

# 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

刘小军 杨琳 温树鹏 罗建民 王福旭 王颖 滑欢 张学军

**【摘要】** 目的 通过分析1例伴有重症感染及罕见t(10;11)(q22;q23)重排的自发缓解急性髓系白血病(AML)病例,提高对该类疾病的认识。方法 结合文献对伴t(10;11)(q22;q23)重排的自发缓解AML临床及实验室特征进行总结分析。结果 与大多数自发缓解的患者相似,该例AML患者发生了严重的肝脏和肺部感染。与其他报道的自发缓解患者不同的是,该患者伴有罕见的t(10;11)(q22;q23)重排,目前伴有这种染色体重排的病例文献报道仅6例。该患者在严重感染得到控制后,没有应用任何化疗的情况下获得了完全缓解,染色体复查未发现原有染色体易位。结论 白血病自发缓解是一种少见现象,这一现象的具体机制尚不清楚,可能与感染刺激炎症因子产生有关,也可能与炎症激活了免疫系统有关,或者有基因学因素的参与。进一步积累病例,有助于提高对该病的认识。

**【关键词】** 自发缓解; 白血病,髓样,急性; t(10;11)(q22;q23)重排

**A case of spontaneous remission of acute myeloid leukemia with rare t(10;11)(q22;q23) rearrangement: case report and literatures review** Liu Xiaojun, Yang Lin, Wen Shupeng, Luo Jianmin, Wang Fuxu, Wang Ying, Hua Huan, Zhang Xuejun. Department of Hematology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China  
Corresponding author: Zhang Xuejun, Email: zhxjhbmu@126.com

**【Abstract】 Objective** To summarize a case of acute myeloid leukemia (AML) with severe infection and a rare translocation of t(10;11)(q22;q23) who got spontaneous remission. **Methods** The laboratorial examination results and clinical data in this case were summarized in couple with the light of published literatures. **Results** Like most of the spontaneous remission cases, severe infection happened to this case of AML patient, but the different point was that a rare translocation of t(10;11)(q22;q23) was disclosed in this patient. There were only 6 cases of this kind of translocation reported by the literatures up to now. This patient got spontaneous remission after the controlled infection without any chemotherapy. The rare translocation of t(10;11)(q22;q23) disappeared after he got remission. **Conclusion** Spontaneous remission of acute leukemia was a rare phenomenon, the underlying mechanism was unclear, maybe due to the inflammatory factors triggered by infection, or the activated immune system by the infection, or even the role of gene mutation factors. Accumulating data might shed insight into this rare kind of disease.

**【Key words】** Spontaneous remission; Leukemia, myeloid, acute; t(10;11)(q22;q23) rearrangement

Esinlohr等在1878年首次报道了急性髓系白血病(AML)患者自发缓解现象。虽然其机制尚未明确,但大多数报道的共同特点是患者获得缓解状态前经历了某种严重的感染<sup>[1]</sup>。我们报道1例伴有罕见的46,XY,t(10;11)(q22;q23)染色体异常AML患者,该患者出现了自发血液学和遗传学缓解,迄

今尚未见到类似病例的报道。

## 病例资料

患者,男,48岁,平素体健。入院前2个月开始出现面色苍白、乏力、伴右上腹疼痛,在当地医院进行CT检测,结果显示胆道感染,应用抗生素治疗20 d(头孢哌酮3.0 g,每日2次),病情无明显好转;入院前10 d无明显诱因出现发热,体温达38.5℃,偶有咳嗽,伴少量白痰,无血丝。血常规:WBC 0.8×10<sup>9</sup>/L, PLT 75×10<sup>9</sup>/L, HGB 69 g/L,中性粒细胞占

0.231, 淋巴细胞占 0.655, 原始细胞占 0.100。为进一步诊治于 2013 年 2 月转入我院。骨髓象显示原始粒细胞占 0.265, 无幼稚单核细胞; 流式细胞术检测显示骨髓细胞中原始细胞群占有核细胞 24%, 该细胞 CD34、CD38、CD117、HLA-DR、CD7、CD13、CD33 阳性, CD19、CD20、CD22、CD14 阴性。诊断为 AML-M<sub>2</sub>。染色体分析显示 46, XY, t(10;11)(q22;q23)[14]/46, XY[6] (图 1), FISH 检测证实易位点位于 11q23 (图 2); 常规融合基因检测未发现异常, 无 FLT3-ITD 和 NPM1 突变。胸、腹 CT 平扫及增强扫描提示肝右叶存在边缘强化低密度病灶, 双肺多发斑片状渗出影 (图 3)。提示肺部感染、肝脓肿。由于患者存在严重的肺部及肝脏感染而推迟化疗, 给予注射用美罗培南 (1.0 g, 每日 2 次)、米卡芬净钠 (150 mg, 每日 1 次) 联合抗感染治疗 14 d, 期间进行了肝脓肿穿刺引流, 直到感染得到控制。多次血液及穿刺引流物细菌培养均未得到阳性结果。监测血常规结果显示, 患者 PLT 逐渐上

升, 直至恢复到正常水平 ( $130 \times 10^9/L$ ), 进而 WBC 升至正常 ( $5 \times 10^9/L$ )。复查骨髓象示原始细胞由 0.440 降至 0.005 (图 4), 复查染色体示 46, XY[20], t(10;11)(q22;q23) 重排消失 (图 5), 提示患者获得了血液学及遗传学缓解。鉴于患者肺部感染存在, 为减轻经济负担换用两性霉素 B 抗感染至 20 d, 复查 CT 肺部及肝脏大部分病灶消失。但在近椎旁肺组织内的团块状病灶无明显变化, 最终通过手术切除了病变肺组织, 病理提示肺曲霉菌感染。手术后进行

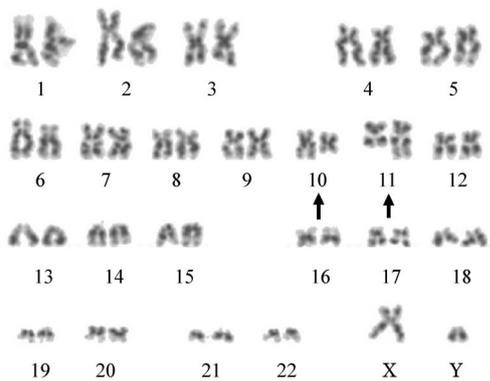
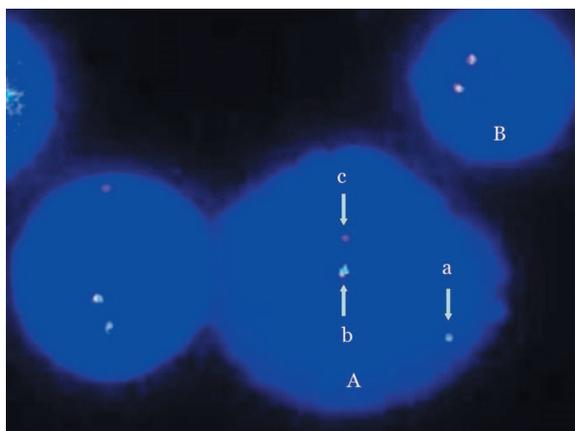
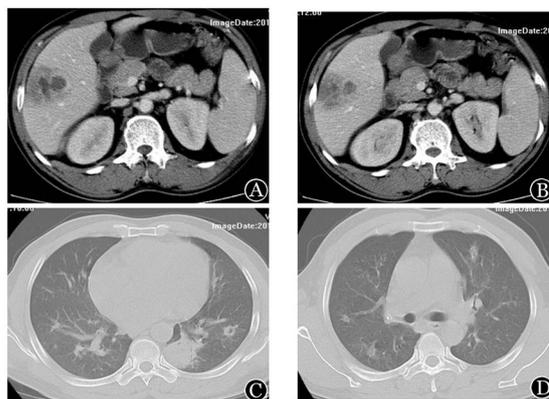


图 1 患者染色体核型分析显示存在 t(10;11)(q22;q23)



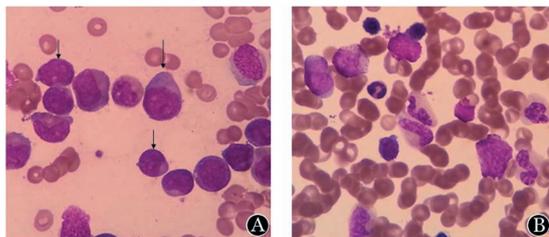
LSI MLL 双色断裂重排探针用来标记检测 MLL 基因重排, MLL 基因重排阳性细胞 (A) 表现出 1 个黄色融合信号 (b) 和 1 个橘红色信号 (c), 1 个绿色信号 (a)。正常细胞 (B) 表现出 2 个黄色融合信号

图 2 FISH 检测 MLL 基因重排



A、B: 肝脏右叶第 7 段可见不规整低密度团块影, 强化不均匀, 边缘有强化内部可见无强化的坏死区, 提示转移性浸润或炎性感染性病变; C、D: 肺内可见条索影及小范围实变区, 边缘不规整, 可见晕状边缘, 内有空洞, 以左肺为主, 可疑真菌感染

图 3 患者胸、腹部 CT 检查



A: 自发缓解前患者骨髓中存在大量原始细胞 (箭头所示); B: 缓解后骨髓涂片可见各期细胞存在, 成熟受阻表型消失

图 4 急性髓系白血病患者自发缓解前后骨髓象

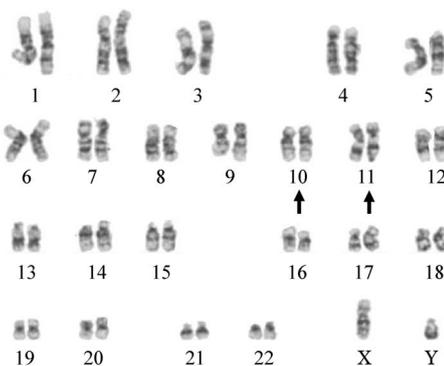


图 5 自发缓解后患者染色体核型分析示正常核型

血常规及骨髓象检查仍为完全缓解,目前患者病情平稳,间断回我院接受强化治疗。

### 讨论及文献复习

急性白血病自发性完全缓解是罕见的临床现象,从文献报道的病例看从确诊到自发缓解的发生时间为(2.2±1.1)个月(0.5~8个月)。一般自发缓解期为(6.5±3.2)个月(1~34个月)。目前文献报道分析患者自发缓解可能的相关因素主要有三方面:感染、输血及妊娠,其机制目前尚不清楚。推测感染致白血病自发缓解的原因可能是感染刺激机体产生多种细胞因子,如肿瘤坏死因子、干扰素等,抑制白血病细胞的增殖或诱导其凋亡,还有人认为G-CSF能诱导原始细胞分化。另外,一些学者曾利用细菌产物对患者进行接种试验,并得出假单胞菌属可能会增加白血病患者自发缓解发生率的结论,但对缓解期和生存期的影响有限。有报道认为分枝杆菌能增强GM-CFU的分化,延长患者的持续缓解期。输血对自发缓解的影响目前分析主要是外源性淋巴细胞的输注导致的移植物抗白血病作用。妊娠对自发缓解影响的提出主要源于有患者终止妊娠后出现了白血病的自发缓解现象,有的患者甚至未出现任何感染,因而有学者提出妊娠可能是自发缓解的影响因素。推测可能与妊娠晚期激素变化有关,如黄体酮、雌二醇、雌三醇、糖皮质激素、人胎盘催乳素和催乳素等水平明显增高。已有研究表明,雌激素可以增强细胞因子对人类髓系白血病克隆的刺激作用,诱发其增殖,其基因与癌基因V-erb-A结构相似,而自发缓解的患者可能其白血病细胞对雌激素敏感,分娩后雌激素水平骤然下降导致白血病出现自发缓解<sup>[2]</sup>。

大部分自发缓解患者都伴有严重感染,以肺部、肝脏多见,亦有血流感染<sup>[1]</sup>,常见病原体包括结核分枝杆菌<sup>[3]</sup>、曲霉菌<sup>[4]</sup>以及梭状芽孢杆菌等。本例患者在肺部和肝脏都存在多处感染病灶,并出现了自发缓解现象,与大多数文献报道一致,但细菌培养未能明确感染病原体。

本例患者伴有罕见的t(10;11)(q22;q23)重排,重排涉及了MLL基因,这在以往报道的自发缓解病例中未曾发现过。人类白血病涉及MLL基因重排约占10%<sup>[4]</sup>。截至2010年,已发现了104个涉及MLL的融合基因,其中64个已有分子水平的确认。涉及MLL基因多见的重排如下:t(4;11)(q21;

q23)/MLL-AF4、t(9;11)(p22;q23)/MLL-AF9、t(11;19)(q23;p13.3)/MLL-ENL、t(10;11)(p12;q23)/MLL-AF10,以及t(6;11)(q27;q23)/MLL-AF6等,这些重排几乎占涉及MLL基因重排的80%<sup>[5-8]</sup>。典型的10号染色体易位通常发生在短臂,迄今涉及10号染色体长臂与11号染色体长臂2区3带发生t(10;11)(q22;q23)重排的报道包括本例在内仅有7例<sup>[9]</sup>。本例患者染色体检测不能明确这种异常发生在11号染色体长臂q24还是q23,最终FISH检测证实重排发生在q23,即涉及MLL基因。关于自发缓解白血病患者遗传学方面的报道较少,Jain等<sup>[1]</sup>在2008年报道了32例自发缓解的AML患者,有遗传学资料的共20例,其中8号染色体三体3例,复杂核型4例(具体不详),t(8;21)1例;-Y1例,t(9;11)1例,del(5)1例,del(16)1例和超二倍体1例;正常核型7例。我们报道了1例新的伴t(10;11)(q22;q23)重排的AML患者,急性感染后获得自发血液学和遗传学缓解,从现有资料中仍然难以确定特殊染色体重排与感染、自发缓解之间的直接关系。文献报道的另外6例伴t(10;11)(q22;q23)重排的AML患者,因无特殊情况(无活动性感染和其他妨碍化疗的因素)而直接采取化疗,因而未观察到自发缓解<sup>[9-12]</sup>。

NCCN指南中将涉及MLL基因突变列为高危因素,推测该患者的自发缓解可能与t(10;11)(q22;q23)重排相关的可能性较小。可能是感染因素,尤其是感染某种特殊类型的病原体对机体的刺激作用克服了染色体异常的高危因素而致其自发缓解。但也不排除某种特殊机制与染色体易位相互作用促成自发缓解的可能。由于病例罕见,我们尚需进一步对该类病例进行收集整理,总结经验,并进一步探寻该基因重排的意义。

### 参考文献

- [1] Jain N, Hubbard J, Vega F, et al. Spontaneous remission of acute myeloid leukemia: report of three cases and review of the literature[J]. Clin Leuk, 2008, 2(1): 64-67.
- [2] 李强,钱林生. 急性白血病自发缓解机制的初步探讨[J]. 国外医学输血与血液学分册, 1999, 22(1): 27-30.
- [3] Ifrah N, James JM, Viguie F, et al. Spontaneous remission in adult acute leukemia[J]. Cancer, 1985, 56(5): 1187-1190.
- [4] 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.

- [5] Nakagawa M, Ichikawa M, Kumano K, et al. AML1/Runx1 rescues Notch1-null mutation-induced deficiency of para-aortic splanchopleural hematopoiesis [J]. Blood, 2006, 108 (10): 3329-3334.
- [6] Aster JC, Xu L, Karnell FG, et al. Essential roles for ankyrin repeat and transactivation domains in induction of T-cell leukemia by notch1 [J]. Mol Cell Biol, 2000, 20 (20): 7505-7515.
- [7] Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia [J]. N Engl J Med, 2004, 350(15): 1535-1548.
- [8] Chen J, Jette C, Kanki JP, et al. NOTCH1-induced T-cell leukemia in transgenic zebrafish [J]. Leukemia, 2007, 21 (3): 462-471.
- [9] Lorsbach RB, Moore J, Mathew S, et al. TET1, a member of a novel protein family, is fused to MLL in acute myeloid leukemia containing the t(10;11)(q22;q23) [J]. Leukemia, 2003, 17(3): 637-641.
- [10] Ittel A, Jeandidier E, Helias C, et al. First description of the t(10;11)(q22;q23)/MLL-TET1 translocation in a T-cell lymphoblastic lymphoma, with subsequent lineage switch to acute myelomonocytic myeloid leukemia [J]. Haematologica, 2013, 98(12):e166-168.
- [11] Ono R, Taki T, Taketani T, et al. LCX, leukemia-associated protein with a CXXC domain, is fused to MLL in acute myeloid leukemia with trilineage dysplasia having t(10;11)(q22;q23) [J]. Cancer Res, 2002, 62(14):4075-4080.
- [12] Aventín A, La Starza R, Martínez C. Involvement of MLL gene in a t(10;11)(q22;q23) and a t(8;11)(q24;q23) identified by fluorescence in situ hybridization [J]. Cancer Genet Cytogenet, 1999, 108(1):48-52.

(收稿日期:2015-02-24)

(本文编辑:王叶青)

## 中华医学会第十五次全国红细胞疾病(贫血)学术会议征文通知

由中华医学会、中华医学会血液学分会主办,华中科技大学同济医学院附属同济医院协办的“中华医学会第十五次全国红细胞疾病(贫血)学术会议”定于2015年10月23日至25日在湖北省武汉市召开。

会议将举办国家继续教育学习班,讨论本学科前沿问题,重点突出国内外近年来在红细胞疾病领域中临床和科研方面的工作。届时将邀请国内外著名血液病专家进行专题报告,并通过论文交流、病例讨论等形式进行学术讨论。

征文内容:①全血细胞减少症、造血功能衰竭症的鉴别诊断;②再生障碍性贫血的发病机制、病理生理及治疗;③骨髓增生异常综合症的病理本质、诊断及治疗;④阵发性睡眠性血红蛋白尿症的诊断及治疗;⑤自身免疫性溶血性贫血/Evans综合征、免疫相关性血细胞减少症的诊治;⑥难治性血细胞减少症的治疗;⑦遗传性红细胞疾病的诊断与治疗;⑧造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征及地中海贫血等;⑨铁代谢及铁过载的病理生理机制及治疗;⑩其他疾病相关的血细胞减少症的诊断与治疗。

征文要求:①未在国内公开刊物上发表的论文(不接受综述性文章);②1 000字以内中文摘要1份。编排顺序:题目,单位,邮编,姓名,摘要(包括目的、方法、结果和结论)。截稿日期:2015年8月31日。投稿邮箱:www.cmacsh.org。联系人:孙汉英(13807165617),李杨(13871238946),黄丽芳(15307158733)。

中华医学会学术会务部  
中华医学会血液学分会

## 第七届国际血液高峰论坛暨第二届协和国际淋巴瘤研讨会通知

由中国医学科学院血液病医院(血液学研究所)、哈佛大学 Dana-Farber 癌症中心、中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会联合主办的第七届国际血液高峰论坛暨第二届协和国际淋巴瘤研讨会及第八届全国淋巴瘤诊治进展研讨会定于2015年10月15—18日在美丽的滨海之城——天津举办。

本届高峰论坛将聚焦多发性骨髓瘤和淋巴瘤的基础研究和临床诊治的进展、热点问题和发展趋势。主办方已邀请到来自美国、法国、意大利、西班牙及新加坡近20位多发性骨髓瘤和淋巴瘤领域的著名专家学者出席会议进行专题报告,同时也将邀请国内淋巴瘤领域的一线权威专家就我国这一领域的现状和挑战进行专题研讨。会议主办单位诚挚邀请来自全国各地从事血液学基础与临床的相关人员光临本届高峰论坛。参会人员将可获得国家 I 类医学继续教育(CME)学分10分。