

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.20.007
网络首发 https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210811.1637.006.html(2021-08-12)

伴不典型 BCR-ABL 融合基因的慢性髓细胞 白血病 1 例报道并文献复习^{*}

黄兴琴¹, 向时庆², 李志刚¹, 杨丽莎¹, 蒋玲琳¹, 姚元友¹, 文泽翎¹, 万佳^{1△}
(陆军军医大学第一附属医院:1. 血液科;2. 检验科, 重庆 400038)

[摘要] **目的** 分析 1 例具有 BCR-ABL 融合基因 e14a3 罕见亚型的成人慢性髓细胞白血病(CML)患者, 结合文献回顾, 阐述其临床和生物学特点。**方法** 采用骨髓细胞形态学确诊为白血病, 常规染色体核型分析及荧光原位杂交(FISH)技术确定其细胞遗传学异常, 通过实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)方法确定 BCR-ABL 融合基因类型及拷贝数, 给予患者甲磺酸伊马替尼治疗。**结果** 骨髓细胞形态学检测结果倾向血小板增多症, 骨髓活检提示 CML, 费城(Ph)染色体核型分析为克隆性异常 t(9;22;11)变异型异位, FISH 提示伴融合基因阳性的间期核占 74%, 即伴 t(9;22)染色体易位的间期核占 74%, RT-qPCR 检查 JAK2、CALR、MPL、BCR-ABL (p210、p190、p230)基因均为阴性, 罕见亚型 BCR-ABL(e14a3)基因为阳性, 给予患者甲磺酸伊马替尼 0.4 g/d, 并监测治疗效果, 患者用药 4 个月后 BCR-ABL(e14a3)转阴。目前仍甲磺酸伊马替尼治疗, BCR-ABL(e14a3)基因持续阴性。**结论** 骨髓形态不典型, 染色体及 FISH 检查均符合 CML 的特点, 但是典型的 BCR-ABL 融合基因检测阴性的情况下, 应进行非典型 BCR-ABL 的融合基因筛查及微小残留病灶(MRD)监测。

[关键词] 慢性髓细胞性白血病; 不典型 BCR-ABL; 荧光原位杂交技术; 实时荧光定量聚合酶链式反应; 染色体核型

[中图法分类号] R733.72 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)20-3450-04

Detection of a chronic myeloid leukemia with atypical BCR-ABL fusion gene: A case report and literature review^{*}

HUANG Xingqin¹, XIANG Shiqing², LI Zhigang¹, YANG Lisha¹, JANG Linglin¹,
YAO Yuanyou¹, WEN Yiling¹, WAN Jia^{1△}

(1. Department of Hematology; 2. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated
Hospital of Army Military Medical University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] **Objective** To analyze a case of adult chronic myelogenous leukemia (CML) with a rare sub-type of BCR-ABL fusion gene e14a3, and to describe its clinical and biological characteristics based on literature review. **Methods** Bone marrow cell morphology was used to diagnose leukemia. Routine chromosome karyotype analysis and fluorescence in situ hybridization (FISH) were used to determine the cytogenetic abnormalities. The real-time fluorescence quantitative PCR (RT-qPCR) method was used to determine the type of BCR-ABL fusion gene and the copy number. Then the patient was given with the treatment of imatinib mesylate. **Results** The results of bone marrow cell morphology test tended to be thrombocytosis, bone marrow biopsy suggested CML. Ph chromosome karyotype analysis showed the clonal abnormalities at the t(9;22;11) variant ectopic, FISH showed that fusion gene positive interphase nucleus accounted for 74%, which means there were 74% of interphase nuclei with t(9;22) chromosomal translocation. RT-qPCR examination of JAK2, CALR, MPL, BCR-ABL (p210, p190, p230) genes were all negative, however, rare subtype BCR-ABL (e14a3) gene was positive. Patient was given imatinib mesylate 0.4 g/d. After 4 months of treatment, the BCR-ABL(e14a3) turned negative. Currently, patients are still being treated with imatinib mesylate, and BCR-ABL(e14a3) continues to be negative. **Conclusion** For atypical bone marrow morphology, chromosome karyotype analysis and FISH examination are in line with the characteristics of CML, but when the typical BCR-ABL fusion gene test is negative, atypical BCR-ABL fusion gene screening and minimal residual disease (MRD)

^{*} **基金项目:** 国家自然科学基金项目(81970100); 西南医院医务人员军事医学创新能力提升计划项目(SWH2018LJ-07)。 **作者简介:** 黄兴琴(1984—), 主管技师, 本科, 主要从事血液病诊断与鉴别诊断研究。 [△] **通信作者,** E-mail: 365725587@qq.com。

monitoring should be performed.

[Key words] chronic myelogenous leukemia; atypical BCR-ABL; FISH; RT-qPCR; karyotype analysis

慢性髓系白血病 (chronic Myeloid Leukemia, CML) 的特征是存在由 t(9;22) (q34;q11.2) 易位形成的费城 (Ph) 染色体^[1]。这种易位是 BCR-ABL 融合基因产生的, 编码具有组成性激酶活性的 BCR-ABL 融合蛋白^[2]。BCR-ABL 主要有 3 种类型, 根据断裂点不同可分为 M 型 (major), 包括 b2a2 (e13a2) 和 b3a2 (e14a2), m 型 (minor) e1a2 和 u 型 e19a2^[3]。目前, 国内外大多数实验室都对这 3 种典型 BCR-ABL 融合基因进行常规检测, 但仍有小于 1% 的 CML 患者, 其 BCR 或 ABL 基因的断裂点不在以上常见位点, 从而形成非典型 BCR-ABL 融合基因亚型, 包括 e14a3、e8a2、e1a3、e6a2、e13a3 等^[4-5]。这些非典型 BCR-ABL, 可能有着不同的临床意义, 其发现有助于 CML 的诊断、治疗及后续治疗疗效的监测, 而目前的检测方案, 往往会导致不典型 BCR-ABL 的漏检。本研究所报道病例是 1 例携带非典型 BCR-ABL 融合基因的 CML 患者, 染色体核型分析及荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 检查均符合 CML 的特点, 但典型的 BCR-ABL 融合基因检测结果为阴性, 进行非典型 BCR-ABL 的融合基因筛查后检测到 BCR-ABL (e14a3), 现将该病例诊治情况报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

患者, 男, 66 岁, 因“左侧臀部疼痛、血象异常 8 d, 血糖升高 5 年”于 2018 年 7 月 19 日入住血液科治疗。

1.2 方法

患者入院后进行体格检查、血常规检查、骨髓细胞形态学检查、影像学检查、染色体核型分析、FISH 检查、分子生物学检查等。

2 结 果

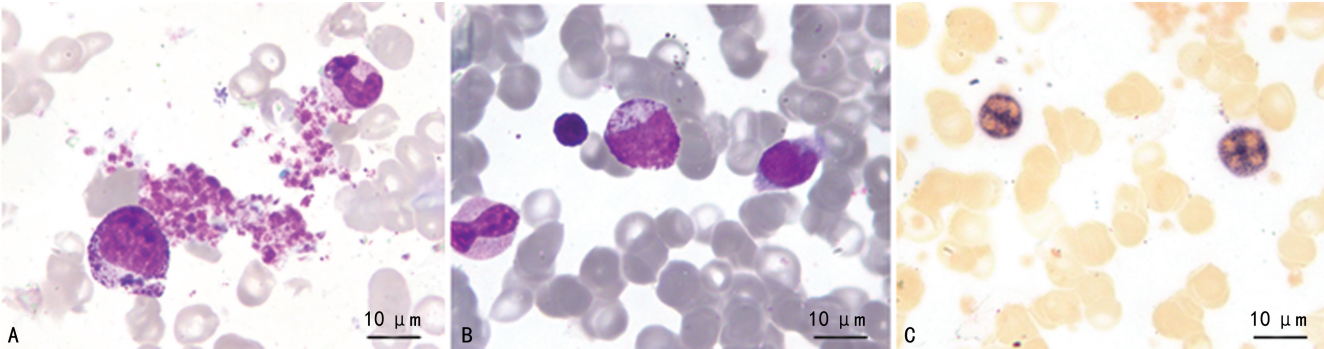
2.1 患者体格检查及血常规检查结果

体格检查: 无贫血貌, 全身皮肤无瘀点瘀斑, 胸骨压痛阴性, 全身浅表淋巴结未扪及肿大; 咽部充血, 口

腔无溃疡、出血; 心肺 (一), 脾大平脐, 质中。血常规检查结果: 白细胞计数 (WBC) $36.4 \times 10^9/L$ 、红细胞计数 $3.27 \times 10^{12}/L$ 、血红蛋白 (Hb) 96.0 g/L、血小板 (PLT) $1\,045.0 \times 10^9/L$ 。

2.2 患者细胞形态学检查结果

外周血细胞形态学检查结果显示: 中性粒细胞增高, 以成熟中性粒细胞为主, 可见原始及幼稚粒细胞, 红细胞形态正常, 血小板易见, 可见大血小板。原始粒细胞占 2%, 早幼粒细胞占 3%, 中幼粒细胞占 9%, 晚幼粒细胞占 5%, 杆状核粒细胞占 13%, 分叶核粒细胞占 68%, 无嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞, 有核红比例 6:100 (图 1A)。骨髓细胞形态学检查结果显示: 有核细胞增生活跃, 粒细胞系增生, 比例 70.5%, 以成熟粒细胞为主, 部分细胞胞体大, 核质比例增大, 核肿胀, 细胞质中颗粒增粗, 原始粒细胞占 0.5%, 嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞各占 0.5%。红细胞系增生活跃, 以晚幼红细胞为主, 部分幼红细胞可见核固缩, 类巨幼样变。全片见巨核细胞 28 个, 其中颗粒巨核细胞 4 个, 产板巨核细胞 24 个, 血小板增多, 成大堆易见, 可见小巨核细胞及大血小板 (图 1B)。外周血涂片碱性磷酸酶 (NAP) 染色: 阳性率 66%, 积分 102 分 (图 1C)。铁染色: 外铁 (+), 内铁 62%。血小板增多, 外周血可见原始及幼稚粒细胞及有核红细胞, 骨髓纤维化待排; 建议 BCR-ABL 融合基因及 JAK2、MPL、CALR 等基因检测。骨髓活检显示: 造血组织增生异常活跃, 以粒细胞系、巨核细胞系为主, 粒细胞系极度增生, 原始幼稚前体细胞散在易见, 以中晚幼粒细胞及以下阶段为主, 可见幼稚细胞异常定位, 且可见骨小梁旁区原始幼稚前体细胞层增宽, 嗜酸性粒细胞明显增多, 易见早期阶段嗜酸性粒细胞。红细胞系增生明显低下, 幼红细胞簇未见。巨核细胞系增生明显, 可见病态巨核细胞。多形性改变明显, 纤维组织增生。结论: 造血组织异常活跃, 以粒细胞系、巨核细胞系为主, CML 待排, 请结合临床, 完善相关检查。见图 2。



A: 外周血涂片 (瑞氏染色); B: 骨髓涂片 (瑞氏染色); C: 外周血涂片 (NAP 染色)。
图 1 细胞形态学及细胞化学染色结果 (×1 000)

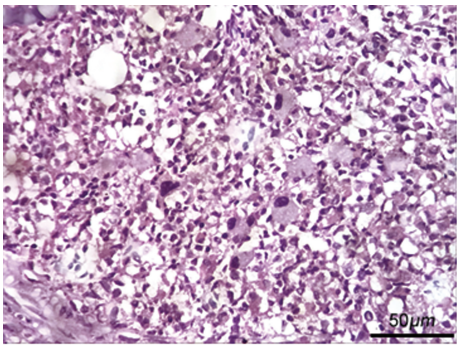


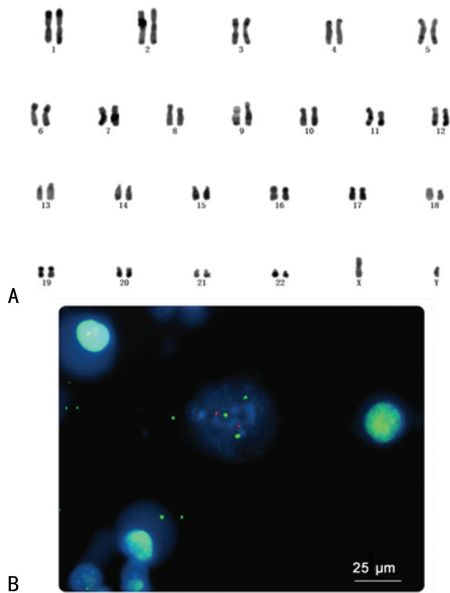
图 2 骨髓活检(×400)

2.3 患者影像学检查结果

显示脾脏肿大。

2.4 患者染色体核型及 FISH 检测结果

染色体核型: 46,XY,t(9;22;11)(q34;q11.2;q14)。结论:可见克隆性异常 t(9;22;11)。FISH 检测 BCR-ABL 融合基因阳性,伴融合基因阳性的间期核占 74%,即伴 t(9;22)染色体易位的间期核占 74%,正常细胞间期核占 26%,JAK2 呈阴性表达。见图 3。



A:染色体核型分析结果;B:FISH 检测结果。

图 3 染色体核型和 FISH 检测结果

2.5 患者分子生物学结果

实时荧光定量 PCR (RT-qPCR) 检测显示: JAK2、CALR、MPL 基因阴性,BCR-ABL (p210、p190、p230)基因阴性。BCR-ABL 罕见基因型检测结果为 BCR-ABL(e14a3)阳性。

2.6 诊断及治疗

综合以上检查结果,临床诊断为 CML,入院后予以羟基脲降白细胞、血小板,补液及碱化、水化改善循环,补充造血原料升 Hb,门冬胰岛素 30 注射液控制血糖等治疗,确诊后,经甲磺酸伊马替尼 0.4 g/d 治疗,患者治疗 4 个月复查 BCR-ABL(e14a3)基因转阴,目前仍以甲磺酸伊马替尼维持治疗中,BCR-ABL

(e14a3)基因持续阴性。

3 讨论

从结构上看,e14a3 融合基因的 ABL 基因断裂点位于第 3 号外显子(a3),因此融合基因中缺乏 ABL 的 a2 外显子,属于 a3 型 BCR-ABL 融合基因^[6-7]。有研究发现,a3 型 BCR-ABL 融合基因缺乏 ABL 的 SH3 区域,该区域可对 ABL 激酶的 SH1 区域进行反向调节,丢失该区域将使 ABL 激酶活性增加,加速患者病程进展^[7];但也有不同的观点,认为 SH3 区域可激活与白血病发生相关的 STATS 信号途径,丢失该区域可使细胞的白血病活性降低^[8],可能导致较慢的临床进展^[9]。虽然 SH3 结构域在白血病发生中的作用仍有争议,但缺少 SH3 结构域并没有对白血病的临床病程产生更有利的影响^[5]。

从治疗效果上看,目前大多数的研究均支持 BCR-ABL(e14a3)型的 CML 患者对酪氨酸激酶抑制剂(TKI)敏感^[10-11]。2017 年,HU 等^[12]对以往报道的 14 例 BCR-ABL(e14a3)型的 CML 病例进行了分析,结果提示此类患者中位年龄 44.5 岁,相比典型 BCR-ABL 的 CML 患者更为年轻,且以男性居多(男女比例 12:2),疾病侵袭性较弱,白细胞计数较低,对伊马替尼反应良好^[12]。2018 年,QIN 等^[4]分析 4 750 例 CML,在 83 例患者中检出 19 种少见融合基因,其中 BCR-ABL 罕见基因(e14a3)11 例、BCR-ABL(e13a3)6 例,与典型 BCR-ABL(p210)的 CML 患者比较,接受一线伊马替尼治疗的 BCR-ABL(e14a3)型患者,1 年完全细胞遗传学反应(CCyR)和主要分子学反应(MMR)的概率显著升高($P=0.007\ 2$ 、 $P=0.007\ 3$)。2019 年,XUE 等^[5]分析了 2 331 例 CML,其中 BCR-ABL(e14a3)型检出 9 例,也得出相同结论,BCR-ABL(e14a3)型的 CML 患者,对 TKI 敏感,且预后良好。

在本病例中,患者伴有不典型 BCR-ABL(e14a3)基因阳性,经甲磺酸伊马替尼治疗后转阴,并在后续检测中持续阴性,表明患者对伊马替尼敏感,进一步支持了 BCR-ABL(e14a3)的 CML 患者对 TKI 敏感的观点。但是该患者同时伴有复杂染色体易位 46,XY,t(9;22;11)(q34;q11.2;q14),这在既往报道中比较少见。目前的研究认为,复杂变异的 Ph 染色体易位约占 5%~10%^[13],与典型的 Ph 染色体易位患者比较,复杂易位的患者预后并无不同^[14]。其中,t(9;22;11)的易位,目前仅有几例报道,且多数显示对伊马替尼敏感,预后较好,且并未发现不典型 BCR-ABL,而是典型的 BCR-ABL(p210)型^[15-17]。因此,本病例中 t(9;22;11)复杂易位与不典型 BCR-ABL 同时存在的现象非常少见。

综上所述,罕见 BCR-ABL 融合基因的检出,对于患者的预后评估和治疗方案的选择都非常重要,而目前的 BCR-ABL 检测主要是针对 p210、p190、p230,罕见的融合变异可能被遗漏。所以,对于形态学及染色

体检查均符合 CML 的特点,但是典型的 BCR-ABL 融合基因检测阴性的情况下,应进行非典型 BCR-ABL 的融合基因筛查,有助于合理评估患者的预后及疾病进展,及时调整治疗方案;并且可以作为后续微小残留病灶(MRD)监测的一个敏感性指标。

参考文献

- [1] HUGHES T P, MAURO M J, CORTES J E, et al. Asciminib in chronic myeloid leukemia after ABL kinase inhibitor failure[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(24):2315-2326.
- [2] VETRIE D, HELGASON G V, COPLAND M. The leukaemia stem cell: similarities, differences and clinical prospects in CML and AML [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(3):158-173.
- [3] APPERLEY J F. Chronic myeloid leukaemia[J]. *Lancet*, 2015, 385(9976):1447-1459.
- [4] QIN Y Z, JIANG Q, JIANG H, et al. Prevalence and outcomes of uncommon BCR-ABL1 fusion transcripts in patients with chronic myeloid leukaemia: data from a single centre [J]. *Br J Haematol*, 2018, 182(5):693-700.
- [5] XUE M, WANG Q, HUO L, et al. Clinical characteristics and prognostic significance of chronic myeloid leukemia with rare BCR-ABL1 transcripts[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(12):3051-3057.
- [6] CAI H, YANG L, SHEN K, et al. A rare e14a3 BCR/ABL fusion transcript in acute lymphoblastic leukemia patient treated with CAR-modified T-cell therapy[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(2):2491-2494.
- [7] PAGNANO K B B, MIRANDA E C, DELA-MAIN M T, et al. Influence of BCR-ABL transcript type on outcome in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017, 17(11):728-733.
- [8] LIU X, LI Y, WEN L, et al. ABL SH3 mutant inhibits BCR-ABL activity and increases imatinib sensitivity by targeting RIN1 protein in CML cell[J]. *Cancer Lett*, 2015, 369(1):222-228.
- [9] GUI X, ZHANG Y, PAN J, et al. Chronic myeloid leukemia with e14a3 BCR-ABL transcript: analysis of characteristics and prognostic significance [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(12):3343-3347.
- [10] HOCHHAUS A, BACCARANI M, SILVER R T, et al. European Leukemia Net 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2020, 34(4):966-984.
- [11] ROSSARI F, MINUTOLO F, ORCIUOLO E. Past, present, and future of Bcr-Abl inhibitors: from chemical development to clinical efficacy [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1):84.
- [12] HU L H, PU L F, YANG D D, et al. How to detect the rare BCR-ABL (e14a3) transcript: A case report and literature review [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(5):5619-5623.
- [13] ASNAFI A A, DERIS ZAYERI Z, SHAHRABI S, et al. Chronic myeloid leukemia with complex karyotypes: Prognosis and therapeutic approaches[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5):5798-5806.
- [14] 张学亚, 吴诗馨, 郭熙哲, 等. 伴变异性 Ph 染色体阳性白血病临床特点及预后分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(4):1056-1061.
- [15] LEE J, KIM D S, LEE H S, et al. A novel t(9;22;11) translocation involving 11q24 in a patient with chronic myeloid leukemia: a case report[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(3):1711-1713.
- [16] BELLI C, ALU M F, ALFONSO G, et al. Novel variant Ph translocation t(9;22;11)(q34;q11.2;p15)inv(9)(p13q34) in chronic myeloid leukemia involving a one-step mechanism[J]. *Cytogenet Genome Res*, 2011, 132(4):304-308.
- [17] ASIF M, HUSSAIN A, RASOOL M. A rare case of a three way complex variant positive Philadelphia translocation involving chromosome (9;11;22)(q34;p15;q11) in chronic myeloid leukemia: a case report[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(3):1986-1988.

(收稿日期:2021-02-25 修回日期:2021-05-19)