



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.11.018

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.11.018

• 病例报告 •

混合谱系白血病基因重排急性髓系白血病伴多发脓肿一例

梁婷 夏思 古学奎

[关键词] 混合谱系白血病; HOX 基因; Menin 蛋白; 内分泌; 感染

患者,女,52 岁,因“反复腰背部、下腹部疼痛 1 月余”于 2017 年 3 月 10 日就诊。患者 1 个多月前无明显诱因开始出现腰背部、下腹部疼痛,无双下肢放射痛,无腹泻,无发热畏寒,于当地医院就诊,查血常规示:WBC 计数 $13.67 \times 10^9/L$,PLT 计数 $49 \times 10^9/L$,Hb 97 g/L;腰椎及腹部 MRI 检查示:1.腰 4/5 椎间盘右后突出,腰 1/2~腰 4/5 椎间盘变性;2.腰椎体边缘骨质增生,生理弯曲度变直;3.右侧盆腔区、腰大肌形态及信号改变,考虑感染并局部脓肿形成。骨髓细胞形态学检查示:急性髓系白血病(M4 型)(AML-M4)骨髓象。予抗感染、止痛等对症支持治疗(具体不详),疼痛症状稍好转。后患者为进一步治疗就诊于广州中医药大学第一附属医院,门诊以“急性髓系白血病”收入院。患者既往无糖尿病、高血压、冠心病等慢性病史,1 个月前发现血糖升高。入院体格检查:T 36.8℃,P 82 次/分,R 18 次/分,Bp 126/84 mmHg。患者神志清楚,精神一般,双肺呼吸音粗,未闻及干湿啰音。心律齐,未闻及病理性杂音。腹部膨隆,无腹壁静脉曲张,腹部柔软,双侧少腹及小腹压痛明显,下腹部可扪及一大约 5 cm×5 cm 的包块,质韧,与周围组织粘连,肝脾肋下未触及,Murphy 征阴性,肝区无叩击痛,肾区无叩击痛,无移动性浊音,肠鸣音正常。查血常规示:WBC 计数 $26.0 \times 10^9/L$ ($4.0 \sim 10.0 \times 10^9/L$,括号内为正常参考值范围,以下相同),中性粒细胞计数 $3.12 \times 10^9/L$ ($2.00 \sim 7.50 \times 10^9/L$),单核细胞计数 $1.04 \times 10^9/L$ ($0.10 \sim 1.00 \times 10^9/L$),RBC 计数 $2.97 \times 10^{12}/L$ ($3.50 \sim 5.00 \times 10^{12}/L$),Hb 74 g/L($110 \sim 150$ g/L),PLT 计数 $28 \times 10^9/L$ ($100 \sim 300 \times 10^9/L$);降钙素原 0.29 ng/ml(<0.05 ng/ml);糖化血红蛋白 11.0% ($4.0\% \sim 6.0\%$),空腹血糖 12.55 mmol/L ($3.90 \sim 6.10$ mmol/L);钾 3.18 mmol/L ($3.50 \sim 5.30$ mmol/L)。腹部 CT 检查示:右侧盆壁及右侧腰大肌脓肿,累及右侧输尿管下段,右侧附件及子宫,腹腔多发小淋巴结肿大。骨髓细胞形态学检查示:有核细胞增生尚活跃;粒细胞系统占 34%,其中原始粒细胞占 22%;单核细胞系统占 45%,其中原始及幼稚单核细胞占 32%,可见 Auer 小体;细胞化学染色示:过氧化物酶染色(POX)阳性,糖原染色弱阳性;考虑 AML-M4 骨髓象。骨髓流式细胞术检测示:原幼细胞 A 群占 33.3%,表达 HLA-DR、CD7、CD33、CD38、CD117 及胞内 MPO;原幼细胞 B 群占 35.7%,表达 HLA-DR、CD4、CD11b、CD13、CD14、CD16、CD33、CD38、CD64 及胞内 MPO。白血病融合基因

检测示:混合谱系白血病(MLL)/AF7 融合基因及 MLL/AF9 融合基因为阳性,余常规融合基因检测结果未发现异常。诊断为:1. AML-M4(MLL/AF7、MLL/AF9 阳性);2. 2 型糖尿病;3. 盆腔脓肿(右侧盆壁及右侧腰大肌)。考虑患者合并腹部脓肿,化疗风险较大,暂不行化疗,予万古霉素、利奈唑胺、左氧氟沙星交替抗感染治疗 2 个月。2017 年 5 月 13 日复查腹部 CT 示:右侧盆壁及右侧腰大肌脓肿较前明显好转,腹腔多发小淋巴结肿大。复查骨髓细胞形态学示:原始粒细胞占 36%,原始单核及幼稚单核细胞占 10%。患者无发热、咳嗽、腹痛、腹泻等感染症状,降钙素原、C 反应蛋白等指标正常,予 DA 方案(柔红霉素 70 mg,d1~d3+阿糖胞苷 150 mg,d1~d5)诱导化疗,化疗 10 天后患者出现轻度低钾,口服补钾后可被纠正。3 周后复查骨髓象示:原始粒细胞占 76%,单核细胞系统占 0.5%。考虑为未缓解骨髓象,予 MAE 方案(米托蒽醌 10 mg,d1~d3+阿糖胞苷 160 mg,d1~d5+依托泊苷 100 mg,d1~d5)二次诱导化疗。住院期间多次检测空腹血糖 >10 mmol/L,予胰岛素治疗后空腹血糖波动在 $8 \sim 12$ mmol/L;化疗 2 周后出现轻度低钾,口服补钾后可纠正。2017 年 7 月 1 日返院化疗,患者出现干咳,无痰,胸部 CT 检查示:左上肺舌段慢性肺脓肿。考虑患者合并肺部感染,暂不宜行化疗,予莫西沙星、哌拉西林钠他唑巴坦抗感染治疗。3 周后复查胸部 CT 示:左上肺舌段慢性肺脓肿较前吸收。复查骨髓细胞形态学示:骨髓象未缓解(原始粒细胞占 70.5%,原始单核细胞及幼稚单核细胞占 14%)。考虑为难治性 AML,于 2017 年 7 月 25 日行大剂量阿糖胞苷方案(阿糖胞苷 2 g,d1,d3,d5),化疗 2 周后患者再次出现低钾血症,血糖偏高,予胰岛素治疗后空腹血糖最高仍可达 16 mmol/L。完善内分泌相关检查,提示皮质醇、醛固酮及睾酮水平升高,促肾上腺皮质激素 56.118 pg/ml($7.200 \sim 63.400$ pg/ml),皮质醇 41.905 pg/ml($4.260 \sim 24.850$ pg/ml),醛固酮 203.665 pg/ml($10.000 \sim 160.000$ pg/ml),睾酮 2.640 nmol/L($0.101 \sim 1.420$ nmol/L),垂体 MRI、肾上腺 CT 检查结果未见明显异常。考虑血钾偏低与醛固酮水平升高有关,血糖控制不佳与皮质醇水平增高有关,但引起二者升高的原因尚不明确。1 个月后复查骨髓细胞形态学示:原始粒细胞占 92%。考虑疾病进展,予患者 HIA 方案(伊达比星 10 mg,d1~d3+阿糖胞苷 1 g,d1~d6+高三尖杉酯碱 3 mg,d1~d5)化疗。此次化疗过程中患者出现Ⅳ度骨髓抑制伴重症感染,且出现顽固性低钾血症,难以纠正;血糖水平仍较高,空腹血糖波动在 $10 \sim 22$ mmol/L。因患者多次出现低钾血症,遂查阅相关文献,发现 MLL 基因重排阳性的 AML 与 Menin 蛋白

相关,建议完善 Menin 蛋白相关检查,但因经济原因,患者及家属放弃治疗,患者最终死亡,死亡原因考虑为重症感染。

讨 论

MLL 基因位于 11 号染色体长臂 2 区 3 带(11q23)。目前已经发现的 MLL 基因重排有 121 种,包括易位、缺失、插入、倒置和重复等形式,最常见有 7 种: MLL/AF4、MLL/AF6、MLL/AF9、MLL/AF10、MLL/ENL、MLL/ELL 和 MLL/PTD。MLL/AF6、MLL/AF9、MLL/AF10 和 MLL/ELL 常见于 AML,MLL/AF4 和 MLL/ENL 常见于急性淋巴细胞白血病^[1]。MLL 基因重排的 AML 约占成人 AML 的 5%^[2],具有对化疗不敏感、缓解率低、复发率高、平均生存期短等特点^[3],且与单核系白血病高度相关^[4]。2019 年美国国立综合癌症网(NCCN)指南中将 MLL/AF9 阳性的 AML 病患者列为预后中危组。但我国多项研究报道,MLL/AF9 阳性的 AML 患者生存情况并不理想^[4-5]。结合本例患者的骨髓穿刺、流式细胞术检测及基因检测结果,考虑其属于 MLL 重排的急性粒-单核细胞白血病,符合文献报道的 MLL 重排白血病的临床特征。

HOX 基因参与造血细胞的增殖与分化,其表达异常通常会导致白血病的发生^[6]。而 MLL 基因对维持 HOX 基因在胚胎发育和造血过程中的表达至关重要^[7]。MLL 基因编码 H3K4 甲基转移酶家族的蛋白质,该蛋白质主要包括 3 个钩结构域、CxxC 锌指结构域和 4 个具有溴结构的 PHD 指结构域及 SET 结构域。其中 SET 结构域具有组蛋白 3 赖氨酸 4 甲基转移酶。Yokoyama 等^[8]研究发现,Menin 蛋白是 MLL 相关白血病发生所必须的致癌辅助因子。Menin 蛋白是位于染色体 11q13 位点上的肿瘤抑制基因多发性内分泌肿瘤 1 型(MEN1)的表达产物,其表达异常与多种内分泌肿瘤综合征、白血病及糖尿病等疾病相关。Menin 蛋白与 MLL 蛋白的 SET 结构域发生相互作用,使组蛋白 3 赖氨酸 4 发生甲基化,从而导致 HOX 基因异常表达,促进白血病的发生^[9]。Chen 等^[10]发现 MEN1 基因切除可有效抑制 MLL/AF9 融合蛋白转化的髓系细胞的增殖和 HOX 基因的表达,说明 MLL 重排急性白血病的发生与 Menin 蛋白密切相关。研究表明,在由肾上腺皮质腺瘤和恶性肿瘤引起的库欣综合征中 Menin 蛋白表达明显上调,提示肾上腺皮质增生可能是多发性内分泌肿瘤综合征的主要病变之一,其中 Menin 蛋白可能在某些特定细胞功能中起重要作用^[11]。因此,Menin 蛋白表达异常可能会引起肾上腺皮质增生,而肾上腺皮质增生会促进醛固酮、皮质醇及雄激素等分泌。本病例相关检查结果显示醛固酮、皮质醇及雄激素等分泌增多,考虑肾上腺可能存在病变。此外,Menin 蛋白与糖尿病的发生也密切相关,切除 MEN1 基因可逆转糖尿病小鼠先前存在的高血糖,说明 Menin 蛋白是糖尿病发病机制中的重要调节因子^[12]。本病例在确诊为急性髓系白血病的同时发现患有糖尿病,不排除与 Menin 蛋白表达异常导致糖尿病的发生有关。

研究发现,HOX 基因的表达受雌二醇、孕酮、睾酮等多种性激素的调控^[13]。性激素与人体的免疫功能紧密联系,雄激素对免疫功能具有抑制作用,而雌激素对免疫功能具有促进作

用^[14]。本例患者在确诊为 AML 的同时伴有右侧腰大肌及右侧盆壁的脓肿,虽未行病原学检查,但从患者的临床表现及予抗生素治疗后脓肿缩小可明确盆腔脓肿的诊断。待感染控制后,患者接受了 2 个疗程化疗后出现肺脓肿,一方面与化疗后机体抵抗力低下、盆腔脓肿播散有关;另一方面与患者激素水平紊乱、血糖控制不佳从而导致感染不能有效控制也有一定关系。

综上所述,MLL 基因重排的 AML 可能引起内分泌系统异常,其发生与发展可能与 HOX 基因和 Menin 蛋白的异常表达相关,但由于本例患者未行 Menin 蛋白和 HOX 基因表达的相关检查,且目前国内外有关的文献报道较少,因此有待进一步研究证实三者之间的关系。

参 考 文 献

- [1] Tamai H, Inokuchi K. 11q23/MLL acute leukemia: update of clinical aspects [J]. J Clin Exp Hematop, 2010, 50(2): 91-98.
- [2] Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials [J]. Blood, 2010, 116(3): 354-365.
- [3] Meyer C, Hofmann J, Burmeister T, et al. The MLL recombinome of acute leukemias in 2013 [J]. Leukemia, 2013, 27(11): 2165-2176.
- [4] 洪佳琼, 岳春燕, 朱阳敏, 等. 79 例 11q23/MLL 基因重排阳性成人急性髓系白血病的临床特征及预后分析 [J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(8): 702-704.
- [5] 弓晓媛, 王迎, 刘兵城, 等. MLL 基因重排成人急性髓系白血病的特征和预后分析 [J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(1): 9-14.
- [6] Braekeler ED, Douet-Guilbert N, Basinko A, et al. Hox gene dysregulation in acute myeloid leukemia [J]. Future Oncology, 2014, 10(3): 475-495.
- [7] Ernst P, Mabon M, Davidson AJ, et al. An Mll-dependent Hox program drives hematopoietic progenitor expansion [J]. Curr Biol, 2004, 14(22): 2063-2069.
- [8] Yokoyama A, Somervaille TCP, Smith KS, et al. The Menin Tumor Suppressor Protein Is an Essential Oncogenic Cofactor for MLL-Associated Leukemogenesis [J]. Cell, 2005, 123(2): 207-218.
- [9] Feng Z, Ma J, Hua X. Epigenetic regulation by the menin pathway [J]. Endocr Relat Cancer, 2017, 24(10): 147-159.
- [10] Chen YX, Yan J, Keeshan K, et al. The tumor suppressor menin regulates hematopoiesis and myeloid transformation by influencing Hox gene expression [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(4): 1018-1023.
- [11] Bhuiyan MM, Sato M, Murao K, et al. Differential expression of menin in various adrenal tumors-The role of menin in adrenal tumors [J]. Cancer, 2001, 92(6): 1393-1401.
- [12] Yang Y, Gurung B, Wu T, et al. Reversal of preexisting hyperglycemia in diabetic mice by acute deletion of the Men1 gene [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(47): 20358-20363.
- [13] Daftary GS, Taylor HS. Endocrine regulation of HOX genes [J]. Endocr Rev, 2006, 27(4): 331-355.
- [14] Garcia-Gomez E, Gonzalez-Pedraja B, Camacho-Arroyo I. Role of sex steroid hormones in bacterial-host interactions [J]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 928290.

(收稿日期: 2019-12-16)

(本文编辑: 张一冰)