

## 成熟免疫表型非L3形态伴MLL-AF9融合基因的儿童急性B淋巴细胞白血病一例报告并文献复习

姚强华 刘玉峰 方营旗 赵晓明

**Childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia of nonL3 morphology with mature phenotype and MLL-AF9 gene fusion: a case report and literatures review** Yao Qianghua, Liu Yufeng, Fang Yingqi, Zhao Xiaoming  
Corresponding author: Liu Yufeng, Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China. Email: lyf6142@163.com

儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)是一种异质性疾病,依据白血病细胞形态学、免疫学、分子生物学及细胞遗传学的不同可分为不同亚型。这些分型之间既各自独立又互相联系。如根据免疫学分型,儿童B-ALL分为前体B-ALL(pB-ALL)和成熟B-ALL(mB-ALL)。pB-ALL以B系抗原外加早期B淋巴细胞抗原表达为主要特征,属FAB形态学分型中的L1或L2型。mB-ALL目前归入成熟B细胞肿瘤<sup>[1]</sup>,以单一轻链的膜IgM表达为特征,FAB分类一般为L3型。分子生物学方面,基于11q23染色体易位导致位于11q23的混合谱系白血病(MLL)基因重排在B-ALL中可见,通常发生于pB-ALL中<sup>[2]</sup>。因此,成熟免疫表型非L3形态且伴MLL基因重排的儿童B-ALL少见,迄今为止,世界范围内仅报道19例<sup>[3]</sup>,其中MLL-AF9阳性13例<sup>[4-9]</sup>,国内尚未见相关病例报道。现将我们收治的1例成熟免疫表型非L3形态伴MLL-AF9融合基因的儿童B-ALL患者予以报道并进行文献复习。

### 病例资料

患儿,男,2岁,因“皮肤瘀点4d”于2016年8月24日入院。入院查体:神清,精神可,贫血貌,全身皮肤黏膜无黄染,可见散在瘀点。浅表淋巴结未触及肿大,双肺呼吸音粗,未闻及干湿性啰音,心音有力,律齐,未闻及杂音。腹稍膨隆,无压痛及反跳痛,肝肋缘下4cm,脾肋缘下5cm,均质韧边锐。四肢活动可,无肿胀,生理反射存在,病理反射未引出。辅助检查:血常规:WBC 425.58×10<sup>9</sup>/L,淋巴细胞绝对计数384.72×10<sup>9</sup>/L,HGB 56 g/L,PLT 57×10<sup>9</sup>/L;骨髓象:增生极度活跃,淋巴细胞比例增高,原始及幼稚淋巴细胞占0.922,细胞胞体大小不等,核规则,胞质量少,染深蓝色;粒系比例减低;红系比例减低;全片未见巨核细胞;过氧化物酶(POX)阴

性。提示ALL-L2。免疫分型:93.6%的幼稚细胞群体,CD19、CD38、cCD79a高表达,免疫球蛋白轻链呈Lambda型,膜表面IgM阳性;HLA-DR、TdT、CD34、CD10、CD20均阴性;T系及髓系分化抗原均阴性。多重PCR检测显示仅MLL-AF9呈阳性。染色体核型:46,XY[3]。FISH回顾性检测C-MYC融合基因阴性。胸腹部CT增强示:双侧腋窝多发淋巴结肿大。头颅MRI无异常。诊断:mB-ALL。

2016年8月27日起采用中国儿童肿瘤协作组-B细胞非霍奇金淋巴瘤-2010(CCCG-BNHL-2010)方案化疗,期间按序给予鞘注预防中枢神经系统白血病,脑脊液常规、生化及甩片均未见异常。1个疗程后肝脾回缩,骨髓完全缓解(CR)。后按序治疗并于2017年1月8给予末次化疗。疗程结束时骨髓CR、MLL-AF9融合基因阴性。后定期至我院门诊复查骨髓持续CR。2017年10月1日因“抽搐5h”入院。查血常规:WBC 14×10<sup>9</sup>/L,淋巴细胞占0.205,HGB 122 g/L,PLT 326×10<sup>9</sup>/L;骨髓象:增生活跃,淋巴细胞比例增高,幼稚淋巴细胞占0.222;粒系比值正常;红系比值减低;全片共见巨核细胞112个;提示ALL复发骨髓象。脑脊液:外观无色,微浑,有核细胞数3 497×10<sup>6</sup>/L,单个核细胞占99.0%。脑脊液甩片:可见大量原始及幼稚淋巴细胞。诊断:ALL复发伴中枢神经系统白血病。家长放弃治疗,疾病进展死亡。

### 讨论及文献复习

MLL基因位于11q23,是血液系统恶性疾病中较常累及的基因之一。MLL基因重排在儿童ALL中的发生率大约为6%,多发生于婴儿pB-ALL中且以t(4;11)形成的MLL-AF4多见<sup>[10]</sup>。Borkhardt等<sup>[2]</sup>报道77例婴儿ALL中44例伴MLL基因重排且均为pB-ALL。Attarbaschi等<sup>[11]</sup>在684例儿童B-ALL中仅发现1例成熟免疫表型伴MLL基因重排病例。因此,成熟免疫表型伴MLL重排的儿童B-ALL少见。Sajaroff等<sup>[3]</sup>报道了14例,9例为t(9;11)形成的MLL-AF9;Blin等<sup>[4]</sup>报道5例,4例为MLL-AF9;故MLL-AF9是这类B-ALL中较常见的融合基因。根据上述文献报道,这类ALL具有以下生物学和临床特征:形态学为L1或L2型,具有成熟的B系免疫表型(CD19<sup>+</sup>CD34<sup>-</sup>SIg<sup>+</sup>),不表达髓系分化抗原,MLL-AF9阳性,C-MYC融合基因阴性;发病年龄小(多≤2岁),起病时白细胞计数高,多脏器受累,化疗后易缓解但易复发。本例患者同样具有这些特征,与国外文献报道相似。鉴于其生物学及临床表现的独特性,有学者认为成熟免疫表型非L3型MLL-AF9阳性B-ALL可作为儿童ALL的一种亚型<sup>[7]</sup>。

由于此类型 ALL 免疫学为成熟表型,一些学者称其为“mB-ALL”<sup>[4,6-7]</sup>。但实际上因为它在形态学、分子生物学及免疫学方面兼具 pB-ALL 与 mB-ALL 的特征,目前关于它的诊断尚有争议。有学者认为它虽然表型成熟,但不具有 mB-ALL 特征性的 C-MYC 融合基因;并且鉴于其在形态学及临床特征(起病年龄小、白细胞计数高等)方面均与伴 MLL 重排 pB-ALL (MLL<sup>+</sup>pB-ALL) 相似,故认为其本质上属于 MLL<sup>+</sup>pB-ALL。其免疫学的“错位”是由于肿瘤细胞发生、分化过程中抗原表达程序紊乱所致<sup>[12-13]</sup>。也有学者认为它就是 mB-ALL,不是 MLL<sup>+</sup>pB-ALL,因为它不具有 pB-ALL 的免疫学表型,而且 CD10、髓系抗原表达与 MLL<sup>+</sup>pB-ALL 亦不符<sup>[6]</sup>。MLL<sup>+</sup>pB-ALL 以早前 B-ALL (pro-B-ALL) 及 CD10 阴性前 B-ALL (CD10<sup>-</sup>pre-B-ALL) 多见,这类 ALL 除了符合 pB-ALL 的免疫学特征 (TdT<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>SIg<sup>-</sup>) 外,还具有 CD10<sup>-</sup>CD65w<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup> 的特点<sup>[11]</sup>。本例患者及文献报道共 14 例患者中 3 例 TdT 表达不详,1 例 TdT<sup>+</sup>,其余 10 例均为典型的 mB-ALL 免疫表型 (TdT<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>SIg<sup>+</sup>)。14 例中 1 例 CD10 表达不详,6 例 CD10<sup>+</sup>,7 例 CD10<sup>-</sup>,但均不表达髓系抗原。以上免疫学特征均与 MLL<sup>+</sup>pB-ALL 不符。非 L3 形态 MLL-AF9 阳性 B-ALL 均统一表现为成熟表型,提示这绝非偶然的错位,这一现象可能有其内在的分子生物学基础。研究发现即使相同的融合基因改变,由于基因断裂位点的不同,随之产生的白血病细胞表型及生物学特征也会发生改变<sup>[7,14]</sup>。还有研究发现,MLL-AF9 阳性 B-ALL 中白血病起始细胞 (leukemia-initiating cells, LIC) 表型为 CD34<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>,而非 CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>,提示这些细胞来源于分化更成熟的 B 系祖细胞<sup>[15]</sup>。因此,非 L3 型 MLL-AF9 阳性 B-ALL 可能是一种特殊类型的 mB-ALL,但目前尚无定论,还有待研究论证。

该疾病的治疗至今尚无统一的方案可供选择。文献报道中有按 pB-ALL、mB-ALL 或非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 方案单纯给予化疗的,也有行异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 治疗的。13 例中 8 例单纯给予化疗 (3 例方案不详,1 例采用 NHL 方案,4 例采用 ALL 方案),5 例第 1 次 CR (CR<sub>1</sub>) 期行 allo-HSCT。单纯化疗患者中 1 例结局不详;2 例末次随访时 CR (1 例随访至 35 个月,1 例随访时间不详);5 例 CR 后复发,其中 4 例死亡 (中位生存时间 12 个月),1 例 CR<sub>2</sub> 后等待移植。死亡患儿中 2 例因疾病进展死亡,1 例感染死亡,1 例移植并发症死亡。5 例 CR<sub>1</sub> 期移植患儿中 1 例疾病复发进展死亡 (总生存期 6 个月);4 例末次随访时仍无病生存 (中位随访时间 42 个月)。本例患者单纯采用 NHL 方案化疗,CR 后复发死亡,总生存期 14 个月。因此,目前常规化疗方案疗效差,易复发,allo-HSCT 可能改善其预后。Sarashina 等<sup>[6]</sup>建议 CR<sub>1</sub> 期即行 allo-HSCT。

鉴于成熟免疫表型非 L3 型 MLL-AF9 阳性儿童 B-ALL 预后较差,为尽早识别以便选择恰当的治疗方案,临床上一旦发现 B-ALL 具有成熟免疫表型但与形态学不符,要警惕是否伴 MLL-AF9 融合基因,需积极行细胞遗传学及分子生物学检查。传统显带分析技术对 MLL 重排检测敏感度约

70%<sup>[11]</sup>,因此结果会有假阴性。此外,标本获取的肿瘤细胞数目少或者中期分裂象数量太少都会影响结果的判断,建议应用荧光原位杂交 (FISH) 技术进行检测<sup>[16]</sup>。本例患者采用传统显带分析技术检测染色体核型正常,与分子生物学结果不符,可能就是由于中期分裂象数量太少所致。

综上所述,成熟免疫表型非 L3 型伴 MLL-AF9 融合基因的儿童 B-ALL 具有独特的临床及生物学的特征,可作为儿童 ALL 的一种亚型。其诊断目前尚有争议,可能是一种特殊类型的 mB-ALL。目前常规化疗方案疗效差,allo-HSCT 可能改善其预后。传统染色体核型分析方法会影响细胞遗传学结果的准确性,建议行 FISH 检测。

### 参考文献

- [1] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes [J]. *Blood*, 2009, 114(5):937-951. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262.
- [2] Borkhardt A, Wuchter C, Viehmann S, et al. Infant acute lymphoblastic leukemia - combined cytogenetic, immunophenotypical and molecular analysis of 77 cases [J]. *Leukemia*, 2002, 16(9):1685-1690. DOI: 10.1038/sj.leu.2402595.
- [3] Sajaroff EO, Mansini A, Rubio P, et al. B-cell acute lymphoblastic leukemia with mature phenotype and MLL rearrangement: report of five new cases and review of the literature [J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(10):2289-2297. DOI: 10.3109/10428194.2016.1141407.
- [4] Blin N, Méchinaud F, Talmant P, et al. Mature B-cell lymphoblastic leukemia with MLL rearrangement: an uncommon and distinct subset of childhood acute leukemia [J]. *Leukemia*, 2008, 22(5):1056-1059. DOI: 10.1038/sj.leu.2404992.
- [5] Lorenzana AN, Rubín CM, Le BMM, et al. Immunoglobulin gene rearrangements in acute lymphoblastic leukemia with the 9;11 translocation [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 1991, 3(1):74-77.
- [6] Sarashina T, Iwabuchi H, Miyagawa N, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for pediatric mature B-cell acute lymphoblastic leukemia with non-L3 morphology and MLL-AF9 gene fusion: three case reports and review of the literature [J]. *Int J Hematol*, 2016, 104(1):139-143. DOI: 10.1007/s12185-016-1971-9.
- [7] Tsao L, Draoua HY, Osunkwo I, et al. Mature B-cell acute lymphoblastic leukemia with t(9;11) translocation: a distinct subset of B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Mod Pathol*, 2004, 17(7):832-839. DOI: 10.1038/modpathol.3800128.
- [8] Talmant P, Berger R, Robillard N, et al. Childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia with FAB-L1 morphology and a t(9;11) translocation involving the MLL gene [J]. *Hematol Cell Ther*, 1996, 38(3):265-268.
- [9] Kim B, Lee ST, Kim HJ, et al. Acute lymphoblastic leukemia

- with mature B-cell phenotype and t(9;11)(p22;q23;p11.2): a case study and literature review[J]. *Ann Lab Med*, 2014, 34(2): 166-169. DOI: 10.3343/alm.2014.34.2.166.
- [10] Meyer C, Hofmann J, Burmeister T, et al. The MLL recombination of acute leukemias in 2013[J]. *Leukemia*, 2013, 27(11): 2165-2176. DOI: 10.1038/leu.2013.135.
- [11] Attarbaschi A, Mann G, König M, et al. Mixed lineage leukemia-rearranged childhood pro-B and CD10-negative pre-B acute lymphoblastic leukemia constitute a distinct clinical entity[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(10):2988-2994. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2861.
- [12] Li S, Lew G. Is B-lineage acute lymphoblastic leukemia with a mature phenotype and I1 morphology a precursor B-lymphoblastic leukemia/lymphoma or Burkitt leukemia/lymphoma? [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2003, 127(10):1340-1344. DOI: 10.1043/1543-2165(2003)127<1340:IBALLW>2.0.CO;2.
- [13] Kansal R, Deeb G, Barcos M, et al. Precursor B lymphoblastic leukemia with surface light chain immunoglobulin restriction: a report of 15 patients[J]. *Am J Clin Pathol*, 2004, 121(4):512-525. DOI: 10.1309/WTXC-Q5NR-ACVX-TYBY.
- [14] Bertrand FE, Vogtenhuber C, Shah N, et al. Pro-B-cell to pre-B-cell development in B-lineage acute lymphoblastic leukemia expressing the MLL/AF4 fusion protein[J]. *Blood*, 2001, 98(12):3398-3405. DOI: 10.1182/blood.V98.12.3398.
- [15] Aoki Y, Watanabe T, Saito Y, et al. Identification of CD34+ and CD34- leukemia-initiating cells in MLL-rearranged human acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2015, 125(6):967-980. DOI: 10.1182/blood-2014-03-563304.
- [16] Frater JL, Batanian JR, O'Connor DM, et al. Lymphoblastic leukemia with mature B-cell phenotype in infancy[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2004, 26(10):672-677. DOI: 10.1097/01.mph.0000142493.56793.cb.

(收稿日期:2018-04-19)

(本文编辑:王叶青)

## 伴 inv(3)/t(3;3) 的髓系肿瘤 10 例临床特征及预后分析

徐欢 刘林 牧启田 陈志妹 王焕萍 楼基余 王蕾 金洁

**Clinical features and prognostic analysis of 10 hematological malignancies with inv(3)/t(3;3)** Xu Huan, Liu Lin, Mu Qitian, Chen Zhimei, Wang Huanping, Lou Jiyu, Wang Lei, Jin Jie

Corresponding author: Jin Jie, Department of Hematology, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University College of Medicine, Hangzhou 310003, China. Email: jie0503@163.com

在 2008 年 WHO 的髓系肿瘤的分型中,伴有 inv(3)/t(3;3) 的髓系肿瘤[包括骨髓增生异常综合征(MDS)和急性髓系白血病(AML)]因特殊的生物学表现及预后,被认为是独特的生物学类型<sup>[1]</sup>。国外对伴 inv(3)/t(3;3) MDS/AML 患者

的临床特征和预后已经有了较多研究<sup>[2-4]</sup>,但在中国人群中,伴 inv(3)/t(3;3) MDS/AML 仍缺乏大规模临床资料研究资料<sup>[5-6]</sup>。我们对 2005 年 1 月至 2018 年 2 月收治的 10 例伴 inv(3)/t(3;3) MDS/AML 患者的临床资料进行总结,并进行相关文献复习。

### 病例与方法

1. 病例资料:2005 年 1 月至 2018 年 2 月浙江大学医学院附属第一医院收治的伴有 t(3;3) 的髓系肿瘤(MDS/AML)患者 10 例,其中男 6 例,女 4 例,中位年龄 48(19~63)岁。诊断和疗效标准参照《血液病诊断及疗效标准》。其中 M<sub>0</sub> 2 例, M<sub>2</sub> 2 例, M<sub>5</sub> 4 例,另有 2 例为 MDS 转化 AML。

2. 治疗方案:10 例 AML 患者在诊断明确后除 1 例患者自行放弃化疗外其余 9 例患者均进行化疗。其中 5 例予 HAA 方案(高三尖杉酯碱+阿克拉霉素+阿糖胞苷), 1 例予 DA 方案(柔红霉素+阿糖胞苷), 2 例予 MA 方案(米托蒽醌+阿糖胞苷), 1 例予 IA 方案(去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷)。

3. 细胞遗传学检测:治疗前取肝素抗凝骨髓标本,采用活细胞直接法和 24 h 短期培养法制备染色体,采用 R 显带技术进行核型分析,正常核型分析 ≥ 20 个分裂象、克隆性异常

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.11.016

基金项目:国家自然科学基金青年基金(81500111)

作者单位:310003 杭州,浙江大学医学院附属第一医院(徐欢、刘林、陈志妹、王焕萍、楼基余、王蕾、金洁);宁波市第一医院(牧启田)

通信作者:金洁, Email: jie0503@163.com