DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20250136

·病例报告·

获得性 *BCR*::*ABL1* 转录本阳性骨髓增生异常肿瘤伴骨髓纤维化 1 例报告

籍祥瑞[1]，朱慧敏[2,3]，郭子敬[1*]，成志勇[3]，付建珠[3]
1. 河北省中医院血液病科，石家庄 050000
2. 河北北方学院研究生院，张家口 075000
3. 保定市第一医院血液内科，保定 071000

［关键词］ 骨髓增生异常肿瘤；骨髓纤维化；*BCR*::*ABL* 融合基因；慢性髓细胞白血病
［引用本文］ 籍祥瑞，朱慧敏，郭子敬，等 . 获得性 *BCR*::*ABL1* 转录本阳性骨髓增生异常肿瘤伴骨髓纤维化 1 例报告［J］. 海军军医大学学报，2026，47（10）：1393-1396. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20250136.

Acquired *BCR*::*ABL1* transcript-positive myelodysplastic neoplasm with myelofibrosis: a case report

JI Xiangrui[1], ZHU Huimin[2,3], GUO Zijing[1*], CHENG Zhiyong[3], FU Jianzhu[3]
1. Department of Hematology, Hebei Provinical Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050000, Hebei, China
2. Graduate School, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei, China
3. Department of Hematology, Baoding No. 1 Hospital, Baoding 071000, Hebei, China

［Key words］ myelodysplastic neoplasms; myelofibrosis; *BCR*::*ABL* fusion gene; chronic myeloid leukemia
［Citation］ Ji X, Zhu H, Guo Z, et al. Acquired *BCR*::*ABL1* transcript-positive myelodysplastic neoplasm with myelofibrosis: a case report[J]. Acad J Naval Med Univ, 2026, 47(10): 1393-1396. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20250136.

1　病例资料　患者男，47 岁，因“面色苍白、乏力，全血细胞减少持续 2 个月”于 2020 年 2 月 4 日就诊于保定市第一医院。此前，患者曾在当地医院间断输注红细胞治疗。患者既往身体健康。入院体格检查：体温 36.5 ℃，血压 130/70 mmHg（1 mmHg＝0.133 kPa），神志清楚，中度贫血貌，浅表淋巴结未及肿大；皮肤、黏膜散在少量出血点及瘀斑，胸骨无压痛；双肺呼吸音粗，未闻及干湿性啰音；心率 84 min^{-1}，律齐，各瓣膜区未闻及杂音；腹平软，肝未触及，脾肋下刚及，无触痛。双下肢无水肿。血常规检查示白细胞计数 2.11×10^9/L、血红蛋白 67 g/L、血小板计数 33×10^9/L、平均红细胞体积 105.5 fL、网织红细胞 3%；尿常规检查未见异常；凝血功能检查未见异常；血生化检查示肝肾功能及心肌酶无明显异常；电解质检查未见异常；脑钠肽 459.9 pg/mL，铁蛋白 811.4 ng/mL，叶酸 15.68 nmol/L，维生素 B_{12} 565 pmol/L，红细胞沉降率 130 mm/1 h，超敏 CRP 57.1 mg/L；IgA、IgG、IgM 检查未见异常，降钙素原 0.15 ng/mL，酸溶血试验阴性，蔗糖溶血试验阳性，直接抗人球蛋白试验阴性，CD55、CD59 检查未见异常，抗核抗体谱均阴性；乙型肝炎表面抗原、丙型肝炎抗体、梅毒螺旋体抗体、HIV 抗体均阴性。胸部 CT 检查未见异常。心脏彩色多普勒超声检查示左心增大，二、三尖瓣少量反流，主动脉、肺动脉少量反流，左心室舒张功能减低、射血分数正常（60%）。腹部彩色多普勒超声检查示脾大（14.2 cm×4.6 cm）。髂骨（髂前）骨髓象检查显示，骨髓取材呈干抽现象，骨髓增生减低。其中粒系占 37.5%，粒系原始细胞占 3.5%（各阶段形态大致正常）；红系占 13%，可见畸形红细胞、泪滴样红细胞；淋巴细胞占 43.5%，可见裸核型巨核细胞 1 个，血小板少见（图 1A）。外周血原始粒细胞占 2%，红细胞体积偏大，可见畸形红细胞及晚幼红细胞，血小板少见。胸骨骨髓象检查显示，骨髓取材呈干抽，骨髓增生减低，粒系原始细胞占 2%，余同髂骨骨髓

［收稿日期］ 2025-03-08　［接受日期］ 2025-12-02
［基金项目］ 河北省重点研发计划项目（223777105D），燕赵医学甘温除热学术思想源流探析及临床应用课题（2023054）. Supported by Key Research and Development Program of Hebei Province (223777105D) and Project of Exploration and Clinical Application of Academic Ideology of *Gan Wen Chu Re* in *Yan Zhao* Medicine (2023054).
［作者简介］ 籍祥瑞，硕士，主治医师. E-mail: 478852924@qq.com
*通信作者（Corresponding author）. E-mail: drzaking@163.com

象。骨髓病理示纤维组织广泛增生，幼稚细胞略多，巨核细胞增多，多数为胞体小、分叶少的巨核细胞（图 1B）。网状纤维染色提示骨髓纤维化 2 级。考虑骨髓增生异常肿瘤（myelodysplastic neoplasm，MDS）继发骨髓纤维化。

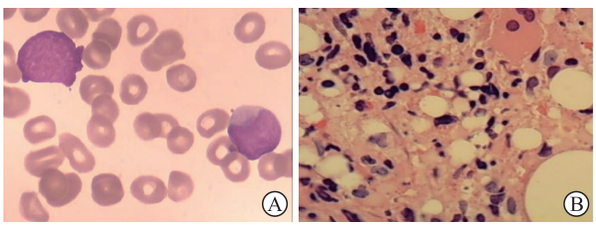

图 1　初诊时患者骨髓象及骨髓病理图

A：初诊时骨髓象示骨髓增生减低，粒系原始细胞占 3.5%，可见畸形红细胞，血小板少见（瑞氏染色，1 000×）；B：骨髓病理示骨髓纤维组织增生，幼稚细胞略多，巨核细胞增多，多数为小巨核细胞（苏木精-伊红染色，400×）.

骨髓流式免疫分型分析提示，表型异常髓系原始细胞占有核细胞的 1.31%，表达 CD34、CD117、人类白细胞抗原 -DR、CD33、CD13、CD56，不表达 CD7、CD64、CD11c、CD16、CD19。骨髓 *BCR*::*ABL1* 融合基因及其他融合基因均阴性，热点基因［如附加性别梳样蛋白 1、zeste 基因增强子同源物 2、B 细胞淋巴瘤 6 共抑制因子、钙网蛋白、DNA 甲基转移酶 3A、FMS 样酪氨酸激酶 3、Runt 相关转录因子 1、异柠檬酸脱氢酶 1 和 2、SET 结合蛋白 1、剪接因子 3B 亚基 1、丝氨酸 / 精氨酸丰富剪接因子 2、粒细胞集落刺激因子 3 受体、*JAK2*、甲基胞嘧啶双加氧酶 2、肿瘤蛋白 p53（tumor protein p53，*TP53*）、骨髓增殖性白血病病毒癌基因、U2 小核 RNA 辅助因子 1 等］突变均阴性。淋巴细胞免疫分析结果示 $CD4^+$ 55%，$CD8^+$ 19%，CD4/CD8 比值 2.89，调节性 T 细胞 0.5%。染色体核型：46，XY。诊断为 MDS- 原始细胞增多 1 型，继发骨髓纤维化；国际预后积分系统（international prognostic scoring system，IPSS）1 分，中危；修订的国际预后积分系统（revised international prognostic scoring system，IPSS-R）4 分，中危；WHO 分型预后积分系统（WHO classification-based prognostic scoring system，WPSS）3 分，高危。给予口服司坦唑醇 2 mg（每日 3 次）、沙利度胺 100 mg（每日 1 次）、醋酸泼尼松 30 mg（每日 1 次，服用 1.5 个月后每周减 5 mg，逐渐减停），同时间断输注红细胞，治疗 3 个月，血常规各项指标无改善，加用促红细胞生成素 10 000 U（每周 3 次），治疗半年。2021 年 8 月 24 日查血常规示白细胞计数 0.58×10^9/L、血红蛋白 42 g/L、血小板计数 15×10^9/L，复查骨髓象及骨髓病理大致同前。2021 年 9 月 5 日开始给予地西他滨 10 mg（第 1～5 天）每疗程间隔 1～2 个月，治疗后血常规各项指标逐渐改善，4 个疗程后（2022 年 3 月 16 日）查血常规示白细胞计数 4.65×10^9/L、血红蛋白 141 g/L、血小板计数 86×10^9/L。腹部超声检查显示脾脏大小恢复正常。后再次给予 8 个疗程地西他滨治疗，每疗程间隔 2～3 个月，血常规各项指标基本同前。

2024 年 1 月 18 日于保定市第一医院常规复查血常规示白细胞计数 27.44×10^9/L、血红蛋白 166 g/L、血小板计数 56×10^9/L。血涂片见中性中幼粒细胞占 8%，中性晚幼粒细胞占 9%，中性杆状核细胞占 6%，中性分叶核细胞占 50%，嗜酸性粒细胞占 1%，嗜碱性粒细胞占 3%，淋巴细胞占 13%，单核细胞占 10%，血小板少见，网织红细胞占 2.5%。骨髓象显示增生明显活跃，各阶段细胞形态大致正常，红系以中晚幼红细胞为主，巨核细胞不少，可见多圆核巨核细胞，血小板少见（图 2A）。考虑 MDS 治疗后骨髓象，不除外慢性粒细胞白血病（chronic myeloid leukemia，CML）。骨髓流式细胞术检测可见 1.22% 异常髓系原始细胞，表型同前。骨髓病理示部分区域增生较活跃，幼稚细胞略多见，伴粒系细胞比例增高及部分巨核细胞形态异常；骨髓纤维化 1 级（图 2B）。融合基因检测显示 *BCR*::*ABL1* p210 阳性，定量 70.99%。染色体核型：t(9;22)(q34;q11.2)。考虑 CML 慢性期，Sokal 评分为 0.66 分（低危），欧洲治疗与预后研究长期生存（european treatment and outcome study long-term survival，ELTS）评分为 2.08 分（中危），调整治疗方案为甲磺酸伊马替尼 400 mg/d，停用地西他滨。定期检测 *BCR*::*ABL1* 转录本水平，治疗 3 个月后 *BCR*::*ABL1* 转录本水平为 3.35%（最佳反应）、6 个月后为 1.48%（疗效警告）、12 个月后为 0.47%（疗效警告）。2024 年 8 月后患者血红蛋白及血小板逐渐减少，将甲磺酸伊马替尼调整为 300 mg/d。2025 年 1 月 10 日查血常规示白细胞计数 1.98×10^9/L、血红蛋白 78 g/L、血小板计数 20×10^9/L；复查骨髓象，增生重度减低；骨髓病理示粒系、红系、巨核系增生伴髓系幼稚细胞增多，巨核细胞增多（多为多核巨核细胞及小巨核细胞），骨髓

纤维化 2 级；骨髓流式免疫分型可见 1.82% 表型异常髓系原始细胞。染色体核型正常，*TP53* 基因突变阳性。在服用甲磺酸伊马替尼基础上，再加用地西他滨 10 mg（第 1～5 天），治疗 2 个疗程。2025 年 5 月 26 日查血常规示白细胞计数 1.81×10^9/L、血红蛋白 114 g/L、血小板计数 22×10^9/L，后继续用药 4 个疗程，但疗效欠佳，病情再度恶化。2025 年 11 月 29 日查血常规示白细胞计数 1.26×10^9/L、血红蛋白 42 g/L、血小板计数 26×10^9/L，后仅输注红细胞及血小板对症支持治疗。

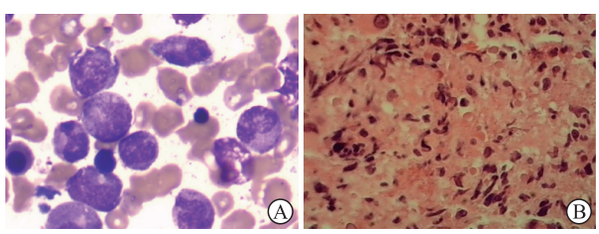

图 2　患者转化为慢性粒细胞白血病时骨髓象及骨髓病理图

A：*BCR*::*ABL1* 阳性骨髓象，可见骨髓增生明显活跃及多圆核巨核细胞，粒系、红系大致正常（瑞氏染色，1 000×）；B：骨髓病理示粒系、红系、巨核系增生伴髓系幼稚细胞增多，巨核细胞增多，多为多核及小巨核细胞（苏木精-伊红染色，400×）。

2　讨　论　MDS 是一组起源于造血干细胞的异质性髓系恶性克隆性肿瘤，伴有病态造血、难治性血细胞减少、急性白血病转化等高危风险，生存期与预后评分密切相关[1-3]。在 IPSS、IPSS-R 及 WPSS 中预后变量主要为细胞遗传学、原始细胞比例及血细胞减少系列及程度，而对于基因突变及骨髓纤维化程度涉及较少。研究显示 10%～20% 的 MDS 患者可伴有骨髓纤维化[4-5]，常表现为持续性重度贫血及血小板减少，外周血原始细胞增多，同时干细胞移植失败风险更高，提示骨髓纤维化是影响 MDS 患者的独立预后因素[5]。

本例患者有持续 4 个月以上的三系血细胞减少，骨髓及外周血原始细胞增多伴表现异常，骨髓以小巨核细胞为主，虽然基因突变均阴性，但仍符合 MDS 诊断标准。因病理示骨髓纤维组织广泛增生，骨髓纤维化 2 级，但无原发性骨髓纤维化基因突变或克隆性标记，故诊断为 MDS- 原始细胞增多 1 型，继发骨髓纤维化，IPSS 中危，WPSS 高危。

研究表明，去甲基化药物可降低 MDS 向急性髓系白血病（acute myeloid leukemia，AML）进展的风险、改善生存[6]。本例患者最初予免疫调节、促进造血等支持治疗无效，改用去甲基化药物治疗后患者血细胞减少明显恢复，4 个疗程后达到血液学明显改善，白细胞及血红蛋白恢复正常，血小板数量明显提升，但骨髓仍存在不同程度纤维组织增生。

t(9;22) 染色体形成费城染色体（Philadelphia chromosome，Ph），同时相应的 *BCR*::*ABL* 融合基因常见于经典 CML，亦见于部分成人急性淋巴细胞白血病（Ph^+ ALL）、AML（Ph^+ AML）及部分 MDS（Ph^+ MDS）。而 Ph^+ MDS 临床罕见，在 WHO 分类中未见其独立类型，其中大多数患者进展为急性白血病[3]。而酪氨酸激酶抑制剂在 Ph^+ MDS 中的应用存在争议，以经典 MDS 治疗方案为主，直至进展为 AML。有学者报道 2 例单纯贫血 Ph^+ MDS 伴单系血细胞发育异常患者，经促红细胞生成素及雄激素治疗后 2 个月，血红蛋白均明显提升[7]。另有学者报道 1 例 72 岁女性白细胞正常的贫血合并血小板减少患者，伴有 t(9;22) 及 5 号染色体缺失的复杂染色体核型，*BCR*::*ABL1* 阳性，对来那度胺及血小板生成素治疗一过性有效，15 个月后进展为 AML 后死亡[8]。另有 1 例 76 岁男性患者的全血细胞减少超过 1 年，诊断为 MDS 伴多系血细胞发育异常，伴有 t(9;22) 复杂染色体核型，同时荧光原位杂交检测出 3% 非经典型 *BCR*::*ABL* 阳性信号，给予罗沙司他及艾曲泊帕治疗 14 个月后白细胞逐渐增多，*BCR*::*ABL* 阳性信号比例增加到 21.4%，考虑转化为 CML，经甲磺酸伊马替尼治疗效果不佳，4 个月后进展为 AML 而死亡[9]。亦有 1 例 66 岁男性全血细胞减少患者，诊断为 MDS 伴原始细胞增多 -2 型、骨髓纤维化，染色体核型正常，*BCR*::*ABL1* 转录本和 *JAK2* V617F 突变均阴性，确诊后拒绝治疗并在 5 个月后进展为 AML，细胞遗传学为复杂核型，同时 *BCR*::*ABL1* 阳性，化疗 2 周后死亡[10]。

本例患者以全血细胞减少起病，正常染色体核型，同时 *BCR*::*ABL1* 阴性，伴有 1.31% 表型异常髓系原始细胞，合并骨髓纤维化。对促红细胞生成素、雄激素及免疫调节剂治疗无响应，而对去甲基化药物应答明显。在确诊 MDS 近 4 年后进展为经典 CML，经甲磺酸伊马替尼治疗有效，虽然治疗 6、12 个月时评估为效疗警告，但至截稿尚未继续发展为 AML。既往研究大多病例在初次诊断 MDS 时即伴有 Ph 染色体或复杂染色体核型，预后差，酪氨酸激酶治疗效果欠佳，短时间内进展为 AML。而本例患者初诊时 Ph^-

克隆，治疗 4 年后转为 Ph^+克隆，推测该患者最初存在单一克隆，经治疗后形成克隆演变，转换为另一克隆；亦可能最初为单一克隆，治疗后继发另一克隆，且两者并存。患者 MDS 克隆经去甲基化药物治疗后恢复良好，因此不排除治疗相关性克隆出现。而去甲基化药物导致继发性 CML 目前尚未见相关报道。本例患者在 MDS 至 CML 转化过程中，*BCR*::*ABL1* 转录本的出现以及伴随的骨髓纤维化可能是 2 个不利的风险因素，后续有促进 AML 转化的风险。同时应对此类患者进行细胞遗传学或分子学研究，以明确 *BCR*::*ABL1* 是否在疾病过程中形成。

本文报道 1 例以全血细胞减少为首发表现，最初诊断为 MDS- 原始细胞增多 1 型伴骨髓纤维化，治疗 4 年后出现获得性 *BCR*::*ABL1* 转录本，最终诊断为经典型 CML 的患者。该病临床罕见，本例患者的诊治经验可为进一步理解疾病演变过程及不同阶段的治疗选择提供参考。

［参 考 文 献］

［1］ 刘义刚，曲惠廷，李丽，等. 骨髓增生异常综合征 / 肿瘤和急性髓系白血病WHO分类和国际共识分类比较[J]. 中华检验医学杂志，2024，47（8）：844-851. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20240422-00205.

［2］ 孙琦，王哲. 第 5 版WHO造血与淋巴组织肿瘤分类髓系肿瘤解读[J]. 中华病理学杂志，2024，53（4）：323-330. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20230823-00095.

［3］ Dutta S, Kumari P, KS N, et al. Philadelphia chromosome-positive myelodysplastic syndrome: is it a distinct entity?[J]. Acta Haematol, 2013, 129(4): 215-217. DOI: 10.1159/000345263.

［4］ Fu B, Jaso J M, Sargent R L, et al. Bone marrow fibrosis in patients with primary myelodysplastic syndromes has prognostic value using current therapies and new risk stratification systems[J]. Mod Pathol, 2014, 27(5): 681-689. DOI: 10.1038/modpathol.2013.187.

［5］ 翟元梅，蒋雪玮，张庭华，等. 骨髓增生异常综合征患者骨髓纤维化程度定量分析及其预后价值[J]. 中华医学杂志，2021，101（31）：2460-2464. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20201124-03183.

［6］ Campillo-Marcos I, Casado-Pelaez M, Davalos V, et al. Single-cell multiomics analysis of myelodysplastic syndromes and clinical response to hypomethylating therapy[J]. Cancer Res Commun, 2024, 4(2): 365-377. DOI: 10.1158/2767-9764.CRC-23-0389.

［7］ Kumar A, Tilak V, Arora D, et al. Philadelphia chromosome-positive myelodysplastic syndrome with single lineage dysplasia[J]. Cancer Genet, 2023, 276: 12-16. DOI: 10.1016/j.cancergen.2023.05.002.

［8］ Zhang Y, Liu Y, Wang T, et al. Competitive evolved subclonal *BCR*::*ABL1* and novel *MSI2*::*PC* fusion genes in myelodysplastic syndrome with isolated del(5q)[J]. Hematol Oncol, 2023, 41(1): 178-181. DOI: 10.1002/hon.3095.

［9］ Ma J, Guan J, Chen B. De nove Philadelphia chromosome-positive myelodysplastic syndromes with complex karyotype and p230 *BCR*::*ABL* fusion transcript: a case report with a literature review[J]. Hematology, 2023, 28(1): 2220220. DOI: 10.1080/16078454.2023.2220220.

［10］ Park S J, Lee H W, Jeong S H, et al. Acquisition of a *BCR-ABL1* transcript in a patient with disease progression from MDS with fibrosis to AML with myelodysplasia-related changes[J]. Ann Clin Lab Sci, 2011, 41(4): 379-384.

［本文编辑］　魏学丽