

STAT3-RAR α 阳性急性早幼粒细胞白血病 1例报道并文献复习

黄艳, 任宏波, 刘颖

STAT3-RAR α -positive Acute Promyelocytic Leukemia: A Case Report and Literature Review

HUANG Yan, REN Hongbo, LIU Ying

Department of Hematology, Jingzhou First People's Hospital, Jingzhou 434000, China

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

关键词: 急性早幼粒细胞白血病; 化疗; STAT3-RAR α

中图分类号: R733.71

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

急性早幼粒细胞白血病(AML-M3, APL)是白血病中具有特征性的染色体及融合基因的一种特殊亚型, 95%的APL因t(15; 17)形成PML-RAR α 融合基因, 对全反式维甲酸(ATRA)、三氧化二砷(ATO)靶向药物反应性好, 是最有希望治愈的一种恶性疾病。APL伴STAT3-RAR α 融合基因病例临床非常罕见, 仅在3例^[1-2]患者中有过报道, 且3例患者对全反式维甲酸(ATRA)及亚砷酸(ATO)的治疗反应均不敏感。最近, 我们诊断了一例这样的患者, 现报道如下, 并对相关文献进行复习。

1 病例资料

患者女, 41岁, 工人; 既往有骨结核病史, 已治愈, 余无特殊; 因“反复口腔溃疡2月, 发现血细胞减少1周”入院。患者自2021年7月始无明显诱因反复出现口腔溃疡, 伴咽痛、干咳, 无发热, 无心慌气喘, 无鼻腔、牙龈出血等。2021年9月5日查血常规示: WBC: $1.08 \times 10^9/L$, RBC: $2.32 \times 10^{12}/L$, Hb: 79g/L, PLT: $60 \times 10^9/L$, 中性粒细胞: $0.54 \times 10^9/L$ 。体检: 体温37.5℃, 中度贫血貌, 痛苦面容, 全身散在瘀斑, 浅表淋巴结无肿大, 咽充血, 扁桃体无肿大, 口腔可见多个溃疡, 最大者直径约1 cm, 胸骨无压痛, 肝脾无肿大。实验室检查: 凝血酶原时间11.7 s(参考范围10~14 s), 活化部分凝血活酶时间27.3 s(参考

范围18~44 s), 纤维蛋白原1.79 g/L(参考范围2~4 g/L), D-二聚体8.96 mg/L(参考范围0~1.0 mg/L), 纤维蛋白降解产物38.10 mg/L(参考范围0~5 mg/L); 粪隐血试验+++; 胸部、上腹部CT提示右肺下叶少许纤维化灶。骨髓细胞学: 骨髓增生极度活跃, 粒系比值增高, 占84.5%, 其中异常早幼粒细胞比值占79.5%, 胞体中等偏大, 形态不规则, 核为圆形或类圆形, 常居一侧, 核染色质细致, 核仁1~3枚, 显影不一, 细胞质丰富, 染淡蓝, 充满细小紫红色颗粒, 可见柴捆状Auer小体。红细胞系统造血受抑。过氧化物酶(POX)强阳性, 见图1A~B。考虑急性髓系白血病: APL。流式细胞术免疫分型结果: 表达cMPO、CD13和CD33, 不表达cCD79a、CD34和HLA-DR, 符合急性髓系白血病, AML-M3可能。骨髓穿刺活检: 考虑急性早幼粒细胞白血病(APL)。荧光定量PCR结果显示白血病相关43种融合基因筛查均阴性, PML-RAR α 融合基因筛查及FISH检测阴性。染色体核型分析46, XY[20], 见图1C。建议患者行白血病相关基因突变检测, 患者家属拒绝。依据患者白细胞计数, 预后分层为低危组, 故予维甲酸片(20 mg, 2次/日, 口服)联合三氧化二砷(10 mg, 1次/日, 静脉滴注)双诱导治疗, 期间持续高热予抗感染(哌拉西林他唑巴坦、亚胺培南、利奈唑胺、氟康唑)、促进黏膜修复、输注红细胞、血小板等对症支持治疗, 2021年10月4日因患者临床症状无缓解, 复查血常规: WBC: $0.01 \times 10^9/L$, Hb: 58 g/L, PLT: $7 \times 10^9/L$ 。复查骨髓穿刺示: 骨髓增生极度活跃, 此次髓象原粒+早幼粒细胞比值占88.5%, 外周血涂片原始细胞占89%。提示常规APL双诱导治疗无

收稿日期: 2023-02-23; 修回日期: 2023-04-12

作者单位: 434000 荆州, 荆州市第一人民医院血液科

作者简介: 黄艳(1986-), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事血液肿瘤治疗研究, ORCID:0009-0008-1294-2317

效。

转至上级医院进一步治疗, 予以阿扎胞苷 (135 mg 1次/日×4天)+高三尖杉酯碱 (4 mg 1次/日×4天)+维奈克拉 (第一天100 mg, 第二天200 mg, 第三天300 mg, 第四天及以后400 mg, 每天一次, 治疗1周), 期间患者持续高热, 同时予以替加环素、美罗培南抗感染治疗, 疗效不佳, 因经济原因放弃治疗出院。

一周后大量鲜血便伴高热再次入我院治疗, 血常规: WBC: $0.04 \times 10^9/L$, Hb: 42 g/L, PLT: $6 \times 10^9/L$ 。予以粒细胞刺激因子升白细胞治疗, 同时加用抗感染 (细菌、真菌) 治疗; 头颅+胸部+上腹+下腹CT检查报告: 双肺多发渗出, 双侧少量胸腔积液; 脾脏密度不均, 其内可疑稍低密度灶。一周后复查血常规示: WBC: $4.5 \times 10^9/L$, RBC: $2.0 \times 10^{12}/L$, Hb: 68g/L, PLT: $53 \times 10^9/L$, 中性粒细胞: $1.8 \times 10^9/L$ 。复查骨髓: 髓象原粒+早幼粒细胞占2.0%。白血病微小残留阴性。

为明确诊断, 经家属同意, 再次行白血病相关基因检测, 进一步完善初诊骨髓标本的血液肿瘤全转录组测序 (RNA-seq), 示STAT3-RARa融合基因、GATA2基因错义突变c.1085G>A (p.Arg362Gln) (杂合, 突变频率99%)。故目前诊断: 急性早幼粒细胞白血病STAT3-RARa融合基因阳性化疗后骨髓抑制、重症感染、消化道出血明确。

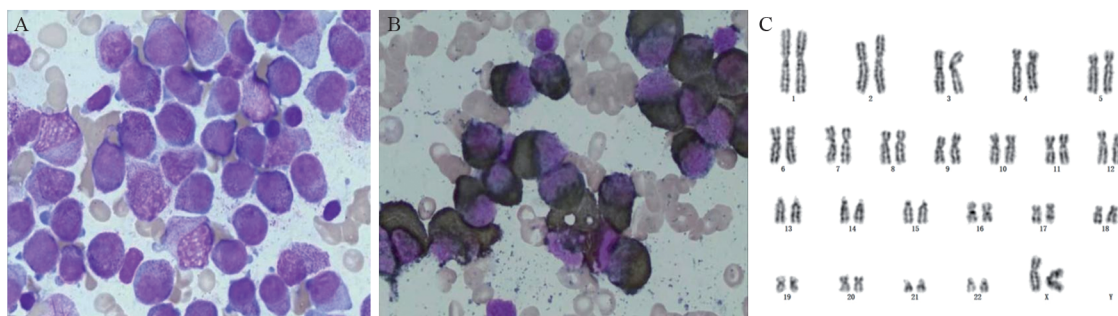
患者粒细胞恢复, 但仍持续高热伴肺炎, 行支气管镜检测, 送检痰培养: 嗜麦芽寡养单胞菌, 肺泡灌洗液NGS检出: (1) 鲍曼不动杆菌 (多重耐药, 对多粘菌素敏感); (2) 屎肠球菌; (3) 嗜麦芽窄食单胞菌; (4) 黄曲霉。(5) 人类疱疹病毒 I 型; (6) 人类疱疹病毒 4型。因一直间断鲜血便行肠镜检查示: 结肠巨

大溃疡、结肠炎。结合患者肺部多重感染及多重耐药, 故行多粘菌素治疗。治疗过程中, 患者出现四肢麻木不适, 拒绝继续使用, 要求出院, 于2021年11月20日因重症感染合并消化道大出血死亡。

2 讨论及文献复习

染色体t (15; 17) (q22; q12) 形成PML-RARa融合基因是急性早幼粒细胞白血病 (APL) 的细胞遗传学和分子生物学的特异性标志。同时也是治疗的靶点, 对全反式维甲酸 (ATRA)、三氧化二砷 (ATO) 靶向药物反应性好, 是最可能治愈的一种急性白血病。约95%的APL患者具有PML-RARa融合基因, 少数缺乏此融合基因的称为不典型APL患者。本例患者骨髓细胞学及细胞化学染色、骨髓病理、流式细胞术均证实为急性早幼粒细胞白血病, 采用多重巢式RT-PCR方法检测白血病相关43种融合基因, 其中包括PML/RARa、PLZF-RARa、NPM-RARa、STAT5B-RARa、NuMA1-RARa、PRKARIA-RARa、FIPIL1-RARa等与RARa发生重排的伙伴基因, 均为阴性, PML-RARa FISH探针阴性, 染色体正常, 见图1。我们通过RNA-seq发现该例患者存在STAT3-RARa融合基因阳性, 并通过一代测序验证 (图请扫描本文OSID码)。

该样本检测到的STAT3基因是一种非常重要的转录调控因子, 该基因编码的蛋白质是STAT蛋白家族的一员, 该蛋白通过招募各种细胞因子和生长因子 (包括 IFNs、EGF、IL5、IL6、HGF、LIF 和BMP2) 的磷酸化而被激活, 然后形成同源或异源二聚体, 作为转录激活因子转运到细胞核, 在细胞核发挥转录因子作用^[3]。同时STAT3蛋白是JAK-STAT信号通路的组分之一, 该通路一旦激



A: Cellular morphology (HE ×100); B: POX staining (×100); C: Chromosoma.

图1 患者细胞形态和遗传学检测结果

Figure 1 Cell morphology and chromosoma testing results

表1 STAT3-RARa融合基因阳性患者药物反应及预后

Table 1 Drug response and prognosis of STAT3-RARa fusion gene-positive patients

Number	Gender	Age	WBC(10 ⁹ /L)	PLT(10 ⁹ /L)	Chromosoma	Induction therapy	Chemotherapy	CR	OS
1	Male	24y	32.3	89	45, XY,-Y	ATRA+ATO	HCG	non-CR	33M
2	Male	26y	6.6	94	46, XY	ATRA+ATO+IA		non-CR	6M
3	Female	45y	21.1	83	46, XX	ATRA+ATO+DA		non-CR	1M
4	Female	41y	1.08	60	46, XX	ATRA+ATO	Arac+HAA+VCX	non-CR	4M

Notes: IA: cyclophosphamide cytarabine; DA: daunorubicin cytarabine; HCG: homoharringtonine cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor; HAA: homoharringtonine; CR: complete remission.

活，磷酸化的STAT3入核，结合到靶基因的启动子区域，启动基因表达，促进早幼粒细胞不断增殖^[4]。同时能促进癌基因Bcl-2的表达^[1]。STAT3在人类多种血液系统恶性肿瘤如多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤等中高表达，其过度表达与肿瘤细胞的增殖、细胞凋亡抑制、侵袭和转移、新生血管形成以及肿瘤干细胞自我更新和分化等密切相关^[5]。RARa基因位于人染色体17q21上，在细胞增殖、凋亡、代谢、分化等多种信号通路和发育中发挥着重要的生物学功能^[6]。此外，RARa在调节造血细胞成熟尤其是髓系分化中起重要作用。该基因可通过染色体易位形成融合基因（如PML-RARa、PLZF-RARa、NPM-RARa等）从而导致APL的发生。STAT3-RARa融合基因由STAT3基因21号外显子和RARa基因2号外显子重组形成。该对基因均位于17号染色体上，基因断裂点的物理距离为1.95Mb（图请扫描本文OSID码）。

APL伴STAT3-RARa 融合基因阳性临床非常罕见，通过检索文献，仅有3例^[1,7]报道，见表1（第4例为本例），且均为国内病例，所有患者均经细胞学、流式免疫分型证实为急性早幼粒细胞白血病，常规检测融合基因阴性，均对维甲酸及砷剂治疗无反应，对化疗有反应，总体预后不佳。

变异型融合基因对ATRA或ATO的耐药使该类白血病的治疗面临着很大挑战。其对ATO的耐药可能是因为缺乏作用靶点，但是对ATRA的耐药机制尚不清楚。通过文献检索，推测可能存在如下机制：（1）ATRA可靶向降解PML-RARa融合蛋白，恢复野生型RARa和PML基因功能，解除基因的转录抑制，重新诱导髓系分化，使得APL细胞分化成熟^[2,8]。Yao等^[1]研究推测STAT3-RARa型APL对ATRA耐药可能是因为该融合基因能通过自身形成同源二聚体或与RXRa形成异源二聚体，竞争野生型RARa与RXRa的结合，从而抑制基因的转录，导致早幼粒细胞白血病的发生。而药物浓度剂量下的维甲酸并不能逆转上

述机制，基因的转录抑制仍然保留。（2）该样本同时检测到GATA2基因错义突变：c.1085G>A（p.Arg362Gln）（杂合，突变频率99%）。GATA2基因编码GATA结合蛋白2，属于GATA转录因子家族一员，包含一个保守的DNA结合结构域，由两个多功能的锌指结构域组成（ZFDs）。GATA2基因在控制造血细胞的增殖和分化中起到了关键作用，GATA2的异常表达也可以阻止正常造血细胞的增殖和分化^[9]，该基因突变可能引起造血系统疾病，如白血病。故GATA2的稳定和平衡在维持正常造血中十分重要，新近研究发现，在髓系细胞的分化过程中，存在GATA2的锌指结构域与维甲酸受体α（RARα）的DNA结构域之间的相互作用^[10]，在这个过程中，RARα会被束缚在已被GATA2识别并结合的位点上，从而使GATA2的转录活性变成维甲酸敏感的。无论是RARα的显性负形式还是GATA2发生突变均使其无法与RARα作用，导致这种维甲酸敏感的、GATA2依赖的转录丧失，进而对维甲酸耐药。（3）同时，RARα的过表达也会抑制RARα与GATA2-DNA复合物的结合，从而减弱RARα对GATA2的活性作用^[11]。（4）GATA2通过蛋白-蛋白直接相互作用抑制STAT3活性，从而抑制细胞因子依赖的造血细胞生长和存活^[12]。

本例患者粒细胞缺乏近3个月导致广泛的黏膜溃疡，包括口腔及肠道的溃疡，从而引发严重的多重耐药的病原微生物感染，包括细菌、真菌和病毒感染，同时也是患者死亡的主要原因。通过生存分析，目前对耐药的变异型APL最好的治疗方法是多药联合化疗达到CR后尽快接受造血干细胞移植。同时研究发现STAT3-RARa融合基因阳性的APL中癌基因Bcl2在融合基因阳性细胞中表达明显上调^[1]，故予以Bcl-2抑制剂维奈克拉进行治疗不失为一种创新选择，患者短期内获得缓解，与此前报道病例中标准化疗相比疗效明显，为未来治疗提供了依据。同时此病例的诊疗过程也提醒我们，骨髓细胞及流式细胞学均提示急性早幼粒

细胞白血病的患者，在临床诊疗过程中如果对双诱导治疗完全无效，且症状未缓解，应及早改变思路，转换治疗方法，争取更早缓解，为后期的造血干细胞移植提供机会。

利益冲突声明：

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献：

- [1] Yao L, Wen L, Wang N, *et al.* Identification of novel recurrent STAT3-RARA fusions in acute promyelocytic leukemia lacking t (15; 17)(q22;q12)/PML-RARA[J]. *Blood*, 2018, 131(8): 935-939.
- [2] 徐欣欣, 吕振慧, 刘凯奇, 等. 伴STAT3-RAR α 阳性急性早幼粒细胞白血病一例报告并文献复习[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(8): 688-690. [Xu X, Lyu Z, Liu K, *et al.* Acute promyelocytic leukemia with STAT3-RAR α fusion gene: a case report and literature review[J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2019, 40(8): 688-690.]
- [3] Verhoeven Y, Tilborghs S, Jacobs J. The potential and controversy of targeting STAT family members in cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 60: 41-56.
- [4] Jin W. Role of JAK/STAT3 Signaling in the Regulation of Metastasis, the Transition of Cancer Stem Cells, and Chemoresistance of Cancer by Epithelial-Mesenchymal Transition[J]. *Cells*, 2020, 9(1): 217.
- [5] Kim BH, Yi EH, Ye SK. Signal transducer and activator of transcription 3 as a therapeutic target for cancer and the tumor microenvironment[J]. *Arch Pharm Res*, 2016, 39(8): 1085-1099.
- [6] Liquori A, Ibañez M, Sargas C, *et al.* Acute Promyelocytic Leukemia: A Constellation of Molecular Events around a Single PML-RARA Fusion Gene[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3): 624.
- [7] Jimenez JJ, Chale RS, Abad AC, *et al.* Acute promyelocytic leukemia (APL): a review of the literature[J]. *Oncotarget*, 2020, 11(11): 992-1003.
- [8] 陈一瑞. 急性早幼粒细胞白血病中维甲酸受体 α 融合基因的研究进展[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2013, 36 (4): 425-428. [Chen YR. Research progress of retinoic acid receptor alpha fusion gene in acute promyelocytic leukemia[J]. *Guo Ji Su Xue Ji Xue Ye Xue Za Zhi*, 2013, 36(4): 425-428.]
- [9] Katsumura KR, Mehta C, Hewitt KJ, *et al.* Human leukemia mutations corrupt but do not abrogate GATA-2 function[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018, 115(43): E10109-E10118.
- [10] Leubolt G, Redondo Monte E, Greif PA. GATA2 mutations in myeloid malignancies: Two zinc fingers in many pies[J]. *IUBMB Life*, 2020, 72(1): 151-158.
- [11] Katerndahl CDS, Rogers ORS, Day RB, *et al.* Tumor suppressor function of Gata2 in acute promyelocytic leukemia[J]. *Blood*, 2021, 138(13): 1148-1161.
- [12] Lu W, Jia D, An S, *et al.* Calf Spleen Extractive Injection protects mice against cyclophosphamide-induced hematopoietic injury through G-CSF-mediated JAK2/STAT3 signaling[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8402.

[编辑校对：安凤]

作者贡献：

黄 艳：收集资料、论文撰写与修改

任宏波：论文修改

刘 颖：收集资料