

• 点石成金 •

RAM 表型相关急性髓系白血病 1 例临床及分子遗传学特征分析*

罗美珠¹, 唐 雪², 付笑迎¹, 林镇湖¹, 陈诗杨¹, 姚 强^{1△}
 深圳市儿童医院: 1. 检验科; 2. 血液肿瘤科, 广东深圳 518000

关键词: 急性髓系白血病; RAM 表型; CBFA2T3::GLIS2 融合基因; 分子遗传学

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2026. 15. 008

中图法分类号: R733. 3

文章编号: 1673-4130(2026)15-1839-04

文献标识码: A



点评专家 陈 朴



第一作者 罗美珠

急性髓系白血病(AML)作为儿童时期较为常见的恶性血液系统疾病,其分子遗传学特征复杂多样,对疾病的分类、预后评估及治疗策略选择具有至关重要的影响。近年来,随着分子生物学技术的不断进步,儿科 AML 的分子景观研究取得了显著进展,其中 CBFA2T3::GLIS2 融合基因的发现受到关注。CBFA2T3::GLIS2 融合基因在儿科 AML 中扮演关键角色,其抗原谱与特定的免疫表型相关,CBFA2T3::GLIS2 融合基因检测有助于疾病的重新分类与定义^[1-2]。

CBFA2T3::GLIS2 融合基因阳性通常与特定的免疫表型——RAM(由儿童肿瘤协作组描述的表型,该表型以患者姓名首字母命名)密切相关^[3]。RAM 表型相关急性髓系白血病(RAM-AML)是一种高风险 AML 亚型,具有独特的免疫表型特征和不良预后,包括对诱导化疗反应差和易复发。RAM-AML 患者免疫表型典型特点表现为 CD56 强表达、HLA-DR 阴性、CD45 及 CD38 弱表达或阴性等^[4],这些特征为 RAM-AML 的准确识别提供了重要依据。携带 CB-

FA2T3::GLIS2 融合基因的 RAM-AML 好发于婴幼儿,尤其在 1 岁以下患儿中预后极差,目前国内针对该年龄段病例的系统性治疗方案探索及长期随访报道尚属罕见。因此,详尽报告该类疾病低龄患儿的诊疗全流程,特别是其对特定化疗方案及移植策略的反应,对于积累中国人群数据、优化治疗策略具有至关重要的意义。

本文报道 1 例典型的 RAM-AML 病例,旨在通过分析其 MICM(形态学、免疫学、细胞遗传学和分子生物学)综合诊断特征及相关治疗经验,以提高对该类疾病的认识。

1 案例经过

1.1 临床资料 男性患儿,1 岁 2 个月,因“间断发热 24 d”为主诉于 2025 年 3 月 14 日收入院。患儿主要表现为反复发热,中高热为主,外院抗感染治疗后仍反复,无咳嗽、痰响,无呕吐、腹泻,无气促、喘息等不适,外院血常规结果:白细胞计数 $14.62 \times 10^9/L$,中性粒细胞绝对值 $8.19 \times 10^9/L$,淋巴细胞绝对值 $4.86 \times 10^9/L$,红细胞计数 $3.42 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 88 g/L,血小板计数 $104 \times 10^9/L$,超敏 C 反应蛋白 47.05 mg/L(参考区间:0~10 mg/L)。血涂片结果:偶见中幼粒细胞,并可见异型淋巴细胞(3%);红细胞形态大致正常;血小板呈散在分布。

1.2 实验室检查 入院后复查血常规提示:白细胞计数 $15.47 \times 10^9/L$,血红蛋白 71 g/L,血小板计数 $85 \times 10^9/L$,红系和血小板呈持续下降趋势;LDH 941 IU/L(参考区间:192~321 IU/L);铁蛋白:323

* **基金项目:** 广东省高水平医院建设专项基金深圳市儿童医院医学学科专项(深儿医科教[2022]28 号)。

点评专家简介: 陈朴,血液内科学博士,主任技师,美国 UT Southwestern Medical Center 访问学者,复旦大学附属中山医院检验科临床血液学综合诊断亚专科主任;作为 ISO15189 临床血液学专业授权签字人负责造血系统疾病的综合诊断及审核工作;以第一作者/通信作者在《Cancer》《Am J Clin Pathol》等国际权威杂志发表论文 10 余篇,执笔参编专家共识指南 6 部、教材 1 部、论著 2 部;主持省部级面上项目 1 项,作为主要完成人参与多项国家自然科学基金项目及卫健委基金课题,授权国家发明专利 1 项;兼任中国中西医结合学会检验分会形态学分析专委会青委主任委员、中国老年保健医学研究会肿瘤防治分会血液肿瘤实验诊断专委会副主任委员、白求恩精神研究会检验医学分会检验与临床结合专委会副主任委员等;担任多本国内外期刊审稿人。

作者简介: 罗美珠,女,主管技师,主要从事儿童血液肿瘤实验室诊断及凝血功能研究。△ **通信作者,** E-mail: 867243725@qq. com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1176.r.20251225.1017.003\(2025-12-25\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1176.r.20251225.1017.003(2025-12-25))

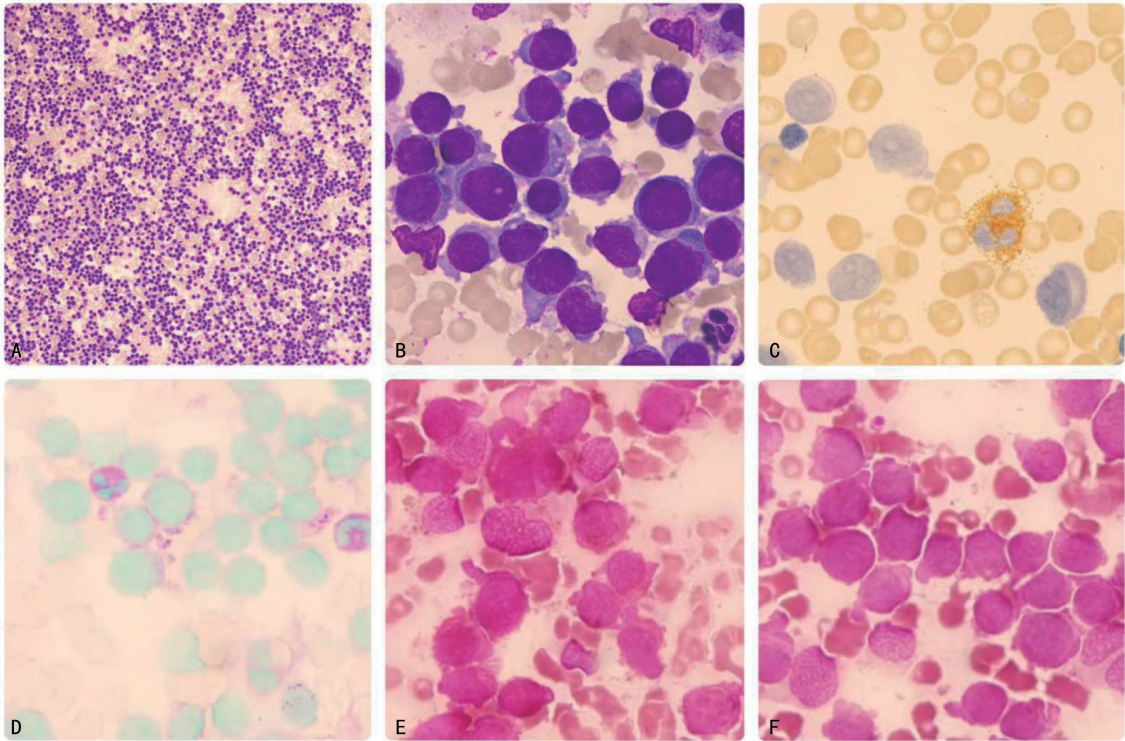
ng/mL(参考区间:5~100 ng/mL)。外周血涂片可见约 4%原始细胞。入院后体格检查无明显肝脾、淋巴结肿大。

1.2.1 形态学检查 骨髓细胞形态学提示:骨髓增生极度活跃(图 1A),粒红比 5:1,粒系占 5.0%,各阶段比例明显减低,红系占 1.0%,幼红细胞比例明显减低,原始细胞占 91.0%,细胞中等大小,略不等,多数可见云雾状突起,细胞质中等量或丰富,蓝色或灰蓝色,部分泡沫感,可见少量颗粒,核圆,少数可见双核,核染色质粗糙,核仁不明显(图 1B)。原始细胞化学染色:POX 阴性(—)、PAS 部分粗颗粒状阳性、NSE 及氟化钠抑制试验阴性(—),见图 1C~F。

1.2.2 免疫分型检查 流式细胞术检测提示骨髓中异常髓系细胞占有核细胞的 69.0%,表达 CD33、CD56,部分表达 CD117、CD58、CD61、CD71,弱表达 CD34、CD38,不表达 CD45、CD36、HLA-DR、CD7、CD123 等,符合 RAM 免疫表型特征。

1.2.3 染色体核型分析 46,XY[20],为正常核型。

1.2.4 基因测序 髓系常见的相关基因检测并未见异常。全转录组测序分析检出 CBFA2T3::GLIS2 融合基因,由 chr16 倒位 inv(16)(p13;q24)形成。本病例“Split reads=13,Discordant mates=5”,表明该融合基因检测结果可靠,支持阳性判断。



注:A 显示骨髓增生极度活跃(瑞吉氏染色,×100);B 显示骨髓涂片原始细胞形态(瑞吉氏染色,×1 000);C 显示原始细胞 POX 染色阴性(联苯胺法,×1 000);D 显示原始细胞 PAS 染色部分粗颗粒阳性(过碘酸雪夫染色,×1 000);E、F 显示原始细胞非特异性酯酶染色氟化钠抑制试验均为阴性(中性 α-醋酸萘酚酯酶染色,×1 000)。

图 1 骨髓细胞形态学结果

1.3 诊断及临床诊疗 在患儿 RNA 测序 RNA-seq 结果未回报前,基于骨髓涂片细胞学形态特点及化学染色倾向于急性巨核细胞白血病(AMKL),结合流式异常原始细胞表达髓系巨核细胞标记,故患儿初步诊断为 AMKL,2025 年 4 月 1 日开始按 C-HUANA-AML-2015 方案先后予以 DAE(3+10+5)及 DAE(3+8+5)诱导化疗。第 1 疗程诱导化疗后,骨髓涂片示原始细胞比例<5%,达到形态学完全缓解(CR),流式微小残留病(MRD)结果,白血病微小残留比例 0.09%(阳性),CBFA2T3::GLIS2 融合基因仍阳性;第 2 疗程后评估骨髓和流式 MRD 结果均为阴性,基因检测仍为阳性;于 7 月 28 日行非血缘人类白

细胞(HLA)全相合脐血干细胞移植,目前造血系统已重建成功,等待骨髓检查评估白血病缓解状态。

2 案例分析与讨论

2.1 案例分析 本病例为 1 例 1 岁 2 个月的男性患儿,因间断发热 24 d 而入院治疗,患儿的主要临床表现包括反复发热、进行性血细胞减少(血红蛋白和血小板水平持续下降)及炎症标志物明显升高(铁蛋白为 323 ng/mL)。实验室检查结果提示,外周血涂片中可见约 4%的原始细胞;骨髓细胞学检查则提示骨髓增生极度活跃,原始细胞占比高达 91%,原始细胞具有中等大小、细胞质丰富且呈蓝色或灰蓝色、可见泡沫感及少量颗粒,核仁不明显的形态学特征。化学

染色结果:POX 阴性、PAS 部分阳性、NSE 阴性。免疫分型结果:异常细胞占有核细胞的 69.0%,表达 CD33、CD56,部分表达 CD117、CD58、CD61、CD71,弱表达 CD34、CD38,不表达 HLA-DR、CD7、CD123。这一免疫表型特征完全符合 RAM 表型的定义,即 CD56 强表达、HLA-DR 阴性、CD45 和 CD38 弱表达或阴性。

尽管染色体核型分析显示正常(46,XY),但二代基因测序结果提示存在 CBFA2T3::GLIS2 融合基因,该基因由第 16 号染色体倒位 inv(16)(p13;q24)形成。综合临床及实验室数据显示,患儿被诊断为 RAM-AML,并伴有 CBFA2T3::GLIS2 融合基因,按本院髓系白血病方案治疗,无化疗禁忌证,故予以协作组 C-HUANA-AML-2015 方案化疗。根据化疗方案,第 1 疗程为 DAE(3+10+5),即 3 d 柔红霉素、10 d 阿糖胞苷、5 d 依托泊苷(VP)-16,第 2 疗程为 DAE(3+8+5),即 3 d 柔红霉素、8 d 阿糖胞苷、5 d VP-16,未进行原方案调整。经过规范化疗 2~3 个疗程,达到形态学上的 CR,有合适供者,即进入造血干细胞移植流程。

2.2 案例讨论 该病例清晰地反映了 RAM 表型的特征及其与 CBFA2T3::GLIS2 融合基因的关系。RAM 表型作为 1 种高危 AML 亚型,其标志性的免疫表型特征包括 CD56 强阳性表达、HLA-DR 阴性或弱表达,以及 CD45 和 CD38 的弱表达或阴性^[3-5]。本病例中的免疫分型结果与上述特征高度一致,进一步验证了 RAM 表型的诊断标准。

现有文献指出,RAM 表型与 CBFA2T3::GLIS2 融合基因存在显著关联,约 42.8%的 RAM-AML 患者携带此融合基因^[4,6]。儿童肿瘤协作组的研究报告还指出,38.00%~63.64%的 RAM-AML 病例属于 AMKL 亚型^[1,7]。尽管本病例在形态学上未完全展现出典型的 AMKL 特征,但 CBFA2T3::GLIS2 融合基因的检出,凸显了运用免疫分型与分子检测综合性精确诊断的重要性。RAM-AML 在儿科患者中的发生率约为 2.3%,年龄范围从 9 个月到 5 岁,且由于其诊断的复杂性(如形态学类似其他肿瘤导致误诊),误诊或漏诊的情况时有发生^[4]。同时,儿童 AML CBFA2T3::GLIS2 融合基因往往提示着极差的预后,尤其是对于低龄患儿(<2 岁)^[8-9]。研究数据显示,携带该融合基因的患者 3 年累积复发率高达 75.0%,而阴性患者的复发率仅为 35.7%^[10]。在总生存率方面,CBFA2T3::GLIS2 融合基因阳性患者(16.7%)显著低于阴性患者(41.7%)。特别是在低龄患儿中,86%的携带者会经历疾病复发,71%会死于疾病进展,且对诱导化疗的反应普遍不佳^[10-12]。即便接受了包含半相合造血干细胞移植(HSCT)的治疗方案,复发率依然较高^[11]。这提示对于此类患者,需要探索更

为强效和个体化的治疗策略。

RAM 表型 AML 的诊断面临多重挑战,主要与可能的髓外病变表现和非典型形态学特征相关。CBFA2T3::GLIS2 融合阳性的 AML 最初可能呈现为髓系肉瘤,表现为局部肿块或肿物。当该肉瘤发生时没有明确的白血病骨髓浸润证据时,这种情况尤其容易导致误诊为非血液系统来源的实体肿瘤(例如小圆细胞肿瘤)^[4]。RAM 表型标志性的 CD56 强表达,在某些情况下可能被视为非特异性标记,从而将诊断导向非髓系方向(如神经内分泌肿瘤)^[2,4]。因此,分子水平检测,如二代测序(NGS),是精确诊断的核心工具,在常规形态学特征不典型(如不足以明确为 AMKL)的情况下尤为关键,能够提供最终的精确分类。对于此类案例主张结合免疫分型、细胞遗传学分析、NGS 等进行综合诊断,以可靠地检测包括 CBFA2T3::GLIS2 融合基因在内的关键异常^[4-5]。NGS 在风险分层方面具有重要价值,有助于避免遗漏关键分子异常^[4]。

RAM 表型和 CBFA2T3::GLIS2 融合基因均为独立的不良预后因素,标准化疗方案的效果往往有限^[1-2,4]。因此,推荐采用强化化疗联合早期 HSCT 的治疗策略,以改善患者的预后^[9,12]。同时,应密切关注靶向治疗的发展动态,如 GLI 抑制剂在体外研究中展现出的对 CBFA2T3::GLIS2 融合基因阳性 AML 细胞的良好抑制效果^[6],这为未来治疗提供了新的方向和希望。

2.3 研究局限性与展望 尽管本病例获得了不错的短期疗效,但仍存在以下局限性需客观指出:首先,此为单中心病例报告,其结果的外推性需要更大样本量的前瞻性研究加以验证;其次,本病例随访时间仍相对较短,其长期无病生存率(DFS)与总生存率(OS)有待进一步观察;最后,对于此类高危患儿,脐血移植相较于其他移植方式(如亲缘半相合移植)的优劣,仍需更多对照研究予以明确。因此,针对 CBFA2T3::GLIS2 融合基因阳性 AML 高危患儿,除强化化疗和移植外,应积极探索其分子发病机制,为研发靶向药物提供理论依据,最终实现精准治疗,改善患儿远期预后。

综上所述,本案例突显了 RAM-AML 伴 CBFA2T3::GLIS2 融合基因的典型特征,包括婴儿期高发、原始细胞高负荷、CD56/HLA-DR 等特异性免疫表型,以及融合基因介导的高复发风险。为应对其不良预后的诊断和治疗挑战,必须强化多学科整合:诊断层面充分发挥 MICM 综合诊断作用,依靠免疫分型(如 CD56、HLA-DR、CD38 和 CD36 联合检测)和分子技术(如 RNA 测序或 NGS)以提高精度;在治疗层面,则优先考虑强化化疗联合早期 HSCT,并积极纳入靶向抑制剂(如 GLI 靶向治疗)。这种基于表型和分

子层面的个性化治疗策略,有助于改善患者生存结局,并为未来研究提供方向。

【案例点评】

RAM 表型最初由儿童肿瘤协作组以患儿名字命名,定义为“CD56 强表达、人类白细胞抗原-DR (HLA-DR) 阴性、CD45/CD38 弱表达或阴性”。RAM 表型相关急性髓系白血病(RAM-AML)作为发生率仅 2.3% 的罕见亚型,文献报道其与 CBFA2T3::GLIS2 融合基因密切相关,相当一部分病例为巨核系来源肿瘤。因认识时间短、临床病例极少,RAM-AML 仍存在诸多争议,且缺乏统一诊断标准,不同研究中 CD56 强表达、CD45 弱表达的阈值并未明确。2022 年 WHO 分类仅提及急性巨核细胞白血病(AMKL)需检测 RAM 表型(CBFA2T3::GLIS2 融合基因相关),但未将 RAM-AML 列为独立亚型,部分研究认为其应作为 AMKL 的高危亚类,另一部分则主张按分子特征单独分型,故尚存在学术分歧。

本文分享了 1 例 RAM-AMKL 的低龄患儿,其 MICM(形态学、免疫学、细胞遗传学和分子生物学)诊断链条与治疗流程为认识这一罕见病种提供了宝贵的临床范本。从治疗与预后方面看,患儿采用化疗联合诱导方案后快速实现全部缓解(CR),并立即开展异基因干细胞移植,符合高危 AML 治疗原则。但值得注意的是,CBFA2T3::GLIS2 融合基因仍呈阳性,一方面契合了该病种的预后凶险特征,另一方面也提示基因层面是病程进展监测的核心靶点,随访转归需依赖持续的分子学流式微小残留病(MRD)检测。

此外,对于这种好发于儿童的特殊肿瘤,临床需警惕其误诊陷阱:一是可能以孤立髓外肉瘤样起病,易被误判为小圆细胞实体肿瘤;二是 CD56 的强表达可能误导诊断方向至神经内分泌肿瘤,唯有结合免疫表型与分子检测才能实现精准分型。

综上所述,本病例的诊疗实践分享验证了 MICM 综合诊断并非各技术的简单叠加,而是从疾病表象到分子本质,层层递进的系统性穿透,是诊断罕见血液肿瘤的核心范式,较完整地呈现了“形态学初判疾病方向→免疫分型确定谱系来源→分子生物学揭示疾病本质乃至机制”的 MICM 精准诊断流程。同时,也拓展了人们对 RAM-AML 这类罕见高危白血病的认知,但单中心单病例的局限性仍需大样本数据补充,靶向治疗的临床转化也亟待进一步研究探索。

(点评专家:陈朴 复旦大学附属中山医院)

参考文献

[1] Panda D, Chatterjee G, Sardana R, et al. Utility of CD36

as a novel addition to the immunophenotypic signature of RAM-phenotype acute myeloid leukemia and study of its clinicopathological characteristics[J]. Cytometry Part B Clinical, 2021, 100(2):206-217.

[2] Liu H, Wu K, Hu W, et al. Immunophenotypic clustering in paediatric acute myeloid leukaemia[J]. Br J Haematol, 2024, 204(6):2275-2286.

[3] Eidenschink Brodersen L, Alonzo T A, Menssen A J, et al. A recurrent immunophenotype at diagnosis independently identifies high-risk pediatric acute myeloid leukemia; a report from Children's Oncology Group[J]. Leukemia, 2016, 30(10):2077-2080.

[4] Gajendra S, Anupurba S, Gupta R, et al. Acute myeloid leukemia with RAM immunophenotype: a new underdiagnosed entity[J]. Int J Lab Hematol, 2023, 45(4):541-552.

[5] Zangrando A, Cavagnero F, Scarparo P, et al. CD56, HLA-DR, and CD45 recognize a subtype of childhood AML harboring CBFA2T3-GLIS2 fusion transcript[J]. Cytometry A, 2021, 99(8):844-850.

[6] Masetti R, Bertuccio S N, Astolfi A, et al. Hh/Gli antagonist in acute myeloid leukemia with CBFA2T3-GLIS2 fusion gene[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1):26.

[7] Chisholm K M, Smith J, Heerema-McKenney A E, et al. Pathologic, cytogenetic, and molecular features of acute myeloid leukemia with megakaryocytic differentiation: a report from the Children's Oncology Group[J]. Pediatr Blood Cancer, 2023, 70(5):e30251.

[8] Hara Y, Shiba N, Yamato G, et al. Patients aged less than 3 years with acute myeloid leukaemia characterize a molecularly and clinically distinct subgroup[J]. Br J Haematol, 2020, 188(4):528-539.

[9] Du Y, Yang L, Qi S, et al. Clinical analysis of pediatric acute megakaryocytic leukemia with CBFA2T3-GLIS2 fusion gene[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2024, 46(2):96-103.

[10] Hara Y, Shiba N, Ohki K, et al. Prognostic impact of specific molecular profiles in pediatric acute megakaryoblastic leukemia in non-Down syndrome[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2017, 56(5):394-404.

[11] Neault M, Lebert-Ghali C É, Fournier M, et al. CBFA2T3-GLIS2-dependent pediatric acute megakaryoblastic leukemia is driven by GLIS2 and sensitive to navitoclax[J]. Cell Rep, 2023, 42(9):113084.

[12] Smith S M, Lee A, Tong S, et al. Detection of a GLIS3 fusion in an infant with AML refractory to chemotherapy[J]. Cold Spring Harb Mol Case Stud, 2022, 8(5):a006220.