·点石成金·

同时表达 CD19 和 CyCD79a 伴 PICALM：：MLLT10 的急性白血病

张炳尧，付兆强，张旭曦，杨　倩，秦尤文△

上海闸新中西医结合医院检验科，上海 200436

关键词：PICALM：：MLLT10；　急性 B 淋巴细胞白血病；　急性 T 淋巴细胞白血病；　急性系列不明白血病；　异基因造血干细胞移植

DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2025.11.004　　**中图法分类号**：R446；R733.71

文章编号：1673-4130(2025)11-1298-04　　**文献标志码**：B

点评专家 杨再林

第一作者 张炳尧

t(10;11)(p13;q14－21)/PICALM：：MLLT10 曾称 CALM-AF10，是急性 T 淋巴细胞白血病（T-ALL）中常见的重现性遗传学异常，特别是 TCRγ/δ 型或未成熟表型的 T-ALL[1-2]。除 T-ALL 外，该融合基因也见于儿童和成人急性髓系白血病（AML）各亚型[M0、M1、M2、M4、M5 和 M7（非 Down 综合征 M7 患者）]，以及嗜酸性粒细胞白血病和粒细胞肉瘤中。PICALM：：MLLT10 阳性（＋）的 T-ALL 发病年龄较小，主要发生于青少年和年轻成年人中，男性较多（男：女＝2.8：1），常伴有纵隔肿块。白血病细胞通常呈现不成熟的形态学特征，异常表达髓系抗原，T 系和髓系混合表型相对易见，伴 B 系抗原表达的病例较少。本文报道 1 例 PICALM：：MLLT10＋急性白血病，外院初诊时 B 系抗原仅表达 CD19 和 CyCD79a，跨系表达 CD7 和 CD33，不表达 CD10、CD20、CD22，根据流式细胞术结果考虑急性 B 淋巴细胞白血病（B-ALL）可能性大。按 B-ALL 先后予以化疗、贝林妥珠单抗靶向治疗和 3 次异基因造血干细胞移植（allo-HSCT），本例患者白血病细胞的抗原表达在诊治过程中发生较大改变，其实验室检查结果、鉴别诊断和治疗过程如下。

1　案例经过

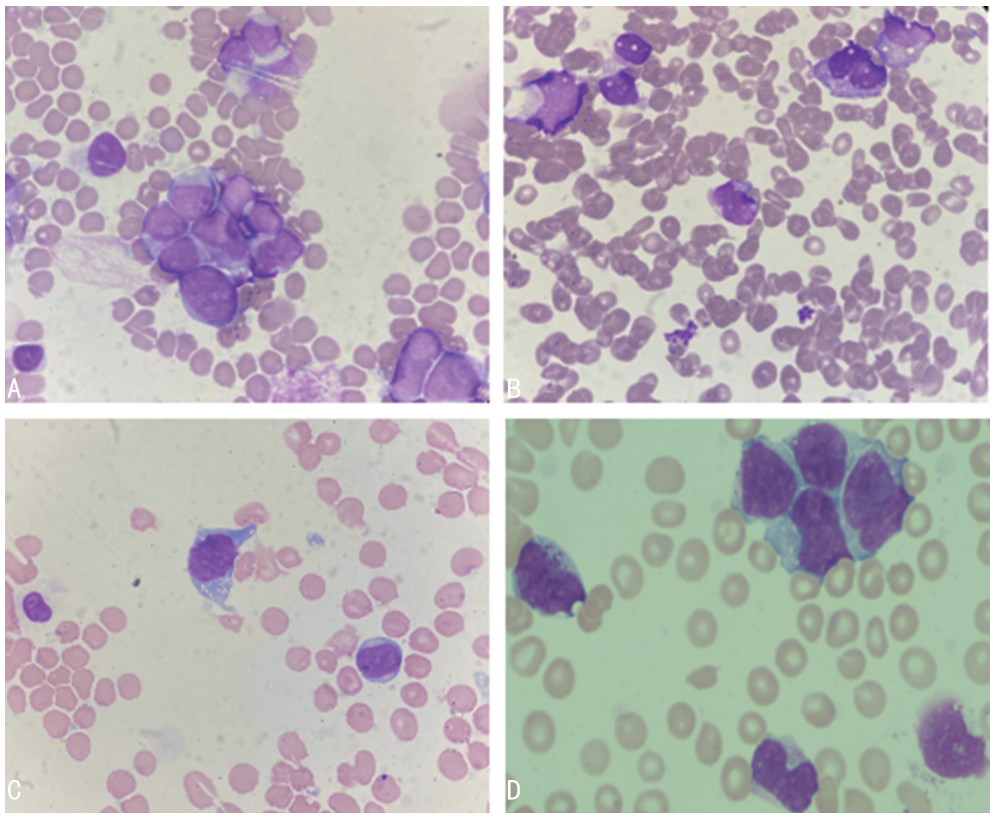
1.1　初诊病史及实验室检查　男性，32 岁，2021 年 12 月 21 日因发热伴腹泻起病，2022 年 1 月 5 日初诊血常规：白细胞计数 51.12×10^9/L、血红蛋白 156 g/L、血小板计数 164×10^9/L，原始细胞 75%。正电子发射断层显像/X 线计算机体层成像（PET/CT）示：前上纵隔气管右前方淋巴结肿大，SUV_{max} 5.0，骨髓弥漫性代谢增高，SUV_{max} 5.2。骨髓涂片中原始细胞占 76%（图 1A）。过氧化物酶（POX）染色阴性（－）98%（＋）2%，过碘酸-雪夫（PAS）染色（＋）58%（＋＋）42%，氯乙酸 AS-D 萘酚酯酶（NAS-DCE）染色（－）99%（＋/－）1%、α-醋酸萘酚酯酶（α-NAE）染色（－）6%（＋/－）80%（＋）9%（＋＋）5%，α-醋酸萘酚酯酶（α-NAE）＋氟化钠（NAF）染色（－）80%（＋/－）15%（＋）5%。结论：ALL 可能。流式检测示原始细胞 74.7%，免疫表型为 $CD45^{dim+}$ $CD34^{p+}$（61%）$CD19^+$ $CD38^+$ $CyCD79a^+$ $CD7^+$ $CD33^+$ $CD123^+$ μ^- $CD10^-$ $CD20^-$ $CD22^-$ $CD24^-$ TdT^- $CD138^-$ MPO^- $CD117^-$ $CD9^-$ $CD(15+65)^-$ $CD56^-$ $CD13^-$ $CD66c^-$ $CyCD3^-$ $CD3^-$ $CD5^-$ $CD25^-$ $CD73^-$ $CD304^-$。结论：B-ALL 可能性大。核型：46-49，der(1p)，＋6，＋9，＋10，t(10;11)(p12;q21)，＋19[CP11]。分子生物学检测：PICALM：：MLLT10＋，另见 JAK2 p.W659R（VAF 33.7%），WT1 p.C458R（VAF 34.9%），JAK3 p.M511I（VAF 56.2%），PDGFRB p.R435C（VAF 98.4%），IL7R p.T414M（VAF 25.8%），BRCA2

点评专家简介：杨再林，教授，硕士研究生导师，重庆大学附属肿瘤医院血液肿瘤中心实验室主任；擅长血液肿瘤 MICM 综合诊断；先后主持基金项目 10 项，以第一作者/通信作者发表论文 30 余篇，牵头撰写行业专家共识多项，以第一发明人获国家专利 3 项，以第一完成人获陆军军医大学临床新技术奖一项，以第一完成人获重庆医科大学教学成果奖一项，以第一完成人获重庆市优秀成果转化奖 1 项；兼任疑难血液病实验诊断会诊中心主任、中国中西医结合学会检验医学专委会流式细胞分析诊断/形态学专委会副主任委员、中国生物工程学会细胞分析专委会常委、教育部学位论文评审专家、重庆市科技局评审专家等；担任多本国内外期刊审稿人。

作者简介：张炳尧，男，主管技师，主要从事血液病及流式细胞术检验相关研究。　△ **通信作者**，E-mail：youwenqin@126.com。

网络首发　http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20250211.0843.002.html(2025-02-11)

p. N911D(VAF 39.0%)基因突变。



注：A 为 2022 年 1 月 5 日初诊形态；B 为 2023 年 2 月 15 日第 1 次移植后复发形态；C 为 2023 年 7 月 25 日第 2 次移植后复发形态；D 为 2023 年 8 月 15 日形态。

图 1　骨髓涂片(瑞氏-吉姆萨染色，×1 000)

1.2　首次治疗及疗效评估　2022 年 1 月 17 日予以长春新碱 2 mg(第 1 天，第 8 天，第 15 天)/长春地辛 4 mg(第 22 天)＋去甲氧柔红霉素 13 mg(第 1～3 天)＋培门冬酶 3 750 IU(第 8 天)＋环磷酰胺 1 245 mg(第 1 天)＋甲强龙 60 mg(第 1～14 天)、环磷酰胺 0.46 g(每 12 h 1 次，共 6 次)＋长春地辛 4 mg(第 4 天，第 11 天)＋阿霉素 77 mg(第 4 天)＋地塞米松 40 mg(第 1～4 天)＋培门冬酶 3 750 U(第 5 天)，3 月 22 日加达沙替尼片 100 mg(每天 1 次)、环磷酰胺 1 180 mg(第 1 天)＋阿霉素 78 mg(第 1 天)＋长春地辛 4 mg(第 1 天)＋泼尼松 100 mg(第 1～5 天)化疗，贝林妥珠靶向治疗。6 月 6 日骨髓形态学完全缓解，流式微小残留病灶监测(MRD) 0.18%，免疫表型为 $CD45^{dim+}$ $CD34^{+}$ $CD19^{+}$ $CD38^{+}$ $CyCD79a^{+}$ $CD10^{-}$ $CD20^{-}$ $CD22^{p+}$(47%)；核型为 44-46，XY，der(19)inv(19)(p13q13)？[CP11]/46，XY[9]。

1.3　外院 2 次造血干细胞移植及复发　2022 年 7 月 18 日行异基因造血干细胞回输(骨髓库无关供者，全相合 10/10，回输干细胞 236 mL，有核细胞总数 7.45×10^{8}/kg，$CD34^{+}$ 细胞总数 6.46×10^{6}/kg)，第 11 天粒系植入，第 12 天巨核系植入，骨穿评估完全缓解，供者嵌合。2023 年 2 月 15 日骨髓涂片提示复发(图 1B)。流式 MRD 57.13%，免疫表型为 $CD45^{dim+}$ $CD34^{+}$ $CD19^{p+}$(dim，45%) $CD38^{+}$ $CyCD79a^{+}$ $CD10^{-}$ $CD20^{-}$ $CD22^{-}$ CD(66c＋33＋123)$^{+}$。核型：43-49，XY，add(1p36)，＋3，＋8，＋18[CP11]，PICALM：：MLLT10＋。2 月 24 日起，阿克拉霉素＋阿糖胞苷＋粒细胞集落刺激因子＋达雷妥尤单抗＋维奈克拉治疗后，骨穿评估完全缓解。4 月 25 日第 2 次移植，回输异基因亲缘半相合(堂兄)外周血干细胞，有核细胞总数 15.2×10^{8}/kg，$CD34^{+}$ 细胞 7.45×10^{6}/kg，第 12 天粒系植入，第 12 天巨核系植入，移植后骨穿评估完全缓解，供者嵌合。2023 年 7 月 25 日第 2 次移植后复发，骨髓涂片原始细胞 54%(图 1C)。流式 MRD 56.53%，免疫表型为 $CD45^{dim+}$ $CD34^{p+}$(73%) $CD19^{-}$ $CD38^{+}$ $CyCD79a^{-}$ $CD10^{-}$ $CD20^{-}$ $CD22^{-}$ $CD33^{+}$ $CD13^{+}$ $CD7^{p+}$(73%) $CD123^{p+}$(74%) $HLA\text{-}DR^{+}$ $CD117^{-}$ MPO^{-} $CyCD3^{-}$ TdT^{-}。供者部分嵌合 37.7%，PICALM：：MLLT10＋。2023 年 8 月 4 日起，予以伊达比星 10 mg(第 1～3 天)＋长春地辛 4 mg(第 1 天、第 8 天)化疗。因白细胞下降不明显，8 月 11 日予以维奈克拉 100 mg(第 8 天)、200 mg(第 9

天)、400 mg(第 10 天)治疗。

1.4 本院诊治经过　患者于 2023 年 8 月 15 日转入本院,骨髓形态示原始细胞 97.5%(图 1D),POX 染色(－),DCE 染色(－),PAS 染色示约 62%的细胞细胞质边缘呈弥散细颗粒状阳性;α-NAE 染色示约 96%的细胞呈弥散颗粒状至细块状阳性,α-NAE＋NaF 染色示约 5%的细胞呈弥散颗粒状阳性,抑制率 94.8%。流式检测示:异常原幼细胞占有核细胞总数 97.29%,免疫表型为 $CD45^{dim+}$ $CD34^{-}$ $CD117^{-}$ $CD13^{+}$ $CD33^{bri+}$ HLA-DR^{p+}(63%)$CD38^{dim+}$ $CD371^{+}$ $CD7^{het+}$ $CD4^{+}$ $CD56^{p+}$(76%)MPO^{-} $CD36^{-}$ $CD64^{-}$ $CD11c^{-}$ $CD15^{-}$ $CD14^{-}$ $CD61^{-}$ $CD66c^{-}$ $CD235a^{-}$ $CyCD3^{-}$ $CD3^{-}$ $CD2^{-}$ $CD5^{-}$ $CD19^{-}$ $CD10^{-}$ $CD20^{-}$ $CD22^{-}$ $CD24^{-}$ Cy-CD79a^{-} $CyCD22^{-}$ $CyKappa^{-}$ $CyLambda^{-}$ μ^{-} TdT^{-} $CD123^{-}$。核型为 52,XY,add(1)(p32),＋del(5)(q13q33),add(10)(q22),del(11)(q13q23),＋15,add(17)(p11.2),＋add(19)(p13.1)×2,＋21,－22,＋Mar1～Mar2[7]。PICALM：：MLLT10 定量 144.74%,JAK2 p.W659R(VAF51.42%)、WT1 p.C458R(VAF 45.78%)、JAK3 p.M511I(VAF 62.6%)、PDGFRB p.R435C(VAF 97.24%)、PTPN11 p.Gly503Val(46.0%)、CARD11 p.Ala534Asn(45.69%)、ATM p.Pro2974Leu(47.1%)基因突变。8 月 18 日血常规示,白细胞计数 17.38×10^{9}/L,血红蛋白 73 g/L,血小板计数 17×10^{9}/L,予以阿扎胞苷 100 mg(第 1～7 天)＋维奈克拉 400 mg(每天 1 次),以及抗感染、输血、营养等相关治疗。为挽救生命拟行第 3 次移植。9 月 5 日开始预处理,9 月 11 日回输脐血干细胞 41 mL(有核细胞 2.5×10^{7}/kg,$CD34^{+}$ 细胞 0.72×10^{5}/kg),脐血供者与患者 HLA7/10 相合,回输亲缘半相合(父供子)异基因造血干细胞 304 mL(有核细胞 19.77×10^{8}/kg,$CD34^{+}$ 细胞 9.88×10^{6}/kg)。移植后第 3 天外周血涂片原始细胞 50%,第 9 天外周血流式 MRD 77.75%;第 14 天骨髓形态原始细胞 17.0%,流式 MRD 23.29%;第 30 天供者 B/T/全骨髓嵌合率分别为 98.13%、97.22%和 94.75%;骨髓形态和流式 MRD 分别为 1.5%和 2.64%;第 45 天分别为 1.0%和 9.20%,PICALM：：MLLT10 定量 28.64%。2023 年 10 月 27 日患者因重度粒细胞缺乏,重症感染,进入疾病终末期,放弃治疗自动出院。

2　案例分析与讨论

本病例初诊时白血病细胞表达 CD19、CyCD79a、CD7、CD33 和 CD123,部分表达 CD34(62.8%)。第 1 次移植后复发时 CyCD79a 表达,而 CD19 部分弱表达(45%),第 2 次移植后复发时 CD19 和 CyCD79a 均不表达,并表达髓系抗原 CD13。本院检测到 CD371 和 CD4 和 CD56 表达,CD34 和 CD123 转为不表达。这种显著的抗原表达变化给实验室和临床带来困惑,引发了 2 个值得关注的问题:(1)该患者存在 PICALM：：MLLT10 融合基因,结合整个病程,其合适的诊断是什么?(2)是否在初诊和复发时存在不同的白血病细胞群体,或是同一细胞群在治疗压力下发生了抗原漂移?

PICALM：：MLLT10 融合基因最常见于 T-ALL,AML 次之,白血病细胞常同时表达 T 系和髓系抗原,部分病例最终被诊断为 T/髓混合谱系白血病(MPAL)[3-4]。在世界卫生组织造血与淋巴组织肿瘤分类第 5 版中[5],PICALM：：MLLT10＋急性白血病未正式归入系列不明急性白血病(ALAL),但指出该融合基因在 MPAL 中常见,有待更多研究结果。笔者检索发现,PICALM：：MLLT10＋急性白血病伴 B 系抗原表达仅有 7 例个案报道[6-9],且除表达 CD19(5 例)和 CyCD79a(2 例)外,尚鲜见其他 B 系标志物表达。CD19 虽然是泛 B 标志,但并不特异,在 AML 尤其是伴 RUNX1：：RUNX1T1 病例中常跨系表达。CyCD79a 也并非特异表达于 B-ALL,在约 10%的 T-ALL 中也可表达。SAVAGE 等[6]报道的病例虽表达 CyCD79a,但最终诊断为 AML-M0。KHURANA 等[7]报道的 1 例早期前体 T-ALL 由于表达 CyCD79a 和 IGH：：BCL2 重排假阳性,曾被误诊为高级别 B 细胞淋巴瘤。可能由于 PICALM：：MLLT10＋急性白血病伴 B 系抗原表达很少见,且诊断标准有所提高,伴有该融合基因并最终诊断为 B-ALL 或 B/T 或 B/T/髓混合白血病病例在 2000 年后的文献中鲜见报道。

从该病例的多次核型分析和 PICALM：：MLLT10 检测结果看,融合基因始终阳性,但染色体异常模式复杂且动态变化,二代测序显示部分基因突变(JAK2、WT1、JAK3 和 PDGFRB)稳定存在,而其他基因突变随着治疗有所改变(如初诊时为 IL7R 和 BRCA2,复发时 PTPN11、CARD11 和 ATM),提示白血病细胞群很可能在治疗压力下发生了抗原漂移和克隆演化。此外,CD19 和 CyCD79a 表达减弱或丢失可能归因于靶向治疗的压力,尽管鲜见文献报道 Cy-CD79a 因免疫治疗而丢失的现象。

综上所述,将本病例诊断为急性白血病伴 PICALM：：MLLT10 或 ALAL 可能较为合理。鉴于抗原和基因特征的动态演变,本病例凸显了 PICALM：：MLLT10 相关急性白血病的复杂性,特别

是在靶向和免疫治疗时代，需密切监测相关抗原和分子的改变，指导精准诊疗。

【案例点评】

PICALM：：MLLT10 融合基因阳性的急性白血病主要发生于青少年和年轻成人，纵隔肿块、肝肿大、脾肿大和中枢受累常见，部分病例有混合的临床表现（如 AML 患者有纵隔肿块）。PICALM：：MLLT10 融合基因阳性的急性白血病常见于 T-ALL，特别是 γ/δ 或未成熟表型的 T-ALL，也可见于急性髓系白血病及 T/髓混合谱系白血病，但在 B-ALL 中鲜有报道。由于在细胞形态学上没有明显的髓系或淋系特征，常出现同时表达 T 系和髓系抗原，在未进行融合基因检测的情况下，仅凭形态学和流式细胞术检测结果会给该类疾病的诊断带来一定的挑战。

本文报道了 1 例非常特殊的急性白血病，该病例初诊时 PICALM：：MLLT10 融合基因阳性，白血病细胞同时出现了髓系和 B 系两种系别的抗原的表达，在化疗及 3 次异基因造血干细胞移植治疗后，效果欠佳。但在治疗过程中，动态的流式细胞术检测结果显示，白血病细胞逐渐丢失 B 系抗原，CD34、CD123、CD7 等其他抗原表达强度也逐渐减弱，在疾病的后期阶段又出现髓系抗原 CD13 表达，并检出 CD371 强表达，抗原表达发生了较明显改变，但 PICALM：：MLLT10 融合基因始终阳性。不断变化的免疫表型给疾病诊断分型带来了较大的困扰。本文通过文献复习，回顾该患者的整个诊疗过程，最终分析该患者合适的诊断应为急性白血病伴 PICALM：：MLLT10 融合基因阳性或 ALAL。

该案例报道为出现细胞形态学无明显的髓系或淋系特征、免疫表型出现跨系表达的急性白血病或在治疗过程中抗原表达发生了较明显改变的白血病的诊断分析提供了一定的诊断经验。对此类罕见的 PICALM：：MLLT10 融合基因阳性的急性白血病的诊疗及预后评估具有重要的临床参考价值。

（点评专家：杨再林　重庆大学附属肿瘤医院）

参考文献

[1] ASNAFI V, RADFORD-WEISS I, DASTUGUE N, et al. CALM-AF10 is a common fusion transcript in T-ALL and is specific to the TCRγδ lineage[J]. Blood, 2003, 102(3): 1000-1006.

[2] ABDELALI R B, ASNAFI V, PETIT A, et al. The prognosis of CALM-AF10-positive adult T-cell acute lymphoblastic leukemias depends on the stage of maturation arrest[J]. Haematologica, 2013, 98(11): 1711-1717.

[3] SMITH E, KRISHNAN C. An unusual presentation of a pediatric patient with mixed phenotypic acute leukemia with PICALM：：MLLT10 gene rearrangement[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2023, 40(8): 778-785.

[4] QUESSADA J, PETIT A, SAULTIER P, et al. Diagnostic challenge in a case of ambiguous lineage acute leukemia with PICALM：：MLLT10 rearrangement[J]. Pediatr Blood Cancer, 2023, 70(11): e30573.

[5] ALAGGIO R, AMADOR C, ANAGNOSTOPOULOS I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms[J]. Leukemia, 2022, 36(7): 1720-1748.

[6] SAVAGE N M, KOTA V, MANALOOR E J, et al. Acute leukemia with PICALM-MLLT10 fusion gene diagnostic and treatment struggle[J]. Cancer Genet Cytogen, 2010, 202(2): 129-132.

[7] KHURANA S, MELODY M E, KETTERLING R P, et al. Molecular and phenotypic characterization of an early T-cell precursor acute lymphoblastic lymphoma harboring PICALM-MLLT10 fusion with aberrant expression of B-cell antigens[J]. Cancer Genet, 2020, 240: 40-44.

[8] KUMON K, KOBAYASHI H, MASEKI N, et al. Mixed-lineage leukemia with t(10;11)(p13;q21): an analysis of AF10-CALM and CALM-AF10 fusion mRNAs and clinical features[J]. Gene Chromosome Canc, 1999, 25(1): 33-39.

[9] KOBAYASHI H, HOSODA F, MASEKI N, et al. Hematologic malignancies with the t(10;11)(p13;q21) have the same molecular event and a variety of morphologic or immunologic phenotypes[J]. Gene Chromosome Canc, 1997, 23(20): 253-259.

（收稿日期：2024-10-09　修回日期：2025-01-18）

（本文编辑：宣艳艳　张耀元）