

慢性髓细胞白血病伴BCR::ABL1 e6a2转录本1例并文献复习

Chronic myeloid leukemia with BCR::ABL1 e6a2 fusion transcript: a case report and literature review

丁园艺, 魏鑫, 富威, 王萍萍, 张贺洋, 王玥
(中国医科大学附属第一医院血液科, 沈阳 110001)

摘要 慢性髓细胞白血病伴BCR::ABL1 e6a2转录本发病率低, 临床较为罕见, 本文报道1例慢性髓细胞白血病伴BCR::ABL1 e6a2转录本患者的诊治经过, 并复习相关文献, 探讨其流行病学特点、诊治和预后。

关键词 慢性髓细胞白血病; BCR::ABL1; 非典型转录本; e6a2

中图分类号 R733.72 文献标志码 A 文章编号 0258-4646(2024)04-0367-03

网络出版地址 <https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20240408.1004.010>

DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2024.04.014

慢性髓细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)是一种骨髓增殖性肿瘤, 表现为成熟和未成熟的粒细胞生成和增殖失控, 细胞分化大体正常。CML在我国的发病率为0.36/10万~0.55/10万, 几乎所有CML都存在BCR::ABL1, 而CML伴BCR::ABL1非典型转录本在临床发病率不到2%^[1]。本文报道我科门诊诊治的1例CML伴BCR::ABL1 e6a2转录本患者的临床特征、实验室检查和诊治经过, 并进行相关文献复习。患者知情同意并签署同意书。

1 临床资料

1.1 一般情况

患者, 女, 53岁, 以“白细胞升高20 d”为主诉, 于2023年8月8日就诊于中国医科大学附属第一医院血液科门诊。20 d前体检时发现白细胞升高, 复查血常规提示: 白细胞 $19.32 \times 10^9/L$, 血红蛋白137 g/L, 血小板 $448 \times 10^9/L$, 嗜碱性粒细胞 $1.26 \times 10^9/L$ 。外周血分类计数: 嗜碱性粒细胞8.4%。全腹CT检查提示: 轻度脂肪肝, 肝脏形态大小未见明显异常, 脾不大。患者无乏力, 无头晕头痛, 无恶心呕吐, 无腹

痛腹胀及食欲不振等消化道症状, 无发热及盗汗, 近期无明显体重下降。既往病史: 诊断间质性肺炎5年, 无长期口服药物, 否认高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病等遗传病史。2021年10月26日因间质性肺炎就诊, 血常规提示: 白细胞 $15.3 \times 10^9/L$, 血红蛋白136 g/L, 血小板 $424 \times 10^9/L$, 嗜碱性粒细胞 $0.73 \times 10^9/L$, 未行进一步诊治。

1.2 临床检查和诊断

体格检查: 无贫血貌, 无黄疸, 未触及肝脾大及浅表淋巴结大。辅助检查: 骨髓活检(图1)提示, 骨髓增生极度活跃(>90%), 粒红比例明显增大, 粒系各阶段细胞可见, 以中幼及以下阶段细胞为主; 少量红系以中晚幼红细胞为主; 巨核细胞不少, 大部分为胞体小、分叶少巨核细胞; 淋巴细胞散在分布, 形态成熟。网状纤维染色MF-0。形态学考虑CML。染色体检查(图2)提示: 46, XX, t(9, 22)(q34; q11)[20]。骨髓增殖性疾病基因检测提示: JAK2 V617F, JAK2外显子12, MPL外显子10及CALR外显子9均为野生型。白血病融合基因检测提示: BCR::ABL1 p210, p230阴性, p190 1.05%。进一步完善罕见型BCR::ABL1筛查提示: BCR::ABL1 e6a2 25.64阳性。综合该患者体征及实验室检查, 诊断为CML慢性期伴BCR::ABL1 e6a2(p195), ELTS评分低危。

1.3 治疗

建议患者口服氟马替尼(600 mg/d)。2023年

基金项目: 辽宁省教育厅基本科研项目(LJKMZ20221177)

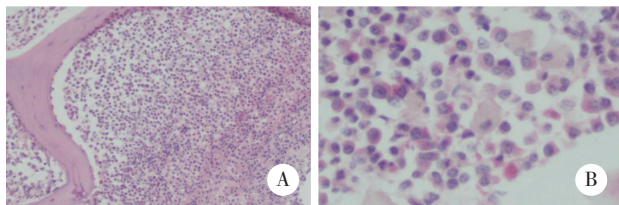
作者简介: 丁园艺(1993-), 女, 医师, 硕士。

通信作者: 王玥, E-mail: cmuwangyue2023@163.com

收稿日期: 2023-12-12

网络出版时间: 2024-04-11 08:59:15

11月14日复查血常规提示:白细胞 $4.39 \times 10^9/L$,血红蛋白124 g/L,血小板 $92 \times 10^9/L$,嗜碱性粒细胞 $0.03 \times 10^9/L$ 。外周血分类计数:嗜碱性粒细胞3.0%。目前治疗效果良好,达到完全血液学反应,继续监测细胞遗传学及分子学反应。



A, $\times 100$; B, $\times 400$.

图1 骨髓活检HE染色结果

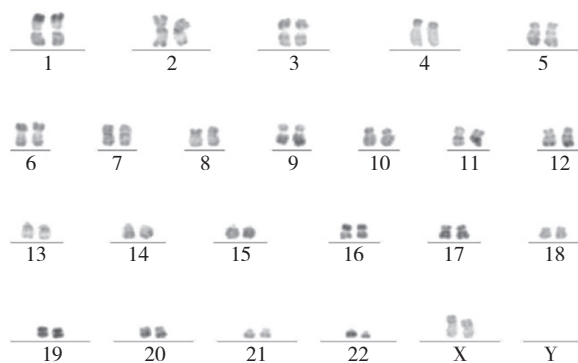


图2 染色体检查结果

2 讨论

CML的特征是费城染色体(Ph染色体)与*BCR::ABL1*形成。Ph染色体是9号染色体和22号染色体长臂各有一段发生断裂和易位,即t(9;22)(q34;q11),形成*BCR::ABL1*^[2]。其编码的*BCR::ABL1*蛋白与细胞质的底物相互作用,激活异常通路,从而导致蛋白激酶活性增强、细胞凋亡减少及恶性转化^[3]。

根据*BCR*基因断裂位点不同,分为主要断裂点簇集区(major *BCR*, M-*BCR*)、次要断裂点簇集区(minor *BCR*, m-*BCR*)、微小断裂点簇集区(micro *BCR*, μ -*BCR*)。90% CML的*BCR*基因断裂发生在M-*BCR*,与*ABL*基因断点外显子2融合,形成e13a2或e14a2,编码p210融合蛋白^[2],为典型转录本。非典型转录本占比少,e1a2、e19a2、e13a3和e14a3相对常见,而e8a2、e6a2更加少见,称为罕见转录本^[4]。也有病例报道同时存在两个或多个*BCR::ABL1*转录本,推测是选择性剪接或表型变异的结果^[5-6]。

CML伴*BCR::ABL1*非典型转录本特别是罕见转录本发病率低,关于其临床特征、治疗与预后的研究少,需进一步扩大样本研究^[7-9]。本例患者初诊时无发热、盗汗及体重下降,亦无肝脾及淋巴结肿大,并非CML的典型表现。提示临床高度怀疑CML的病例,即使常规*BCR::ABL1*筛查阴性,仍有必要行罕见*BCR::ABL1*筛查,常规*BCR::ABL1*筛查无法检测到上述簇集区之外的非典型断点^[10-13]。由于整个外显子间的剪接、小序列插入或外显子内基因断点,产生具有致癌潜力的蛋白质。本例患者从发现血常规异常到CML确诊病程长达3年,病情进展缓慢,与文献^[14]报道的e6a2与疾病侵袭性相关的结论并不相符。

二代酪氨酸激酶抑制剂是CML伴e13a2、e1a2与e19a2转录本患者的首选一线治疗方案。而CML伴*BCR::ABL1* e6a2转录本病例的治疗尚无定论,MANZELLA等^[14]报道1例CML伴*BCR::ABL1* e6a2患者使用二代酪氨酸激酶抑制剂尼罗替尼治疗效果良好。本文报道的患者应用氟马替尼治疗,获得完全血液学反应,与既往报道^[14]一致,但患者治疗时间短,需持续监测后续治疗效果。有研究^[7]显示患者在治疗过程中转录本发生改变,但两种不同的*BCR::ABL1*转录本是否由同一克隆表达(通过替代剪接机制)或代表存在两种不同细胞尚不明确。因此,诊断初期明确转录本类型,有助于监测治疗效果,及时发现疾病转化。目前,针对CML伴*BCR::ABL1* e6a2转录本病例的诊治局限于个案报道,有待于丰富样本,以验证该转录本与疾病侵袭的真正相关性。

关于CML伴*BCR::ABL1* e6a2转录本预后不良的机制尚不明确,SCHULTHEIS等^[15]发现其产生一种罕见的 185×10^3 融合蛋白,推测该融合蛋白中缺乏重要的调节性*BCR*序列,导致该类型CML预后差,并且发生早期转化。另外,研究^[15]发现*BCR::ABL1* e6a2转录本通常发生在鸟嘌呤核苷酸交换因子(guanine nucleotide exchange factor, GEF)/DBL样结构域中,GEF结构域与鸟嘌呤核苷酸结合蛋白相互作用,参与细胞生长和信号传导。它的截断可能具有转化作用,增强*BCR::ABL1*的致癌潜力。ZHANG等^[16]通过全外显子测序发现*TP53BP2*和*CDH10*基因突变与CML伴*BCR::ABL1* e8a2的相关性,并推断Src激活是*BCR::ABL1*驱动信号传导的关键点,而*TP53BP2*或

CDH10位于Src激酶下游。提示对于CML伴BCR::ABL1 e6a2转录本病例,在给予药物治疗前应尽可能完善髓系白血病相关基因全外显子检测,有助于发现未知的BCR::ABL1驱动突变,提高对CML伴BCR::ABL1罕见转录本这类疾病机制的认知。

综上所述,CML伴BCR::ABL1 e6a2初诊患者的症状及体征可能不典型,需与BCR::ABL1阴性骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPN)进行鉴别。临床高度怀疑CML,行罕见BCR::ABL1筛查是必要的。并且CML伴BCR::ABL1非典型转录本病例初诊时需要明确转录本类型,以协助诊断、指导药物选择与治疗效果监测。治疗前尽可能完善髓系白血病相关基因的全外显子检测,探索CML伴BCR::ABL1非典型转录本这类病例的未知驱动突变。未来将丰富CML伴BCR::ABL1 e6a2病例,进行深入探索。

参考文献:

- [1] BURMEISTER T, BULLINGER L, LE COUTRE P. The recurrent atypical e8a2 BCR::abl1 transcript with insertion of an inverted 55 base pair ABL1 intron 1b sequence: a detailed molecular analysis [J]. Acta Haematol, 2023, 146 (5) : 413-418. DOI: 10.1159/000531128.
- [2] ZENEBE B, NIGUSSIE H, BELAY G, et al. A review on characterization of BCR-ABL transcript variants for molecular monitoring of chronic myeloid leukemia phenotypes [J]. Hematology, 2023, 28 (1) : 2284038. DOI: 10.1080/16078454.2023.2284038.
- [3] BAVARO L, MARTELLI M, CAVO M, et al. Mechanisms of disease progression and resistance to tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: an update [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20 (24) : 6141. DOI: 10.3390/ijms20246141.
- [4] BACCARANI M, CASTAGNETTI F, GUGLIOTTA G, et al. The proportion of different BCR-ABL1 transcript types in chronic myeloid leukemia. An international overview [J]. Leukemia, 2019, 33 (5) : 1173-1183. DOI: 10.1038/s41375-018-0341-4.
- [5] AGIRRE X, ROMÁN-GÓMEZ J, VÁZQUEZ I, et al. Coexistence of different clonal populations harboring the b3a2 (p210) and e1a2 (p190) BCR-ABL1 fusion transcripts in chronic myelogenous leukemia resistant to imatinib [J]. Cancer Genet Cytogenet, 2005, 160 (1) : 22-26. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2004.11.010.
- [6] STELLA S, MASSIMINO M, TIRRO E, et al. B-ALL relapses after autologous stem cell transplantation associated with a shift from e1a2 to e14a2 BCR-ABL transcripts: a case report [J]. Anticancer Res, 2019, 39 (1) : 431-435. DOI: 10.21873/anticancer.13130.
- [7] STELLA S, MASSIMINO M, TIRRO E, et al. Detection and clinical implications of a novel BCR-ABL1 E12A2 insertion/deletion in a CML patient expressing the E13A2 isoform [J]. Anticancer Res, 2019, 39 (12) : 6965-6971. DOI: 10.21873/anticancer.13918.
- [8] LANGABEER SE. Is the BCR-ABL1 transcript type in chronic myeloid leukaemia relevant? [J]. Med Oncol, 2013, 30 (2) : 508. DOI: 10.1007/s12032-013-0508-9.
- [9] 刘贞佑, 史玉叶, 王春玲. 不同BCR-ABL融合基因转录本慢性髓细胞白血病患者的临床特征及预后研究进展 [J]. 国际输血及血液学杂志, 2020, 43 (2) : 165-169. DOI: 10.3760/cma.j.cn511693-20190909-00138.
- [10] JINAWATH N, NORRIS-KIRBY A, SMITH BD, et al. A rare e14a3 (b3a3) BCR-ABL fusion transcript in chronic myeloid leukemia: diagnostic challenges in clinical laboratory practice [J]. J Mol Diagn, 2009, 11 (4) : 359-363. DOI: 10.2353/jmoldx.2009.090008.
- [11] MASSIMINO M, STELLA S, TIRRO E, et al. Efficacy of dasatinib in a very elderly CML patient expressing a rare E13a3 Bcr-Abl1 fusion transcript: a case report [J]. Anticancer Res, 2019, 39 (7) : 3949-3954. DOI: 10.21873/anticancer.13548.
- [12] TONG YQ, ZHAO ZJ, LIU B, et al. New rapid method to detect BCR-ABL fusion genes with multiplex RT-qPCR in one-tube at a time [J]. Leuk Res, 2018, 69 : 47-53. DOI: 10.1016/j.leukres.2018.04.001.
- [13] QIN YZ, JIANG Q, JIANG H, et al. Prevalence and outcomes of uncommon BCR-ABL1 fusion transcripts in patients with chronic myeloid leukaemia: data from a single centre [J]. Br J Haematol, 2018, 182 (5) : 693-700. DOI: 10.1111/bjh.15453.
- [14] MANZELLA L, TIRRO E, VITALE SR, et al. Optimal response in a patient with CML expressing BCR-ABL1 E6A2 fusion transcript with nilotinib therapy: a case report [J]. In Vivo, 2020, 34 (3) : 1481-1486. DOI: 10.21873/invivo.11933.
- [15] SCHULTHEIS B, WANG L, CLARK RE, et al. BCR-ABL with an e6a2 fusion in a CML patient diagnosed in blast crisis [J]. Leukemia, 2003, 17 (10) : 2054-2055. DOI: 10.1038/sj.leu.2403079.
- [16] ZHANG Y, CHENG Z, YAN WZ, et al. Molecular characterization and therapeutic reaction to dasatinib in a CML patient harboring a novel e8a2 BCR-ABL1 transcript with a somatic mutation in TP-53BP2 and cadherin-10 genes [J]. Leuk Lymphoma, 2018, 59 (1) : 233-236. DOI: 10.1080/10428194.2017.1323269.

(编辑 于 溪)