

12 例慢性髓性白血病髓外急性变的临床分析

文 锋,李君君,颜家运

(南华大学附属第一医院血液内科,湖南 衡阳 421001)

摘要: **目的** 总结慢性髓性白血病髓外急性变的临床特点,争取早期诊断、早期有效治疗。 **方法** 回顾性分析 12 例慢性髓性白血病髓外急性变的血常规及骨髓情况、髓外急性变的情况、诊治和预后情况,并与同期 65 例仅有骨髓急性变患者对比。 **结果** 慢性髓性白血病髓外急性变的确诊主要依赖于病变部位的病检;相比较于仅有骨髓急性变患者,外周血白细胞要低、血红蛋白及血小板要高,但生存期更短,有明显统计学差异,虽可化疗,但缓解率低,预后差。 **结论** 对于疑有髓外病变者,不论其血象及骨髓情况如何,均应尽量病检以尽早确诊;化疗效果差,有条件者可考虑酪氨酸激酶抑制剂治疗或异基因移植等治疗。

关键词: 慢性髓性白血病; 髓外急性变; 早期诊断; 治疗

中图分类号:R733.72 文献标识码:A

Clinical Analysis of 12 Cases of Chronic Myelogenous Leukemia with Extramedullary Blast Crisis

WEN Feng, LI Junjun, YAN Jiayun

(Department of Hematology, the First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: **Objective** To summarize the clinical features of chronic myeloid leukemia patients with extramedullary blast crisis for early diagnosis and effective treatment. **Methods** The characteristics of peripheral hemogram, and bone marrow, together with the diagnosis and some relevant clinical features of 12 chronic myeloid leukemia cases with extramedullary blast crisis were retrospectively analyzed. All of these data were comparatively analyzed with 65 cases of chronic myeloid leukemia without blast crisis in the same period. **Result** The diagnosis of chronic myeloid leukemia extramedullary blast crisis was mainly dependent on the pathological examination of the lesion site. Compared with the characteristics of only bone marrow BC cases, the peripheral white blood cells were lower, the hemoglobin and platelets were higher and the survival period was shorter for patients with extramedullary blast crisis. The difference is significant between the two groups. Although chemotherapy was administrated, but these patients were poorly relieved. **Conclusion** For these suspected patients of extramedullary blast crisis, pathological examination should be performed for early diagnosis regardless of blood and bone marrow characteristics. The effect of chemotherapy was limited to these patients. Tyrosine kinase inhibitor and allogeneic transplantation were considerable options.

Key words: chronic myeloid leukemia; extramedullary blast crisis; early diagnosis; treatment

慢性髓性白血病 (chronic myeloid leukemia, CML) 分慢性期 (CP)、加速期 (AP)、急性变期 (BC)。髓外急性变 (Extramedullary blast crisis, EBC) 是 CML-BC 的一种特殊类型,一旦

常在短期内出现骨髓急性变,其发病率较低,但预后却极差。本院近 7 年来共收治了 12 例慢性髓性白血病 EBC 患者,通过对其进行临床分析,并和同期 65 例仅有骨髓急性变患者相比较,以增加对于慢性髓性白血病 EBC 的认识,提高早期诊断率,减少漏诊及误诊,争取尽早积极有效的治疗,延长患者生存期。

1 资料与方法

1.1 一般资料

全部病例均来自本院 2004 年 7 月~2011 年 6 月住院患者。所有患者均已经骨髓细胞学检查、细胞遗传学或分子生物学检查确诊慢性髓性白血病。EBC 患者中男 7 例,女 5 例;年龄为 20~65(51.2±11.9)岁。

1.2 治疗方法

所有患者确诊慢性髓性白血病后均予羟基脲加干扰素治疗,并根据血象调整羟基脲剂量,因经济原因均未予伊马替尼治疗或行异基因移植治疗。诊断 EBC 后有 3 例患者(第 3、5、10 编号患者)放弃化疗要求出院,其它患者均予联合化疗,其中淋系 EBC 参照急淋白血病予以 DVLP 方案化疗,髓系 EBC 参照急粒白血病予以 DA 方案化疗,第 4 编号患者联合化疗时已骨髓急粒变,故以 DA 方案化疗。随访至今。

1.3 疗效标准

按照国际通用的血液学疗效标准:(1)完全缓解(CHR):血细胞计数正常,白细胞数 $<10 \times 10^9/L$;外周血分类无不成熟粒细胞;血小板计数正常或 $<450 \times$

$10^9/L$;无疾病的症状、体征,脾肿大消失。(2)部分缓解(PHR):外周血仍可见幼稚粒细胞;血小板计数降至治疗前 50% 以下,但仍 $>450 \times 10^9/L$;白细胞降至治疗前 50% 以下或 $<20 \times 10^9/L$;脾仍大,但与治疗前相比 $<50%$ 。(3)无效:未达到 PHR 标准。

1.4 统计学方法

计量资料以均数±标准差表示,以 SPSS 11.0 统计软件做统计分析,采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结 果

2.1 血常规及骨髓细胞学检查结果

12 例患者诊断 EBC 时血象情况详见表 1。骨髓细胞学检查显示 9 例为慢性期,2 例为加速期,1 例为急性变期。其中骨髓急性变期的患者全血细胞明显减少。65 例仅有骨髓急性变患者确诊时血象情况见表 2。和 EBC 相比,仅有骨髓急性变患者外周血白细胞明显升高,血红蛋白及血小板明显下降,差异均有显著性。

表 1 12 例 EBC 患者血常规及骨髓细胞学结果

患者编号	白细胞($\times 10^9/L$)	血红蛋白(g/L)	血小板($\times 10^9/L$)	病程时间(月)	EBC 时的骨髓分期	EBC 部位	EBC 类型	EBC 后生存期(月)
1	8.6	133.5	258.7	8	CP	髂骨膜	髓系	7
2	1.3	78.4	8.3	2	BC	淋巴结	淋系	$> 48^\Delta$
3	21.2	108.5	236.7	38	CP	胸髓	— $\Delta\Delta$	2
4	104.3	90.2	476.8	47	AP	腰椎	— $\Delta\Delta$	5
5	7.2	112.8	248.5	28	CP	腰髓	— $\Delta\Delta$	4
6	9.5	126.1	305.2	22	CP	淋巴结	髓系	5
7	11.7	120.7	251.4	42	CP	淋巴结	髓系	6
8	7.8	125.6	189.1	35	CP	皮肤	髓系	4
9	5.9	116.3	214.3	25	CP	淋巴结	淋系	6
10	6.6	98.4	137.5	40	AP	淋巴结	髓系	3
11	13.1	131.7	306.4	39	CP	淋巴结	髓系	4
12	12.5	117.2	156.6	45	CP	淋巴结	淋系	5
均数	17.5	113.3	232.5	30.9	—	—	—	4.6
标准差	27.8	16.9	112.4	14.4	—	—	—	1.4

$^\Delta$ 患者自 2009 年 3 月确诊至今病情一直血液学完全缓解, $\Delta\Delta$ 未行病检(4 号患者因拒绝手术故未行病检,3 号与 5 号患者脑脊液病理细胞学查原始幼稚细胞,但无法准确分型)

表 2 EBC 和骨髓急性变患者的血常规及骨髓细胞学检查结果比较

	<i>n</i>	WBC($\times 10^9/L$)	HB(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)	急性变后生存期(月)
髓外急性变	12	17.5±27.8	113.3±16.9	232.5±112.4	4.6±1.4
骨髓急性变	65	35.2±21.6	78.5±19.6	35.1±25.3	6.2±1.8
<i>P</i>		<0.05	<0.01	<0.01	<0.05

2.2 髓外急性变的情况

12例患者EBC的病变部位中7例为淋巴结肿大,1例为髂骨膜肿块,1例为腰椎椎体浸润,2例为脊髓浸润,1例为皮肤浸润。脊髓及腰椎浸润的患者未行病检。病检结果显示淋巴结肿大者4例为髓系EBC,3例为淋系EBC;其余病变部位者均为髓系EBC。详见表1。

2.3 预后

1例EBC患者(4号患者,联合化疗时已骨髓急粒变)住院化疗期间因突发肿瘤溶解综合征死亡,1例患者(△标记)病情一直完全血液学缓解坚持化疗生存至今,其余患者联合化疗1~3个疗程,均未完全缓解,之后未坚持化疗,多在诊断EBC后半年内死亡,除外1例长期缓解至今存活者外,诊断EBC后生存期为 4.6 ± 1.4 月,而骨髓急性变者生存期为 6.2 ± 1.8 月,两者差异有显著性,EBC患者生存期更短。

3 讨 论

慢性髓性白血病是一种多能造血干细胞的恶性骨髓增殖性疾病。CML的自然病程几乎不可避免终将最终急性变。一旦急性变,则与急性白血病类似,可出现贫血、出血甚至感染,有时尚可出现髓外浸润症状,病情常迅速恶化,且化疗效果不佳,严重影响预后。CML-BC的方式有四种。①缓慢急性变:最常见。②突发急性变:较少见。③首发急性变:极少见。④EBC:这是CML-BC的一种特殊类型。EBC与以上类型不同的是发生于骨髓外部位,髓外原始细胞的增殖可以与骨髓内同时发生,也可先于骨髓几个月^[1],甚至可以是CML的首发症状,其真正的发病机制尚不明确。根据我国目前对于CML的诊断及分期标准,凡CML出现髓外原始细胞浸润,均为BC^[2]。

EBC可以发生于全身任何部位,如淋巴结、骨骼、皮肤、胸膜、软组织、泌尿生殖系统等,其中以发生于淋巴结最为常见,有时尚可累及中枢神经系统^[3-4]。EBC可发生于CML任一病程阶段,亦可发生于完全缓解期,因此有时容易漏诊或误诊;EBC尚可于异基因移植术后发生,或发生于Ph+CML伊马替尼治疗后缓解的患者中。EBC时骨髓多呈CP改变,一旦出现EBC,到发生骨髓急性变的中位时间是4个月,而中位生存期仅5个月^[5]。国外报道

EBC约占CML的4%~10%,但约16%的BC患者可出现EBC。本组12例EBC患者约占同期BC患者的15.6%;其中骨髓CP者为9例,AP者为2例,BC者为1例,均与其类似。EBC的细胞类型分为髓系EBC和淋系EBC,以前者居多;有时尚可出现髓外双系急性变^[6-7]。对于EBC,均按BC治疗,常采用急性白血病的化疗方案进行化疗,但通常缓解率低,预后差。本组12例EBC患者除放弃治疗出院者外,均予相应方案化疗,但疗效均不佳,大部分病人都先后放弃化疗,多在诊断EBC后半年内死亡。本组12例EBC患者相比较于仅有骨髓急性变患者,外周血白细胞要低、血红蛋白及血小板要高,但生存期却更短,预后更差,有明显统计学差异。因此,对于有条件者可考虑酪氨酸激酶抑制剂治疗或异基因移植治疗。只有1例突发急性变的患者至今存活,仍维持血液学缓解,生存期已大于48个月。有人认为突发急性变者预后较好,且相对而言,淋系EBC疗效较髓系EBC好、生存期更长,这些可能是此患者生存期较长的原因。

本组12例EBC患者血象大多无明显异常或轻度异常,容易误认为CML仍处于慢性期。EBC很容易误诊为受累部位的原发性肿瘤,尤其是当EBC单独出现而未再行骨髓检查时,误诊率更高,此时骨髓细胞学检查、组织病理学检查、免疫组化、分子生物学^[8]、染色体等检查可为EBC的确诊提供依据。尤其是病变部位的组织活检在EBC的早期诊断中起关键作用。本组病例中的1例腰椎浸润者为结合影像学诊断,2例脊髓浸润者依靠影像学及脑脊液检查(找到原始幼稚细胞)诊断,其余均行组织病检确诊。

慢粒EBC患者有时血象无明显异常,骨髓检查以慢性期多见,髓外病变部位多变(淋巴结最多见),临床上若不提高警惕,则可能误诊或漏诊,从而延误治疗;因此,一旦疑有髓外病变,不论其血象及骨髓情况如何,均应尽量病检甚至行染色体、分子生物学等检查以尽早确诊。总的来说,EBC患者化疗效果差,相比较于仅有骨髓急性变患者生存期更短;因此,有条件者可考虑酪氨酸激酶抑制剂治疗或异基因移植等治疗,以争取改善预后。

参考文献:

- [1] Sakakura M, Ohishi K, Nomura K, et al. Case of chronic-phase chronic myelogenous leukemia with an abdominal

- hematopoietic tumor of leukemic clone origin [J]. *Am J Hematol*, 2004, 77(2):167-170.
- [2] 王建祥. 中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南 [J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(5):464-470.
- [3] Matsuda M, Morita Y, Shimada T, et al. Extramedullary blast crisis derived from 2 different clones in the central nervous system and neck during complete cytogenetic remission of chronic myelogenous leukemia treated with imatinib mesylate [J]. *Int J Hematol*, 2005, 81(4):307-309.
- [4] 张燕, 曾小菁, 何玲, 等. 以截瘫为表现的慢性髓性白血病髓外急变 1 例并文献复习 [J]. *临床荟萃*, 2010, 25(2):162-163.
- [5] 陈振萍, 陈辉树, 钱林生. 慢性髓性白血病髓外急性变 [J]. *中华血液学杂志*, 2006, 27(3):213-214.
- [6] Ganessan K, Goel R, Kumar K, et al. Biphenotypic extramedullary blast crisis as a presenting manifestation of Philadelphia chromosome-positive CML in a child [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2007, 24(3):195-198.
- [7] Chen X, Rutledge JC, Wu D, et al. Chronic myelogenous leukemia presenting in blast phase with nodal, bilineal myeloid sarcoma and T-lymphoblastic lymphoma in a child [J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2013, 16(2):91-96.
- [8] Jin GN, Zou P, Chen WX, et al. Fluorescent in situ hybridization diagnosis of extramedullary nodal blast crisis [J]. *Diagn Cytopathol*, 2013, 41(3):253-256.

(此文编辑:蒋湘莲)

精品阅读

E3 泛素连接酶 MG53 在胰岛素抵抗及代谢性疾病中的作用

Ruisheng Song¹, Wei Peng, Yan Zhang, Fengxiang Lv, Hong-Kun Wu, Jiaojiao Guo, Yongxing Cao, Yanbin Pi, Xin Zhang, Li Jin, Mao Zhang, Peng Jiang, Fenghua Liu, Shaoshuai Meng, Xiuqin Zhang, Ping Jiang, Chun-Mei Cao & Rui-Ping Xiao

泛素是一种存在于大多数真核细胞的小蛋白,它的主要功能是标记需要分解掉的蛋白质;附有泛素的蛋白质在桶状蛋白酶的作用下会发生降解。蛋白质泛素化是后翻译修饰的一种常见形式,这一过程是一个三酶级联反应,即需要泛素活化酶(E1)、泛素交联酶(E2)和泛素连接酶(E3)的参与。其中 E3 泛素连接酶能识别特定的需要被泛素化的靶蛋白,并催化泛素分子转移到靶蛋白上。Mitsugumin53 (MG53) 是一种存在于人类、鼠类及其他哺乳动物体内的天然蛋白质,它特异性表达于骨骼肌和心脏中,是一种含三个特定模序结构的家族蛋白。该家族蛋白能结合在细胞不需要的蛋白质上,并将其降解。

本文研究发现,在胰岛素抵抗和代谢紊乱模型中,即高脂饮食诱导的肥胖小鼠、db/db 糖尿病小鼠、自发性高血压小鼠及表现为代谢综合征的非人类灵长类动物中, MG53 的表达是上调的。同时,结果显示,在高脂饮食环境下, MG53 基因敲除的小鼠的血压、血糖、血清胰岛素及血脂(胆固醇和甘油三酯)的水平与普通饮食喂养的野生型小鼠或者 MG53 敲除的小鼠的水平相比无显著性差异,这表明 MG53 敲除的小鼠能抵抗高脂饮食诱导的代谢紊乱和心血管并发症,如高血压。揭示了肌肉 MG53 上调和高脂诱导的代谢综合征发病存在明显的因果联系。继而,葡萄糖耐量试验和胰岛素耐量试验结果显示, MG53 敲除的小鼠可以阻止饮食诱导的全身胰岛素抵抗, MG53 过表达的转基因小鼠表现出胰岛素抵抗,并进一步发展为代谢综合征。这表明 MG53 的存在是高脂饮食诱导的胰岛素抵抗和代谢综合征的基础。进一步通过 MG53 的分子结构特点和免疫共沉淀反应的结果分析表明, MG53 是通过 E3 泛素连接酶作用,靶向作用于胰岛素受体和胰岛素受体底物-1,使其泛素化后,在蛋白酶体的作用下发生降解,从而使胰岛素信号通路受损,导致全身胰岛素抵抗和代谢性疾病发生和发展。这一重大发现为包括肥胖症, 2 型糖尿病和相关的心血管并发症在内的多种代谢性疾病的治疗提供了一个潜在的、重要的治疗靶点。

(刘阳 阅读,秦旭平 审阅)(*Nature* 2013;494:375-379)