01.050.
- [30] Marisavljevic D, Markovic O, Zivkovic R. An unusual case of smoldering AML with prolonged indolent clinical course and spontaneous remission in the terminal phase [J]. *Med Oncol*, 2009, 26(4):476-479. DOI: 10.1007/s12032-008-9153-0.
- [31] Nitin J, Julie H. Spontaneous Remission of Acute Myeloid Leukemia: Report of Three Cases and Review of the Literature [J]. *Clin Leuk*, 2008, 2(1): 64-67.
- [32] Hudecek M, Bartsch K, Jäkel N, et al. Spontaneous remission of acute myeloid leukemia relapse after hematopoietic cell transplantation in a high-risk patient with 11q23/MLL abnormality

- [J]. *Acta Haematol*, 2008, 119 (2):111-114. DOI: 10.1159/000121827.
- [33] Trof RJ, Beishuizen A, Wondergem MJ, et al. Spontaneous remission of acute myeloid leukaemia after recovery from sepsis [J]. *Neth J Med*, 2007, 65(7):259-262.
- [34] Daccache A, Kizhakekuttu T, Siebert J, et al. Hematologic and cytogenetic spontaneous remission in acute monocytic leukemia (FAB M5b) with trisomy 8 [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(3):344-346. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.8500.
- [35] Al-Tawfiq JA, Al-Khatti AA. Spontaneous remission of acute monocytic leukemia after infection with *Clostridium septicum* [J]. *Int J Lab Hematol*, 2007, 29(5):386-389. DOI: 10.1111/j.1365-2257.2006.00846.x.
- [36] Tsavaris N, Kopterides P, Kosmas C, et al. Spontaneous remission of acute myeloid leukemia associated with GnRH agonist treatment [J]. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47(3):557-560. DOI: 10.1080/10428190500343126.
- [37] Sonneck K, Mannhalter C, Krauth MT, et al. An unusual case of myelodysplastic syndrome with prolonged clonal stability, indolent clinical course over a decade, and spontaneous regression of AML in the terminal phase [J]. *Eur J Haematol*, 2005, 75(1):73-77. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2005.00423.x.
- [38] Maywald O, Buchheidt D, Bergmann J, et al. Spontaneous remission in adult acute myeloid leukemia in association with systemic bacterial infection- case report and review of the literature [J]. *Ann Hematol*, 2004, 83(3):189-194. DOI: 10.1007/s00277-003-0741-y.
- [39] 陈彤, 李佩, 陈勤奋, 等. 粒细胞肉瘤发展成急性白血病自发缓解后又髓外复发 1 例报告并文献复习 [J]. *临床血液学杂志*, 2003, 16(4): 162-164. DOI: 10.3969/j.issn.1004-2806.2003.04.005.
- [40] Tzankov A, Ludescher C, Duba HC, et al. Spontaneous remission in a secondary acute myelogenous leukaemia following invasive pulmonary aspergillosis [J]. *Ann Hematol*, 2001, 80(7): 423-425. DOI: 10.1007/s002770100300.
- [41] Shimohakamada Y, Shinohara K, Fukuda N. Remission of acute myeloblastic leukemia after severe pneumonia treated with high-dose methylprednisolone [J]. *Int J Hematol*, 2001, 74(2):173-177. DOI: 10.1007/BF02982001.
- [42] 赵麟成, 胡绍燕, 李清茂, 等. 急性粒细胞白血病感染后自发缓解 2 例 [J]. *内科急危重症杂志*, 1998, 4(2): 95-96.
- [43] 陈则清. 急性粒细胞白血病自发缓解 [J]. *国外医学·输血及血液学分册*, 1995, (1): 49-50.
- [44] Hayatsu K, Nagai K, Abe A, et al. Complete remission during administration of rhG-CSF in acute myeloblastic leukemia with pneumonia [J]. *Rinsho Ketsueki*, 1994, 35(1):59-64.
- [45] Delmer A, Heron E, Marie JP, et al. Spontaneous remission in acute myeloid leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 1994, 87(4):880-882. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1994.tb06762.x.
- [46] Musto P, D'Arena G, Melillo L, et al. Spontaneous remission in acute myeloid leukaemia: a role for endogenous production of tumour necrosis factor and interleukin-2? [J]. *Br J Haematol*, 1994, 87(4):879-880. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1994.tb06761.x.
- [47] 闫树旭. 急性白血病并发左下肢脓肿后致自发完全缓解 1 例 [J]. *临床血液学杂志*, 1993, (4): 179. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.1993.04.021.
- [48] Jimenez C, Ribera JM, Abad E, et al. Increased serum tumour necrosis factor during transient remission in acute leukaemia [J]. *Lancet*, 1993, 341(8860):1600. DOI: 10.1016/0140-6736(93)90739-4.
- [49] 张致方, 张妙法. 急性白血病合并疟原虫感染后自发缓解一例 [J]. *中华内科杂志*, 1991, 30(11):731.
- [50] Fassas A, Sakellari I, Anagnostopoulos A, et al. Spontaneous remission of acute myeloid leukemia in a patient with concurrent *Pneumocystis carinii* pneumonia [J]. *Nouv Rev Fr Hematol*, 1991, 33(5):363-364.
- [51] Okagawa K, Kosaka M, Mima N, et al. Spontaneous complete remission in a patient with acute monocytic leukemia [J]. *Rinsho Ketsueki*, 1990, 31(11):1872-1877.
- [52] Goodall PT, Vosti KL. Fever in acute myelogenous leukemia [J]. *Arch Intern Med*, 1975, 135(9):1197-1203.
- [53] Kölmel KF, Pfahlberg A, Mastrangelo G, et al. Infections and melanoma risk: results of a multicentre EORTC case-control study. European Organization for Research and Treatment of Cancer [J]. *Melanoma Res*, 1999, 9(5):511-519.
- [54] Heijkoop ST, van Doorn HC, Stalpers LJ, et al. Results of concurrent chemotherapy and hyperthermia in patients with recurrent cervical cancer after previous chemoradiation [J]. *Int J Hyperthermia*, 2014, 30(1):6-10. DOI: 10.3109/02656736.2013.844366.
- [55] Apollonsky N, Shende A, Ouansafi I, et al. Transient myeloproliferative disorder in neonates with and without Down syndrome: a tale of 2 syndromes [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2008, 30(11):860-864. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31818a953e.
- [56] Rady K, Blombery P, Westerman DA, et al. "Reversible" myelodysplastic syndrome or ineffectual clonal haematopoiesis? - add (6p) myeloid neoplasm with a spontaneous cytogenetic remission [J]. *Leuk Res*, 2018, 73: 1-4. DOI: 10.1016/j.leukres.2018.08.010.
- [57] Sahin F, Yilmaz AF, Comert M, et al. Spontaneous Remission of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria During Eculizumab Treatment [J]. *J Hematol*, 2014.
- [58] Fast LD. Recipient elimination of allogeneic lymphoid cells: donor CD4(+) cells are effective alloantigen-presenting cells [J]. *Blood*, 2000, 96(3):1144-1149.
- [59] Vachhani P, Mendler JH, Evans A, et al. Spontaneous Remission in an Older Patient with Relapsed FLT3 ITD Mutant AML [J]. *Case Rep Hematol*, 2016, 2016:1259759. DOI: 10.1155/2016/1259759.
- [60] Roma A, Spagnuolo PA. Estrogen Receptors Alpha and Beta in Acute Myeloid Leukemia [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(4): 907. DOI: 10.3390/cancers12040907.
- [61] Gopinathan V, Miller NJ, Milner AD, et al. Bilirubin and ascorbate antioxidant activity in neonatal plasma [J]. *FEBS Lett*, 1994, 349(2):197-200. DOI: 10.1016/0014-5793(94)00666-0.
- [62] Gloria-Bottini F, Bottini E. Is there a role of early neonatal events in susceptibility to allergy? [J]. *Int J Biomed Sci*, 2010, 6(1):8-12.

(收稿日期:2021-02-03)

(本文编辑:王叶青)