

具有隐匿型PML-RAR α 融合基因的罕见急性早幼粒细胞白血病一例报告并文献复习

王艳芳 刘佳 董菲 田磊 王晶 郗连永 克晓燕

The study of one case of APL with rare cryptic PML-RAR α fusion gene and the literatures review Wang Yanfang, Liu Jia, Dong Fei, Tian Lei, Wang Jing, Xi Lianyong, Ke Xiaoyan

Corresponding author: Ke Xiaoyan, Department of Hematology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China. Email: xiaoyank@yahoo.com

急性早幼粒细胞白血病(APL)是急性髓系白血病的一个特殊亚型,其特异性的细胞遗传学异常为t(15;17)(q22;q12),15号染色体上的PML基因和17号染色体上的维甲酸受体(RAR α)基因融合,形成PML-RAR α 融合基因,其编码PML-RAR α 的蛋白,可以阻止细胞分化,从而导致骨髓中堆积大量的异常早幼粒细胞^[1]。大部分APL患者通过传统的G显带核型分析、RT-PCR或者荧光原位杂交(FISH)的方法可以检测到t(15;17)染色体异常,但有极少部分患者,RT-PCR可以检测到PML-RAR α 融合基因,但利用传统细胞遗传学或FISH方法不能发现t(15;17)异常,这种易位称为隐匿型t(15;17)易位,发生率极低,它是由于PML或RAR α 基因的亚显微插入而产生,也可能通过其他复杂的易位机制形成^[2-5]。我们最近发现1例罕见的具有隐匿型PML-RAR α 重排的APL,现报告如下并对隐匿型t(15;17)相关文献进行复习。

病例资料

患者,男,25岁。因“齿龈出血20余天”于2015年10月30日收住我院。患者既往体健,无特殊病史及毒物、放射性物质接触史,家族史无特殊。入院查体:神清,精神好,全身皮肤、黏膜无出血点、黄染,全身淋巴结未触及肿大,双肺呼吸音清,各瓣膜区未闻及异常杂音。腹平软,无压痛、反跳痛,肝脾肋缘下未触及,四肢活动可,双下肢无水肿。血常规:WBC $5.2 \times 10^9/L$, RBC $3.56 \times 10^{12}/L$, HGB 116 g/L, PLT $30 \times 10^9/L$ 。凝血检查:凝血酶原时间15 s,凝血酶原活动度50%,国际标准比率1.39,凝血酶时间20 s。骨髓象:有核细胞增生明显活跃,粒系总体占0.930,原始粒细胞占0.005,颗粒增多的异常早幼粒细胞占0.910,易见成堆的Auer小体(图1A),红系仅占0.025,成熟红大小不等。淋巴细胞占0.045,

无特殊。巨核细胞全片仅见5个,幼稚巨核细胞1个,颗粒巨核细胞3个,裸核巨核细胞1个,散在血小板少见,过氧化物酶(POX)染色强阳性(图1B)。免疫表型结果显示CD117(+), CD64(+), CD123(+), CD13(+), 不表达CD34、CD10、CD3、CD19、CD14、CD15、CD38、HLA-DR,为早幼粒细胞,比例占81.6%。骨髓活检免疫组化结果:CD117(-), CD138(-), CD3(-), CD63(-), CD20(-), CD34(-), MPO(+), Lysozyme(+). 染色体核型分析:46,XY[20],未见克隆性异常(图2)。FISH检测:PML-RAR α 融合基因阴性,RAR α 基因重排阴性。基因学检查结果示:PML-RAR α 融合基因S型阳性,PML-RAR α 拷贝数为1 800 000,目的基因/内参基因百分比为60.8%,未检测到FLT3及NPM1突变。诊断:APL。

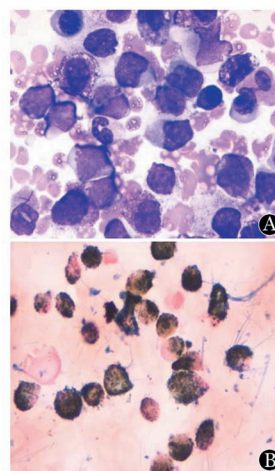


图1 患者骨髓细胞形态学结果(A)及过氧化物酶(POX)染色(B)结果($\times 1000$)

2015年10月30日开始给予砷剂(10 mg/d,静脉滴注)及维甲酸(20 mg,每日3次,口服)诱导化疗,同时予以输血浆纠正凝血异常。2015年11月3日患者开始出现头痛、头晕及恶心呕吐现象,血常规:WBC $13.86 \times 10^9/L$, RBC $2.87 \times 10^{12}/L$, HGB 95 g/L, PLT $51 \times 10^9/L$,经综合考虑为砷剂不良反应,于2015年11月4日暂停使用砷剂,停砷剂后患者头晕头痛症状有所好转,但白细胞计数逐渐增高,故又给予去甲氧柔红霉素(10 mg,隔日1次,静脉滴注)共3次治疗。考虑到单独维甲酸诱导分化会造成患者白细胞增多,故于11月12日又加用砷剂治疗。患者接受28 d砷剂联合治疗后,于2015年12月1日查血常规:WBC $2.37 \times 10^9/L$, RBC $2.36 \times 10^{12}/L$, HGB 92 g/L, PLT $188 \times 10^9/L$ 。12月5日出院。2个月后续达骨髓细

胞形态学完全缓解(CR),基因检测PML-RAR α 融合基因转为阴性,目前该患者仍处于CR状态。

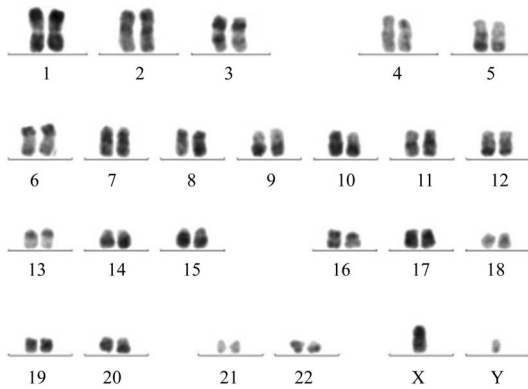


图2 患者骨髓细胞R显带核型分析

讨论及文献复习

具有隐匿型PML-RAR α 的APL非常罕见,目前,国外报道的隐匿型PML-RAR α 不足20例^[2-5],而国内仅报道1例^[7]。通常70%~90%的APL患者利用传统的细胞遗传学方法可以检测到t(15;17)染色体异常,但是当染色体分裂象较差或出现复杂易位时,常规染色体分析有时难以发现,而利用FISH或RT-PCR的方法可以检测到PML-RAR α 融合基因,但对于这种由于亚显微插入而形成的隐匿型PML-RAR α ,核型分析及FISH检测均为阴性,只有通过PCR或者测序等方法才能检出,这可能是由于非常小的插入片段导致FISH探针无法杂交,或者插入片段太小以致FISH产生的荧光信号太弱而无法识别^[2-5],所以它是由于连接位点变异而产生的假阴性,但依靠RT-PCR、测序或DNA芯片的方法仍能检测到PML-RAR α 融合基因,

具有隐匿型易位的APL患者在临床表现、骨髓细胞形态及免疫表型等方面与典型APL相似,但隐匿型易位的APL多见于女性,以S型PML-RAR α 为主,可以有t(15;17)以外的其他染色体的结构或数量异常^[2]。由于隐匿型易位也可以形成PML-RAR α 融合基因,因此,该类患者使用ATRA治疗应该有效,如果不伴有其他不良预后因素,隐匿型易位患者应该同经典型APL一样,预后较好。本例隐匿型易位APL患者,给予砷剂和维甲酸治疗后,病情平稳,目前仍处于缓解状态。由于该类患者病例数较少,为何隐匿型易位以S型PML-RAR α 为主,以及S型或L型PML-RAR α 对预后有无影响还未见相关报道。PML-RAR α 融合基因还可以发生变异型易位,如stat5b-RAR α 融合基因,发生率低,但患者有可能对APL常规治疗方案不敏感^[8],所以对于这些少见类型APL的治疗和预后也值得进一步研究。另外,白血病隐匿型易位还可见于慢性髓性白血病中的隐匿型Ph染色体,它是由于22号染色体上产生了一段附加染色体,导致染色体核型分析无法检测,但是利用PCR技术可以检测到BCR-ABL融合基因或者利用FISH方法发现22号染色体的易位^[9-11],因

此,当白血病患者出现染色体核型、FISH及PCR结果不一致的时候,应进一步验证并综合考虑以作出正确诊断。

综上,血液肿瘤染色体易位机制复杂,形式多种多样,临床医师以及实验室人员应该加强对这些少见类型白血病的认识。应重视分子生物学、基因测序等检测手段在疾病诊断及分型中的应用;另外,由于APL患者出血风险大,当形态诊断APL时,临床应考虑早期积极治疗,以改善患者生存。

参考文献

- [1] Mistry AR, Pedersen EW, Solomon E, et al. The molecular pathogenesis of acute promyelocytic leukaemia: implications for the clinical management of the disease[J]. *Blood Rev*, 2003, 17(2):71-97.
- [2] Kim MJ, Cho SY, Kim MH, et al. FISH-negative cryptic PML-RARA rearrangement detected by long-distance polymerase chain reaction and sequencing analyses: a case study and review of the literature[J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2010, 203(2):278-283. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2010.08.026.
- [3] Koshy J, Qian YW, Bhagwath G, et al. Microarray, gene sequencing, and reverse transcriptase-polymerase chain reaction analyses of a cryptic PML-RARA translocation [J]. *Cancer Genet*, 2012, 205(10):537-540. doi: 10.1016/j.cancergen.2012.07.017.
- [4] Lewis C, Patel V, Abhyankar S, et al. Microgranular variant of acute promyelocytic leukemia with normal conventional cytogenetics, negative PML/RARA FISH and positive PML/RARA transcripts by RT-PCR [J]. *Cancer Genet*, 2011, 204(9):522-523. doi: 10.1016/j.cancergen.2011.09.001.
- [5] Blanco EM, Curry CV, Lu XY, et al. Cytogenetically cryptic and FISH-negative PML/RARA rearrangement in acute promyelocytic leukemia detected only by PCR: an exceedingly rare phenomenon [J]. *Cancer Genet*, 2014, 207(1-2):48-49. doi: 10.1016/j.cancergen.2014.01.001.
- [6] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京:科学出版社, 2007: 106-115.
- [7] 孙自敏,申雪英,潘理明,等. 隐匿型t(15;17)易位伴inv(11)(p12q23)核型的急性早幼粒细胞白血病[J]. *中华医学遗传学杂志*, 1997, 14(5): 268-270.
- [8] 刘利蓉,陈苏宁,谭俊峰,等. 伴stat5b-RAR α 阳性的急性早幼粒细胞白血病一例报告并文献复习[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(1):68-69. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.01.014.
- [9] Engel E, McGee BJ, Flexner JM, et al. Letter: Philadelphia chromosome (Ph1) translocation in an apparently Ph1 negative, minus G22, case of chronic myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 1974, 291(3):154. doi: 10.1056/NEJM197407182910313.
- [10] 党辉,张艳,丘镜滢,等. 荧光原位杂交技术研究慢性粒细胞白血病隐匿型变异易位[J]. *临床血液学杂志*, 2006, 19(4):195-197. doi: 10.3969/j.issn.1004-2806.2006.04.001.
- [11] 邱镜滢,洪波,党辉,等. 隐匿型Ph易位三例报告[J]. *临床血液学杂志*, 1997, 10(2): 63-65. doi: 10.13201/j.issn.1004-2806.1997.02.007.

(收稿日期:2016-05-19)

(本文编辑:王叶青)