

急性淋巴细胞白血病治疗相关的伴骨髓红系明显增生的急性髓系白血病病例报告

首都医科大学宣武医院 王琳 赵弘 刘艳 孙雪静 刘聪艳 苏力 万岁桂*, 北京 100053

关键词 急性淋巴细胞白血病; 纯红细胞白血病; 治疗相关急性髓系白血病; 治疗相关髓系肿瘤

中图分类号 R551

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190225

2016 年更新版《WHO 造血和淋巴组织肿瘤分类》中^[1], 将伴有骨髓原始红细胞 $\geq 30\%$, 原始髓系 $< 20\%$, 既往有放化疗史, 定义为治疗相关伴红系明显增生的急性髓系白血病(therapy-related acute myeloid leukemia, T-AML)的范畴。在急性红白血病(acute erythroleukemia, AEL)分类中, 相比于 2008 年的标准^[2], 仅保留了纯红细胞白血病(pure erythroid leukemia, PEL), 诊断标准为骨髓红系 $> 80\%$, 原始红细胞 $\geq 30\%$, 骨髓或外周血非红原始细胞 $< 20\%$ 、无放化疗史、无 WHO 重现性细胞遗传学异常。但如何诊断骨髓有核红 $> 80\%$, 原始红细胞 $\geq 30\%$, 既往伴有化疗史的患者, 在更新分类中并未阐明。本文报道 1 例骨髓有核红 $> 80\%$, 原始红细胞 $\geq 30\%$, 既往伴有化疗史的患者。分析患者临床、实验室特征及治疗过程, 文献复习 T-AML 与 PEL 特征及诊断。

病例资料

患者男, 57 岁, 因“诊断急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)4 年, 头晕乏力 1 周”于 2017 年 2 月 7 日入院。4 年前患者确诊为费城染色体阴性的 B 细胞急性淋巴细胞白血病(Philadelphia chromosome-negative B-cell acute lymphoblastic leukemia, Ph-B-ALL), 混合系白血病基因(mixed lineage leukemia gene, MLL)阳性, 染色体核型为正常核型。接受 VDD 方案(长春新碱、柔红霉素、地塞米松)诱导化疗 1 个疗程后达完全缓解(complete remission, CR), 后给予 HyperCVAD A(环磷酰胺, 长春地辛, 表柔比星, 地塞米松)、HyperCVAD B 方案(甲氨蝶呤, 阿糖胞苷, 甲强龙)各 4 个疗程及 CVDLP 方案(环磷酰胺, 长春地辛, 柔红霉素, 门冬酰胺酶, 泼尼松)2 个疗程巩固强化治疗。6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP)联合甲氨蝶呤(methotrexate,

MTX)维持治疗 9 个疗程, 患者因无合适供者未行异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT), 随诊一直处于 CR。1 周前患者出现明显头晕乏力, 无发热、皮肤黏膜出血, 就诊我院。查体: T 36.5℃, P 90 次/min, R 20 次/min, BP 120/80 mmHg。重度贫血貌, 皮肤巩膜无黄染, 无瘀点、瘀斑, 全身浅表淋巴结未及。心、肺查体无异常。腹平软, 肝脾肋下未及, 双下肢不肿。实验室检查: 血常规: 白细胞 $2.2 \times 10^9/L$, 血红蛋白 48 g/L, 血小板 $35 \times 10^9/L$ 。外周血白细胞分类: 分叶核 62%, 淋巴细胞 34%, 单核细胞 4%。有核红细胞 85 个(原始红细胞 6 个, 早幼红细胞 10 个, 中幼红细胞 6 个, 晚幼红细胞 63 个)/计数 100 个白细胞。血肝、肾功能、血糖、血脂均正常, 乳酸脱氢酶(LDH)260 IU/L, α -羟丁酸脱氢酶 2034 IU/L。骨髓细胞形态学: 骨髓增生明显活跃, G = 5.5%, E = 89%, G/E = 0.06, 粒系增生减低, 各阶段比例均减少; 红系明显增生, 有核红细胞 89%, 原始红细胞 30%, 早幼红细胞 22%, 中幼红细胞 11%, 晚幼红细胞 26%; 淋巴细胞和单核细胞比例减少; 全片未见巨核细胞。细胞化学染色: 有核红细胞糖原染色阳性。流式细胞术免疫分型: 骨髓原始细胞占 7.0%, 免疫表型为 CD71 + CD235a + CD36 + CD117 部分 + CD105 部分 + CD33 部分 + CD38-; 有核红细胞占 58.0%, 部分有核红细胞免疫表型为 CD117 + CD105 +。B-ALL 流式细胞术微小残留病检测阴性。染色体核型分析: 46, XY, del(2)(q31), t(2;3)(q31;q21), der(2)t(2;3)(q31;q21), +2, der(3)(3;19)(p13;q31), +add(6)(p21), -21, +mar^[5], 为复杂核型。43 种白血病基因检测仅 TP53 阳性。诊断: ① T-AML; ② B-ALL MLL + CR1。给予患者去甲基化药物地西他滨为基础的联合化疗共 3 个疗程, 化疗后患者症状好转, 摆脱输血依赖。因化疗期间骨髓抑制明显, 第 3 个疗程结束后, 患者长时间粒细胞缺乏, 并严重肺部感染, 于诊断 4 个月后死亡。

* 通信作者: 万岁桂, E-mail: wansg2013@sina.com

讨 论

患者虽诊断为 T-AML,但患者在不考虑既往化疗史时,同时达到 PEL 诊断标准。T-AML 属于治疗相关髓系肿瘤(therapy-related myeloid neoplasm, T-MN),是指患者既往接受放化疗后,出现的一种晚期并发症^[1],多在治疗后 5~10 年出现^[2]。AEL 非常少见,占急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)的比例小于 5%^[3]。最早是 1912 年 Copelli 报道,其后意大利医师 Di Guglielmo^[4]发现造血细胞恶性增生也可发生于红系。在 2008 年的 WHO 急性髓系白血病分类中,AEL 包括两个亚型,一型是指红白血病,骨髓红细胞占有核细胞 $\geq 50\%$,原始粒细胞比例 $\geq 20\%$ 非红系有核细胞;另一型是指 PEL。然而在 2016 年的 WHO 急性髓系白血病分类中,只保留了 PEL。

原发肿瘤后患者发生 PEL 很少有文献报道,但最终均诊断为 PEL^[3,5]。文献中 PEL 临床表现以难以纠正的贫血为主^[6],骨髓红系优势增生,伴成熟障碍^[7]。细胞组织染色、PEL 糖原染色阳性^[8]。在流式细胞术免疫分型中,PEL 中的原始红细胞 CD34,HLA-DR 阴性,CD117 阴性或弱表达,CD33 可表达阳性^[9~11]。在分子生物学方面,AML 常见的遗传学改变如 FLT3、NPM1、CEBPA 在 PEL 患者中罕见。在 PEL 患者中,复杂染色体核型发生率高,5 号或 7 号染色体的异常多见,另外较常见的则是位于 17 号染色体上的 TP53 的阳性表达^[12,13]。在诊断 T-AML 时,患者 MLL 基因阴性,伴新的 TP53 基因阳性及复杂染色体核型,与 PEL 特征相似。此外,在其他检查结果方面,本例患者均与 PEL 符合。Wong 等^[13]通过分析 PEL 患者与骨髓有核红 $\geq 50\%$ 的 AEL (AML with $\geq 50\%$ erythroblasts, AML-E) 患者各自的特征,同样发现 PEL 患者部分既往合并放化疗史。

T-AML 发生机制,与 T-MN 类似,既往认为与烷化剂、拓扑异构酶抑制剂相关^[3,14],但 Wong 等^[15]发现在 T-AML 与原发 AML 患者中 TP53 表达并无差异,考虑化疗药物在 T-AML 发生中影响并不大。另外有研究认为可能是因系别转换,最初占优势的克隆经治疗后转化为非优势克隆。也可能与患者骨髓中存在非特定潜能的克隆性造血(clonal haemopoiesis of indeterminate potential, CHIP)有关,患者在接受化疗后,CHIP 更易发生突变^[9~11]。另有研究称可能是存在淋系及髓系共同来源的多能干细胞,经

化疗后多能干细胞的分化受到影响^[5,14]。DNA 结合蛋白、DNA 非结合蛋白的表达失调与 mRNA 对 miRNA 的异常调控,以及过多铁促进氧自由基的释放,都有可能会引起发育阶段红细胞 DNA 损伤,从而引起 PEL 的发生。另外,研究发现,某些基因如 PTEN 样线粒体磷酸酶 (PTEN-like mitochondrial phosphatase, Ptpmt1) 蛋白基因^[17]、Alox5 基因^[18]及 Atg7^[19]基因可能与红白血病的发生相关。

在治疗方面,无论是 T-AML 还是 PEL 患者的治疗,没有统一有效的治疗方案。多采用 AML 的强化疗方案联合 allo-HSCT^[3,5]。大部分患者因年龄及体能状况的限制,并不能接受强化疗或 allo-HSCT。越来越多的研究表示去甲基化药物地西他滨或阿扎胞苷在 T-AML 与 PEL 患者中存在肯定的治疗作用^[20~22]。

对于骨髓原始红细胞 $\geq 30\%$,原始髓系细胞 $< 20\%$ 的患者,无论在临床表现、实验室检查还是治疗结果仍然与原发 PEL 患者相似。这部分患者的诊断,不能单纯满足于 T-AML 的诊断,若增加 T-PEL 或者继发性 PEL 分型,则更有益于临床的个体化治疗及精准预后评估。

参 考 文 献

- 1 Daniel AR, Attilio O, Robert H, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. Blood, 2016, 127(20):2391-2405.
- 2 Vardiman JW, Thiele J, Arber 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.
- 3 Linu JA, Udupa MN, Madhumathi DS, et al. Study of clinical, hematological and cytogenetic profile of patients with acute erythroid leukemia [J]. Ecancermedicallscience, 2017, 11:712.
- 4 Dameshek W. The DiGuglielmo syndrome revisited [J]. Blood, 1969, 34(5):567-572.
- 5 Wei W, Sa AW, Medeiros LJ, et al. Pure erythroid leukemia [J]. Am J Hematol, 2017, 92(3):292-296.
- 6 Antonio MA, Thomas P, Raphael I, et al. Clinical outcomes of 217 patients with acute erythroleukemia according to treatment type and line: A retrospective multinational study [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(4):837-853.
- 7 Ko PS, Liu YC, Yeh CM, et al. The uniqueness of morphological features of pure erythroid leukemia in myeloid neoplasm with erythroid predominance: A reassessment using criteria revised in the 2016 World Health Organization classification [J]. PLoS One, 2017, 12(2):e0172029.
- 8 Liu W, Hasserjian RP, Hu Y, et al. Pure erythroid leukemia: a reassessment of the entity using the 2008 World Health Organization classification [J]. Mod Pathol, 2011, 24(3):375-383.

- Nephrol,2011,15(2):275-280.
- 3 Fang X,Liang Y,Chen D,et al. A study on clinicoradiological characteristics and pregnancy outcomes of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in preeclampsia or eclampsia[J]. Hypertens Res, 2017,40(12):982-987.
 - 4 苏金梅,陈华,王迁,等. 狼疮合并可逆性后部脑白质脑病综合症的病因分析[J]. 中华医学杂志,2010,90(21):1497-1499.
 - 5 Fujieda Y,Kataoka H,Odani T,et al. Clinical features of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Mod Rheumatol,2011,21(3):276-281.
 - 6 郭慧,张云亭. 后循环可复性脑病综合征[J]. 国际医学放射学杂志,2015,38(3):216-219.
 - 7 张磊,徐建,高照猛,等. 吗替麦考酚酯治疗系统性红斑狼疮致后部可逆性脑病综合征 1 例及文献回顾[J]. 中国新药与临床杂志,2018,37(2):121-124.
 - 8 Olejarz W,Bryk D,Zapolska-Downar D. Mycophenolate mofetil--a new atheropreventive drug [J]? Acta Pol Pharm,2014,71(3):353-361.
 - 9 Varaprasad IR,Agrawal S,Prabu VN,et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus[J]. J Rheumatol,2011,38(8):1607-1611.
 - 10 Yilmaz S,Gokben S,Arikan C,et al. Reversibility of cytotoxic edema in tacrolimus leukoencephalopathy[J]. Pediatr Neurol,2010,43(5):359-362.
 - 11 Abusabha Y,Petridis AK,Kraus B,et al. Life-threatening posterior reversible encephalopathy syndrome in the cerebellum treated by posterior fossa decompression[J]. Acta Neurochirurgica,2017,159(7):1325-1328.
 - 12 王红霞,冯贵堂,孟楠,等. 后部可逆性脑病综合征 MRI 表现特点[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2018,16(2):136-139.
 - 13 Willard N,Honce JM,Kleinschmidt-Demasters BK. PRES: Review of Histological Features. [J]. J Neuropathol Exp Neurol,2018,77(2):100-118.
 - 14 Shaharir SS,Remli R,Marwan AA,et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus: pooled analysis of the literature reviews and report of six new cases[J]. Lupus,2013,22(5):492-496.
 - 15 Jacquot C,Glastonbury CM,Tihan T. Is posterior reversible encephalopathy syndrome really reversible? Autopsy findings 4.5 years after radiographic resolution[J]. Clin Neuropathol,2015,34(1):26-33.
 - 16 金首跃,蒋波,龙治元,等. 后部可逆性脑病综合征 2 例病例报告[J]. 中风与神经疾病杂志,2018,35(2):161-163.
- (2018-02-01 收稿 2018-05-28 修回)

(上接第 170 页)

- 9 Gillis NK,Ball M,Zhang Q,et al. Clonal haemopoiesis and therapy-related myeloid malignancies in elderly patients: a proof-of-concept, case-control study[J]. Lancet Oncol,2017,18(1):112-121.
 - 10 Steensma DP. Predicting therapy-related myeloid neoplasms and preventing them[J]? Lancet Oncol,2017,18(1):11-13.
 - 11 McNerney ME,Godley LA,Le Beau MM. Therapy-related myeloid neoplasms: when genetics and environment collide[J]. Nat Rev Cancer,2017,17(9):513-527.
 - 12 Park DC,Ozkaya N,Lovitch SB. Acute leukaemia with a pure erythroid phenotype: under-recognized morphological and cytogenetic signatures associated universally with primary refractory disease and a dismal clinical outcome[J]. Histopathology,2017,71(2):316-321.
 - 13 Wong E,Ling V,Westerman D,et al. How unique is pure erythroid leukaemia? A retrospective analysis of seven cases and review of the literature[J]. Clin Pathol,2015,68(4):301-305.
 - 14 Gupta SK,Kumar R,Chharchhodawala T,et al. Secondary pure erythroid leukaemia in relapsed acute lymphoblastic leukaemia: lineage switch or chemotherapy effect[J]? BMJ Case Rep,2014:1-3.
 - 15 Wong TN,Ramsangh G,Young AL,et al. Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia [J]. Nature,2015,518(7540):552-555.
 - 16 Montalban-Bravo G,Benton CB,Wang SA,et al. More than 1 TP53 abnormality is a dominant characteristic of pure erythroid leukemia [J]. Blood,2017,129(18):2584-2587.
 - 17 Xu QQ,Xiao FJ,Sun HY,et al. Ptpmt1 induced by HIF-2a regulates the proliferation and glucose metabolism in erythroleukemia cells[J]. Biochem Biophys Res Commun,2016,471(4):459-465.
 - 18 Carrett-Dias M,Almeida LK,Pereira JL,et al. Cell differentiation and the multiple drug resistance phenotype in human erythroleukemic cells[J]. Leuk Res,2016,42:13-20.
 - 19 Wang J,Fang Y,Yan L,et al. Erythroleukemia cells acquire an alternative mitophagy capability[J]. Sci Rep,2016,6:24641.
 - 20 Annereau M,Willekensb C,Halabib LE,et al. Use of 5-azacitidine for therapy-related myeloid neoplasms in patients with concomitant active neoplastic disease[J]. Leuk Res,2017,55:58-64.
 - 21 杨红,周泽平,刘月渡,等. 地西他滨治疗 2 例治疗相关急性髓系白血病疗效观察并文献复习[J]. 内科急危重症杂志,2012,18(6):377-378.
 - 22 刘娟. 地西他滨联合 FLAG 方案治疗复发难治型急性髓系白血病疗效观察[J]. 内科急危重症杂志,2018,24(2):153-171.
- (2018-09-04 收稿 2019-02-14 修回)