

• 案例分析 •

1 例伴孤立性 i(17)(q10)染色体异常的急性早幼粒细胞白血病

陈 燕,李晓明[△],邢宏运,吴鹏强,马 涛,胡 敏
(西南医科大学附属医院血液内科,四川泸州 646000)

关键词:i(17)(q10); 染色体核型; 急性早幼粒细胞白血病; PML-RAR 融合基因
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.04.059 文献标志码:C 文章编号:1672-9455(2017)04-0596-03

伴孤立性 i(17)(q10)染色体异常的急性早幼粒细胞白血病(APL)临床极为少见,在国内也鲜有报道,其临床意义还不明确,现分析 1 例伴单纯 i(17)(q10)染色体异常 APL 的临床特征、实验室检测及治疗预后情况,进一步探讨 APL 患者该类染色体异常的临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料 患者,女,27 岁,2015 年 7 月 27 日因“全身皮肤瘀斑瘀点伴发热 6⁺d”入该院治疗,查体:体温 37.3℃,心率 116 次/分,呼吸 20 次/分,血压 132/64 mm Hg,神志清楚,急性病容,全身皮肤散在暗红色瘀斑瘀点,浅表淋巴结未扪及肿大,胸骨压痛明显,心肺未查见阳性体征,腹软,无压痛,肝脏下缘位于右侧肋缘下 4 cm 左右,质软,无触压痛,脾脏中度肿大,Ⅰ线测量 3 cm 左右,余查体未见阳性体征。

1.2 实验室检查

1.2.1 一般检验 血常规:白细胞计数 $50.23 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数 $2.01 \times 10^9/L$,淋巴细胞计数 $4.52 \times 10^9/L$,幼稚细胞率 86.0%,红细胞计数 $2.98 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 82 g/L,血小板计数 $26 \times 10^9/L$ 。凝血功能:凝血酶原时间 13.8 s,活化部分凝血酶时间 29.0 s,纤维蛋白原 1.6 g/L,纤维蛋白原降解产物 15.8 μg/mL,D-二聚体 2.59 μg/mL。

1.2.2 骨髓涂片 患者骨髓象诊断考虑为 APL。其有核细胞增生极度活跃,粒红比=21.0:1.0。粒系占 94.5%,其中原始粒细胞占 36.0%,早幼粒细胞占 57.0%。胞体大小相似,可见瘤状突起,胞浆量丰富,含丰富的嗜苯胺蓝颗粒,核大,核染色质细致疏松,核形不规则,多数未见典型核仁。核系占 4.5%,淋巴系占 1.0%,各系形态大致正常。骨髓涂片 POX 染色结果为强阳性。见图 1。

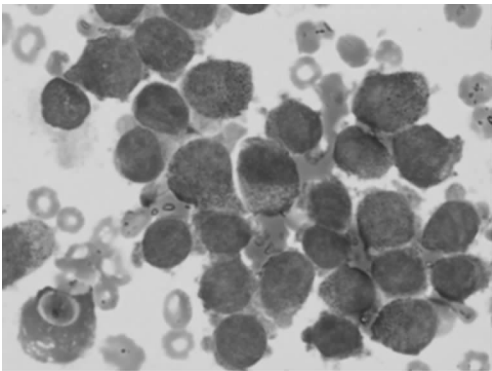
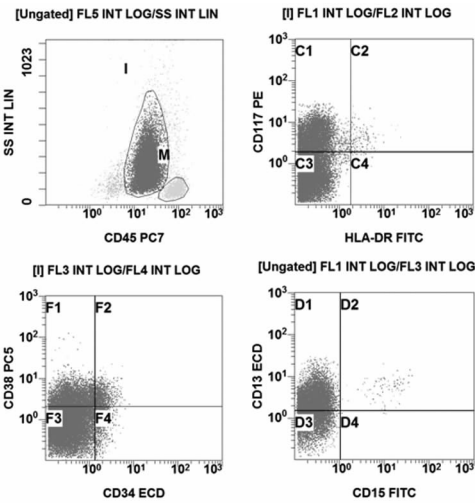


图 1 骨髓涂片

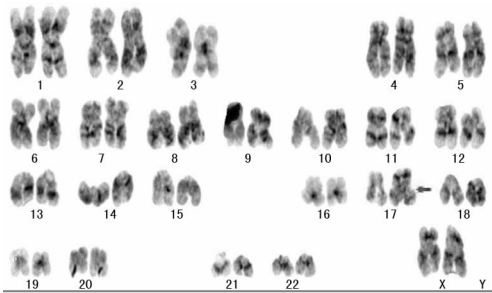
1.2.3 骨髓细胞免疫表型分析 患者白血病细胞免疫表型分析结果倾向于 APL,CD45⁺且 SSC 较大的 I 门幼稚细胞占 90.7%,表达 CD117⁺ (24.37%),CD13⁺ (46.10%),CD33⁺

(43.38%),CD64⁺ (16.82%) CD38⁺ (20.59%),其他标记 CD34、HLA-DR、CD14、CD15、CD16、CD11c、CD11b、CD19、CD7、CD56 等均为阴性。见图 2。



注:Ⅰ门表示白血病细胞。
图 2 白血病细胞免疫表型

1.2.4 染色体核型分析 染色体核型 G 带分析结果为 46,XX,i(17)(q)/46,XX,骨髓细胞经培养后行染色体核型分析,共分析 20 个细胞,其中 2 个细胞为正常女性核型,即 46,XX;18 个细胞均见 1 条 17 号染色体发生等臂。见图 3。



注:可见 1 条 17 号染色体发生等臂,如箭头所示。
图 3 染色体核型 G 带分析

1.2.5 荧光原位杂交(FISH)检测 分析标本中 200 个细胞,可见正常细胞占 6.7%,存在 PML/RAR 融合基因的细胞占 89.5%,其中典型融合细胞占 87.0%,不典型融合细胞占 2.5%。

1.2.6 PCR 检查结果 患者 43 种白血病相关融合基因检测 PML/RAR 融合基因为阳性,分型检测提示为长型阳性,PML-RAR/ABL 比例为 44.96%,AML 预后突变基因(NPM1 基因、FLT3 基因、c-KIT 基因、CEBPA 基因)检测提示均为阴性。

[△] 通信作者,E-mail:lxm6358@21cn.com。

2 结 果

2.1 临床诊断 综合以上临床特点及检测结果,该患者确诊为 APL,伴孤立性 i(17)(q10)染色体异常,高危组。

2.2 治疗 第 1 疗程诱导治疗:该患者为青年女性,诊断高危组 APL 明确,且白血病相关症状及体征明显,根据 2014 年《中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南》,选用全反式维 A 酸+蒽环类药物+阿糖胞苷的方案进行诱导治疗,治疗期间密切监测患者临床症状及实验室指标,警惕肿瘤溶解综合征及 APL 分化综合征的发生。于 7 月 28 日开始给予柔红霉素+阿糖胞苷(DA)方案+全反式维 A 酸(第 1-2 天柔红霉素 80 mg 每次,1 次/天,第 3 天 60 mg 每次,1 次/天;第 1-7 天阿糖胞苷 100 mg 每次,2 次/天;全反式维 A 酸 20 mg 每次,2 次/天)患者化疗期间反复查血常规提示白细胞计数均偏高,且仍伴有骨骼疼痛等白血病相关临床表现,8 月 10 日血常规提示:白细胞计数 $11.89 \times 10^9/L$,中性粒细胞率 24.74%,淋巴细胞率 53.94%,单核细胞率 3.04%,血红蛋白 72 g/L,血小板计数 $17 \times 10^9/L$ 。考虑其白血病仍有进展,于 8 月 10 日加用三氧化二砷(10 mg 每次,3 次/天)加强诱导治疗。患者 DA 方案疗程结束 2 周,复查骨髓涂片,结果提示未缓解(NR)。

第 2 疗程再次诱导治疗:IDA+全反式维 A 酸+三氧化二砷(去甲氧柔红霉素 20 mg 第 1,3,5 天;全反式维 A 酸 20 mg,2 次/天;三氧化二砷 10 mg,1 次/天)患者再次诱导治疗后白血病相关临床表型逐渐消失,血常规恢复正常,骨髓涂片提示完全缓解(CR)。再给予甲氨蝶呤 10 mg,地塞米松 5 mg,阿糖胞苷 50 mg 鞘内注射 1 次预防中枢神经系统白血病。

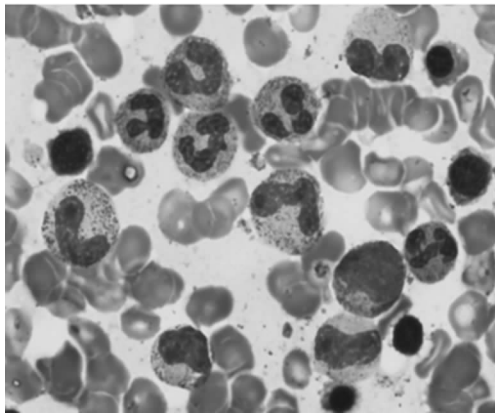
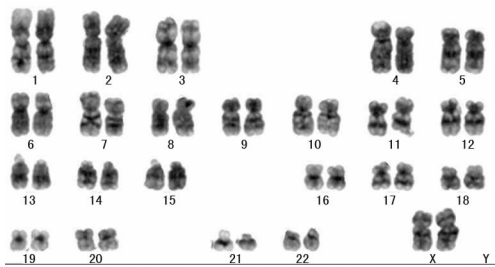


图 4 治疗达 CR 后骨髓象(WG×100)



注:染色体核型 G 带分析显示为 46,XX,健康女性核型。

图 5 治疗达 CR 后染色体核型 G 带分析

第 3、4 疗程巩固强化:IDA+全反式维 A 酸+三氧化二砷(去甲氧柔红霉素 20 mg 第 1,3,5 天;全反式维 A 酸 20 mg,2 次/天;三氧化二砷 10 mg,1 次/天),巩固强化的同时进行鞘内注射,预防中枢神经系统白血病;于巩固强化治疗结束后评估患者缓解情况如下:骨髓涂片提示 CR,流式细胞术检测微小残留病灶(MRD)为阴性,染色体核型分析结果提示为正常女性核型:46,XX,PCR 技术检测 PML-RAR 融合基因转阴。见

图 4、5。

第 5 疗程开始进入全反式维 A 酸、三氧化二砷交替循环维持治疗阶段。

2.3 预后 患者经上述治疗后,现已达到分子生物学 CR 标准。

3 讨 论

APL 是 AML 的一个特殊亚型,占有 AML 的 5%~8%。根据 2008 年 WHO 分型标准,尽管外周血或骨髓涂片白血病细胞低于 20%,只要患者存在 t(15;17)染色体异常或 PML-RAR 融合基因便可诊断为 APL^[1]。由于全反式维 A 酸的问世,APL 是 AML 中治愈率最高的一个亚型,在 PML-RAR 融合基因阳性的 APL 患者中,有 70%~80%可达到治愈或处于长期缓解状态,但仍有一小部分预后不良^[2-4]。细胞遗传学异常作为 AML 最重要的预后因素,决定患者对药物的治疗反应、复发情况及临床特征,目前已经发现约 40%的 APL 患者存在 t(15;17)以外的遗传学异常,但是其具体的预后意义尚不清楚^[5-6]。

i(17)(q10)染色体异常是由于 17 号染色体着丝点发生损伤或不合理的断裂,导致其短臂缺失,长臂发生等臂而形成^[7]。其常见于慢性粒细胞白血病(CML)急变期,在骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤(MDS/MPN)及 AML 中较少见^[8-9]。Kanagal-Shamanna 等^[10]回顾性分析了 22 例伴有孤立性 i(17)(q10)的髓系肿瘤,其中 AML 8 例,MDS/MPN 14 例,大多数患者临床表现为高白细胞、贫血、血小板减少及脾大等特点,平均随访 8.5 个月,15 例死亡,1 例经干细胞移植后 CR。段衍超等^[11]报道了 1 例骨髓细胞形态学及免疫表型均支持 APL 的患者,其 RT-PCR 及 FISH 检测均未检测到 PML-RAR 融合基因的存在,但其染色体核型分析显示 46,XY,i(17)(q10)/46,XY,该患者临床诊断为类 APL 样 AML,其临床特征仍表现为高白细胞,贫血,血小板减低,常规化疗联合维 A 酸治疗一个疗程后未缓解,最后死于颅内出血,以上报道均提示伴 i(17)(q10)染色体异常的 AML 患者预后较差。而伴孤立性 i(17)(q10)染色体改变的 APL 病例,国内鲜有文献报道,国外仅 Jungwon 等^[12]报道 1 例,其报道的 APL 患者临床表现、骨髓细胞形态学及白血病细胞免疫表型分析均符合 APL 诊断,染色体核型结果为 46,XX,i(17)(q10)/46,XX,RT-PCR 检测到 PML-RAR 融合基因存在,但是 FISH 检测未查见 PML-RAR,该患者采用化疗(去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷)联合全反式维 A 酸诱导治疗一个疗程后获得形态学 CR,但是染色体核型及 RT-PCR 检测结果仍为阳性,经过巩固强化治疗后,染色体核型恢复正常,RT-PCR 未检测到 PML-RAR 融合基因的存在。

本研究患者染色体核型分析结果为 46,XX,i(17)(q10)/46,XX,骨髓细胞形态及免疫表型均支持 APL,且 FISH 检测提示存在 PML-RAR 融合基因,RT-PCR 检测 PML-RAR 融合基因长型阳性,其临床表现与 Kanagal-Shamanna 等^[10]及段衍超等^[11]报道相似,也表现为高白细胞,血小板及血红蛋白降低,脾大。值得提出的是该患者采用常规 DA 方案联合维 A 酸治疗未达到缓解,可能与其染色体核型异常导致预后不良相关,将化疗方案调整为去甲氧柔红霉素联合全反式维 A 酸及三氧化二砷化疗后,患者白血病相关临床表现消失,且骨髓涂片达到完全缓解,完成巩固及强化治疗后评估效果,其 PML-RAR 融合基因、染色体核型分析均转阴,流式细胞术未检测到 MRD 存在,结合 Jungwon 等^[12]报道的病例,推测伴 i(17)(q10)染色体异常的 APL 患者,采用含去甲氧柔红霉素及三氧化二砷的化疗方案,可能效果更佳。因此总结该患者后期治疗

效果较好的原因可能与以下几点相关:该患者虽存在 i(17)(q10)染色体异常,但与段衍超等^[13]报道的患者不同,其分子生物学检测到 PML-RAR 融合基因存在;该患者采用了含去甲氧柔红霉素及三氧化二砷的化疗方案;个体对治疗药物的反应不同。由于此类 APL 极其罕见,本例患者只是个案,且患者染色体核型仅分析了 20 个细胞,其临床特征、实验室检查及治疗预后情况还需收集大量病例进行分析研究,以期为该类患者提供更好的治疗策略。

参考文献

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. 4th ed. Lyon: IARC, 2008: 112-114.
- [2] Lengfelder E, Saussele S, Weisser A, et al. Treatment concepts of acute promyelocytic leukemia[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2005, 56(2): 261-74.
- [3] Coombs CC, Tavakkoli M, Tallman MS. Acute promyelocytic leukemia: where did we start, where are we now, and the future[J]. Blood Cancer J, 2015, 5(4): e304.
- [4] Breccia M, Lo Coco F. Thrombo-hemorrhagic deaths in acute promyelocytic leukemia[J]. Thromb Res, 2014, 133 (Suppl 2): S112-116.
- [5] Cervera J, Montesinos P, Hernández-Rivas JM, et al. Additional chromosome abnormalities in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy[J]. Haematologica, 2010, 95(3): 424-431.
- [6] Uz B, Eliacik E, Isik A, et al. Co-expression of t(15;17) and t(8;21) in a case of acute promyelocytic leukemia: review of the literature[J]. Turk J Haematol, 2013, 30(4):

400-404.

- [7] Visconte V, Tabarroki A, Zhang L, et al. Clinicopathologic and molecular characterization of myeloid neoplasms harboring isochromosome 17(q10)[J]. Am J Hematol, 2014, 89(8): 862.
- [8] Visconte V, Tabarroki A, Zhang L, et al. Clinicopathologic and molecular characterization of myeloid neoplasms harboring isochromosome 17(q10)[J]. Am J Hematol, 2014, 89(8): 862-864.
- [9] Meggendorfer M, Bacher U, Alpermann T, et al. SETBP1 mutations occur in 9% of MDS/MPN and in 4% of MPN cases and are strongly associated with atypical CML, monosomy 7, isochromosome i(17)(q10), ASXL1 and CBL mutations[J]. Leukemia, 2013, 27(9): 1852-1860.
- [10] Kanagal-Shamanna R, Bueso-Ramos CE, Barkoh B, et al. Myeloid neoplasms with isolated isochromosome 17q represent a clinicopathologic entity associated with myelodysplastic/myeloproliferative features, a high risk of leukemic transformation, and wild-type TP53 [J]. Cancer, 2012, 118(11): 2879-2888.
- [11] 段衍超, 张志榕, 刘艳, 等. 单纯 i(17q) 染色体异常在血液肿瘤中的表达及意义[J]. 临床血液学杂志, 2014, 27(1): 40-44.
- [12] Jungwon H, Moon HC. Acute promyelocytic leukemia with I(17)(q10) on G-banding and PML/RARA rearrangement by RT-PCR without evidence of PML/RARA rearrangement on FISH[J]. Intern J Lab Hema, 2009, 31(3): 372-374.

(收稿日期: 2016-09-27 修回日期: 2016-12-03)

(上接第 587 页)

- [21] Galson SK. Prevent deep vein thrombosis and pulmonary embolism with a healthful diet[J]. J Am Diet Assoc, 2009, 109(4): 592.
- [22] Winslow EH, Brosz DL. Graduated compression stockings in hospitalized postoperative patients: correctness of usage and size[J]. Am J Nurs, 2008, 108(9): 40-50.
- [23] Macintyre L, Kent K, Mcphee D. Do anti-embolism stockings fit our legs? Leg survey and data analysis[J]. Int J Nurs Stud, 2013, 50(7): 914-923.
- [24] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南[J]. 中华普通外科杂志, 2008, 23(3): 235-238.
- [25] 郭梅, 李攀攀. 健康教育对放置下腔静脉滤器综合介入溶栓治疗深静脉血栓形成的影响[J]. 齐鲁护理杂志, 2009, 15(10): 22-23.
- [26] 崔健, 周汝航, 石亿. 导管溶栓联合滤器置入治疗急性下肢深静脉血栓形成[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(6): 851-853.
- [27] 邱玲丽, 王林友. 程序化护理在导管溶栓治疗下肢深静脉血栓患者中的应用[J]. 中国现代医生, 2013, 51(26): 93-95.
- [28] 乔翠云, 王竹君, 兰桂云, 等. 程序化护理对下肢深静脉血栓介入溶栓患者生存质量的影响[J]. 介入放射学杂志,

2011, 20(12): 1007-1009.

- [29] 张春元, 王红红. 个体化健康教育对下肢深静脉血栓患者生活质量的干预效果研究[J]. 当代护士(专科版), 2012, 19(7): 162-165.
- [30] 李小妹. 护理学导论[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2001: 237.
- [31] 林弟, 郑婉婷. 短信教育对下肢深静脉血栓形成患者不良生活方式的影响[J]. 当代护士(学术版), 2011, 18(12): 161-162.
- [32] 王红伟, 刘晓霞. 护理警示卡在深静脉血栓形成病人健康教育中的应用[J]. 护理研究, 2009, 23(8): 705.
- [33] Mercer VS, Freburger JK, Chang SH, et al. Step test scores are related to measures of activity and participation in the first 6 months after stroke[J]. Phys Ther, 2009, 89(10): 1061-1071.
- [34] 曹强, 田野, 赛力克·马高维亚. 健康调查简表在下肢深静脉血栓形成患者生命质量评价中的意义[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(21): 1615-1618.
- [35] 张智辉, 单臻, 王文见, 等. 导管溶栓治疗对急性深静脉血栓形成转归的影响[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(29): 2271-2274.

(收稿日期: 2016-07-12 修回日期: 2016-11-03)