

型发生变异,如肿瘤患者放化疗这些巩固性治疗过程中可能产生异性抗原或杂质颗粒,干扰血型物质,而出现血型变异。②红细胞抗原减弱或丢失导致原来的抗原不能够检出,而表现出另外的血型。某些肿瘤患者放化疗后的毒副反应之一是骨髓抑制,引起红细胞脆性增加,寿命缩短,血型抗原可能减弱而发生变异。某些患者体内缺乏某些酶(如 α 2 半乳糖 2N 乙酰转移酶等),导致血型抗原合成减少,红细胞凝集性减弱,甚至消失。③体内唾液粘蛋白产生过多,遮盖了红细胞表面的原位点而导致血型改变。④造血干细胞移植术后也可发生血型变异,输入右旋糖酐 40 等药物及电离辐射也可引起血型变异。⑤白血病患者化疗后由于染色体失活,转移酶受抑,红细胞突变,抗原性减弱或缺失均

可使 ABO 血型、Rh 血型发生病理性变异。
本文中 2 例患者血型变异发生于白血病化疗后,考虑化疗药物的影响导致细胞膜抗原性改变。因血型变异均发生于 AML-M_{2a} 型患者,是否与白血病类型有关,鉴于病例较少,有待进一步观察研究。

参考文献

[1] 丁红生,叶培铭. 白血病引起血型变异 1 例报告[J]. 临床输血与检验,2000,2(3):50—50.
[2] 郑柳. 人类 ABO 血型变异的原因分析[J]. 实用医技杂志,2008,15(9):1153—1154.
[3] 陈特,李忠俊. 红细胞 ABO 血型变异研究进展[J]. 中国输血杂志,2008,21(1):66—67.
(收稿日期:2013-05-13)

伴 11q23/MLL 基因重排急性淋巴细胞白血病短期内广泛髓外、髓内复发 1 例并文献复习

韩乔燕¹ 孙森¹ 吴玲玉¹

[关键词] 急性淋巴细胞白血病;复发;骨髓;髓外
[中图分类号] R733.71 [文献标志码] D [文章编号] 1004-2806(2013)07-0493-03

Short-term extensive extramedullary and intramedullary relapse of acute lymphoblastic leukemia with 11q23/MLL gene rearrangement: a case report and literature review

Summary A case of short-term extensive extramedullary and intramedullary relapse of acute lymphoblastic leukemia with 11q23/MLL gene rearrangement was reported and related literature were reviewed. Clinical manifestations, laboratory findings, diagnosis and treatment of the patient were analyzed. The patient had acute onset, rapid progression, short survival and poor results after multiple chemotherapy. MLL-related leukemia is a disease with complicated clinical manifestations. Early diagnosis, timely development of a more reasonable and individual program is the key to improve the prognosis.
Key words acute lymphoblastic leukemia; relapse; marrow; extramedullary

急性淋巴细胞白血病(ALL)复发以骨髓复发最为常见,首先出现髓外复发者相对少见,且髓外复发部位以中枢神经系统、睾丸、卵巢及皮肤等为主。本文报道 1 例伴 11q23/混合系白血病基因(MLL)重排的 ALL 短期内广泛髓外(淋巴结、肺、骨骼、肌肉、椎管)复发,继而出现骨髓复发的患者。

1 病例资料

患者,男,46 岁,2011 年 2 月无明显诱因出现

发热、牙龈渗血,至我院查血常规示:白细胞(WBC) $3.0 \times 10^9/L$,血红蛋白(HGB) 130 g/L,血小板(PLT) $7 \times 10^9/L$ 。进一步查骨髓细胞形态学示:原始+幼稚淋巴细胞占 90%,提示 ALL(L₂型);免疫表型:CD38(99.4%),CD10(83.5%),CD19(98.7%),CD20(98.6%),CD22(56.8%),HLA-DR(99.7%),CD5(29.3%);染色体核型分析:46,XY,dup(1)(q24qter),t(11;17)(q23;q11)。提示涉及 MLL 基因重排,确诊为 ALL(L₂型)。2011 年 2 月 17 日给予 VDCP 方案(长春地辛 4 mg d18,

¹靖江市人民医院血液科(江苏靖江,214500)
通信作者:韩乔燕,E-mail:HQYLLF@126.com

15,22,伊达比星 10 mg d1~3,环磷酰胺 1.2 mg d1,地塞米松 20 mg d1~7,10 mg d8~28)化疗 1 个疗程,患者发热、牙龈渗血症状缓解。3 月 8 日复查骨髓细胞形态学示缓解期骨髓像。患者于 3 月 8 日、3 月 11 日分别行腰穿+化疗药物防止中枢神经系统白血病(CNSL),脑脊液检查未见异常。3 月 19 日给予甲氨蝶呤(MTX)+替尼泊苷(VM-26)方案(MTX 3.0 mg d1,VM-26 150 mg d6~8)化疗,疗程顺利。4 月 21 日给予 DOLP 方案(伊达比星 20 mg d1~4,甲泼尼龙 60 mg d1~14,长春地辛 4 mg d1,8,左旋门冬酰胺酶 1 万 ku d1,4,7,9,11,14),于 5 月 4 日化疗结束。期间患者于 4 月 27 日突发左肩胛后方疼痛难忍,伴上臂麻木,影响活动,与呼吸无明显关系,无胸闷,查颈椎+胸椎核磁共振(MRI)示多发胸椎异常信号影,结合病史考虑白血病浸润,吗啡止痛后症状好转。5 月 5 日患者症状明显加重,出现右侧臀部、腰部剧痛,向大腿放射,吗啡止痛后症状好转。5 月 12 日复查血常规示:WBC $2.9 \times 10^9/L$,HGB 87 g/L,PLT $53 \times 10^9/L$;5 月 13 日行腰骶部 MRI 示:多发腰椎、骶尾椎、两侧髂骨、右侧腰大肌、竖脊肌异常信号影,结合病史仍考虑白血病浸润。5 月 13 日复查骨髓细胞形态学仍显示缓解期骨髓像。5 月 16 日行 PET-CT 示:肺、胸椎、腰椎、骶尾椎、两侧髂骨、右侧腰大肌、竖脊肌 FDG 增高,考虑白血病浸润。于 5 月 18 日再化疗,具体方案为:利妥昔单抗 600 mg d0,7,亚砷酸 5 mg d1~14,地塞米松 5 mg d1~14,依托泊甙(VP-16) 50 mg d1,3,5,7,9,11,13,阿糖胞苷 50 mg d1,3,5,7,9,11,13,楷莱(脂质体阿霉素) 20 mg d1,4,7。化疗过程中患者疼痛无缓解,仍需要依赖吗啡止痛。5 月 23 日患者出现颈部及左侧腋窝淋巴结肿大,伴下唇麻木感。5 月 25 日行右颈部淋巴结活检,病理示:非霍奇金淋巴瘤(NHL)(B 细胞性);免疫组织化学示:LCA⁺,CD20⁺,CD79a⁺,CD3 及 CD45RO 散在+,CD10⁺,CD5⁻,MUM-1⁺,Bcl-6⁺,MPO⁻。考虑所选化疗方案无效,于 5 月 25 日起更改为 FLAG+MTX 方案(氟达拉滨 50 mg d1~3,阿糖胞苷 2.0 mg d1~3,环磷酰胺 1.0 mg d1~3)。5 月 29 日起患者疼痛有所减轻,肿大淋巴结较前缩小。6 月 1 日起患者出现右下肢疼痛,下唇麻木感加重。6 月 7 日复查血常规示:WBC $7.4 \times 10^9/L$,HGB 71 g/L,PLT $11 \times 10^9/L$,镜检原始细胞占 33%,提示白血病骨髓复发。患者及其家属要求放弃化疗,以对症支持治疗为主。于 2011 年 6 月 12 日因多脏器功能衰竭死亡。

2 讨论

ALL 复发是指骨髓完全缓解(CR)后在身体任何部位出现可检出的白血病细胞,多在 CR 后 2 年

内发生,以骨髓复发最为常见。髓外复发中以 CNSL 最为常见,其次为睾丸白血病,其他部位复发也不断有文献报道。Liu 等^[1]报道 1 例 ALL 睾丸复发患者行异基因骨髓移植 3 个月后,再次出现坐骨神经周围的肌肉复发。Thanka 等^[2]报道了 1 例 32 岁费城染色体阴性、前 B 细胞 ALL 女性患者,异基因造血干细胞移植后出现髓外乳房复发。Bakathir 等^[3]报道了 1 例 19 岁的前 B 细胞 ALL 女性患者,成功异基因骨髓移植后出现下颌复发。Berretta 等^[4]报道 1 例前 B 细胞 ALL 患者缓解 7 年后,出现孤立的卵巢复发。因此,预测 ALL 复发指标的研究具有极其重要的意义,近年来报道也逐渐增多。DNA 倍体分析可以被视为流式免疫表型预测 B 系 ALL 复发的一种辅助手段^[5]。本例患者病初经 VDCP 方案化疗 1 个疗程后获骨髓 CR,按疗程巩固化疗,1 个月余后即出现左肩胛后方、腰部、臀部等疼痛难忍,伴肢体麻木,影像学检查提示肺、胸椎、腰椎、骶尾椎、两侧髂骨、右侧腰大肌、竖脊肌异常信号影,结合病史首先考虑白血病髓外复发,随后才出现骨髓复发。该患者髓外复发表现为肺、骨骼、肌肉、椎管等广泛浸润,并非 CNSL、睾丸、卵巢、皮肤白血病。因此,当缓解期骨髓像 ALL 患者在肺、骨骼、肌肉、椎管等出现异常影像学信号时,临床医生应警惕髓外复发可能。

ALL 与 NHL 均为血液系统恶性肿瘤,临床上多单发,迭合发病则少见。肿瘤迭合是指同时或先后发生于机体同一器官或不同器官系统 2 个或多个恶性肿瘤,包括白血病与白血病、白血病与实体瘤、实体瘤与实体瘤之间的迭合。1 例 4 岁急性髓细胞白血病儿童复发后转为 ALL,其形态、免疫表型和分子特征均证实复发后的白血病起源于新的白血病克隆^[6]。还有 1 例 ZAP-70 突变阴性的 B 细胞慢性淋巴细胞白血病患者并发霍奇金淋巴瘤^[7]。本例患者病初查骨髓细胞形态学示:原始+幼稚淋巴细胞占 90%,提示 ALL-L₂;免疫表型示 B 淋巴系表达;染色体异常;涉及 MLL 基因重排。经 MICM 分型确诊为 ALL-L₂,给予 VDCP 方案化疗 1 个疗程后获骨髓缓解。该患者按疗程正规治疗,缓解后短期内即出现肺、骨骼、肌肉、椎管等广泛髓外复发,继之出现浅表淋巴结肿大,右颈部淋巴结活检病理形态及免疫组织化学提示 NHL(B 细胞性)。ALL 一般起源于骨髓,以侵犯骨髓及外周血等造血组织为主,范围广,病情急,主要表现为周围血白细胞增高、肝脾大和全身浅表淋巴结肿大。NHL 起源于淋巴结或其他淋巴组织,发病相对较缓,早期多表现为局灶性的淋巴结肿大,晚期可侵犯骨髓出现淋巴瘤细胞白血病。多种淋巴瘤分类,如 Kiel 分类、REAL 分类和 WHO 分类标准都将淋巴细胞白血病纳入,依据就是二者的来源和谱系

一致。该患者病初骨髓免疫表型和发病 3 个月余后,右颈部淋巴结活检病理及免疫组织化学均提示 B 淋巴系表达,结合病史,该患者浅表淋巴结肿大亦考虑为 ALL 髓外复发,并非 ALL 与 NHL 迭合发病。患者是恶性淋巴瘤还是 ALL 取决于肿瘤发生的首发部位和是否播散。

MLL 基因又称为髓系/淋巴系白血病基因,位于染色体 11q23,具有 MLL 基因异常的白血病称为 MLL 相关白血病。11q23/MLL 基因重排已成为白血病的标志之一,与白血病分型、临床治疗及预后相关,WHO 提出将其单列为 11q23/MLL 白血病。Munoz 等(2003)报道,MLL 基因重排患者对常规化疗不敏感,大剂量化疗或者干细胞移植有效,是预后不良的指标。对伴 MLL 基因重排的复发或难治性 ALL 婴幼儿患儿,即使采用造血干细胞移植治疗,预后极差。因此,研发新的治疗策略非常必要^[8]。伴有除 11q23 易位以外其他染色体异常的 ALL 患者与仅有 11q23 易位者比较,其总生存率更低。伴 MLL 基因重排且有其他染色体异常的婴幼儿 ALL 患儿,其疾病进展迅速,总生存率更低,可能与其他染色体异常引起的遗传变异有关^[9]。本文中患者起病急,病初首先侵犯骨髓,染色体核型分析见 t(11;17)(q23;q11),涉及 MLL 基因重排,符合 11q23/MLL 白血病,短期内即出现髓外广泛复发,继之骨髓复发,多方案化疗效果差,病情进展迅速,生存期短,病程 4 个月即死亡,故诊断为 ALL 更为合理。17 号染色体上有维甲酸受体,但 t(11;17)形成了 PLZF/RAR α 融合基因,对全反式维甲酸的治疗不敏感,而亚砷酸能下调致癌基因表达(如 bcl-2、p53、bcl-XL 等)或上调抑癌基因表达(如 bax、bcl-xs 等),也可调节细胞周期依赖基因的表达,促进细胞凋亡,与其他化疗药物很少产生耐药,无明显骨髓抑制。因此,在本例患者复发时选用亚砷酸联合化疗再次诱导缓解,该患者对多方案治疗均不敏感,并于短期内死亡。

参考文献

[1] LIU H C, HUNG G Y, YEN H J, et al. Acute sciati-

ca: an unusual presentation of extramedullary relapse of acute lymphoblastic leukemia[J]. Int J Hematol, 2007, 86: 163—165.

[2] THANKA J, KRISHNARATHINAM K, RAJENDIRAN S. Extramedullary relapse of acute lymphoblastic leukemia in breast: a rare presentation[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2010, 53: 155—156.

[3] BAKATHIR A A, AL-HAMDANI A S. Relapse of acute lymphoblastic leukemia in the jaw[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2009, 107: e14—e16.

[4] BERRETTA R, BARONE A, ROLLA M, et al. Isolated ovarian relapse of pre-B acute lymphoblastic leukemia: a case report[J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2009, 22: e65—e68.

[5] KENNEY B, ZIESKE A, RINDER H, et al. DNA ploidy analysis as an adjunct for the detection of relapse in B-lineage acute lymphoblastic leukemia[J]. Leuk Lymphoma, 2008, 49: 42—48.

[6] DORANTES-ACOSTA E, ARREGUIN-GONZALEZ F, RODRIGUEZ-OSORIO C A, et al. Acute myelogenous leukemia switch lineage upon relapse to acute lymphoblastic leukemia: a case report[J]. Cases J, 2009, 2: 154—154.

[7] NISCOLA P, PRINCIPE M I, PALOMBI M, et al. Hodgkin lymphoma in a mutated ZAP-70 negative B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia patient[J]. Leuk Res, 2008, 32: 363—365.

[8] TOMIZAWA D, KOH K, HIRAYAMA M, et al. Outcome of recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia in infants with MLL gene rearrangements: A report from the Japan Infant Leukemia Study Group[J]. Pediatr Blood Cancer, 2009, 52: 808—813.

[9] TAUCHIA H, TOMIZAWA D, EGUCHI M, et al. Clinical features and outcome of MLL gene rearranged acute lymphoblastic leukemia in infants with additional chromosomal abnormalities other than 11q23 translocation[J]. Leuk Res, 2008, 32: 1523—1529.

(收稿日期: 2012-12-27)

量的数值为何要用量/单位的形式表达

目前,诸多科技期刊论文中表格参数栏的量与单位用“量(单位)”,如:血压(mmHg)、年龄(岁)、发病时间(h)表示,这是不对的。国家标准规定,应当以“量/单位”的形式表示量的数值,这是因为:量=量的数值 $\times$ 单位,例如:血压=140 mmHg(即 $140 \times \text{mmHg}$);那么“量的数值=量/单位”,即“140”系由“血压/mmHg”得出的。所以,应以:年龄/岁、发病时间/h、直径/mm 等表示其数值。国家标准还规定,表示相除的斜线不得多于 1 条,所以,表格中“心率”的数值应这样表示:心率/(次 $\cdot$ min⁻¹)。