

ic hematopoietic stem cell transplantation for patients with chronic myelogenous leukemia in the accelerated phase [J]. Blood, 2011, 117(11):3032-3040. DOI: 10.1182/blood-2010-09-308510.

- [27] Schwind S, Edwards CG, Nicolet D, et al. inv(16)/t(16;16) acute myeloid leukemia with non-type A CFBF-MYH11 fusions associate with distinct clinical and genetic features and lack KIT mutations [J]. Blood, 2013, 121(2):385-391. DOI: 10.1182/

blood-2012-07-442772.

- [28] Byrd JC, Ruppert AS, Mrózek K, et al. Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22): results from CAL-GB 8461 [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(6):1087-1094. DOI: 10.1200/JCO.2004.07.012.

(收稿日期:2020-04-14)

(本文编辑:王叶青)

Ph⁺骨髓增生异常综合征伴单纯 del(5q) 一例报告 并文献复习

张延清¹ 刘仁同² 潘佳琪¹ 徐萍¹ 李晓云¹ 于丽倩¹ 高海燕¹ 姜永芳¹

¹哈尔滨医科大学附属第二医院血液内科 150086; ²滨州医学院附属医院血液科 256600

通信作者:李晓云, Email: likaigu60@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.11.011

Myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion and philadelphia chromosome: case report and literatures review

Zhang Yangqing, Liu rentong, Pan Jiaqi, Xu Ping, Li Xiaoyun, Yu Liqian, Gao Haiyan, Jiang Yongfang

¹Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China; ²Department of Hematology, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256600, China

Corresponding author: Li Xiaoyun, Email: likaigu60@126.com

骨髓增生异常综合征(MDS)伴单纯 del(5q) 是 MDS 分型中的一个独立的亚型, WHO 2016 版 MDS 诊断标准将仅有 del(5q) 或 del(5q) 伴有 1 个其他异常[-7、del(7q) 除外] 均定义为 MDS 伴单纯 del(5q)^[1]。这一概念的更新, 扩大了 MDS 伴单纯 del(5q) 的诊断范围, 刘丹等^[2] 分析了 77 例 MDS 伴单纯 del(5q) 患者, 其中 13 例伴 1 个非-7/del(7q) 的其他染色体异常。目前国内尚未见 MDS del(5q) 伴 Ph⁺ 染色体异常的报道, 本研究我们报道 1 例 Ph⁺ 的 MDS 伴单纯 del(5q) 患者的诊治情况, 现报告如下。

病例资料

女, 72 岁。因“乏力半年, 加重 2 周”于 2019 年 9 月就诊。血常规: HGB 42 g/L、WBC 4.29×10⁹/L、PLT 112×10⁹/L、网织红细胞 1.1%。骨髓象: 增生 IV 级, 粒红比为 13.6:1, 粒系占 0.610, 原始粒细胞占 0.015, 部分细胞胞质颗粒缺乏, 可见假性 Pelger-Huët 畸形, 发育异常细胞占 0.170; 红系占 0.045, 偶见巨幼样变及泪滴样红细胞, 成熟红细胞大小不

等, 可见巨大红细胞; 全片共见巨核细胞 36 个, 易见单圆、双圆及小巨核细胞, 发育异常细胞占 66%, 易见大血小板。流式细胞术(FCM)免疫分型示成熟淋巴细胞占 32.83%, CD34⁺CD117⁺细胞占 0.19%, 幼稚及成熟粒细胞占 47.02%; 幼红细胞占 11.52%。白血病融合基因筛查示: BCR-ABL 190 阳性(外周血 14.76%, 骨髓 13.22%)。染色体核型: 46, XX, del(5)(q15q35)[11/41]/46, XX, del(5)(q15q35), t(9;22)(p13;q11.2)[3/41]/46, XX [27] (G 显带)(图 1); FISH: del(5q31, EGR1) 52%, 分析 > 5 000 个间期核, 发现 4 个 BCR-ABL1 融合基因阳性间期核(图 2); 骨髓活检: 骨髓增生活跃(70%~80%), 粒红比大致正常, 巨核细胞形态异常, 多为胞体小、分叶少的巨核细胞及单圆核巨核细胞, 网状纤维染色 MF-2 级。二代测序: JAK2 V617F 阳性(dbSNP: rs77375493)。促红细胞生成素(EPO) > 2 250 IU/L(参考值 5.4~31 IU/L), 阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)克隆(CD55、CD59)阴性。为证实 BCR-ABL 190 表达的细胞来源, 我们采集患者外周血, 进行 FCM 细胞分选, 后再检测

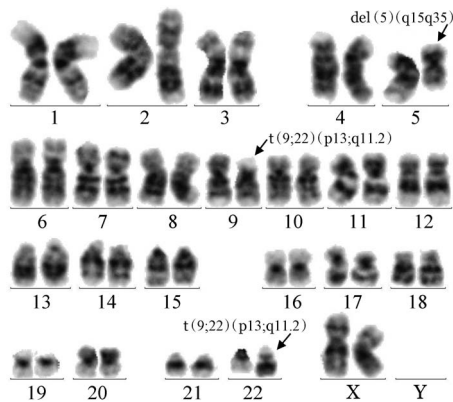


图1 骨髓增生异常综合征伴单纯del(5q)患者骨髓染色体核型分析(G显带)

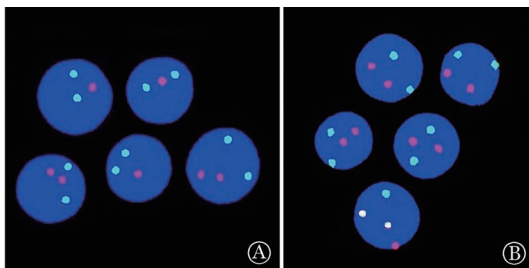


图2 骨髓增生异常综合征伴单纯del(5q)患者EGR/D5S23(A)与BCR-ABL1(B)荧光原位杂交结果

BCR-ABL 190 融合基因,分选后结果:粒细胞及 CD34⁺CD117⁺髓系原始细胞 BCR-ABL 190 融合基因表达水平分别为 34.77% 和 46.30%,而在成熟淋巴细胞及有核红细胞不表达(表 1)。诊断:MDS 伴单纯 del(5q)伴有 Ph⁺ 及 JAK2 V617F 突变。予来那度胺 10 mg/d 治疗,患者出现血小板及白细胞减少,1 周后患者 PLT 降至 18×10⁹/L,立即停用来那度胺,予达那唑 200 mg 每日 3 次口服。10 d 后患者 PLT 恢复到 50×10⁹/L,再次予来那度胺治疗,用量调整为 5 mg/d,达那唑继续应用,4 周后患者 HGB 恢复到 80 g/L 左右,完全脱离输血,6 周后 HGB 为 105~110 g/L,停用达那唑。目前患者已随访半年,血常规:HGB 112 g/L、WBC 5.08×10⁹/L、PLT 146×10⁹/L、网织红细胞 1.1%。骨髓细胞形态学:增生欠Ⅲ级,粒红比为 13.6:10,粒系占 0.610,原始粒细胞占 0.005,部分细胞胞质颗粒缺乏,可见假性 Pelger-Huët 畸形,发育异常细胞占 0.105;红系占 0.135,偶见巨幼样变及泪滴样红细胞,成红

大小不等,可见巨大红细胞;巨核细胞 42 个,易见单圆巨、双圆巨、小巨核,发育异常细胞占 45%,易见大血小板。融合基因筛查:BCR-ABL 190 阳性(骨髓 10.18%),FCM 分选:粒细胞及 CD34⁺CD117⁺髓系原始细胞 BCR-ABL 190 融合基因表达水平分别为 24.2% 和 36.4%,而在成熟淋巴细胞及有核红细胞不表达。JAK2 V617F 突变定量 3.5% (>2% 有意义),染色体核型因细胞分裂象少无结果。目前继续来那度胺巩固治疗(5 mg/d,连续服用 21 d,28 d 为 1 个疗程),同时服用阿司匹林 100 mg/d 预防血栓事件。

讨论及文献复习

del(5q)是在 MDS 患者中观察到的最常见的核型异常之一,可单独发生或伴有其他细胞学异常。MDS 伴有 del(5q)具有独特的临床和病理特征,且提示预后好。根据 WHO 2016 重新定义,主要包含 2 种亚型,即孤立的 5q- 和 5q- 伴有额外一种非 7 号染色体异常,两组预后无显著差异。本例依据 WHO 2016 诊断标准,符合 MDS 伴有 del(5q)合并其他一种异常染色体(Ph⁺),首次报道了额外染色体改变是 Ph⁺,且患者应用来那度胺治疗有效。该例患者 BCR-ABL 190 表达量较少,但常规染色体培养分析、FISH 及 BCR/ABL 融合基因均证实 ph 染色体亚克隆 BCR/ABL 190 的存在,除此之外,患者还伴有 JAK2 V617 突变,骨髓活检亦符合 MDS 伴有骨髓纤维化(MF-2 级)。患者经 6 周来那度胺治疗后,血象恢复,脱离输血依赖,半年后复查,血象、骨髓依然符合 MDS 伴有 Del(5q),但 BCR-ABL 190 与 JAK2 V617 仍有表达。

del(5q)的 2 种亚型,即 5q- 和 5q- 伴有额外一种非 7 号染色体异常,两组虽然总生存无显著差异,但疾病进展为急性髓系白血病(AML)风险是否有差异目前尚存在争议。Mallo 等^[3]研究证实伴有额外 1 种异常染色体改变的 MDS 伴有 del(5q)较孤立 del(5q)转为 AML(转白)的风险更高,而 Lengliné 等^[4]和 Gurney 等^[5]研究显示两组无论总生存率还是转白发生率均无显著差异。常见的额外染色体核型包括:+21,+8,del(20q),del(13q)/-13,del(17p)/-17,del(1p),del(11q)/-11 和 del(12p)/-12^[2,4,6]。目前有研究证实 del(5q) 伴或不伴有额外细胞遗传学异常的患者的预后,并不取决于哪种核型改变,主要取决于骨髓中是否存在克隆演化、血细胞减少和原始细胞的数量,这些因素是目前影响转白风险的独立因素^[1,6]。尽管目前有报道大约 5% 的 5q- 伴有 JAK2 表

表1 骨髓增生异常综合征伴单纯del(5q)患者流式细胞术分选后细胞纯度及各系细胞BCR-ABL 190表达水平

细胞系	分选前细胞比例(%)	分选后细胞纯度(%)	内参(Ct)	BCR-ABL190(Ct)	BCR-ABL190(%)
粒细胞	65.79	98.81	31.33	32.82	34.77
成熟淋巴细胞	23.93	94.59	30.44	0.00	0.00
CD34 ⁺ CD117 ⁺ 髓系原始细胞	0.60	90.12	33.77	34.88	46.30
有核红细胞	0.12	99.27	37.56	0.00	0.00

注:Ct:循环阈值

达,但是MDS伴del(5q)合并骨髓纤维化还是罕见^[7]。多伦多大学Tremblay-LeMay等^[8]报道1例5q-伴有JAK2和骨髓纤维化的病例,文中也提出的困惑是,是否可有2种克隆同时存在,还是1种克隆为使动因素,目前并不清楚。

BCR/ABL常见表达于慢性髓性白血病、ALL(B-ALL),少表达于AML。本例为我们首次发现的MDS伴有del(5q)伴有BCR/ABL 190表达,并通过FCM细胞分选明确BCR/ABL 190表达在髓系原始细胞及成熟粒细胞中,而在淋巴系及红系中无表达,这一结果证实BCR/ABL来源于髓系。当MDS转为AML时可出现Ph⁺表达^[10-12],但MDS伴有del(5q)同时伴有Ph⁺表达目前未有报道。由此我们推测本例患者可能有转化为AML的趋势,需要密切监测。然而,BCR-ABL1是否可以在健康人体内表达? Biernauxy等^[13]与Bose等^[14]以正常人外周血淋巴细胞作为对照,检测到BCR-ABL mRNA,但是上述研究未尝试FISH及染色体核型检测,且没有检测骨髓BCR-ABL基因表达水平,而且并未对携带BCR-ABL表达的对象进行跟踪随访。

本例MDS伴有del(5q)患者同时伴有Ph⁺,目前随访半年疾病稳定,是否有转化为AML的趋势尚需观察。

参考文献

- [1] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127(20):2391-2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- [2] 刘丹, 徐泽锋, 秦铁军, 等. 77例骨髓增生异常综合征5q-综合征患者临床特征、疗效和生存分析[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(11): 895-900. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.11.002.
- [3] Mallo M, Cervera J, Schanz J, et al. Impact of adjunct cytogenetic abnormalities for prognostic stratification in patients with myelodysplastic syndrome and deletion 5q [J]. *Leukemia*, 2011, 25(1):110-120. DOI: 10.1038/leu.2010.231.
- [4] Lengliné E, Raffoux E, Lemiale V, et al. Intensive care unit management of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia with no organ failure [J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(7): 1352-1359. DOI: 10.3109/10428194.2011.649752.
- [5] Gurney M, Patnaik MM, Hanson CA, et al. The 2016 revised World Health Organization definition of 'myelodysplastic syndrome with isolated del(5q)'; prognostic implications of single versus double cytogenetic abnormalities [J]. *Br J Haematol*, 2017, 178(1):57-60. DOI: 10.1111/bjh.14636.
- [6] Feurstein S, Thomay K, Hofmann W, et al. Routes of Clonal Evolution into Complex Karyotypes in Myelodysplastic Syndrome Patients with 5q Deletion [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 3269. DOI: 10.3390/ijms19103269.
- [7] Strupp C, Nachtkamp K, Hildebrandt B, et al. New proposals of the WHO working group (2016) for the diagnosis of myelodysplastic syndromes (MDS): Characteristics of refined MDS types [J]. *Leuk Res*, 2017, 57: 78-84. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.02.008.
- [8] Tremblay-LeMay R, Chang H. Concurrent JAK2 mutation and isolated del(5q) associated with marrow fibrosis and small hypo/monolobated megakaryocytes [J]. *Blood*, 2018, 132(1): 112. DOI: 10.1182/blood-2018-03-842161.
- [9] Ingram W, Lea NC, Cervera J, et al. The JAK2 V617F mutation identifies a subgroup of MDS patients with isolated deletion 5q and a proliferative bone marrow [J]. *Leukemia*, 2006, 20(7): 1319-1321. DOI: 10.1038/sj.leu.2404215.
- [10] Bacher U, Haferlach T, Alpermann 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.
- [11] Neuendorff NR, Burmeister T, Dörken B, et al. BCR-ABL-positive acute myeloid leukemia: a new entity? Analysis of clinical and molecular features [J]. *Ann Hematol*, 2016, 95(8):1211-1221. DOI: 10.1007/s00277-016-2721-z.
- [12] Atfy M, Al Azizi NM, Elnaggar AM. Incidence of Philadelphia-chromosome in acute myelogenous leukemia and biphenotypic acute leukemia patients: And its role in their outcome [J]. *Leuk Res*, 2011, 35(10): 1339-1344. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.04.011.
- [13] Biernaux C, Loos M, Sels A, et al. Detection of major bcr-abl gene expression at a very low level in blood cells of some healthy individuals [J]. *Blood*, 1995, 86(8):3118-3122.
- [14] Bose S, Deininger M, Gora-Tybor J, et al. The presence of typical and atypical BCR-ABL fusion genes in leukocytes of normal individuals: biologic significance and implications for the assessment of minimal residual disease [J]. *Blood*, 1998, 92(9):3362-3367.

(收稿日期:2020-06-16)

(本文编辑:刘爽)