

伴继发性t(9;22)(q34;q11)的t(8;21)(q22;q22)急性髓系白血病一例报告及文献复习

李学梅 王红心 潘金兰 寇林冰

Acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22) and secondary t(9;22)(q34;q11): one case report and literatures review Li Xuemei, Wang Hongxin, Pan Jinlan, Kou Linbing

Corresponding author: Li Xuemei, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining 810001, China. Email: 1209487195@qq.com

t(8;21)(q22;q22)是急性髓系白血病(AML)中的常见异常,2008年WHO将伴该异常的AML单独列为一种亚型^[1]。而t(9;22)(q34;q11)是慢性髓性白血病(CML)的标志染色体异常,在成人急性淋巴细胞白血病(ALL)中发生率为30%左右,在AML中少有发生。此两种异常共存比较少见,且多为CML急变,即t(9;22)(q34;q11)为原发性异常,t(8;21)(q22;q22)为继发性异常。而反之,t(8;21)(q22;q22)为原发性异常,t(9;22)(q34;q11)为继发性异常则实为罕见,迄今为止,文献报道不足10例。近来,我们发现1例t(8;21)(q22;q22)继发性异常的AML患者,并对其进行了FISH及多重PCR检测,现将结果报道如下。

病例资料

患者,女,63岁。因咳嗽、咳痰伴盗汗于2012年2月就诊。查体:中度贫血貌,无浅表淋巴结肿大,胸骨无压痛,肝脾肋缘下未触及。血常规:WBC $2.36 \times 10^9/L$,HGB 70 g/L,PLT $41 \times 10^9/L$ 。骨髓象:骨髓增生明显活跃,原始及早幼稚细胞0.935,中幼粒及以下阶段罕见,易见Auer小体,红系缺如,巨核细胞少见。提示AML-M_{2a}。免疫分型:33.7%的幼稚细胞群体,CD34(+),HLA-DR(+),CD19(+),CD13(+),CD33(+),CD117(+),其余为阴性,另见52.9%的粒系细胞成熟障碍。染色体核型分析:7个细胞有单纯t(8;21)(q22;q22)异常,2个细胞同时伴有add(16)(q23)异常,1个细胞为正常核型。多重PCR检测显示仅有AML1-ETO融合基因阳性。患者确诊后行MA[米托蒽醌+阿糖胞苷(Ara-C)]方案诱导化疗,复查骨髓示完全缓解后出院。

2012年10月患者再次入院,分别予MA、DA、HA、AA、IA、EA、大剂量Ara-C、MA方案巩固化疗,并予“Ara-C、甲氨蝶呤、地塞米松”鞘注预防中枢神经系统白血病,脑脊液未见

幼稚细胞。期间多次复查骨髓,均在完全缓解中,染色体核型分析为正常女性核型,FISH回顾性检测BCR-ABL融合基因阴性,流式细胞术检测微小残留病(MRD)水平为 1.1×10^{-3} 。

2013年11月21日予DA方案巩固化疗后复查骨髓,提示有复发趋势,MRD水平为 7.4×10^{-3} ,FISH检测AML1-ETO阳性细胞13%,BCR-ABL阴性。予MHAG方案、地西他滨(DAC)+CAG方案化疗后复查骨髓示疾病未缓解。2013年12月31日再予DAC+IAG方案化疗,复查骨髓示,疾病基本缓解,MRD水平 3.4×10^{-4} ,另见14.7%的幼稚细胞高表达CD34,染色体核型分析示2个细胞有单纯t(8;21)(q22;q22)异常,18个细胞为正常核型,FISH检测AML1-ETO阳性细胞19%,BCR-ABL阴性。后予DAC+IAG方案、DAC+半量IAG方案化疗,骨髓象示疾病基本缓解中。

2014年2月7日再予DAC+IAG方案化疗,复查骨髓提示AML-M_{2a}有复发趋势。染色体核型分析发现,5个细胞有单纯t(8;21)(q22;q22)异常,5个细胞为正常核型,FISH检测AML1-ETO阳性细胞56%,BCR-ABL阴性,MRD水平 2.3×10^{-3} ,25.0%的幼稚细胞高表达CD34、CD33。2014年4月24日再予DAC+IAG方案化疗,复查骨髓仍提示AML-M_{2a}有复发趋势。染色体核型分析5个细胞除了有单纯t(8;21)(q22;q22)异常外,还出现了t(7;15)(q36;q21)和9q-异常,5个细胞为正常核型,FISH检测AML1-ETO阳性细胞62%,BCR-ABL阴性,MRD 5.4×10^{-4} 。2014年5月30日巩固化疗,复查染色体核型转为正常核型,MRD 3.4×10^{-3} 。2014年7月2日5再次巩固化疗后,复查骨髓象示疾病基本缓解,染色体核型检测2个细胞有46,XX,t(8;21)(q22;q22),9q-异常,FISH检测AML1-ETO阳性细胞9%,BCR-ABL阴性,MRD 8.0×10^{-3} 。2014年9月3日再次巩固化疗后,骨髓象示增生明显活跃,原始细胞占0.288,提示本病复发。复查染色体核型为2个细胞有46,XX,t(8;21)(q22;q22),9q-异常,FISH检测AML1-ETO阳性细胞25%,BCR-ABL阴性,MRD 7.5×10^{-2} 。2014年10月30日予中剂量Ara-C方案巩固化疗,复查染色体核型为2个细胞有46,XX,t(8;21)(q22;q22),9q-异常,FISH检测AML1-ETO阳性细胞23%,BCR-ABL阴性,MRD 4.4×10^{-3} 。2014年12月19日起予HA±E方案,骨髓示原始细胞占0.250,有核细胞增生活跃,提示本病复发后未缓解。复查染色体核型为46,XX,1p+,-2,t(7;15),t(8;21)(q22;q22)[incl]/47,XX,+?X[2]/46,XX[22]。FISH检测AML1-ETO阳性细胞34%,BCR-ABL阴性,MRD 5.3×10^{-3} 。

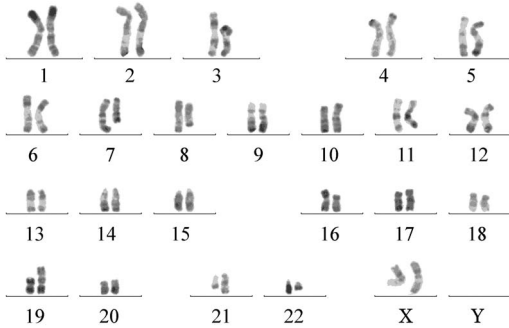
2015年3月2日行FLAG方案末次化疗,复查骨髓象示原始粒细胞占0.760,提示本病未缓解,核型分析为46,XX,

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.01.016

作者单位:810001 西宁,青海大学附属医院检验科(李学梅、王红心);苏州大学附属第一医院血液病研究室(潘金兰、寇林冰)

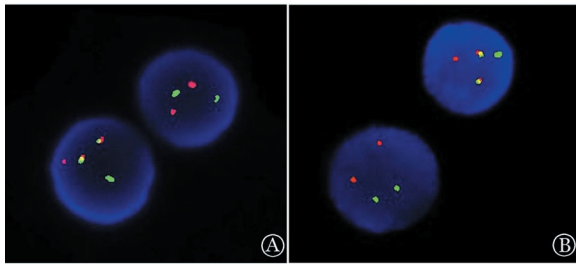
通信作者:李学梅,Email:1209487195@qq.com

add(2)(q37),t(5;16)(q34;p12),t(7;19)(q22;p11),t(8;21)(q22;q22),t(9;22)(q34;q11)[10](图1),MRD 1.2×10^{-2} ,另见40.9%的幼稚细胞高表达CD34、CD33、HLA-DR,FISH检测AML1-ETO阳性细胞90%(图2A),BCR-ABL阳性细胞90%(图2B),多重PCR检测,AML1-ETO和BCR-ABL融合基因同时阳性,且后者为P190,对该患者进行了各种基因突变检测,均为阴性。患者化疗后并发肺部感染死亡。



46, XX, add(2)(q37), t(5;16)(q34;p12),t(7;19)(q22;p11), t(8;21), (q22;q22), t(9;22)(q34;q11)[10]

图1 患者末次骨髓细胞R显带核型结果



A: AML1-ETO融合基因阳性细胞;B: BCR-ABL融合基因阳性细胞

图2 患者末次骨髓细胞FISH检测结果

讨论及文献复习

伴t(8;21)/AML1-ETO、inv(16)/CBFB-MYH11、t(3;21)或t(12;21)等异常克隆的AML被称为CBF-AML^[2]。Bacher等^[3]从2 725例AML中筛选出5例t(9;22)为继发性异常病例,其中继发于t(8;21)异常者仅2例,发生率为0.7%。我们从1 259例t(8;21)AML中仅发现1例同时伴有继发性t(9;22)异常者,发生率为0.079%,远低于国外文献报道。

Chen等^[4]认为Ph染色体作为继发性克隆,一般出现于疾病复发中,与疾病进展和克隆演变相关。Bacher等^[3]则发现继发性t(9;22)可发生于初诊、复发甚至治疗相关性AML,因此认为继发性t(9;22)可发生于疾病的不同阶段。Dai等^[5]于2012年报道了1例t(9;22)继发于inv(16)的初诊AML患者。本例患者与Chen等^[4]报道一致,t(9;22)异常克隆发生于疾病进展阶段。本例患者初诊时即有1个细胞t(8;21)同时伴随add(16)(q23)非特异性额外异常,在病程中又相继出现了t(7;15),9q-等其他异常,直至末次核型分析出现t(9;22),表明该异常参与了克隆演变。

另外,文献报道,原发性AML中t(9;22)作为继发性异常时,其BCR-ABL转录本多数为P190^[6],仅Dai等^[5]报道1

例为P210,本例患者也为P190,与文献报道一致。

Bacher等^[3]与Dai等^[5]均报道在CBF-AML中,该类患者对酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗敏感,预后良好。Mozziconacci等^[7]也发现伴有该异常的t(15;17)急性早幼粒细胞白血病预后良好;但同样伴有该继发性异常的t(3;3)/inv(3) AML则预后不良^[8],似乎表明该类患者的预后由原发性异常而非继发性t(9;22)决定。本例患者在末次检出t(9;22)后不久即死于肺部感染,未能使用TKI治疗,总生存期为38个月。从该患者的病程可以看出,其预后与继发性t(9;22)无直接联系,可能与其他机制相关。AML的NCCN指南指出,不伴有c-KIT突变的t(8;21)为预后良好核型。本例患者尽管c-KIT突变检测阴性,但在发病及病程中出现了t(7;15)及9q-等额外异常,即发生了核型演变。核型演变一般是病程进展的表现,通常预后不良。该特点可能也部分解释了本例患者预后不良。

Bacher等^[3]认为尽管t(9;22)作为继发性异常,可以出现于各种AML亚型,但似乎CBF-AML或伴NPM1突变AML较多见,本例也为CBF-AML,似乎也力证此观点。

参考文献

[1] Vardiman JW, Thiele J, Arbor 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] Swerdlow S, Camponb E, Lee Harris N, et al. (2008) WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. 4th ed. Lyon, IARC Press.

[3] Bacher U, Hafertach T, Alpermaun T, et al. Subclones with the t(9;22)/BCR-ABL1 rearrangement occur in AML and seem to cooperate with distinct genetic alterations [J]. Br J Haematol, 2011, 152(6):713-720. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08472.x.

[4] Chen Z, Morgan R, Notohamiprodo M, et al. The Philadelphia chromosome as a secondary change in leukemia: three case reports and an overview of the literature [J]. Cancer Genet Cytogenet, 1998, 101(2):148-151.

[5] Dai HP, Xue YQ, Wu LL, et al. p210 BCR/ABL1 as a secondary change in a patient with acute myelomonocytic leukemia (M4Eo) with inv(16)[J]. Int J Hematol, 2012, 96(6):814-817. DOI: 10.1007/s12185-012-1190-y.

[6] Han E, Lee H, Kim M, et al. Characteristics of hematologic malignancies with coexisting t(9;22) and inv(16) chromosomal abnormalities[J]. Blood Res, 2014, 49(1):22-28. DOI: 10.5045/br.2014.49.1.22.

[7] Mozziconacci MJ, Sainty D, Gabert J, et al. The Philadelphia chromosome as a secondary abnormality in two cases of acute myeloid leukemia[J]. Br J Haematol, 1998,102(3):873-875.

[8] Katsuno M, Yamashita S,Sadamura S, et al. Late- appearing Philadelphia chromosome in a patient with acute nonlymphocytic leukaemia derived from myelodysplastic syndrome: detection of P210- and P190-type bcr/abl fusion gene transcripts at the leukaemic stage [J]. Br J Haematol, 1994, 87: 51-56.

(收稿日期:2016-03-12)

(本文编辑:王叶青)