

# 老年复杂核型急性淋巴细胞白血病病例学习

张蕊<sup>1</sup>, 刘金彦<sup>2\*</sup>, 辛春雷<sup>3</sup>

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁市第一人民医院肾内科, 山东 济宁

<sup>3</sup>济宁市第一人民医院血液内科, 山东 济宁

收稿日期: 2022年7月3日; 录用日期: 2022年8月1日; 发布日期: 2022年8月8日

## 摘要

急性淋巴细胞白血病(Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL)是一种起源于淋巴细胞的B系或T系细胞在骨髓内异常增生的恶性肿瘤性疾病。其致癌蛋白BCR/ABL有两种亚型, BCR/ABL P210和BCR/ABL P190, 前者是慢性髓系白血病的标志, 而后者存在于大多数费城染色体阳性(Philadelphia chromosome+, ph+)的急性淋巴细胞白血病(Ph+-ALL)患者中。Ph+-ALL是成人常见类型, 约占成人ALL的25%~30%, 而ph染色体阳性且BCR/ABL P190阳性的染色体核型约占15%~18%, 临床特点包括年龄偏大、肝脾肿大、淋巴结肿大、高白细胞等, 常累及中枢神经系统, 主要表现为贫血、感染、出血、异常器官组织浸润(引发头痛、关节痛、腹痛、胸骨后压痛等)等, 临床上以贫血、出血、胸骨后疼痛为首发者多见, 以腹痛为首发较少见, 本文将我科收治的以腹痛为首发表现的Ph+急性白血病一例报道如下。

## 关键词

急性淋巴细胞白血病, 费城染色体, 特殊染色体核型

# Case Study of Complex Karyotype Acute Lymphoblastic Leukemia in the Elderly

Rui Zhang<sup>1</sup>, Jinyan Liu<sup>2\*</sup>, Chunlei Xin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Clinical Medical College of Jining Medical University, Jining Shandong

<sup>2</sup>Department of Nephrology, Jining No. 1 People's Hospital, Jining Shandong

<sup>3</sup>Department of Hematology, Jining No. 1 People's Hospital, Jining Shandong

Received: Jul. 3<sup>rd</sup>, 2022; accepted: Aug. 1<sup>st</sup>, 2022; published: Aug. 8<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Acute lymphoblastic leukemia is a malignant neoplastic disorder in which B- or T-lineage cells

\*通讯作者。

originating from lymphocytes are dysplastic within the bone marrow. There are two subtypes of carcinogenic protein BCR/ABL, BCR/ABL P210 and BCR/ABL P190; the former is a marker of chronic myeloid leukemia, while the latter is found in most Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia patients. Ph<sup>+</sup>-ALL is a common type in adults, accounting for about 25%~30% of ALL adults. However, the karyotype of ph chromosome positive and BCR/ABL P190 positive chromosome is rare, accounting for about 15%~18%. Clinical features include older age, hepatosplenomegaly, enlarged lymph nodes, high white blood cells and so on, involving central nervous system. The main manifestations are anemia, infection, bleeding, abnormal organ and tissue infiltration (causing headache, joint pain, abdominal pain, retrosternal tenderness, etc.). It is rare to start with abdominal pain. A case of Ph<sup>+</sup> acute leukemia with abdominal pain as the first manifestation in our department is reported as follows.

## Keywords

Acute Lymphoblastic Leukemia, Philadelphia Chromosome, Special Chromosome Karyotype

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 病历资料

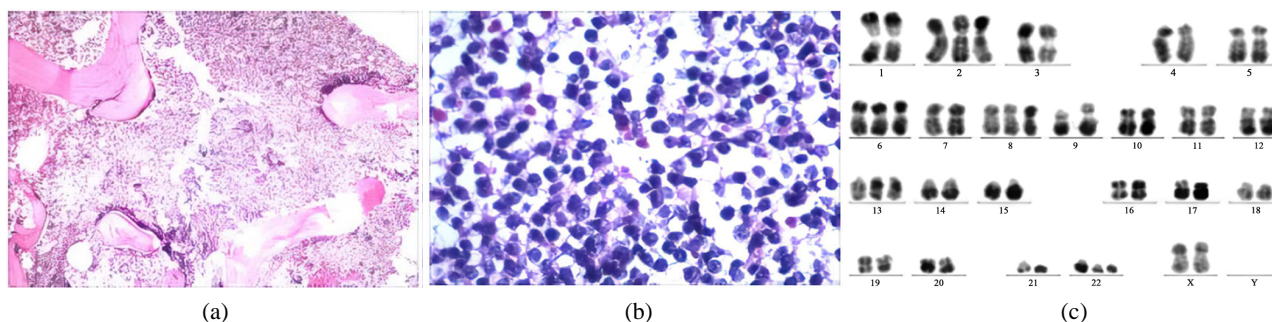
### 1.1. 一般资料

患者女性, 年龄 61 岁, 既往慢性支气管炎病史 10 余年, 无高血压、糖尿病等慢性病史, 否认肝炎、结核、胃炎及消化性溃疡病史。主因“腹痛 10 天, 发热 7 天”就诊。患者 2015 年 08 月 01 日就诊于当地诊所, 静脉予青霉素及阿米卡星治疗 4 天, 效果差, 后转入我市某县人民医院, 行胃镜示糜烂性胃炎伴胆汁反流, 继续予以上抗生素治疗后就诊于当地中医院, 完善血常规显示 WBC  $17.95 \times 10^9/L$ , Hb 116 g/L, Plt  $18 \times 10^9/L$ , C 反应蛋白 46.94 mg/L, 糖化血红蛋白  $41.88 \times 10^9/L$ , 具体治疗不详, 病情无明显好转, 为进一步治疗于 2015 年 08 月 09 日就诊我院, 门诊急查血常规显示 WBC  $41.88 \times 10^9/L$ , Hb 127 g/L, Plt  $42 \times 10^9/L$ ; 幼稚细胞可见。我科以“急性白血病”收入院。

### 1.2. 入科检查

1) 查体: T $36.7^{\circ}C$  P 72 次/min R 18 次/min BP 155/89 mmHg 全身皮肤黏膜无黄染及出血点, 未触及肿大浅表淋巴结, 胸骨压痛, 双肺听诊呼吸音粗, 未闻及干湿性罗音。心率齐, 各瓣膜听诊无异常, 腹软, 上腹压痛, 肝脾肋下未触及, 双下肢无水肿。2) 实验室检查: 血常规显示 WBC  $36.28 \times 10^9/L$ , 嗜碱性粒细胞  $0.09 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞% 8.400 Hb%, hb 116 g/L, Plt  $18 \times 10^9/L$ , 幼稚细胞易见。血沉 23 mm/h。生化全项: 极低密度脂蛋白 1.07 mmol/L, 总蛋白 61.9 g/L, 白蛋白 36.1 g/L, 甘油三酯 2.35 mmol/L, 葡萄糖 4.67 mmol/L, 乳酸脱氢酶 462.0 U/L, 钾 3.40 mmol/L, 羟丁酸脱氢酶 367.0 U/L, 前白蛋白 15.4 mg/dL,  $\beta_2$ -微球蛋白 3.45 mg/L, 余正常。尿常规大致正常。凝血五项: 活化部分凝血活酶时间 45.10 s, D-二聚体测定 2.39 mg/L, 余正常。发热 2 项检测: EB 病毒 IgM 抗体、柯萨奇病毒 IgM 抗体阴性。呼吸 4 项检测: 肺炎支原体 IgM 抗体、肺炎衣原体 IgM 抗体、呼吸道合胞病毒 IgM 抗体、腺病毒 IgM 抗体均阴性。3) 影像学检查: 胸腹部 CT: 双肺及胸膜下多发结节; 结节病待排纵膈及双肺门淋巴结肿大, 双侧腋窝及锁骨上窝多发小淋巴结; 支气管疾患; 脾大, 密度欠均, 请进一步检查。心电图: 左胸导联低电压 T 波改变。4) 骨髓穿刺结果: 骨髓增生明显活跃, 以淋巴细胞系统异常增生为主, 退化细胞多见; 原幼淋

占 91%，该细胞胞体大小不一，以小细胞为主，核染色质细致，核仁不清，胞浆少量，色蓝，无颗粒；组化 POX-；考虑为 ALL(原 L1)。骨髓活检示：B 淋巴细胞白血病(见图 1(a)、图 1(b))。流氏示：异常细胞群约占核细胞的 92%，表达 CD34、CD123、CD10、CD19、TDT、cCD79a、CD9，弱表达 CD5、cCD3、mCD3、sIgM、cIgM，符合 Common B-ALL 表型(见图 2)。BCR-ABL P190 定量检测：85.34% (见图 3)。染色体结果回示为+2, +6, +8, t(9; 22), +13, +der(22)t(9; 22) (见图 1(c))。



**Figure 1.** (a)~(c): Bone marrow pathology, Cytomolecular genetics

**图 1.** (a)~(c): 骨髓病理、细胞分子遗传学

中文名称	结果	单位
异常细胞群约占核细胞的	92.00	%
表达	CD34, CD33, CD123, CD10, CD19, TDT, cCD79a, CD9,	
弱表达	HLA-DR, CD38, CD20, CD22	
不表达	CD117, CD13, CD64, CD7, CD15, CD4, CD14, CD36, MP0, CD5, cCD3, mCD3, sIgM, cIgM,	
结论	符合 Common B-ALL 表型, 请结合遗传学检查	

**Figure 2.** Flow cytometry detection

**图 2.** 流式细胞学检测

### 1.3. 诊断与治疗

根据临床表现与实验室检查诊断为急性淋巴细胞白血病(B ph+), 患者于 2015.8.14 给予 VDCP 方案化疗, (DNR 60 mg d3、24, VDS 4 mg d3、24, CTX 0.4 d1~3, Pred 50 mg d1~21, 30 mg d22~24, 20 mg d25~26, 10 mg d27~28)并联合伊马替尼 400 mg qd 口服治疗。化疗过程后出现感染, 给予头孢吡肟抗感染治疗, 并给予输血支持等治疗后好转。化疗结束, 患者无明显不适, 复查血常规显示 WBC  $1.45 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞  $0.62 \times 10^9/L$ , Hb hb 85 g/L, Plt  $186 \times 10^9/L$ , 患者症状好转出院, 在进一步治疗中随访患者, 病情欠稳定, 并多次因白血病复发入院, 期间多次启动原方案化疗, 化疗效果较前缓解不显著, 复查胸腹部 CT 评效较差, 建议患者更换方案, 患者及家属拒绝, 随后失访。

## 2. 讨论

本例患者病例特点如下: 1) 老年女性, 病变主要累及血液、免疫以及消化系统; 2) 临床主要以急性胃炎、白细胞浸润、高粘滞血症等表现为主; 3) 流氏示符合 Common B-ALL 表型, BCR-ABL P190 定量检测: 85.34%。染色体结果回示为+2, +6, +8, t(9; 22), +13, +der(22)t(9; 22)。

中文名称	结果	单位
目的基因 BCR-ABL P190 (定量)	985677	拷贝
内参基因 ABL (定量)	1146418	拷贝
结论	送检标本中该融合基因定量检测结果为 85.98%	
临床意义	对急性淋巴细胞白血病患者疗效评估、预后判定等有重要意义	
目的基因 BCR-ABL P210 (定量)	0	拷贝
内参基因 ABL (定量)	1146418	拷贝
目的基因 BCR-ABL P210/内参基因 ABL	0	%
国际标准值	0	
结论	送检标本中该融合基因低于检测灵敏度	
临床意义	对慢性粒细胞白血病和急性淋巴细胞白血病患者疗效评估、预后判定等有重要意义。	

Figure 3. Gene detection

图 3. 基因检测

在疾病诊断方面, 腹痛可有多种病因, 消化系统如脾胃病变、肝胆疾患等, 妇科疾病可有子宫附件炎症等, 泌尿系统包括炎症、慢性肾衰竭并发症等, 循环系统如冠状动脉粥样硬化等, 肿瘤如原发性下腔静脉平滑肌瘤若生长部位在中段(从肾静脉到肝静脉)有也会造成腹痛, 当合并以上疾病时, 且血液系统指标变化较晚时, 误诊的概率会更大, 因此骨髓活细胞学、免疫表型, 染色体结果等技术诊断鉴别 Ph+急性淋巴细胞性白血病至关重要[1] [2]。为了诊断目的, 在肿瘤淋巴瘤母细胞形态学鉴定中加入流式细胞术是世界卫生组织所有肿瘤疾病分类的关键。就基因层面说, BCR/ABL 融合基因的特征是 22 号染色体上的 BCR 基因与 9 号染色体上的 ABL 基因融合成新的基因 BCR/ABL, 由于 BCR 断裂点的不同, 可形成不同 BCR/ABL 编码蛋白, 最常见的在 BCRd 的 M 区, 形成典型的 P210 BCR/ABL。若断裂点在 M→区外显子 1-2, 则形成较短的 P190 融合蛋白[3] [4]。

在治疗方面, 一旦确诊, 即应采取措施实行临床干预, 需要干预治疗的症如反复的发热、呼吸道感染、高粘滞血症以及体重下降等, 当进展到髓外浸润, 如中枢神经系统白血病更需要进一步的治疗。在酪氨酸激酶抑制剂时代前, 化疗和移植是主要治疗手段。常规化疗的长期生存率仅为 10%~20%, 异基因造血干细胞移植(Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是唯一可能治愈的手段, 长期生存率为 36%~54% [5] [6]。TKI 的出现彻底改变了 Ph+ALL 的治疗模式, 提高了患者的缓解率与生存率, 但选择哪种 TKI 联合化疗更好目前尚不明确[7] [8]。对于不能耐受化疗的老年患者, 低剂量化疗联合 TKI 是目前主要的治疗手段, 该病例中治疗方案是 VDCP+伊马替尼, 据儿童 Ph 阳性急性淋巴细胞白血病的随机对照临床研究显示, 更有效的 TKI 如达沙替尼或波纳替尼实现提高生存率更好, 疗效明显优于伊马替尼[9]。就成人而言, 上述研究可作为参考, 但具体临床效果有待证实, 而伊马替尼的局限性可能在病史不单一且复杂的患者中表现明显。Ph/BCR-ABL 阳性的 ALL (Ph+ALL)是遗传学确定的预后最不好的亚型, 在化疗中联合酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼, 将酪氨酸激酶抑制剂纳入费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病患者的一线治疗中, 显著地改变了应答率, 并显著改善了预后, 使该实体不再被认为是高风险的急性淋巴细胞白血病亚型[10]。显然, 这些改善并非只归因于酪氨酸激酶抑制剂一类, 且依赖于一个整体治疗策略的实行, 它结合了化疗、干细胞移植、第二代酪氨酸激酶抑制剂和分子水平监测对治疗的指导。尽管很大进步, 但困难依旧存在。复发仍是个待考究的问题。有研究表明, 对于应用伊马替尼时复发的 Ph+ALL 病人, 约 80%~90%发现了 BCR-ABL 突变, 大部分为 P 环和 T315I 的突变。突变

是否早已存在于对酪氨酸激酶抑制剂耐药的患者中,有学者在大约 40% 的 Ph<sup>+</sup>-ALL 患者治疗前的样本中, = 检测出低水平 TKD 突变。对酪氨酸激酶抑制剂耐药的机制仍不清楚。除了 Ph<sup>+</sup>之外的细胞遗传学上的异常,出现在大约三分之一的成年白血病患者中,且具有不良的预后。在 BCR-ABL 阳性的 ALL 患者体内,许多 SRC 族激酶均参与了促白血病形成和促进伊马替尼耐药的发生。提示同时抑制 SRC 和 BCR-ABL 激酶,可以使 Ph<sup>+</sup>-ALL 患者受益。迄今为止,同种异体造血干细胞移植是唯一的治愈方式治疗 Ph<sup>+</sup>-ALL,但 allo-HSCT 后复发仍然是治疗失败的主要原因之一。随着 TKI 的出现和早期获得深度分子学缓解患者的增多,再次使 allo-HSCT 成为一种有效的治疗选择,TKI 联合化疗达到首次 CR 后进行 allo-HSCT 是目前成年人 Ph<sup>+</sup>-ALL 标准治疗方案,但三者如何组合尚无最佳答案[11] [12] [13] [14] [15]。

### 3. 总结

本例患者,予上述 VDCP+伊马替尼方案,期间出现感染,予以抗感染、输血治疗后好转,后多次复发,第二次因腹痛复发时予 CDVP 联合伊马替尼,因个人问题未行异基因造血干细胞移植,后未再来院化疗。由于 Ph<sup>+</sup>-ALL 首表现多样且不典型容易被漏诊、误诊。因此对于病因不明确的急性腹痛患者,特别是血小板减少的高龄患者,一定要仔细分析患者症状体征,考虑是否有急性淋巴细胞性白血病可能,必要时行骨髓活检,避免因认识不足而耽误疾病的诊治。

### 参考文献

- [1] Abou, D.I., Jabbour, E., Short, N.J. and Ravandi, F. (2019) Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Current Treatment Options in Oncology*, **20**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0603-z>
- [2] Terwilliger, T. and Abdul-Hay, M. (2017) Acute Lymphoblastic Leukemia: A Comprehensive Review and 2017 Update. *Blood Cancer Journal*, **7**, e577. <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.53>
- [3] 郑智康, 黄健. 1 例 BCR/ABL P230 阳性的慢性粒细胞白血病特殊骨髓形态报道[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(23): 3500-3503.
- [4] Mesa, R.A., Jamieson, C., Bhatia, R., Deininger, M.W., Fletcher, C.D., Gerds, A.T., et al. (2017) NCCN Guidelines Insights: Myeloproliferative Neoplasms, Version 2.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **15**, 1193-1207. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0157>
- [5] Martinelli, G., Boissel, N., Chevallier, P., Ottmann, O., Gökbuget, N., Topp, M.S., et al. (2017) Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment with Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 1795-1802. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.3531>
- [6] Stock, W., Martinelli, G., Stelljes, M., DeAngelo, D.J., Gökbuget, N., Advani, A.S., et al. (2021) Efficacy of Inotuzumab Ozogamicin in Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer*, **127**, 905-913. <https://doi.org/10.1002/cncr.33321>
- [7] 赵美芳, 谭业辉. 成年人费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病治疗现状及展望[J]. 白血病·淋巴瘤, 2020, 29(8): 509-512.
- [8] Couturier, M.A., Thomas, X., Raffoux, E., Huguet, F., Berthon, C., Simand, C., et al. (2021) Blinatumomab + Ponatinib for Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Leukemia & Lymphoma*, **62**, 620-629. <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1844198>
- [9] Shen, S., Chen, X., Cai, J., Yu, J., Gao, J., Hu, S., et al. (2020) Effect of Dasatinib vs Imatinib in the Treatment of Pediatric Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **6**, 358-366. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.5868>
- [10] Rafei, H., Kantarjian, H.M. and Jabbour, E.J. (2019) Recent Advances in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, **60**, 2606-2621. <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1605071>
- [11] Zhang, Y., Gao, Y., Zhang, H., Zhang, J., He, F., Hnízda, A., et al. (2018) PDGFRB Mutation and Tyrosine Kinase Inhibitor Resistance in Ph-Like Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*, **131**, 2256-2261. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-11-817510>
- [12] Sun, Y.Q., Li, S.Q., Zhao, X.S. and Chang, Y.J. (2020) Measurable Residual Disease of Acute Lymphoblastic Leuke-

- mia in Allograft Settings: How to Evaluate and Intervene. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **20**, 453-464. <https://doi.org/10.1080/14737140.2020.1766973>
- [13] Li, J., Dai, Y., Wu, L., Zhang, M., Ouyang, W., Huang, J., *et al.* (2021) Emerging Molecular Subtypes and Therapeutic Targets in B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Frontiers of Medicine*, **15**, 347-371. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0821-6>
- [14] Rabin, K.R. (2020) Optimizing Targeted Therapy for Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA Oncology*, **6**, 333-334. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.5849>
- [15] Warraich, Z., Tenneti, P., Thai, T., Hubben, A., Amin, H., McBride, A., *et al.* (2020) Relapse Prevention with Tyrosine Kinase Inhibitors after Allogeneic Transplantation for Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblast Leukemia: A Systematic Review. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **26**, e55-e64. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.09.022>