

ANCA 作为 GPA 特异性血清标志物^[5], 在 AAV 的发病机制及诊断过程中发挥重要的作用。因此, 对于出现呼吸系统、肾脏病变、神经病变等累及多器官、多血管的患者, 应及早筛查 ANCA, 以防漏诊、误诊, 贻误病情。

参考文献

- [1] MUJAGIC S, SARIHODZIC S, HUSEINAGIC H A. Wegener's granulomatosis of the paranasal sinuses with orbital and central nervous system involvement-diagnostic imaging[J]. Acta Neurol Belg, 2011, 111(3): 241-244.
- [2] 程娜, 朱洋洋, 李春晓, 等. 以周围神经病为首发症状的一个案分析.

- ANCA 相关性血管炎 1 例报告[J]. 中风与神经病杂志, 2016, 33(8): 745-746.
- [3] 李菁, 田新平. 2016 年美国风湿病学会年会血管炎速递[J]. 中华风湿病学杂志, 2017, 21(4): 286-288.
- [4] 陈素芳, 陈旻. 补体在抗中性粒细胞胞浆抗体相关小血管炎中的作用[J]. 中华检验医学杂志, 2017, 40(9): 672-676.
- [5] 谭立名, 焦安君, 冯晓晶, 等. 抗中性粒细胞胞浆抗体检测对系统性血管炎的临床价值[J]. 检验医学, 2018, 33(2): 101-105.

(收稿日期: 2018-06-19 修回日期: 2018-09-12)

1 例 BCR-ABL1 融合基因阴性、Ph 染色体阳性的急性淋巴细胞白血病^{*}

姚海英¹, 刘欣², 郭亚平^{2△}, 宋文杰², 崔京京², 冯沙², 杨凯³, 李宝静¹

(1. 保定市第一中心医院血液科, 河北保定 071000; 2. 保定市第一中心医院检验科, 河北保定 071000;
3. 保定市第一中心医院急诊科, 河北保定 071000)

关键词: 急性淋巴细胞白血病; BCR-ABL1 融合基因; Ph 染色体

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.24.033

文章编号: 1673-4130(2018)24-3121-02

中图法分类号: R733.71; R446.9

文献标识码: C

BCR-ABL1 融合基因是由 Ph 染色体即 t(9;22)(q34;q11) 异位后产生的, 其转录后形成的 BCR-ABL1 融合蛋白具有酪氨酸激酶活性, 可干扰细胞正常调控, 抑制细胞凋亡, 从而可引起白血病发生^[1]。Ph 是急性淋巴细胞白血病(ALL)患者中最常见的染色体异常, 以 BCR-ABL1 融合基因阳性为特征^[2]。Ph 染色体阳性的 ALL 是成年人 ALL 中最常见的类型, 约占成年人 ALL 的 20%~30% 左右, 并且随着年龄的增长, 其发病率有升高的趋势, 在 50 岁以上成年人 ALL 中, Ph+ ALL 约占 50% 以上^[3-5]。从理论上来说, Ph 染色体阳性, 分子生物学基础为 BCR-ABL1 融合基因阳性。即使存在隐匿染色体易位即 Ph 染色体阴性, 也会存在分子生物学的改变, 致使 BCR-ABL1 融合基因阳性。但实际的检测中会出现 Ph 染色体阳性而 BCR-ABL1 mRNA qPCR 阴性的结果, 现就一例出现此结果的特殊病例进行报道, 并对原因进行分析。

1 临床资料

患者, 男, 65 岁, 主因“乏力, 活动后心悸 8 天, 发现血细胞减少 5 d”于 2018 年 5 月 17 日入院。查体:

贫血貌, 浅表淋巴结未触及肿大, 胸骨无压痛, 肝脾肋下未及。血常规: 白细胞(WBC) $4.6 \times 10^9/L$, 中性粒细计数 $0.48 \times 10^9/L$, 淋巴细胞计数 $2.11 \times 10^9/L$, 淋巴细胞比例 46.1%, 中性粒细胞比率 10.5%, 红细胞计数(RBC) $2.34 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白(Hb) 83 g/L, 平均红细胞体积 106.4 fL, 血小板(PLT) $28 \times 10^9/L$ 。骨髓细胞学检查示: 增生明显活跃, 粒系、红系细胞数量减少, 比例减低, 见图 1; 淋巴细胞比例增高, 其中原始、幼稚淋巴细胞约占 83.5%, 原幼细胞组化 POX 阴性, PAS 阳性(粗颗粒状或块状)。考虑: 急性淋巴细胞白血病。骨髓细胞免疫分型示: 以 CD45/SSC 设门, 可见 80.8% 的异常细胞, 表达 HLA-DR、CD34、CD19、CD10、CD22、CD38 不表达 CD20、CD117、CD33、CD13、CD14、CD64、CD11b、CD3、CD7、CD8、CD4、CD16、CD5、CD36、CD138。结论: 急性 B 淋巴细胞白血病。骨髓染色体核型分析示: 47, XY, +Y, der(9), del(9)(p21)t(9;22)(q34;q11)^[6]/46, XY^[14]。43 种白血病融合基因筛查: 阴性。肿瘤相关基因表达检测(WT-1): 2.00%。BCR-ABL1 融合基因定量(P210、P190、P230): 未检出。进一步检测不典型

* 基金项目: 河北省自身抗体阳性人群中中医药早期干预重点研究室项目(冀中医药[2014]28 号 14)。

△ 通信作者, E-mail: 15903126670@126.com。

本文引用格式: 姚海英, 刘欣, 郭亚平, 等. 1 例 BCR-ABL1 融合基因阴性、Ph 染色体阳性的急性淋巴细胞白血病[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(24): 3121-3122.

BCR-ABL1 融合基因; BCR-ABL1 e1a3 型融合基因阳性, 定量检测结果为 53.56%。患者最终确诊为 Ph 染色体阳性的急性淋巴细胞白血病。

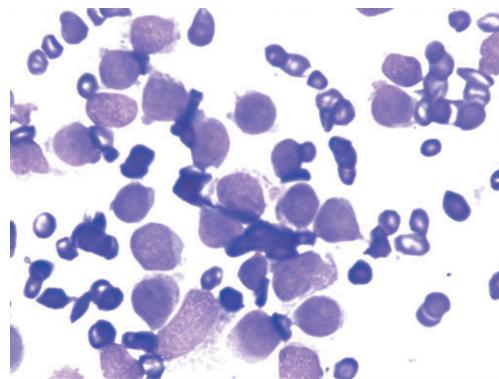


图 1 骨髓涂片瑞氏染色(×1 000)

2 讨 论

ALL 为一类常见的造血系统恶性克隆性疾病, 表现为原始及幼稚淋巴细胞在骨髓中过度增殖并浸润肝、脾、淋巴结等全身各组织脏器, 生物学特征、治疗反应性和预后均具有较大异质性^[6]。根据 2016 版 WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类^[7], 本病例可以确诊为 B 淋巴母细胞白血病伴 t(9;22)(q34.1;q11.2), 且 t(9;22)(q34;q11.2)、复杂染色体异常为预后不良遗传学异常^[8]。

目前报道的 BCR 基因的断裂点主要有 3 种: 主要断裂点簇集区(M-BCR)、次要断裂点簇集区(m-BCR)、微小断裂点丛集区(μ -BCR)。由于 BCR 断裂点不同可形成 3 种相对分子质量的蛋白:P190、P210、P230^[9]。基于此理论基础的荧光 qPCR 检测方法, 较细胞遗传学敏感, 具有较高的灵敏度和特异性。但是一些不常见断裂点也可致某些稀有的转录本, 形成少见的融合基因类型, 这使得常规的 BCR-ABL1 融合基因难以检测出来。本病例由于是一例复杂的染色体核型的变异, 除了有 t(9;22)(q34;q11) 外, 还有 9 号染色体的其他改变, 很可能是由于 9 号染色体的缺失和平衡易位导致了少见的基因断裂点, 而形成少见的融合基因转录本。因此, 这就是即使出现了 Ph 染色体, 而 BCR-ABL1 融合基因却阴性的原因。

此患者由于是少见的融合基因转录本, 所以他更容易出现酪氨酸激酶的耐药性基因位点突变, ABL 激酶区突变是成人 Ph+ ALL 治疗失败的主要因素, 与初诊发病年龄较高以及高基因组不稳定性紧密相关^[10]。所以一旦出现病情反复, 要及时进行耐药位点的检测。

综上所述, 本病例提示在利用 qPCR 技术检测 BCR-ABL1 融合基因时, 应结合细胞形态学及细胞遗传学仔细分析, 可采用 FISH 技术对骨髓细胞中期分

裂相或骨髓涂片直接进行 BCR-ABL1 融合基因检测, 或利用 PCR 产物进行基因序列分析, 以确定是否存在特殊类型的融合基因。

参 考 文 献

- [1] NACHEVA E P, GRACE C D, BRAZMA D, et al. Does BCR/ABL1 positive acute myeloid leukaemia exist[J]. Br J Haematol, 2013, 161(4): 541-550.
- [2] MATHISEN M S, O'BRIEN S, THOMAS D, et al. Role of tyrosine kinase inhibitors in the management of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2011, 6(3): 187-194.
- [3] SECKER-WALKER L M, CRAIG J M, HAWKINS J M, et al. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia in adults: age distribution, BCR breakpoint and prognostic significance[J]. Leukemia, 1991, 5(3): 196-199.
- [4] BURMEISTER T, SCHWARTZ S, BARTRAM C R, et al. Patients' age and BCR-ABL frequency in adult B-precursor ALL: a retrospective analysis from the GMALL study group[J]. Blood, 2008, 112(3): 918-919.
- [5] LARSON R A. Management of acute lymphoblastic leukemia in older patients[J]. Semin Hematol, 2006, 43(2): 126-133.
- [6] DOMBRET H, GABERT J, BOIRON J M, et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia—results of the prospective multicenter LALA-94 trial[J]. Blood, 2002, 100(7): 2357-2366.
- [7] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2016 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(10): 837-845.
- [8] FIELDING A K, ROWE J M, RICHARDS S M, et al. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: results from the International ALL Trial MRC UKALLXII/ECOG2993[J]. Blood, 2009, 113(19): 4489-4496.
- [9] KIANI A A, SHAHSAVAR F, GORJI M, et al. Prevalence of abelson murine leukemia viral oncogene homolog-breakpoint cluster region fusions and correlation with peripheral blood parameters in chronic myelogenous leukemia patients in Lorestan province, Iran[J]. Int J Appl Basic Med Res, 2016, 6(4): 271-275.
- [10] 蔡文治. 成人 Ph 阳性急性淋巴细胞白血病临床及分子遗传学研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2016.

(收稿日期: 2018-05-19 修回日期: 2018-08-13)