

• 经验交流 •

TCF3-HLF 融合基因阳性儿童急性淋巴细胞白血病 2 例并文献复习

Acute lymphoblastic leukemia with TCF3-HLF fusion gene in children: two cases report and literature review

陆爱东¹ 张乐萍¹ 贾月萍¹ 左英熹¹ 吴璐¹

[关键词] TCF3-HLF; E2A-HLF; 急性淋巴细胞白血病

Key words TCF3-HLF; E2A-HLF; acute lymphoblastic leukemia

doi: 10.13201/j.issn.1004-2806.2018.11.012

[中图分类号] R733.71 [文献标志码] B

遗传学异常是儿童白血病发病的病理学基础,也是白血病诊断和判断预后的重要参考指标。转录因子 3-肝白血病因子(transcription factor 3-hepatic leukemia factor, TCF3-HLF)是由 t(17;19)(q22;p13)易位形成的融合基因,见于不到 0.5% 的 B 细胞急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)患者,被认为是预后不良的遗传学异常^[1]。位于 19p13 位点的 TCF3(别名 E2A)基因和位于 17q21 或 17q22 位点的 HLF 基因由于染色体断裂后发生重排,产生新的融合基因 TCF3-HLF,破坏了 TCF 基因的功能,而 TCF3 基因是淋巴细胞发育过程中的重要基因,ALL 伴有 TCF3-HLF 融合基因阳性的患者常伴有明显的高钙血症和顽固的凝血异常^[2],是导致患者治疗相关死亡的高危因素,其机制尚不清楚。由于 TCF3-HLF 融合基因阳性病例发病率低,目前国内外关于此疾病的报道很少,为提高对此类疾病的临床及预后特征认识,现将我院诊治的 2 例报告如下。

1 病例资料

例 1,女,15 岁,主因“发热、头晕、乏力、间断鼻出血半个月”于 2013 年 4 月入院就诊,当时血常规示:WBC $7.1 \times 10^9/L$,HGB 71 g/L,PLT $45 \times 10^9/L$;生化示:LDH 1432 U/L,HBD 1603 U/L,血钙及凝血分析大致正常;骨髓涂片示:原+幼淋 96%;免疫分型:CD10(+),CD19(+),CD20(-),CD22(+),TdT(+),CD79a(+),CD38(+),HLADR(+),Cyμ(+),CD15(+),CD65(+),CD7(-),CD8(-),MPO(-),CD11b(-),CD13(-),CD33(-),CD34(-),CD66(-),CD117(-),免疫分型为 Pre-B-ALL;白血病基因检测:E2A-HLF 融合基因阳性,BCR/ABL、IKAROSIK6、MLL 均阴性;染色体核型:46,XX

[3]。确诊为 ALL,予以 VDLP 诱导化疗,具体为:长春新碱(VCR)2 mg×3 d+柔红霉素(DNR)76 mg×3 d+左旋门冬酰胺酶(L-asp)1 万 U×6 d+醋酸泼尼松(Pred),化疗结束后复查骨穿,骨髓涂片示:骨髓缓解,流式细胞仪测定微小残留病(MRD)0.31%;继续予以 VCR 2 mg+阿糖胞苷(Ara-C)116 mg×6 d+VP-16 290 mg×3 d+6-巯基嘌呤(6-MP)100 mg×21 d 化疗,期间行三联鞘注 4 次,脑脊液常规、生化均无异常。再次复查骨穿,骨髓涂片示:骨髓缓解,MRD 0.02%,TCRδ(+). 又给予化疗:长春地辛(VDS)5 mg×4 d+大剂量甲氨蝶呤(HDMTX)4 g×2 d+环磷酰胺(CTX)1.5 g+去氧基柔红霉素(Ids)10 mg,化疗后 1 个月复查血常规:WBC $63.52 \times 10^9/L$,HGB 124 g/L,PLT $38 \times 10^9/L$ 。血生化示:LDH 5495 U/L,HBD 4213 U/L,血钙 2.17 mmol/L,凝血分析:凝血酶原时间 15.9 s,凝血酶原活动度 58%,纤维蛋白原 52 mg/dl,活化的部分凝血活酶时间 36.2 s,纤维蛋白降解产物 237.8 μg/ml,D-二聚体 26585 ng/ml。骨髓涂片可见幼稚淋巴细胞 80%,免疫残留示:共检测 710000 个细胞,CD19⁺细胞在有核细胞中占 73.78%,表型为 CD45⁺CD19⁺CD10⁺CD34⁻CD38dim⁺CD58⁻CD123⁻CD20⁻。染色体:46,XX,t(17;19)(q21;p13)[5]/46,idem,t(1;11)(p36;q23)[2]/48,idem,del(3)(p21),+13,add(20)(p13)[4]/46,XX[1]。WT1、IKZF1、E2A-PBX1、MLL 相关融合基因均阴性,考虑 ALL 复发。给予 Ara-C 3.5 g×4 d+Ids 10 mg×2 d 化疗后骨髓涂片示幼稚淋巴细胞 81%,又给予异环磷酰胺(IFO)2 g×5 d+VP-16 200 mg×4 d+培门冬酰胺酶 3750 U 化疗仍未缓解,家长放弃治疗死亡。

例 2,男,14 岁,主因“反复呕吐 1 个月、发现骨破坏 10 d”于 2015 年 7 月就诊,当时血常规示:

¹ 北京大学人民医院(北京,100044)

通信作者:张乐萍,E-mail:zhangleping@pkuph.edu.cn

WBC $12.14 \times 10^9/L$, HBG $114 g/L$, PLT $318 \times 10^9/L$, 生化示尿素氮 $10.46 mmol/L$, 尿酸 $601 \mu mol/L$, 肌酐 $177.0 \mu mol/L$, 血钙 $3.07 mmol/L$, 诊断“急性肾功能衰竭, 高钙血症, 高尿酸血症”, 予以利尿及降低血钙等治疗, 患儿肾功能较前好转, 并完善骨穿检查, 骨髓涂片示“原始+幼稚淋巴细胞 40%”, 骨髓免疫分型示异常细胞群占有核细胞总数的 49.6%, 其免疫表型为 Pre-B-ALL。融合基因示 E2A-HLF 融合基因阳性。染色体 46, XY。确诊为 ALL, 给予 VIDCLP 方案化疗: VCR $2 mg + VDS 4 mg + Idr 10 mg \times 3 d + CTX(0.4 g + 0.8 g) + 培门冬酰胺酶 3750 U$, 化疗后骨髓缓解, 继续予以巩固化疗 4 个疗程, 并予以 1 次三联鞘注预防中枢神经系统白血病。复查骨穿, 骨髓涂片: 幼淋 5%, 流式细胞仪检测: 有核细胞中可见 2.86% 的异常幼稚淋巴细胞, 表型为 CD19⁺、CD10⁺、CD38⁺、CD20dim⁺、CD34⁻、CD123⁻, E2A-HLF 4.77%, 后给予大剂量 Ara-C 及嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 治疗后, 骨髓涂片未见异常, 流式细胞仪检测: 未见 CD19⁺ 细胞, E2A-HLF 阴性。遂于 2016 年 2 月行异基因造血干细胞移植术入院, HLA 3/6 相合, 移植过程顺利, 移植后 1 个月复查骨穿示: 骨髓缓解, MRD 检测阴性。移植后 3 个月 (2016 年 5 月) 再次复查骨髓原始淋巴细胞 85%, 免疫残留: 70.12% 细胞 CD19⁺、CD10⁺、CD123⁺、CD38⁺、CD58⁺、CD34⁻, 为异常幼稚 B 淋巴细胞, 当时未检测染色体及 TCF3-HLF 基因, 考虑白血病复发, 家长放弃治疗后死亡。

2 讨论

t(17;19)(q22;p13) 由 Raimondi 于 1991 年首次描述; 同年 Ohyashiki 等报道了 t(17;19)(q21;p13) 另一种不同断裂点的易位。1992 年 Hunger 等研究提出 t(17;19)(q21;p13) 断裂易位使位于 19p13 的 TCF3 基因 (又名 E2A 基因) 和位于 17q21 的 HLF 基因发生重排, 产生 TCF3-HLF 融合基因。Inaba 等指出虽然 t(17;19)(q22;p13) 和 t(17;19)(q21;p13) 的断裂点分别位于 17q22 和 17q21, 但结果都是产生 TCF3-HLF 融合基因。TCF3 和 HLF 均编码转录因子, TCF3 编码一组 HLH (helix loop helix) 转录因子家族的 E 蛋白, 在淋巴细胞形成过程中起重要作用; HLF 编码一组 PAR (proline and acidic-rich) 蛋白家族, 它们与相应的靶基因结合来调节转录。TCF3-HLF 融合基因形成突变的融合蛋白, 破坏了淋巴细胞的正常形成。根据最新研究报告^[3], TCF3 和 HLF 融合的位点不同又分为 3 型: I 型是 TCF3 的外显子 16 与 HLF 的外显子 4 的融合, 中间有 TCF3 内含子 13 的片段插入; II 型是 TCF3 的外显子 15 与 HLF

的外显子 4 的融合; III 型 TCF3 的外显子 14 与 HLF 的外显子 4 的融合。I 型、II 型产生的融合蛋白 HLF 部分均相同, TCF3 部分略有不同, 但体外试验显示它们具有相同的 DNA 结合及转录调节活性。而新的类型 III 型是否与 I 型、II 型具有相同的活性, 还有待证实。

对于 TCF3-HLF 阳性 ALL 的诊断, PCR 检测的敏感性明显优于染色体分析。本文 2 例患儿初治时染色体分析均未发现 t(17;19), 而 PCR 检测均发现有 TCF3-HLF 融合基因, 因此初治患者要完善 MICM 诊断分型, 早期发现高危因素, 及早采取治疗策略以提高 ALL 治愈率。

TCF3-HLF 主要见于前体 B 淋巴细胞白血病, 在全部 B 系 ALL 中其发生率低于 0.5%^[1], 尚未见其他类型报道, 本文报道的 2 例患儿均为 Pre-B-ALL 亦支持此特点。极易合并弥散性血管内凝血 (DIC) 和高钙血症也是 TCF3-HLF 阳性 ALL 的突出特点。早期文献报道 I 型患者在临床上多存在凝血功能障碍及 DIC, 后来发现 II 型患者也有 DIC 发生, 而 I 型、II 型均易合并高钙血症。本文例 1 患儿复发时出现严重的凝血障碍, 例 2 患儿发病时出现高钙血症与文献报道的特点相符。因此对于 TCF3-HLF 阳性 ALL 患者要高度警惕此类合并症发生, 提前做好防治措施以减少早期治疗相关死亡率。

TCF3-HLF 阳性 ALL 患者高度恶性、预后极差^[4]。目前国内外文献共报道此类患者 20 余例^[2], 几乎没有长期生存病例。虽然部分患者可以暂时获得形态学缓解, 但很快疾病进展, 即使行造血干细胞移植也难以挽救。本文例 2 患儿虽然在第 1 次缓解 (CR1) 后即行造血干细胞移植, 且移植前行 CAR-T 细胞免疫治疗清扫残留白血病, MRD 转阴才行造血干细胞移植也没有能阻止疾病进展, 患儿于移植后 3 个月就复发死亡。研究报道体外试验 TCF3-HLF 阳性 ALL 对达沙替尼敏感, 此患者在达沙替尼联合化疗治疗下获得短暂的临床缓解, 最终仍死于疾病进展。还有因此加强对 TCF3-HLF 阳性 ALL 发病机制的研究, 以期获得有效的治疗手段是临床迫切需要解决的课题。近期体外研究表明 TCF3-HLF 阳性 ALL 对 BCL-2 特异性抑制剂 ABT-199 十分敏感^[3], 有望为这一致命疾病提供新的治疗方法。

TCF3-HLF 阳性 ALL 虽然没有明确列为儿童高危型 ALL 的诊断标准, 但其特征性的 DIC、高钙血症等合并症及非常凶险的预后需要引起临床医生的高度重视。

参考文献

- [1] Tasian SK, Loh ML, Hunger SP, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: integrating genomics into

沙利度胺联合 CHOP 方案对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者疗效观察及对外周血 Th17 细胞及其相关因子的影响*

Effect of thalidomide combined with CHOP regimen for patients with diffuse large B cell lymphoma and its curative effect on peripheral blood Th17 cells and related factors

李丽¹ 杨一飞² 杨俊超¹ 毛丹¹ 周丽云¹

[关键词] 沙利度胺;CHOP 方案;弥漫性大 B 细胞淋巴瘤;临床疗效;Th7 细胞

Key words thalidomide;CHOP regimen;diffuse large B cell lymphoma;clinical efficacy;Th17 cells

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2018.11.013

[中图分类号] R733.4 [文献标志码] B

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)是临床上较为常见的血液系统恶性肿瘤,而弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)是临床上最为常见的 NHL。据研究报道,DLBCL 在西方国家占成人 NHL 的 30%~40%,而在我国所占比例高达 60%。针对本病,目前临床上较为常见的治疗方案是利妥昔单抗(Rituximab)联合环磷酰胺、吡柔比星、长春新碱及泼尼松(CHOP),可明显提高 DLBCL 的临床疗效,但利妥昔单抗因价格昂贵限制了其推广和应用。新生药物沙利度胺是一种谷氨酸衍生物,近年来发现其在治疗 DLBCL 方面具有较大的潜力,本研究分别采用沙利度胺联合 CHOP 方案及单用 CHOP 方案对 62 例 DLBCL 患者进行 2 个周期治疗,通过比较 2 组治疗后达到缓解率的差异及观察治疗前后 Th17 细胞及相关细胞因子变化,以期沙利度胺用于 DLBCL 的治疗提供更多理论及临床依据。

1 资料与方法

1.1 资料

选取 2015-01—2016-12 在我院血液科初诊的 DLBCL 患者共 62 例,均经病理活检明确诊断为

DLBCL,诊断标准符合参考文献,其中男 34 例,女 28 例;年龄 23~70 岁,中位年龄 43 岁。所有入选患者均未接受过放化疗,并排除自身免疫性疾病、感染、炎症、肝炎及其他恶性肿瘤。分别于治疗前后采集静脉血,所有患者均签署知情同意书,以上研究通过我院伦理委员会批准并取得所有研究患者知情同意。

1.2 治疗方案

所有患者采取信封法随机进行分组。联合组(31 例):沙利度胺片+CHOP 方案,CHOP 方案:环磷酰胺 0.6 g d1,d8,长春新碱 30 mg d1,d8,吡柔比星 40 mg d1,d8,泼尼松 80 mg d1~8。沙利度胺 100 mg/d 自每个疗程化疗第 1 天开始服用至每个疗程化疗结束后停止服用。化疗组(31 例):CHOP 方案,具体用法用量同上。每 4 个疗程为 1 个周期,共治疗 2 个周期。2 组性别、年龄、分期等影响治疗的一般情况分布差异无统计学意义(P>0.05)。

1.3 疗效评价标准

按照中华医学会血液学分会(2013 年版)制定的 DLBCL 修正版疗效评价标准^[1]进行评价,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、复发或疾病进展(PD)。CR:所有肿瘤病灶证据均消失,PET 阴性或 CT 显示病灶缩至正常大小,不能触及肿大的肝脾脏,骨髓重复活检阴性,或免疫组织化学结果为阴性;PR:可测量病灶缩小,无新病

* 基金项目:河北省重点研发计划健康医疗与生物医药专项项目(No:18277782D);邯郸市科技局研究与发展计划项目(No:1723208068-2)

¹河北工程大学附属医院血液内科(河北邯郸,056000)

²河北工程大学临床医学院学科建设与研究生教育办公室
通信作者:杨一飞,E-mail:yyfwjw@126.com

therapy[J]. Cancer,2015,121:3577-3590.
[2] Katherine AM, Pinki P, Susan V, et al. t(17;19) in children with acute lymphocytic leukemia; a report of 3 cases and a review of the literature[J]. Case Rep Hematol,2013,2013:563291.
[3] Fischer U, Forster M, Rinaldi A, et al. Genomics and drug profiling of fatal TCF3-HLF-positive acute lymphoblastic leukemia identifies recurrent mutation pat-

terns and therapeutic options[J]. Nat Genet,2015,47:1020-1029.
[4] Moorman AV. New and emerging new prognostic and predictive genetic biomarkers in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. Haematologica,2016,101:407-416.

(收稿日期:2017-03-29)