

伴 t(16;21)(p11;q22)的恶性血液病的临床和实验分析*

谭 丽,谭 获,刘文丹,李海明(广州医学院第一附属医院海印院区肿瘤血液中心 510230)

【摘要】 目的 探讨伴 t(16;21)(p11;q22)的恶性血液病的临床及实验室特征。**方法** 骨髓细胞 24 h 培养后按常规方法制备染色体,用 RHG 显带技术进行细胞遗传学分析。**结果** 1 例 M2 的患者其核型分析结果有 t(16;21)(p11;q22) 的异常,临床和血液学改变符合急性髓细胞白血病-M2a 诊断,化疗后未获得完全缓解,中位生存期为 6 个月。**结论** t(16;21)(p11;q22)是一类很独特的白血病亚型有关的易位,为少见的非随机的染色体易位,其临床预后差。

【关键词】 染色体; 易位; 细胞遗传学; 急性白血病

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.20.004 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)20-2440-02

Clinical and laboratory investigation of hematological malignancies with t(16;21)(p11;q22) translocation* TAN Li, TAN Huo, LIU Wen-dan, LI Hai-ming (Oncology and Hematology Center of Haiyin Medical District, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510230, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical and laboratory characteristics of hematological malignancies with t(16;21)(p11;q22) translocation. **Methods** Bone marrow cell chromosome specimens were carried out by short-term culture, and chromosome karyotype analysis was made by RHG banding technique. **Results** The chromosome karyotype analysis of one leukemia patient had t(16;21)(p11;q22) translocation. The leukemia type of this patient was AML-M2a which was identified by clinic and hematological observation. This patient did not obtain complete remission after chemotherapy and the median survival time was 6 months. **Conclusion** t(16;21)(p11;q22) translocation is a rare and recurring chromosome abnormality, which is related to a specific type of AML. The prognosis of the AML patients with this chromosome abnormality is poor.

【Key words】 chromosome; translocation; cytogenetics; acute myeloid leukemia

随着细胞遗传学在血液病诊断和评估预后中的广泛应用,不断发现的染色体异常常与某一疾病独特的血液学特征相关。t(16;21)(p11;q22)易位是近年来报道的一种少见的非随机的特异性染色体重排,可见于除 M3 以外的各型急性白血病,但以 M5 和 M2 更为多见。国外仅见 30 余例文献报道,国内目前相关报道还不是很多,作者发现 1 例,现对其细胞形态学、免疫学、细胞遗传学特征和有关临床资料进行分析,旨在探讨伴 t(16;21)恶性血液病的临床生物学特征。

1 资料与方法

1.1 一般资料 患者,男,34 岁,因牙龈出血 2 月入院。患者 1 年前无明显诱因出现右下肢散在淤斑,直径约为 12 mm,于广州中医药大学第一附属医院就诊,血常规结果为:白细胞 $20 \times 10^9/L$,骨髓涂片显示为急性粒细胞白血病部分分化型。在给予 DA 方案化疗 14 次后经复查骨髓无明显缓解。近 2 个月前患者开始出现牙龈出血,量多,每次出血时查血小板 $(5 \sim 10) \times 10^9/L$,予输注血小板后可止血。3 d 前,患者再次出现牙龈出血,量多,怀疑急性髓系白血病复发,遂来本院诊治。查体:贫血貌,全身散在淤点、淤斑,双下肢及双手为甚,并进行性增多,伴活动后气促,左眼玻璃体出血,视力下降,牙龈残留陈旧性血渍,口腔颊黏膜有散在出血点。无淋巴结、肝、脾大,其他体检无异常。入院后给予 FLAG 方案化疗,但未获缓解,6 个月后死亡。

1.2 诊断 结合临床、骨髓细胞形态学、细胞免疫学、细胞遗传学等确诊,诊断标准参照文献[1]。

1.3 白血病细胞免疫分型 应用淋巴细胞分离液分离骨髓单个核细胞,直接免疫荧光法检测白血病细胞表面抗原。

1.4 染色体核型分析 染色体标本取自患者初发时骨髓,经含 10%小牛血清 RPMI 1640 培养基 24 h 培养收获,然后进行热处理,R 带显带技术操作,镜检分析。依据《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN1995)》进行染色体核型描述。

2 结 果

2.1 血常规 血红蛋白(Hb)64 g/L,白细胞 $30.47 \times 10^9/L$ 。分类:原始粒细胞 0.72,分叶核细胞 0.06,单核细胞 0.13,淋巴细胞 0.06。血小板 $2 \times 10^9/L$,网织红细胞 0.18。

2.2 骨髓涂片检查 骨髓增生活跃,以粒系异常增生为主,原始粒细胞(I+II型)占 80%,其形态特点为胞体大小不等,胞质量中等,呈天蓝色,核染色质细,可见早幼粒以下阶段粒细胞,有 Auer 小体。红系增生受到抑制,全片未见巨核细胞,血小板分布稀疏,淋巴细胞减少,可见少量单核细胞。骨髓细胞化学染色:POX 98%原始细胞阳性,AS-DCE 阴性,NAE 个别细胞阳性,NAE-NaF 阳性细胞抑制。诊断为急性髓细胞白血病 M2a(AML-M2a)型。

2.3 白血病细胞免疫表型 流式细胞仪检测显示,CD7、CD13、CD33、CD34、CD117、CD56、CD64、HLA-DR 和胞质 cM-PO 阳性细胞百分比分别为 89.9%、53.5%、75.8%、96.7%、99.0%、41.4%、19.9%、98.4%和 97.5%,而 CD11b、CD14、CD15、CD19、CD3、CD45、cCD79a 等抗原基本不表达。

2.4 染色体核型分析 骨髓细胞经 24 h 短期培养,常规 R 显

* 基金项目:广州医学院博士专项基金资助项目(092402)。

带染色,用 Cytovision 染色体图像分析系统分析 20 个中期分裂相,染色体核型分析结果为:46(X,Y) t(16;21)(p11;q22)[8]/ 46(X,Y)[12]。

3 讨 论

t(16;21)(p11;q22)是一种少见的核型异常,在 AML 中的发生频率不到 1%^[2]。1985 年 Meeucci 等^[3]首先报道 1 例复发的 ANLL-M2 患者具有 t(16;21)(p11;q22)染色体改变,以后相继又有此类染色体异常的病例报道^[4-6]。最初认为这是伴 t(8;21)或 16 号染色体异常 ANLL 的一种,但 1988 年 Yao 等^[7]发现 2 例伴有 t(16;21)(p11;q22)染色体易位的 ANLL 在细胞形态学特征及临床病程方面与伴有 t(8;21)(q22;q22)的 M2 有所不同。而本文病例通过 RT-PCR 检测发现由 t(8;21)产生的融合基因 AML1/ETO 为阴性,随后通过细胞遗传学检测发现该患者有染色体 t(16;21)(p11;q22)的异常,也是不同于伴有 t(8;21)(q22;q22)的 M2 型白血病。Shinsaku 等^[8]报道伴有 t(16;21)(p11;q22)染色体易位的部分 ANLL 患者伴有嗜酸性粒细胞及异常嗜酸性粒细胞增多的现象,在一些患者中还会出现原始细胞吞噬血细胞的现象。本文病例无上述形态学改变,提示该类患者的细胞形态学改变可能存在异质性,值得进一步研究。具有此类染色体易位的患者免疫分型结果并不一致,Marosi 等^[9]发现白血病细胞表达不成熟的髓系标记,其中 CD7、CD71、CD38、HLA-DR、CD15、CDw65、CD13、CD33、CD42b 均阳性,而 Nobbs 等^[10]报道的病例中白血病细胞主要表达 CD34、HLA-DR、CD7、CD13、CD33,基本上不表达 CD2、CD10、CD19、CD20、CD14TdT。本文这例免疫分型的结果显示 CD7、CD33、CD34、CD117、HLA-DR 和胞质 cMPO 的阳性表达在患者的单个核细胞表面强表达,与国外病例报道基本一致,表明伴有 t(16;21)(p11;q22)易位的 ANLL 的发生是在髓系分化的较早阶段,可累及粒系、单核系、巨核系和红系。Jekarl 等^[2]还发现伴 t(16;21)(p11;q22)易位的白血病细胞伴有 CD56 的表达,平均百分比为 45%,预后较差。本研究结果与 Jekarl 等的报道一致,CD56 的阳性细胞百分比为 41.4%,患者病情进展快,经反复化疗仍然不缓解,预后不良,入院后经随访调查生存期仅为 6 个月,与国外文献报道的病例临床特点相似。因此造血干细胞移植可能是治疗此类患者的首选也是惟一可能根治的方法。目前尽管对 t(16;21)(p11;q22)的分子生物学研究取得了重大进展,但尚不清楚该易位的发生对白血病及其异质性的产生有何影响及作用机制。因此有必要从其发病机制着手,为这类难治性白血病的治疗寻求新的治疗靶点。

参考文献

[1] 张之南,沈悝.血液病诊断及疗效标准[M].北京:科学出

版社,1998:168-360.

- [2] Jekarl DW, Kim M, Lim J, et al. CD56 antigen expression and hemophagocytosis of leukemic cells in acute myeloid leukemia with t(16;21)(p11;q22)[J]. Int J Hematol, 2010, 92(2):306-313.
- [3] Mecucci C, Bosly A, Michaux JL, et al. Acute nonlymphoblastic leukemia with bone marrow eosinophilia and structural anomaly of chromosome 16[J]. Cancer Genet Cytogenet, 1985, 17(4):359-363.
- [4] Oh SH, Park TS, Choi JR, et al. Two childhood cases of acute leukemia with t(16;21)(p11;q22): second case report of infantile acute lymphoblastic leukemia with unusual type of FUS-ERG chimeric transcript[J]. Cancer Genet Cytogenet, 2010, 200(2):180-183.
- [5] Kim J, Park TS, Song J, et al. Detection of FUS-ERG chimeric transcript in two cases of acute myeloid leukemia with t(16;21)(p11;q22) with unusual characteristics[J]. Cancer Genet Cytogenet, 2009, 194(2):111-118.
- [6] Zatkova A, Fonatsch C, Sperr WR, et al. A patient with de novo AML M1 and t(16;21) with karyotype evolution [J]. Leuk Res, 2007, 31(9):1319-1321.
- [7] Yao E, Sadamori N, Nakamura H, et al. Translocation t(16;21) in acute nonlymphocytic leukemia with abnormal eosinophils[J]. Cancer Genet Cytogenet, 1988, 36(2):221-223.
- [8] Shinsaku I, Hibi S, Sako M, et al. Hemophagocytosis by leukemic blasts in 7 acute myeloid leukemia cases with t(16;21)(p11;q22): common morphologic characteristics for this type of leukemia[J]. Cancer, 2000, 88(8):1970-1975.
- [9] Marosi C, Bettelheim P, Geissler K, et al. Translocation (16;21)(p11;q22) in acute monoblastic leukemia with erythrophagocytosis[J]. Cancer Genet Cytogenet, 1991, 54(1):61-66.
- [10] Nobbs MC, Chan-Lam D, Howell RT, et al. Acute nonlymphocytic leukemia with t(16;21)[J]. Cancer Genet Cytogenet, 1993, 70(2):144-145.

(收稿日期:2011-05-15)

(上接第 2439 页)

- ADAMTS-13 assays in thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(4):631-640.
- [10] Mannucci PM, Peyvandi F. TTP and ADAMTS13: When Is Testing Appropriate[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2007, 95:121-126.
 - [11] Fontanas S, Kremer Hovinga JA, Studt JD, et al. Plasma therapy in thrombotic thrombocytopenic purpura: Review of the literature and the Bern experience in a subgroup of

patients with severe acquired ADAM TS-13 deficiency [J]. Semin Hematol, 2004, 41(1):48-59.

- [12] Fakhouri F, Vernant JP, Vevradier A, et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAM TS-13 deficient TTP: a study of 11 cases [J]. Blood, 2005, 106(6):1932-1937.

(收稿日期:2011-05-11)