

异基因造血干细胞移植治疗 CBF β /MYH11 阳性 急性粒单核细胞白血病 1 例报告并文献复习^{*}

CBF β /MYH11 positive acute myelomonocytic leukemia patient treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a case report and literature review

尹启超^{1△} 吴涛¹ 慈瑞¹ 白海¹ 王存邦¹

【关键词】 急性粒单核细胞白血病;CBF β /MYH11;异基因造血干细胞移植

Key words acute myelomonocytic leukemia;CBF β /MYH11;allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2019.03.014

【中图分类号】 R733.71 【文献标志码】 B

1 病例资料

患者,女,23岁,因“乏力、发热、头晕1个月余”于2016年9月入院。患者于2016年7月中旬无诱因出现面色苍白、乏力、间断发热(体温最高达38.5℃)。上述症状逐渐加重,伴咽痛、牙龈肿痛。7月19日当地医院血常规示:WBC $87.56 \times 10^9/L$,HGB 71 g/L,PLT $17 \times 10^9/L$ 。骨髓形态示:粒系异常增生,占有核细胞比例63.5%,其中原粒Ⅰ+Ⅱ型占50.5%,后期细胞少见,嗜酸细胞容易见到,占8.5%,单核细胞占31.5%,其中原幼单占17.5%,红系受抑,POX阳性。诊断:急性髓系白血病(AML)-M4Eo。白血病细胞免疫分型示:原始细胞分布区域可见异常细胞群体,约占有核细胞的32%,主要表达HLA-DR、CD13、CD15、CD33、CD34、CD38、CD58、CD117、CD123、MPO,单核细胞约占有核细胞的45%,比例明显增高,表型成熟。考虑AML。融合基因示:CBF β /MYH11融合基因阳性;WT1基因阴性。染色体核型示:46,XX,inv(16)(p13,q22)[5]。确诊:急性非淋巴细胞白血病M4 CBF β /MYH11阳性。于7月28日行DA(柔红霉素+阿糖胞苷)方案诱导化疗1个疗程,治疗后复查骨髓像达完全缓解(CR)。于9月8日开始行IA(去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷)方案化疗1个疗程。分别于10月8日、10月27日行大剂量阿糖胞苷(9 g)2个疗程强化治疗,监测骨髓细胞学持续缓解。患者与胞妹行HLA配型为全相合。于11月28日起给予阿糖胞苷3 g $\times$ 2 d,白消安43 mg,1/6 h $\times$ 3 d,环磷酰胺3.3 g $\times$ 2 d及司莫司汀400 mg预处理,环孢素A、吗替麦考酚酯、短程甲氨

喋呤预防移植物抗宿主病。12月7日、8日行外周血干细胞移植术。+12天白细胞植活,+16天血小板植活。+60天微小残留病灶(MRD)检测未见异常白血病残留细胞。目前患者一般情况良好,仍在后续随访中。

2 讨论

20世纪初,Naegeli第一个发现AML能表达单核系和粒系的细胞。之后,Downey提出将粒-单核细胞白血病以其名字命名为Naegeli型。大约15%的AML患者表现为此种亚型,且这种亚型比其他急性粒细胞白血病更容易发生牙龈、皮肤或中枢神经系统部位的髓外浸润。血液和骨髓中可发现原始粒细胞和原始单核细胞混合存在。这种亚型在FAB分型中为AML-M4型,WHO分类中为急性粒-单核细胞白血病。

急性粒-单核细胞白血病占AML的15%~25%。作为以粒系及单核系前体细胞增殖为特点的急性白血病,免疫表型常不同程度表达髓系抗原(CD13、CD33)及单核细胞特征性抗原(CD14、CD11b、CD11c、CD64、CD36)。多数患者有非特异染色体异常,其中伴有inv(16)为一种特殊亚型,占23%。inv(16)使16号染色体长臂的CBF β 基因与短臂的MYH11基因发生重排,产生CBF β -MYH11融合基因。CBF称为核心结合因子,也称为多瘤增强子结合蛋白2(polyoma enhancer binding protein2,PEBP2),位于16q22,受其编码的蛋白质是核心结合因子的 β 亚单位。MYH11基因也称之为平滑肌肌球蛋白重链(smooth muscle myosin heavy chain,SMMHC),位于16p13,是肌球蛋白Ⅱ家族的一员。MYH11的C端还有一个非螺旋的尾部结构域,MYH11的断裂点位于尾部结构域,故inv(16)的结果是其尾部的羧基末端与CBF β

^{*} 基金项目:甘肃省自然科学基金资助(No:145RJZA151)

¹ 兰州军区兰州总医院全军血液病中心(兰州,730050)

[△] 现在单位为青海大学附属医院血液科(西宁,810001)

通信作者:吴涛,E-mail:wutaozhen@yeah.net

形成 CBF β -MYH11 融合基因。融合基因的形成破坏核心结合因子的正常功能,功能异常的核心结合因子会对正常造血细胞的增殖、分化和凋亡造成干扰导致白血病的发生^[1-2]。

该例患者根据 MICM 结果,诊断为:急性非淋巴细胞白血病 M4 CBF β /MYH11 阳性。完善染色体核型分析、预后基因测定结合既往病史资料评估预后和分层,分为预后良好组,存在发病初高白细胞 1 项不良预后因素。给予 DA 方案 1 个疗程诱导缓解治疗,复查骨髓像达到 CR,后给予 IA 方案 1 个疗程、大剂量阿糖胞苷 2 个疗程化疗巩固。治疗期间患者与胞妹行 HLA 配型为全相合。因考虑高白细胞是影响伴 t(16)/t(16;16)/CBF β -MYH11 阳性 AML 患者 CR 率、无复发生存率和总生存率的一个独立不良预后因素,继而行异基因外周血造血干细胞移植术。术后 +12 天白细胞植活, +16 天血小板植活。目前随访至 +60 天复查骨髓像、MRD 提示病情 CR,嵌合状态为 99.5%。

除本例患者所涉及的治疗方案外,王慧娟等^[3]报道抗 CD33 单抗联合化疗治疗原发耐药的急性粒单核细胞白血病。CD33 是髓系细胞分化抗原,在 90% 的 AML 患者都能检测到,因此作为部分高表达 CD33 的难治性急性髓系白血病,使用人源化抗 CD33 单克隆抗体 (Gemtuzumab ozogamicin, GO) 可以通过免疫学途径初步控制疾病进展。程译帆等^[4]报道应用其他靶向药物治疗,如伴有 FLT3 突变的患者可应用 FLT3 抑制剂,包括 PKC412、CEP701 等。赵佳强等(2008)报道 1 例因拒绝化疗而采用糖皮质激素进行治疗的效果明显的患者,在文献中提及患者免疫分型结果诊断为急性粒单核细胞白血病 M4Eo,但伴有 CD4、CD8、CD20 等淋系表达。此外国外有报道异基因造血干细胞移植术后,采用 DLI 诱导 DVL 结合化疗治疗的病例^[5]。

CBF β -MYH11 阳性的急性白血病总体较其他类型的白血病可获得更长的生存期,此类患者发病年龄小,多为中青年,常有外周血白细胞计数升高,

肝、脾、淋巴结肿大,诱导化疗缓解率高等特点。虽然 AML-M4Eo 预后较好,但是近 1/3 的患者在 1 年内复发,此外诱导化疗后未达到分子水平缓解的患者为高危患者^[6],仅 60% 的患者能生存 5 年,死亡原因主要是多脏器功能衰竭、急性肿瘤溶解综合征和凝血功能障碍。提示不同的临床表现可能与不同的基因突变损害有关联,如出现 FLT3-ITD 阳性伴随抗原 CD7 表达升高的患者预后差,且目前没有针对性的靶向治疗。探索更多的靶点进行靶向治疗、更加优化的移植方案、更精准地应用高通量测序技术进行 MRD 监测^[7]、更安全地利用 GVL 效应清除残留病灶防止复发,从而有效的控制病情。

参考文献

- [1] 李巍,秘营昌,刘兵城,等.核结合因子相关的急性髓系白血病的临床分析[J].中国医学科学院学报,2011,33(5):517-524.
- [2] Zareema M, Shashirekha S, Valeria V, et al. Acute myeloid leukemia with inv(16)(p13.1q22), abnormal eosinophils, and absence of peripheral blood and bone marrow blasts[J]. Am J Hematol, 2016, 91: 273-274.
- [3] 王慧娟,李燕彬,陈世伦.抗 CD₃₃ 单克隆抗体联合化疗治疗原发耐药的急性粒单核细胞白血病一例[J].白血病·淋巴瘤,2006,15(5):400-400.
- [4] 程译帆,金洁.急性粒-单核及单核细胞白血病研究[J].国际输血及血液学杂志,2008,31(3):243-246.
- [5] Stephan Z, Stefan S, Justin H, et al. Granulocytic Sarcoma by AML M4eo (inv16) after Allogeneic Stem Cell Transplantation without Bone Marrow Involvement[J/OL]. Case Reports in Hematology, 2011, <http://europepmc.org/articles/PMC3420739>.
- [6] 任汐鹰,张晓辉.基于 MRD 监测对急性髓系白血病异基因造血干细胞移植后复发的诊治[J].临床血液学杂志,2018,31(9):653-657.
- [7] 邱林.未来精准治疗白血病的卫士:新一代高通量测序技术[J].临床血液学杂志,2017,30(5):342-349.

(收稿日期:2017-12-21)

(上接第 216 页)

- [8] Cuter DJ, Mathias SD, Rummel M, et al. Health-related quality of life in nonsplenectomized immune thrombocytopenia patients receiving romiplostim or medical standard of care[J]. Am J Hematol, 2012, 87: 558-561.
- [9] Efficace F, Mandelli F, Fazi P, et al. Health-related quality of Life and burden of fatigue in patients with primary immune thrombocytopenia by phase of disease

[J]. Am J Hematol, 2016, 91: 995-1001.

- [10] 王明镜,胡晓梅,邓中阳,等.免疫性血小板减少症的免疫机制研究进展[J].临床血液学杂志,2017,30(9):725-728.
- [11] Mohandas H, Jaganathan SK, Mani MP, et al. Cancer-related fatigue treatment: an overview[J]. J Cancer Res Ther, 2017, 13(6): 916-929.

(收稿日期:2019-01-08)