

# 伴rob(13;21)t(15;17)(q22;q21)急性早幼粒细胞白血病一例报告并文献复习

郑海雅 龚胜蓝 郭孟乔 宋献民 柳敏 程辉 胡晓霞 王健民

**【摘要】** 目的 报道1例初发伴有rob(13;21)t(15;17)(q22;q21)的急性早幼粒细胞白血病(APL)并探讨其临床和实验室特点。**方法** 在常规核型分析和骨髓细胞形态学的基础上,应用双色双融合荧光原位杂交(DCDF-FISH)和RT-PCR技术进一步检测该患者的细胞遗传学异常和分子生物学异常。并结合文献分析此类少见变异易位APL患者的临床特点。**结果** 患者的临床表现和骨髓细胞形态学检查均符合APL。初诊时免疫表型分析髓系标志呈阳性,R显带染色体分析显示患者核型为45,XX,rob(13;21)t(15;17)(q22;q21)[6]/45,XX,rob(13;21)[14],FISH结果显示68.9%的细胞为典型的t(15;17)模式,RT-PCR结果显示PML-RAR $\alpha$ 融合基因水平为25.8%。经诱导化疗、巩固治疗后,达到完全缓解,核型为45,XX,rob(13;21)[20],FISH检测PML-RAR $\alpha$ 融合基因阳性细胞率为2.5%,PML-RAR $\alpha$ 融合基因水平为0.003%。**结论** 伴特征性的rob(13;21)t(15;17)(q22;q21)的APL十分罕见,患者临床表现和实验室检查基本符合APL的临床特点;该染色体异常对APL患者的预后判断价值仍需进一步的观察。

**【关键词】** 罗伯逊易位; 易位,遗传; 白血病,早幼粒细胞,急性; 疾病特征

**Acute promyelocytic leukaemia with translocations of t(15;17)(q22;q21) and rob(13;21): a case report and literatures review** Zheng Haiya, Gong Shenglan, Guo Mengqiao, Song Xianmin, Liu Min, Cheng Hui, Hu Xiaoxia, Wang Jianmin. Department of Hematology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Wang Jianmin, Email: jmwang@medmail.com.cn

**【Abstract】 Objective** To report an acute promyelocytic leukaemia (APL) case with translocation of rob(13;21)t(15;17)(q22;q21) and review its clinical and laboratory characteristics. **Methods** Based on routine karyotype analysis and bone marrow morphology, we further used double color double fluorescent in situ hybridization (DCDF-FISH) and reverse transcriptase PCR (RT-PCR) to examine the patient's abnormalities on cytogenetic and molecular biology, and reveal the clinical characteristics of this rare translocation also from the related literatures. **Results** The clinical manifestation and bone marrow morphology examination of this patient were in accordance with pathologic feature of APL. On first visit, immunophenotyping analysis showed positive myeloid markers. Through R-banding, the patient's karyotype was confirmed as 45,XX,rob(13;21)t(15;17)(q22;q21)[6]/45,XX,rob(13;21)[14]. FISH results showed that 68.9% cells were typical t(15;17) pattern. The positive rates of fusion gene of PML-RAR $\alpha$  detected by RT-PCR was 25.8%. Patient was treated by induction and consolidation therapy, the karyotype was 45,XX,rob(13;21)[20] after complete remission. The positive rate of fusion gene of PML-RAR $\alpha$  by FISH and its level were 2.5% and 0.003% respectively. **Conclusion** APL with rob(13;21)t(15;17)(q22;q21) was very rare, which was accorded with clinical and laboratory characteristics of APL. The value of chromosome abnormality as a prognostic marker in APL needs to be further observed.

**【Key words】** Robertsonian translocation; Translocation, genetic; Leukemia, promyelocyte, acute; Disease attributes

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.01.004

基金项目:国家自然科学基金(81200383);卫生公益性行业科研专项(201202017)

作者单位:200433 上海,第二军医大学长海医院血液科[郑海雅(现在浙江省丽水市人民医院检验科 323000)、龚胜蓝、郭孟乔、宋献民、柳敏、程辉、胡晓霞、王健民]

通信作者:王健民,Email: jmwang@medmail.com.cn

急性早幼粒细胞白血病(APL)是以外周血、骨髓中异常早幼粒细胞增多、凝血功能异常、出现特异性染色体易位即t(15;17)(q22;q21)为特征的一类特殊类型急性白血病<sup>[1]</sup>。而rob(13;21)是一种罕见的罗伯逊易位(Robertsonian translocation),其在总人群的发生率仅为0.002%<sup>[2]</sup>。我们近来在初诊的APL患者中发现1例伴有rob(13;21)染色体异常的患者,并对该患者进行家系调查。综合文献分析此类伴少见染色体异常APL患者的实验室和临床特点,旨在加深对它的认识。

### 病例资料

患者,女,68岁。于2014年3月17日因“咳嗽、乏力,外院检查白细胞计数低于 $2.0 \times 10^9/L$ ,利可君片治疗半个月无效”入院。查体:正常面容,口唇黏膜未见异常,无齿龈出血。全身浅表淋巴结无肿大。胸骨无压痛,心、肺听诊未见异常,肝、脾肋缘下未触及,眼底镜检查未见视网膜出血。3月18日骨髓穿刺检查结果提示急性髓系白血病(AML)-M<sub>3</sub>骨髓象,骨髓有核细胞增生明显活跃,白血病细胞占0.680,此细胞大小不等,全片见巨核细胞26个。白血病细胞组化染色:过氧化物酶染色强阳性,非特异性酯酶染色少数弱阳性,氟化钠可抑制。

流式细胞术检测异常细胞群,CD45设门后,见异常细胞群占有核细胞约67%,该群细胞表达CD117,不表达CD34、CD2、CD7、CD15、CD11c(试剂盒购自上海太阳生物技术有限公司)。染色体核型分析20个分裂象,染色体核型描述按《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN 2008)》有关规定描述,其中有6个分裂象见到罗伯逊易位伴15、17号染色体易位。核型为45,XX,rob(13;21)t(15;17)(q22;q21)[6]/45,XX,rob(13;21)[14](图1)。RT-PCR检测PML-RAR $\alpha$ 融合基因阳性,且为S型。双色FISH检测PML-RAR $\alpha$ 融合基因LSI PML-RAR $\alpha$ (双

色双融合探针购自美国Vysis公司,方法参照文献[3]),可见骨髓中期细胞显示t(15;17)所致典型的两黄一红一绿(2Y1R1G)荧光信号细胞(图2)。PCR扩增产物直接测序法检测c-KIT、NPM1、FLT3-ITD、FLT3-TKD、DNMT3a、CEBP $\alpha$ -IV基因均为野生型。结合分子生物学、细胞遗传学、免疫分型等各项检查诊断为APL(表1)。

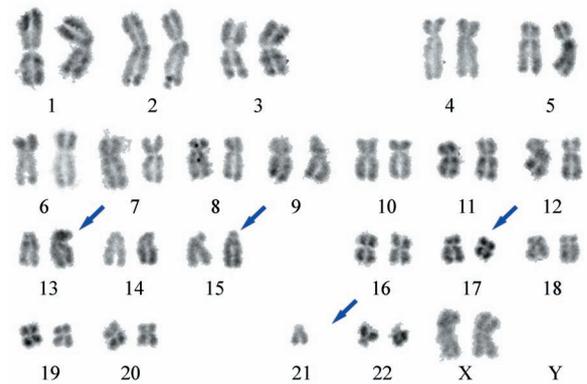


图1 患者染色体核型(箭头所示为罗伯逊易位及15、17号染色体易位,核型为45,XX,rob(13;21)t(15;17)(q22;q21)[6]/45,XX,rob(13;21)[14])

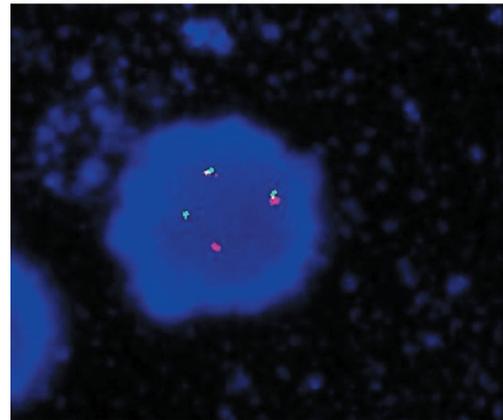


图2 FISH检查示患者骨髓中期细胞呈t(15;17)所致典型的两黄一红一绿(2Y1R1G)荧光信号细胞

诱导阶段给予口服全反式维甲酸(20 mg,每日2次,第1~29天),静脉滴注三氧化二砷(10 mg,第

表1 患者骨髓各项检测结果

	原始+ 早幼粒细胞	RT-PCR 检测 PML-RAR $\alpha$ 水平(%)	染色体核型分析	双色双融合FISH检测 PML-RAR $\alpha$ 阳性率(%)	FCM 检测CD117 阳性细胞率(%)
初诊	0.680	25.8	45,XX,rob(13;21)t(15;17)(q22;q21)[6]/ 45,XX,rob(13;21)[14]	68.2	67.000
诱导治疗阶段	0.050	6.2	45,XX,rob(13;21)t(15;17)[10]/45,XX,rob (13;21)[10]	83.4	5.800
巩固治疗阶段	0	0.003	45,XX,rob(13;21)[20]	2.5	0.116

注:FCM:流式细胞术

1~14天,之后隔日使用),第16天加用柔红霉素化疗。4月14日骨髓象提示有核细胞增生活跃,粒系增生明显活跃,占0.850,红系受抑制,占0.025,淋巴细胞占0.075。诊断APL完全缓解(CR)。巩固治疗阶段采用柔红霉素45 mg/d×3 d,阿糖胞苷(Ara-C)100 mg/d×7 d,共2个疗程,复查骨髓象提示APL-CR(轻度稀释)。患者现在已经结束化疗,处于持续缓解状态。诱导阶段和巩固治疗阶段骨髓各项检测结果详见表1,整个诊治过程中,染色体核型分析均发现rob(13;21)。

家系调查:本例为APL初诊患者,其父母均去世,母亲共生育2女2子,流产2次,其中1子出生不久死亡。患者有2次流产史,育有一女。女儿体健,表型正常,核型检查为45,XX,rob(13;21),其他家系成员全部拒绝行染色体检查。

讨论及文献复习

罗伯逊易位是发生在D、G组两组近端着丝粒染色体之间的易位,是在人群中一种少见的染色体结构异常,染色体可在着丝粒附近发生断裂,两长臂在着丝粒处彼此融合形成一条较长的新的染色体。罗伯逊易位常见先天性和后天获得性两种。先天性异常在总人群中的发生率是0.1%,常见于反复流产患者(1.1%)和不育男性(2%~3%)<sup>[4]</sup>,在新生儿疾病的发生概率为1/1117<sup>[5]</sup>。先天性罗伯逊易位由于丢失的两条短臂所含遗传物质较少,所以部分携带者的表型及智力可以表现为正常,这类患者称之为罗伯逊易位表型携带者<sup>[4]</sup>。但由于易位导致的染色体结构改变,部分患者在减数分裂中可能发生不正常分离而形成异常配子,在与正常配子受精后也可能出现单体(三体)、反复流产、死胎或生育异常儿(如21三体综合征患儿)等<sup>[6]</sup>。获得性罗伯逊易位是在恶性肿瘤中原发形成或治疗相关性获

得,其发生率更低,仅为1/10 035,且恶性肿瘤并发的罗伯逊易位对肿瘤患者的预后有影响<sup>[7]</sup>。2004年Welborn等<sup>[8]</sup>对获得性罗伯逊易位在血液系统恶性肿瘤中的发生率作了大宗研究报道,发现合并罗伯逊易位的患者预后都非常差,其中rob(13;14)是最常见的罗伯逊易位(占74%);髓系肿瘤伴有罗伯逊易位仅3例,其类型均为rob(13;14)异常。至今文献报道的伴有罗伯逊易位的AML患者,均为治疗期间发生获得性罗伯逊易位(表2),伴rob(13;21)的AML仅有1例,作者起初推测是先天性罗伯逊易位并发M<sub>5a</sub>,但随着治疗后疾病的缓解,染色体也恢复正常,rob(13;21)异常消失,病情复发后rob(13;21)又重新出现,由此作者最终认为该患者的罗伯逊易位为疾病获得性异常<sup>[9]</sup>。除了这例获得性的罗伯逊易位患者,迄今为止,国内外尚无其他关于rob(13;21)伴发的AML的报道。

本例为AML初诊患者,育有一女,体健,表型正常,核型检查为45,XX,rob(13;21)。患者由初发到经诱导、巩固治疗疾病缓解,rob(13;21)始终存在于整个疾病过程。由此我们推断这例患者为先天性罗伯逊易位表型携带者,发生了罕见的伴发rob(13;21)的APL,这是国内外首例关于伴有先天性rob(13;21)的AML报道。

APL是以早幼粒细胞分化受阻为主要特征的AML。研究表明,90%以上的APL患者的白血病细胞中存在非随机染色体易位t(15;17)(q22;q21),形成PML-RAR $\alpha$ 融合基因并编码相应的融合蛋白<sup>[17]</sup>。临床上针对伴有t(15;17)的APL应用全反式维甲酸+三氧化二砷(ATO)诱导分化治疗及化疗,缓解率达90%以上,总生存率几乎达80%<sup>[18]</sup>。近来还报道其他几种少见的变异型易位:t(11;17)(q23;q21)、t(5;17)(q35;q12.21)、t(11;17)(q13;q21)、der(17)、ins(17;15)以及同时伴ins(17;15)和

表2 既往文献报道的9例急性髓系白血病(AML)治疗中发生获得性罗伯逊易位患者资料

文献	年龄(岁)	性别	诊断	染色体核型
Mitelman等 <sup>[10]</sup>	60	女	AML	47,X,-X,t(5;12),t(11;12),t(13;14),+16
Horsman等 <sup>[11]</sup>	44	男	M <sub>5</sub>	46,XY,t(14;21),t(15;17)
Ino等 <sup>[12]</sup>	43	男	M <sub>5b</sub>	45,XY,der(13;15)
Ma等 <sup>[13]</sup>	68	男	M <sub>1</sub>	45,XY,der(14;21)
Chinnappan等 <sup>[14]</sup>	76	男	AML	44,XY,del(5),-7,der(15),t(13;15),der(14;22),-8
Levin等	-	-	AML	48,XY,+8,+8,t(13;15)
Suciu等	-	-	AML	47,XX,t(15;17),+8,t(14;15)
Shimokawa等 <sup>[9]</sup>	27	女	M <sub>5a</sub>	45,XX,der(13;21)
Herring等 <sup>[16]</sup>	50	男	M <sub>3</sub>	43~46,XY,der(12)t(11;12),der(15;21),t(15;17),-22,-3

注:-:未提供数据

t(11;19),它们的分子学改变和典型的t(15;17)不完全相同,由于其RAR $\alpha$ 基因的伙伴基因分别为PLZF、NPM、NuMA、STAT5b,对ATRA治疗的敏感性也不尽相同<sup>[19-20]</sup>。随着对预后突变基因检测的普及,越来越多的研究显示FLT3-ITD基因突变对APL预后判断具有重要的指导作用。Hong等<sup>[21]</sup>指出存在FLT3-ITD基因突变且初发时WBC较高,属高危患者,提示预后较差。APL患者除了含有t(15;17),少数还伴随着其他染色体异常,如+8、+21、7q-、9q-,以及i(17)(q10)等,额外的染色体异常通常会影 响APL的预后<sup>[22]</sup>。

本例患者PML-RAR $\alpha$ -S型阳性,c-KIT、NPM1、FLT3-ITD、FLT3-TKD、CEBP $\alpha$ 基因突变检测均为阴性。从初诊到治疗缓解,所用时间为40d,与文献报道的PML-RAR $\alpha$ -S患者达到CR中位时间56(25~86)d大致相符<sup>[23]</sup>。我们推测,本例伴有罗伯逊易位的APL获得较好的临床治疗效果,而没有像Welborn等报道的那样预后较差,原因可能是本例的rob(13;21)为先天性异常,丢失的染色体片段所含遗传物质未对肿瘤的发生产生影响;而获得性的罗伯逊易位,其获得性细胞遗传学畸变,可能导致潜在的肿瘤克隆演化。由于病例罕见,该染色体异常对APL的预后判断价值仍需进一步观察。

#### 参考文献

- [1] Biondi A, Rambaldi A, Alcalay M, et al. RAR-alpha gene rearrangements as a genetic marker for diagnosis and monitoring in acute promyelocytic leukemia [J]. Blood, 1991, 77 (7) : 1418-1422.
- [2] Therman E, Susman B, Denniston C. The nonrandom participation of human acrocentric chromosomes in Robertsonian translocations [J]. Ann Hum Genet, 1989, 53(Pt 1):49-65.
- [3] 李承文,刘世和,薄丽津,等. 荧光原位杂交技术在急性早幼粒 细胞白血病诊断中的应用 [J]. 中华血液学杂志, 2004, 25(6): 346-350.
- [4] Keymolen K, Staessen C, Verpoest W, et al. A proposal for reproductive counselling in carriers of Robertsonian translocations: 10 years of experience with preimplantation genetic diagnosis [J]. Hum Reprod, 2009, 24(9) :2365-2371.
- [5] Jacobs PA. Mutation rates of structural chromosome rearrangements in man [J]. Am J Hum Genet, 1981, 33(1):44-54.
- [6] Egozcue S, Blanco J, Vendrell JM, et al. Human male infertility: chromosome anomalies, meiotic disorders, abnormal spermatozoa and recurrent abortion [J]. Hum Reprod, 2000, 6(1) : 93-105.
- [7] Levitt R, Pierre RV, White WL, et al. Atypical lymphoid leukemia in ataxia telangiectasia [J]. Blood, 1978, 52(5): 1003-1011.
- [8] Welborn J. Acquired Robertsonian translocations are not rare

events in acute leukemia and lymphoma [J]. Cancer Genet Cytogenet, 2004, 151(1):14-35.

- [9] Shimokawa T, Sakai M, Kojima Y, et al. Acute myelogenous leukemia (M5a) that demonstrated chromosomal abnormality of robertsonian 13;21 translocation at onset [J]. Intern Med, 2004, 43(6):508-511.
- [10] Mitelman F, Nilsson PG, Brandt L, et al. Chromosome pattern, occupation, and clinical features in patients with acute nonlymphocytic leukemia [J]. Cancer Genet Cytogenet, 1981, 4(3):197-214.
- [11] Horsman DE, Kalousek DK. Acquired Robertsonian translocations in hematologic malignancy. A rare mechanism of clonal evolution [J]. Cancer Genet Cytogenet, 1990, 45(2): 193-196.
- [12] Ino T, Okamoto M, Tsuzuki M, et al. An An acquired Robertsonian 13;15 translocation in acute myelogenous leukemia (M5b) [J]. Int J Hematol, 1994, 59(2): 131-135.
- [13] Ma SK, Chow EY, Wan TS, et al. Robertsonian translocation as an acquired karyotypic abnormality in leukaemia [J]. Br J Haematol, 1997, 98(1):213-215.
- [14] Chinnappan D, Philip A, Wu X, et al. Acquired Robertsonian translocations in two leukemia patients [J]. Cancer Genet Cytogenet, 2001, 31(2): 104-108.
- [15] Mitelman F, Johansson B, Mertens F. Catalog of chromosome aberrations in cancer [M]. 5th ed. New York : Wiley-Liss, 1994: 221-230.
- [16] Herring DB, Harbert KA, Wenger SL, et al. Acquired Robertsonian translocations in leukemia: two more cases [J]. Cancer Genet Cytogenet, 2005, 158(2):196-197.
- [17] Sirulnik LA, Stone RM. Acute promyelocytic leukemia: current strategies for the treatment of newly diagnosed disease [J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2005, 3(5) :391-397.
- [18] Liu YJ, Wu DP, Liang JY, et al. Long-term survey of outcome in acute promyelocytic leukemia: a single center experience in 340 patients [J]. Med Oncol, 2011, 28 Suppl 1:S513-521.
- [19] Arnould C, Philippe C, Bourdon V, et al. The signal transducer and activator of transcription STAT5b gene is a new partner of retinoic acid receptor alpha in acute promyelocytic-like leukaemia [J]. Hum Mol Genet, 1999, 8(9) :1741-1749.
- [20] 周健,桂瑞瑞,祖璿玲,等. 同时伴ins(17;15)和t(11;19)染色体异常的急性早幼粒 细胞白血病一例 [J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(4):294.
- [21] Hong SD, Kim YK, Kim HN, et al. Treatment outcome of all-trans retinoic acid/anthracycline combination chemotherapy and the prognostic impact of FLT3/ITD mutation in acute promyelocytic leukemia patients [J]. Korean J Hemato1, 2011, 46(1) :24-30.
- [22] Han JY, Kim KE, Kim KH, et al. Identification of PML-RARA rearrangement by RT-PCR and sequencing in an acute promyelocytic leukemia without t(15;17) on G-banding and FISH [J]. Leuk Res, 2007, 31(2) : 239-243.
- [23] 程辉,邱慧颖,高磊,等. 急性早幼粒 细胞白血病41例分子生物学特征及其临床意义 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2013, 22(5): 275-277.

(收稿日期:2014-06-24)

(本文编辑:王叶青)