

## ·病例报告·

慢性髓性白血病酪氨酸激酶抑制剂治疗过程中继发  
Ph染色体阴性急性早幼粒细胞白血病一例

张凤红 吴倩 尹佳 张静人 杨小飞 陈苏宁

苏州大学附属第一医院,江苏省血液研究所,国家血液系统疾病临床医学研究中心,国家卫生健康委员会血栓与止血重点实验室 215000

通信作者:杨小飞,Email:yangxiaofei1977@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.03.015

**Philadelphia chromosome-negative acute promyelocytic leukemia manifesting after long-term treatment for chronic myeloid leukemia: a case report**

Zhang Fenghong, Wu Qian, Yin Jia, Zhang Jingren, Yang Xiaofei, Chen Suning

Jiangsu Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Diseases, NHC Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, China

Corresponding author: Yang Xiaofei, Email: yangxiaofei1977@163.com

患者,男,55岁。2013年11月因“体检发现WBC增高”至我院门诊就诊。血常规:WBC  $102.9 \times 10^9/L$ ,HGB 113 g/L,PLT  $605 \times 10^9/L$ ;骨髓象提示慢性髓性白血病(CML)。染色体核型:46,XY,t(9;22)(q34;q11)[10];多重PCR:BCR-ABL(P210)(+),确诊为CML,Socai评分高危组。予尼洛替尼600 mg/d治疗,我院门诊规律随访,持续主要分子学缓解中。患者2018年9月自觉肛周疼痛,至外院就诊,查血常规示血细胞三系下降,9月30日我院门诊就诊。血常规:WBC  $0.6 \times 10^9/L$ ,HGB 83 g/L,PLT  $41 \times 10^9/L$ ;骨髓象提示急性早幼粒细胞白血病(APL);白血病免疫分型:分析67.5%的粒细胞群体,CD7(-)、CD34(-)、HLA-DR(-)、CD10(-)、CD20(-)、CD19(-)、CD14(-)、CD13(+/-)、CD33(+)、CD2(-)、CD117(+)、CD15(-)、CD38(+/-),符合早幼粒细胞表型。染色体核型:46,XY,t(15;17)(q24;q21)[10];多重PCR:PML-RAR $\alpha$ (s)(+),BCR-ABL(P190)(-),BCR-ABL(P210)(-),BCR-ABL(P230)(-),WT1基因转录本相对表达量为86.77%,EVI1基因转录本相对表达量为0.06%;诊断为APL,患者Ph染色体阴性,BCR-ABL阴性,提示患者APL非CML急变,而是CML继发的Ph<sup>-</sup>APL。为进一步治疗收入院,追问病史,患者胃癌手术切除史十余年,术后化疗6次。入院查体:神志清,贫血貌,全身皮肤黏膜无瘀点瘀斑,浅表淋巴结未及肿大。中上腹可见约10 cm手术瘢痕,肛周见外痔,局部有触痛,皮肤黏膜完整,无明显分泌物。于10月1日开始给予维甲酸+砷剂联合诱导缓解治疗。患者肛周疼痛经积极抗感染及加强局部护理后症状改善。病程中合并分化综合征,经激素、化疗后分化综合征缓解;10月22号复查骨髓:增生低下,粒/红比值减低,早幼粒细胞未见。染

色体核型:未见明显异常;BCR-ABL定量:未检测到该融合基因转录本;PML-RAR $\alpha$ 定量:29 119拷贝/10 000ABL拷贝。患者血常规逐渐恢复好转出院。后续予维甲酸联合复方黄黛片巩固维持治疗,因服用维甲酸、复方黄黛片后血常规偏低,现予尼洛替尼400 mg/d口服治疗。2020年4月22日复查骨髓PML-RAR $\alpha$ 融合基因阴性,BCR-ABL<sup>IS</sup>定量0.0932%;现患者继续门诊随访治疗中。

讨论:CML患者在接受酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗过程中可能会发生两类除原有Ph染色体以外的克隆性染色体异常(CCA):出现在Ph<sup>+</sup>CML细胞中定义为克隆演变,这是疾病发展为加速期或急变期的标志;出现在Ph<sup>-</sup>CML细胞中定义为CCA/Ph<sup>-</sup>。CML患者在TKI治疗过程中,CCA/Ph<sup>-</sup>的发生率为2%~17%,最常见的是-Y,其次是+8,CCA/Ph<sup>-</sup>大多是短暂出现的。但是有一小部分患者,特别是发生-7/Ph<sup>-</sup>染色体异常的患者容易继发骨髓增生异常综合征(MDS)或急性髓系白血病(AML)。CML继发Ph<sup>-</sup>APL临床报道罕见,Wakim等于2012年报道了首例伊马替尼治疗CML获得细胞遗传学反应后继发Ph<sup>-</sup>APL的病例,至目前仅有3例CML患者接受TKI治疗过程中继发Ph<sup>-</sup>APL的报道,这3例接受的TKI均为伊马替尼,而本例患者在接受二代TKI尼洛替尼治疗获得主要分子学反应后继发Ph<sup>-</sup>APL,为首次报道。CML患者在TKI治疗过程中继发CCA/Ph<sup>-</sup>,并可能进展成MDS或AML,强调了定期进行常规的细胞遗传学监测的重要性,尤其是当患者出现不明原因的血细胞减少时,应注意与TKI血液学不良反应相鉴别的同时警惕疾病发生变化。

(收稿日期:2020-08-10)

(本文编辑:王叶青)