

· 论 著 ·

BCR-ABL 融合基因阳性的急性混合细胞白血病 2 例并文献复习*

王 平, 邓小娟[#], 彭贤贵, 刘思恒, 墙 星, 张洪洋, 孔佩艳, 张 曦, 陈幸华[△]

(第三军医大学新桥医院血液科, 重庆 400037)

摘要:目的 探讨 BCR-ABL 融合基因阳性的急性混合细胞白血病的特点及其可能原因。方法 对 2 例 BCR-ABL 融合基因阳性的急性混合细胞白血病患者临床资料、细胞形态学、流式细胞仪免疫分型结果及荧光原位杂交术进行分析, 并结合文献进行复习。结果 文献及本组病例共 6 例, 6 例患者均 BCR-ABL 融合基因阳性或 t(9;22)(q34,q11) 即 Ph 染色体阳性; 3 例慢性粒细胞白血病急变为 BCR-ABL 融合基因阳性的急性混合细胞白血病, 3 例无慢性粒细胞白血病病史, 初发诊断为 BCR-ABL 融合基因阳性的急性混合细胞白血病; 4 例双系列型, 1 例双表型, 1 例系列转换型。结论 初发的 BCR-ABL 融合基因阳性的急性混合细胞白血病鲜有报道, 部分病例由慢性粒细胞白血病急变而来。

关键词:融合蛋白质类, bcr-abl; 融合基因; 白血病

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.30.004

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)30-3024-03

Two cases report of BCR/ABL+ acute mixed lineage leukemia and literature review*

Wang Ping, Deng Xiaojuan[#], Peng Xiangui, Liu Siheng, Qiang Xing, Zhang Hongyang, Kong Peiyan, Zhang Xi, Chen Xinghua[△]

(Department of Hematology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To investigate the features and causes of acute mixed lineage leukemia that expressed BCR/ABL fusion gene by fluorescence in situ hybridization (FISH). **Methods** The clinical data, the morphological analysis of bone marrow cells, and flow cytometer (FCM) of two cases were analyzed and related literatures were reviewed. **Results** In six cases of acute mixed lineage leukemia with BCR/ABL fusion gene, three cases were primary diagnosed with BCR/ABL+ acute mixed lineage leukemia in which other medical history information did not found, while another three cases were diagnosed with acute mixed lineage leukemia which were found as chronic myeloid leukemia (CML) before. **Conclusion** It is rarely reported that primary diagnosed with BCR/ABL+ acute mixed lineage leukemia. Some cases of chronic myeloid leukemia maybe change to acute mixed lineage leukemia by blast crisis.

Key words: fusion proteins, bcr-abl; fusion gene; leukemia

BCR-ABL 融合基因是由第 9 号染色体上的 ABL 原癌基因与第 22 号染色体上的 BCR 基因相互易位形成的。BCR-ABL 融合基因在慢性粒细胞白血病 (CML) 及急性淋巴细胞白血病 (ALL) 较常出现。急性混合细胞白血病 (acute mixed lineage leukemia, AMLL) 又称急性杂合性白血病 (AHL), 是急性白血病中髓细胞系和淋巴细胞系共同累及的一种少见类型的白血病。但 BCR-ABL 融合基因阳性的急性混合细胞白血病临床上极少见, 文献报道也较少, 现将本科收治的 2 例此类病例, 就临床资料及实验室检查报道如下。

1 临床资料

1.1 病例 1, 男, 22 岁。2010 年 6 月 3 日感乏力、头昏, 活动后心悸。于 6 月 10 日出现发热, 最高体温 38℃。血常规: 白细胞 (WBC) 377. 22 × 10⁹/L, 血红蛋白 (Hb) 44 g/L, 血小板 (PLT) 82 × 10⁹/L, 收入本科进一步治疗。查体: 贫血貌, 双侧颌下、耳后可扪及数枚肿大淋巴结, 最大约 1 cm, 质中, 无压痛, 余浅表淋巴结未扪及肿大, 肝脾肋下未触及。于髂后上棘部位分别骨髓穿刺及骨髓活检, 骨髓涂片镜下见骨髓增生极度活跃; 粒细胞系占 34%, 红细胞系占 2%, 粒红比 17.0; 粒细胞系异常增生, 原始粒细胞比例增高, 占 11%, 其胞体大, 胞质

少, 含少许 A 颗粒, 核大, 染色质细, 核仁清晰; 后期粒细胞可见类巨幼样变; 红细胞系增生减低; 淋巴细胞异常增生, 原始及幼稚淋巴细胞占 40%, 其胞体偏小, 浆少, 染色质偏粗, 核仁多不清晰, 成熟淋巴细胞易见; 巨核细胞全片 7 个, 血小板少见。髓过氧化物酶 (POX) 染色 阳性 6%, 糖原染色阳性, 考虑急性混合细胞白血病 (髓系+淋巴), 建议做流式细胞免疫分型。流式 CD45/侧向散射角 (SSC) 散点图出现两群异常细胞, 一群 CD45 强阳性, SSC 低, 占 52.45%, 一群 CD45 阳性较弱, SSC 偏高, 占 18.45%; 两群细胞免疫结果都表达: CD34++, CD10++, CD19++, CD22++, HLA-DR++, CD13++, CD33+, CD117+, Cy-MPO+, 余 CD3、CD5、CD7、CD14、CD11c、CD71、CD41a 呈阴性, 考虑 AHL (My+B)。该患者做荧光原位杂交技术 (FISH) 检测: BCR-ABL 融合基因阳性 97%; MLL 融合基因阴性。临床诊断为 BCR-ABL 融合基因阳性的急性混合细胞白血病。采用 DVCP 方案 (柔红霉素、长春新碱、环磷酰胺、泼尼松)、DVLP 方案 (柔红霉素、长春新碱、左旋门冬酰胺酶、泼尼松) 或 DOAP 方案 (柔红霉素、长春新碱、阿糖胞苷、泼尼松) 为主要诱导方案。8 月 24 日复查: 骨髓增生明显活跃, 原始粒细胞 4%, 原始及幼稚淋巴细胞 18%, BCR-ABL 融合基因

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30971109); 重庆市自然科学基金资助项目 (CSTC2009BA5011)。△ 通讯作者, E-mail: xhcheng888@yahoo.com.cn。# 共同第一作者。

表 1 BCR-ABL 融合基因阳性 AMLL 文献报道病例及其特点

病例号	性别	年龄	骨髓细胞形态学	CML 病史	AHL 分型	参考文献
1	男	32	原粒 75%,原、幼淋 20%	有	双系列型	12
2	女	12	原粒 5.5%原、幼淋 81%	无	系列转化型	6
3	男	40	原粒、早幼粒 22%,幼单 4%,可见 Auer 小体,原、幼淋 46%	无	双系列型	6
4	女	21	原粒 53.5%,原、幼淋 33%	有	双系列型	9
5	男	22	原粒 11%,原、幼淋巴 40%	无	双系列型	本组
6	女	33	原、幼淋巴 94%	有	双表型	本组

阳性 27%;11 月 24 日复查:骨髓有核细胞增生明显活跃,粒系占 54%,原始粒细胞占 1%,红细胞系占 28%,未见原始及幼稚淋巴细胞,提示 AHL-CR;FISH 检测 BCR-ABL 融合基因呈阴性表达。现持续完全缓解,拟行异基因造血干细胞移植。

1.2 病例 2,女,33 岁。2009 年 6 月早孕(孕 2 个月)后出现眩晕,于当地医院查血常规示:WBC $24 \times 10^9/L$,Hb、PLT 正常,遂到本院门诊就诊。骨髓细胞形态学示:骨髓有核细胞增生极度活跃,粒系占 94%,红系占 5.5%,粒红比 17.09;粒系以早、中、晚幼粒细胞及杆状粒细胞为主,各阶段可见类巨幼样变及核畸形变,假性佩许畸形及巨晚胖杆现象;红系增生减低;巨核细胞明显增生,全片 405 个,小巨核细胞可见,血小板易见;碱性磷酸酶(NAP)染色呈阴性,诊断慢性髓细胞白血病-慢性期(CML-CP),BCR-ABL 融合基因阳性占 97%。患者于当地医院住院以阿糖胞苷+羟基脲治疗,白细胞降至正常出院。院外口服羟基脲及肌注干扰素治疗,5 个月后将羟基脲改为“印度格列卫”400 mg/d 治疗。2011 年 3 月 20 日患者受凉后出现咽痛、干咳,自行服药无明显好转,入院。查体:咽部充血,双侧扁桃腺 I 度肿大,双肺呼吸音清,未闻及干湿音,肝、脾肋下未扪及。行骨髓穿刺,细胞形态学示:骨髓有核细胞增生极度活跃,粒系占 1%,红系占 1%,粒红比 1.0;粒红系增生减低,淋巴细胞异常增生,原始及幼稚淋巴细胞占 94%,其胞体大小不一,以小细胞为主,外形不规则,伪足及瘤状突起易见,染色质细,部分细胞核仁可见,过氧化物酶染色呈阴性。结论:ALL-L1(结合病史考虑 CML-B);建议做流式细胞(FCM)免疫分型。FCM 结果:CD45/SSC 散点图出现 CD45 强阳性,低 SSC 细胞群占 87.6%,其 CD34++,CD10++,CD19++,CD22++,CD11c++,HLA-DR++,CD13++,CD33++,CD117+;cy-MPO-,CD14-,余 CD3、CD5、CD7、CD71、CD61、CD41a 呈阴性,考虑 AMLL(髓系+B 淋巴系)AHL(My+B);FISH:BCR-ABL 融合基因阳性 89%。临床诊断:BCR-ABL 融合基因阳性的 AMLL(髓系+B 淋巴系)。患者与其弟行人类白细胞抗原(HLA)配型全相合,拟行异基因干细胞移植。

2 讨 论

BCR-ABL 融合基因,该基因是由第 9 号染色体上的 ABL 原癌基因与第 22 号染色体上的 BCR 基因相互易位形成的^[1-2]。BCR-ABL 融合基因在 CML 及 ALL 较常出现,亦可见于 AHL 患者,但少见急性髓性白血病(AML)患者^[3-4]。急性混合细胞白血病又称急性杂合性白血病,是指涉及 2 个或 2 个以上造血细胞系列的特殊类型,是髓细胞系和淋巴细胞系共同累及的一种少见类型的白血病^[5-6]。AHL 可进一步分为双表型、双系列型和双克隆型(包括系列转换型),主要区别在于白血病细胞的抗原表达特性和细胞来源。AHL 可能起源于多潜能定向造血祖细胞,最常见的免疫表型特征是 B-Ly+/

My+共同表达,少数为 T-Ly+/My+共同表达,极少数为三系列或 B 和 T-Ly+共同表达^[7]。免疫分型均表现为髓系和淋系共同表达,按照 EGIL 积分标准,淋系和髓系积分均大于 2 分,根据张之南《血液病诊断及疗效标准》,符合急性混合细胞白血病^[8]。本组 2 例病例免疫结果均表现为 B-Ly+/My+共同表达的 AHL。AHL 常伴有克隆性染色体异常,报道较多的有 t(9;22)(q34,q11),即 Ph 染色体的 BCR-ABL 融合基因和涉及 11q23 的结构异常 MLL 基因。BCR-ABL 融合基因阳性 AMLL 病例共收集到文献报道 6 例(包括本组 2 例),其临床特点、实验室诊断及参考文献等见表 1。

CML 以发生急性粒细胞白血病(急粒)变或 ALL(急淋)变为主,也可发生急性嗜碱粒细胞变、急性巨核细胞变,发生急性混合细胞变较少见^[9-11]。本组病例 1 例起病急,无 CML 病史,首发诊断为 BCR-ABL 融合基因阳性的 AMLL;1 例为 CML 急变而来。结合文献报道及本组病例分析,本研究发现:(1)部分病例由 CML 急变而来(3 例),部分病例缺乏 CML 病史,出发首诊为 BCR-ABL 融合基因阳性急性混合细胞白血病(3 例);(2)骨髓形态学涂片多为 AMLL 双系列型,髓系及淋巴细胞都异常增生(5 例);(3)无 CML 病史患者,病程均较短;(4)患者预后都较差,伊马替尼(格列卫)治疗有一定效果;(5)CML-AHL 化疗后,回到 CML-CP 骨髓象表现。部分无 CML 病史的 AHL 化疗后未出现 CML-CP 表现,部分病例出现。AMLL 临床上极少见,2008 年 WHO 提出了混合表型急性白血病(MPAL)的新诊断标准,主要有 4 种亚型:(1)伴 t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL1 的 MPAL;(2)伴 t(v;11q23)/MLL 重排的 MPAL;(3)B 系/髓系(B/My)MPAL,NOS;(4)T 系/髓系(T/My)MPAL,NOS。MPAL 排除以下类型:(1)再现性染色体异常 AML[t(8;21)、t(15;17)、inv(16)];(2)FGFR1 突变的白血病;(3)CML 急性变;(4)骨髓增生异常综合征相关的 AML;(5)治疗相关 AML。

但原发性 BCR-ABL 阳性的 AMLL 与 CML 急性混合细胞白血病(CML-AHL)均少见,两者的临床表现、骨髓细胞形态学及预后也极为相似。此类疾病是 CML 急性变还是原发的 AHL?少数 CML 患者缺乏能被辨识的慢性期和加速期,以急变期为首表现,临床上原发性 BCR-ABL 阳性的 AMLL 鉴别十分困难。借助 Ph 染色体以外的附加染色体异常、BCR-ABL 融合蛋白类型以及 Ph 染色体涉及的细胞系列也常难将其区分^[12]。张凤奎等^[12]研究表明,除原始细胞外,中、晚幼红细胞、成熟淋巴细胞以及中性分叶核粒细胞均可见 BCR-ABL FISH 阳性信号,揭示这些细胞来源于同一异常的造血干细胞,并且白血病细胞能够终末分化,符合 CML 特征。由此来区分原发和 CML 急性变的 BCR-ABL 融合基因阳性 AHL。

对 AHL 的诊断应结合细胞形态学、化学染色和免疫分型

三方面进行综合分析,应尽可能完善细胞遗传学检查。鉴别 CML 急性变及其他疾病演变的 AHL, FISH BCR-ABL 融合基因及其他基因筛查可提供实验依据,做出前瞻性诊断。由于粒、淋两系白血病细胞生物学行为的差异,需要制订相应治疗策略。对 AHL 的治疗应给予兼顾 AML 和 ALL 的诱导和巩固化疗方案,有条件者最好在完全缓解后择机实施异基因造血干细胞移植。

参考文献:

- [1] Michael WN, John D, Godman M, et al. The molecular biology of chronic myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2000, 96(10):3342-3343.
- [2] 周永安,张景萍. 慢性髓性白血病 BCR-ABL 融合基因的克隆与表达[J]. *临床医药实践*, 2009, 18(10):730-731.
- [3] 顾敏,李艳,秘营昌,等. Ph 染色体阳性急性白血病 38 例临床分析[J]. *中国实用内科杂志*, 2009, 29(7):641-643.
- [4] Gleissner B, Gokbuget N, Bartram CR, et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2002, 99(5):1536-1543.
- [5] 李艳春,张文,朱俊芳. 15 例急性混合细胞白血病的临床和实验室研究[J]. *临床血液学杂志*, 2004, 17(1):22-24.

(上接第 3023 页)

丝氨酸添加到牛奶中,以日常饮奶的习惯补充 PS,不仅食用安全、营养更丰富,还能显著提高记忆力。

参考文献:

- [1] 周芳,李洪军,杨复习,等. 磷脂酰丝氨酸研究进展[J]. *食品工业科技*, 2008, 29(5):297-300.
- [2] Araujo JA, Landsberg GM, Milgram NW, et al. Improvement of short-term memory performance in aged beagles by a nutraceutical supplement containing phosphatidylserine, Ginkgo biloba, vitamin E, and pyridoxine [J]. *Can Vet J*, 2008, 49(4):379-385.
- [3] Kato-Kataoka A, Sakai M, Ebina R, et al. Soybean-derived phosphatidylserine improves memory function of the elderly Japanese subjects with memory complaints [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2010, 47(3):246-255.
- [4] Vakhapova V, Cohen T, Richter Y, et al. Phosphatidylserine containing Omega-3 fatty acids may improve memory abilities in nondemented elderly with memory complaints: A double-blind placebo-controlled trial [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2010, 29(5):467-674.
- [5] 池莉平,朱展鹰,黄俊明,等. 大豆卵磷脂改善记忆作用动物实验研究[J]. *中国热带医学*, 2006, 6(11):1945-1946.
- [6] 冯雷刚,周红梅,胡光祥,等. 磷脂酰丝氨酸的应用研究[J]. *食品研究与开发*, 2006, 27(9):191-193.
- [7] Richter Y, Herzog Y, Cohen T, et al. The effect of phos-

- [6] 刘春霞,姚小健,李艳春. 伴 t(9;22) 的急性混合细胞白血病二例[J]. *临床内科杂志*, 2007, 24(6):430.
- [7] Pui CH, Rainondi SC, Head DR, et al. Characterization of childhood acute leukemia with multiple myeloid and lymphoid markers at diagnosis and at relapse [J]. *Blood*, 1991, 78(5):1327-1331.
- [8] 张之南,沈梯. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京:科学出版社, 2007:232-234.
- [9] 郭智,刘晓东,谭晓华. 慢性粒细胞白血病急性嗜碱粒细胞变 1 例[J]. *临床血液学杂志*, 2009, 22(4):389-390.
- [10] 刘瑜,万楚成,夏云金,等. 慢性粒细胞白血病急性巨核细胞白血病变 1 例[J]. *内科急危重症杂志*, 2007, 13(2):110.
- [11] 郭智,何学鹏,陈惠仁,等. 慢性粒细胞白血病急性混合细胞白血病变 1 例[J]. *内科急危重症杂志*, 2009, 15(5):280.
- [12] 张凤奎,刘世和,徐泽锋,等. 慢性粒细胞白血病急性混合细胞白血病变一例[J]. *中华血液学杂志*, 2003, 2(12):665.

(收稿日期:2011-04-17 修回日期:2011-05-20)

phatidylserine-containing omega-3 fatty acids on memory abilities in subjects with subjective memory complaints: a pilot study [J]. *Clin Interv Aging*, 2010, 5:313-316.

- [8] 李丽. 大豆磷脂及其在药剂中的应用[J]. *黑龙江医药*, 2010, 23(2):178-182.
- [9] 苏玉芳,梅连杰,刘彪,等. 添加大豆磷脂酰胆碱的奶粉对小鼠记忆力的影响[J]. *中国乳品工业*, 2010, 38(1):29-30.
- [10] Lee B, Sur BJ, Han JJ, et al. Krill phosphatidylserine improves learning and memory in Morris water maze in aged rats [J]. *Prog Neuro-Psychoph*, 2010, 34(6):1085-1093.
- [11] Fagioli S, Castellano C, Oliverio A, et al. Phosphatidylserine administration during postnatal development improves memory in adult mice [J]. *Neurosci Lett*, 1989, 101(2):229-233.
- [12] Schmidt-Reinwald A, Pruessner JC, Hellhammer DH, et al. The cortisol response to awakening in relation to different challenge tests and a 12-hour cortisol rhythm [J]. *Life Sci*, 1999, 64(18):1653-1660.
- [13] 宋淑亮,吉爱国. 磷脂酰丝氨酸的中枢神经作用[J]. *中国生化药物杂志*, 2006, 27(2):117-119.
- [14] 刘学俊,邹义壮,刘继庆,等. 临床记忆量表多媒体测量方法与手工操作结果的比较[J]. *中国心理卫生杂志*, 2002, 16(9):640-641.

(收稿日期:2011-04-22 修回日期:2011-05-25)