

DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2026.01.013

• 病例报告 •

靶向 RNA NGS 辅助诊断 2 例 AMKL

金丽琴 郎兴萍 肖晟

1 病例资料 病例 1: 患儿,女,5 个月,因血小板减少伴发热 1 月余就诊。患儿于 2022 年 12 月因感染新型冠状病毒出现一过性发热,热峰 38.6℃,当地医院血常规: 血红蛋白 72g/L、血小板计数 $7 \times 10^9/L$ 。予甲泼尼龙、维生素 C 治疗后血小板无明显改善,患儿面部出现散在紫红色瘀点,压之不褪色。当地医院骨穿结果显示增生活跃,全片可见颗粒巨核细胞,予甲泼尼龙、丙种球蛋白、重组人血小板生成素、红细胞输注后患儿血小板最高可升至 $14 \times 10^9/L$ 。2023 年 1 月患儿再次出现发热,血常规显示: 血红蛋白 60g/L、血小板计数 $4 \times 10^9/L$ 。流式免疫分型: 骨髓标本存在稀释,肿瘤细胞较少,无法分析。核型分析: 骨髓存在稀释,且标本中肿瘤细胞较少,24 小时无刺激培养后未见分裂中期细胞。FISH 未见 *KMT2A* 基因重排。骨髓 DNA NGS 靶向测序未发现致病性突变基因。骨髓 RNA NGS 靶向测序发现 *RBM15/MRTFA* 融合转录本,相对表达量为 0.21%。2023 年 2 月 8 日患儿病情危重,入院后给予支持及对症治疗,与家属沟通后拟行 HAE 方案(高三尖杉酯碱 + 阿糖胞苷 + 依托泊苷)化疗,家属考虑后拒绝化疗,自行出院。

病例 2: 患儿,男,1 岁 4 个月,2024 年 2 月 14 日因发热、面色苍白就诊,查血常规显示血红蛋白和血小板均偏低,头颅 MRI、颈胸腹 CT 及四肢长骨片均提示多发骨质破坏。骨髓涂片: 骨髓存在稀释。骨髓流式免疫分型: 异常髓系前体细胞占有核细胞 0.27%,表达 CD13、CD33dim、CD34、CD38、CD99、CD117、CD123 和 HLA-DR,不表达 smCD3、cyCD3、CD4、CD5、CD7、CD10、CD11b、CD14、CD15、CD16、CD19、CD36、cyCD41、CD56、smCD61、cyCD61、CD64、CD71、cyCD79a、CD105 和 cyMPO 等。骨髓活检组织病理:

送检标本造血细胞少,所见有核细胞主要为原始细胞,约占 50%,同时可见少量粒细胞、有核红细胞和淋巴细胞,全片可见 2 个巨核细胞。核型分析: 由于骨髓标本存在稀释,导致细胞体外分裂不够活跃,因此未培养出足够的可分析细胞。骨髓 DNA NGS 靶向测序未发现致病性突变基因。骨髓 RNA NGS 靶向测序发现 *RBM15/MRTFA* 融合转录本,其断裂点位置及详细融合序列与病例 1 一致,相对表达量为 7.47%。患儿于 2024 年 3 月 13 日至 5 月 24 日先后接受 HAE、DAE(柔红霉素 + 阿糖胞苷 + 依托泊苷)诱导化疗,治疗后形态学缓解,*RBM15/MRTFA* 融合转录本相对表达量分别为 0.63% 和 0.04%,呈降低趋势。2024 年 5 月 24 日至 9 月 28 日接受减量 DAE、环磷酰胺 + 阿糖胞苷 + 长春新碱(减量)、环磷酰胺 + 阿糖胞苷 + 长春新碱 + 卡铂等巩固化疗方案,期间 4 次融合转录本比例分别为 0.04%、0.01%、0.00% 和 0.00%。化疗中多次合并浆膜腔积液、肺炎及中枢神经系统感染,予抗感染后好转。2024 年 9 月 28 日行造血干细胞移植,采用脐血 + 父供外周血干细胞联合移植,预处理方案为卡铂 + 阿糖胞苷 + 地塞米松 + 白消安 + 环磷酰胺 + 抗胸腺细胞球蛋白 + 美罗华。移植后造血顺利重建,合并急性移植物抗宿主病(皮肤Ⅲ级、肝功能异常),经甲泼尼龙、芦可替尼等抗排斥治疗后控制。截至 2025 年 7 月,患儿移植后 8 月余,多次骨髓复查形态学均缓解,*RBM15/MRTFA* 融合转录本表达水平持续阴性。

2 讨论及文献复习 急性巨核细胞白血病(acute megakaryoblastic leukemia, AMKL) 是以异常的原始巨核细胞增生为主的急性白血病, FAB (French-American-British classification) 分型为 M7。AMKL 在儿童中发病率较高,占有儿童急性髓系白血病

作者单位: 215123 苏州,苏州精准医疗科技有限公司(金丽琴,郎兴萍); 苏州大学苏州精准肿瘤分子病理研究院; 哈佛大学医学院附属布莱根妇女医院, 波士顿, 美国(肖晟)

通讯作者: 肖晟, Email: sxiao@partners.org

(AML) 患儿的 4% ~ 15%, 成人中则相对罕见^[2]。AMKL 患儿常合并骨髓纤维化, 骨髓穿刺出现“干抽”导致标本稀释的情况, 这使得形态学和免疫学对此类标本无法进行准确诊断和评估。大多数非唐氏综合征 AMKL 患儿常伴有特定融合基因, 最常见易位包括 *CBFA2T3/GLIS2*、*RBM15/MRTFA* 和 *NUP98/KDM5A*, 其他反复发生的融合包括 *KMT2A* 重排和 *HOX* 重排等^[3-4], 这些融合基因可通过靶向 RNA NGS 高通量测序进行检测来明确诊断。2 例患儿都表现出贫血和血小板减少, 综合部分形态学证据, 临床高度怀疑 AMKL, 但骨髓涂片均因稀释导致无法准确评估原始细胞比例, 流式细胞术也未达到 AML 的诊断标准(原始细胞 $\geq 20\%$)。根据既往报道, 约 75% 非唐氏综合征儿童 AMKL 病例存在染色体易位, 因此对 2 位患儿进行了靶向 RNA NGS, 均检测到 *RBM15/MRTFA* 融合转录本, 且断裂点位置一致。依据 2022 年第五版 WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类中 AMKL 的诊断标准, 2 例患儿均符合 AMKL 诊断。需要注意的是, 在 AML 中伴有 *RBM15/MRTFA* 融合已被明确定义为 AML 伴 *RBM15/MRTFA* 融合这一亚型。t(1;22)(p13;q13) 易位导致的融合蛋白是 AMKL 特有的遗传特征, 该易位最初在 6 例婴儿 AMKL 中被发现, 但当时未明确融合基因(2000 年前)^[5]。直至 2001 年 Mercher 等^[6]研究首次鉴定出该易位涉及 1p13 上的 *RBM15* 和 22q13 上的 *MRTFA*。在一项日本儿童白血病/淋巴瘤研究组(JPLSG) 试验 AML-05 对 369 名儿童 AML 的白血病相关基因突变谱研究中, 发现 *RBM15/MRTFA* 融合发生率约为 0.5%^[7]。与此同时, 在一项针对 107 例儿童 AMKL 患儿进行的基因组测序研究中, 共 21 例(20%) 检出 *RBM15/MRTFA* 融合, 这些患儿均伴骨髓纤维化^[8]。

RNA 结合基序蛋白 15 (RNA binding motif protein 15, *RBM15*), 也称为 OTT, 位于 1p13.3, 作为 RNA 结合蛋白和转录调控因子, 在 Notch、Wnt 等信号通路中发挥重要作用。心肌相关转录因子 A (myocardin related transcription factor A, *MRTFA*), 也称为巨核细胞白血病因子 1 (*MKL1*), *MRTFA* 参与多种关键细胞功能(包括细胞生长和细胞凋亡)的转录、细胞骨架的动态调控以及巨核细胞的分化迁

移等^[9-10]。*RBM15/MRTFA* 融合通过 *MRTFA* 的 SAP 结构域将 *RBM15* 的 RRM 和 SPOC 基序重新定位到具有转录活性的染色质位点, 解除对 RNA 处理和/或 Hox 和 Ras/MAP 激酶信号传导的调节, 并改变巨核细胞的正常增殖或分化^[11], 其融合结构域示意图如图 1B 所示。*RBM15/MRTFA* 融合蛋白通过多方面调控 AMKL 的发生发展, 目前的研究揭示了以下机制: (1) Notch 信号通路失调: 融合基因可能导致基因调控通路的异常。*RBM15/MRTFA* 融合蛋白的表达破坏了 Notch 信号通路免疫球蛋白 kappa J 区 (RBPJ) 的转录活性, 导致胎儿巨核发育异常^[12]; (2) 血清反应因子 (SRF) 靶基因的异常激活: 可能通过异常调控 SRF 靶基因发挥其致癌作用, 已证实即使在非常低的表达水平下, *RBM15/MRTFA* 融合蛋白比单独的 *MRTFA* 更能激活 SRF 依赖性基因转录^[13]; (3) 表观遗传调控失控: 通过表观遗传修饰失调导致基因表达异常。在体外细胞系实验中 *RBM15/MRTFA* 与 Setd1b H3K4 组蛋白甲基转移酶 (HMT) 复合物的结合表明, 在 *RBM15/MRTFA* 蛋白存在的情况下, 该复合物的正常靶向性会发生改变, 从而导致异常表观遗传调控和白血病形成^[14]。

AMKL 可分为儿童唐氏综合征相关 AMKL (DS-AMKL)、儿童非唐氏综合征相关 AMKL (non-DS-AMKL) 和成人 AMKL 三大类^[15]。本文中的 2 例患儿无唐氏综合征病史, 再结合 RNA NGS 检出 *RBM15/MRTFA* 融合, 明确为 non-DS-AMKL。non-DS-AMKL 较 DS-AMKL 相比, 恶性程度高, 对标准化疗反应不佳。一项针对 490 名 non-DS-AMKL 儿童患儿的回顾性研究显示 5 年无事件生存率 (EFS) 和总生存率 (OS) 分别为 43.7% 和 49.0%^[16]。

病例 2 在随访过程中, 其 *RBM15/MRTFA* 融合基因转录本呈现出“持续下降—最终转阴”的动态变化趋势: 这一变化不仅直观反映了该患儿对当前治疗方案的积极应答, 更与已有研究结论形成有力印证: *RBM15/MRTFA* 融合转录本可作为 AMKL 微小残留病 (MRD) 监测的有效分子标志物^[17], 提示该融合转录本动态监测在评估 AMKL 患儿治疗疗效、判断疾病缓解状态方面具有潜在临床价值, 未来仍需在更大样本量、多中心的前瞻性研究中进一步验证。

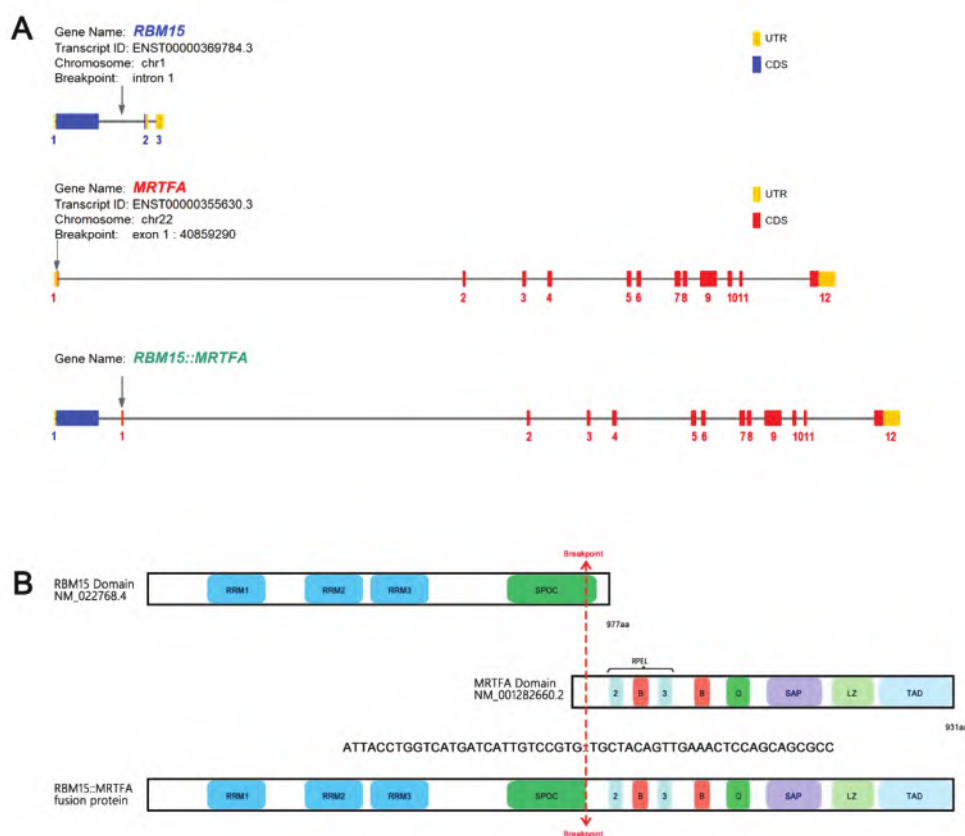


图 1 RBM15/MRTFA 融合基因示意图

注: A: 箭头所指为断裂点位置; B: RBM15/MRTFA 融合蛋白结构域示意图

参考文献

- [1] 刘宇晗,沈树红. 儿童急性巨核细胞白血病研究进展 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志,2022,27: 129-134.
- [2] 杨文钰,陈晓娟,李梅,等. 儿童急性巨核细胞白血病临床生物学特征分析 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志,2008,13: 121-124.
- [3] McNulty M, Crispino JD. Acutemegakaryocytic leukemia [J]. Cold Spring Harb Perspect Med,2020,10: a034884.
- [4] Quessada J, Cuccuini W, Saultier P, et al. Cytogenetics of pediatric acute myeloid leukemia: A review of the current knowledge [J]. Genes (Basel),2021,12: 924.
- [5] Carroll A, Civin C, Schneider N, et al. The t(1;22) (p13;q13) is nonrandom and restricted to infants with acute megakaryoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group Study [J]. Blood,1991,78: 748-752.
- [6] Mercher T, Coniat MB, Monni R, et al. Involvement of a human gene related to the Drosophila spen gene in the recurrent t(1;22) translocation of acute megakaryocytic leukemia [J]. Proc Natl Acad Sci USA,2001,98: 5776-5779.
- [7] Shiba N, Yoshida K, Hara Y, et al. Transcriptome analysis offers a comprehensive illustration of the genetic background of pediatric acute myeloid leukemia [J]. Blood Adv,2019,3: 3157-3169.
- [8] Chisholm KM, Smith J, Heerema-McKenney AE, et al. Pathologic, cytogenetic, and molecular features of acute myeloid leukemia with megakaryocytic differentiation: A report from the Children's Oncology Group [J]. Pediatr Blood Cancer,2023,70: e30251.
- [9] Scharenberg MA, Chiquet-Ehrismann R, Asparuhova MB. Megakaryoblastic leukemia protein-1 (MKL1): Increasing evidence for an involvement in cancer progression and metastasis [J]. Int J Biochem Cell Biol,2010,42: 1911-1914.
- [10] Record J, Malinova D, Zenner HL, et al. Immunodeficiency and severe susceptibility to bacterial infection associated with a loss-of-function homozygous mutation of MKL1 [J]. Blood,2015,126: 1527-1535.
- [11] Ma Z, Morris SW, Valentine V, et al. Fusion of two novel genes, RBM15 and MKL1, in the t(1;22) (p13;q13) of acute megakaryoblastic leukemia [J]. Nat Genet,2001,28: 220-221.

(下转封三)

- [] . Hum Reprod Update,2012,18: 12-28.
- [38] Mulrooney DA, Armstrong CT, Huang S, *et al.* Cardiac outcomes in adult survivors of childhood cancer exposed to cardiotoxic therapy: A cross-sectional study [] . Ann Intern Med,2016,164: 93-101.
- [39] Phillips NS, Mulrooney DA, Williams AM, *et al.* Neurocognitive impairment associated with chronic morbidity in long-term survivors of Hodgkin Lymphoma [] . Blood Adv, 2023, 7: 7270-7278.
- [40] Dietz AC, Chen Y, Yasui Y, *et al.* Risk and impact of pulmonary complications in survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study [] . Cancer, 2016, 122: 3687-3696.
- [41] Williams AM, Liu W, Ehrhardt MJ, *et al.* Systemic biological mechanisms of neurocognitive dysfunction in long-term survivors of childhood Hodgkin lymphoma [] . Clin Cancer Res,2024,30: 1822-1832.
- [42] Kreissl S, Müller H, Goergen H, *et al.* Health-related quality of life in patients with Hodgkin lymphoma: A longitudinal analysis of the German Hodgkin Study Group [] . J Clin Oncol,2020,38: 2839-2848.
- [43] Williams AM, Rodday AM, Pei Q, *et al.* Longitudinal health-related quality of Life among patients with high-risk pediatric Hodgkin lymphoma treated on the Children's Oncology Group AHOD 1331 Study [] . J Clin Oncol,2024 Oct,42: 3330-3338.
- [44] Giertz M, Englund A, Fernsten F, *et al.* Overall good quality of life reported by survivors of childhood Hodgkin lymphoma in Sweden and Finland [] . Acta Paediatr, Published online November 27,2025.
- [45] Wasse SK, Assogba E, Orazio S, *et al.* Health-related quality of life in long-term survivors of non-Hodgkin lymphoma: A French population-based study [] . Cancers (Basel) , 2025,17: 711.
- [46] Cheng L, Wu M, Yu L. Health-related quality of life in Chinese children and adolescents with cancer [] . Jpn J Nurs Sci,2024, 21: e12564.
- [47] Zhang X, Tang H, Miao Y, *et al.* Multiple primary malignancies in 788 Chinese patients with diffuse large B-cell lymphoma [] . Cancer Med,2023,12: 14112-14119.
- [48] Cai JY, Pui CH, Ju XL, *et al.* Expert consensus on disease-based long-term follow-up care plans for childhood cancer survivors [] . World J Pediatr,2025,21: 1204-1217.
- (收稿日期: 2025-11-14; 修回日期: 2025-12-09)
(本文编辑: 肖娟)

(上接第 69 页)

- [2] Mercher T, Raffel GD, Moore SA, *et al.* The OTT-MAL fusion oncogene activates RBPJ-mediated transcription and induces acute megakaryoblastic leukemia in a knockin mouse model [] . J Clin Invest,2009,119: 852-864.
- [3] Cen B, Selvaraj A, Prywes R. Myocardin/MKL family of SRF coactivators: Key regulators of immediate early and muscle specific gene expression [] . J Cell Biochem,2004,93: 74-82.
- [4] Lee JH, Skalnik DG. Rbm15-Mkl1 interacts with the Setd1b histone H3-Lys4 methyltransferase via a SPOC domain that is required for cytokine-independent proliferation [] . PLoS One, 2012,7: e42965.
- [5] WHO Classification of Tumours Editorial Board. World Health Organization classification of tumours of the haematolymphoid tissues [M] . 5th ed. Lyon: IARC Press,2021.
- [6] Inaba H, Zhou Y, Abal O, *et al.* Heterogeneous cytogenetic subgroups and outcomes in childhood acute megakaryoblastic leukemia: A retrospective international study [] . Blood,2015, 126: 1575-1584.
- [7] Takeda A, Shimada A, Hamamoto K, *et al.* Detection of RBM15-MKL1 fusion was useful for diagnosis and monitoring of minimal residual disease in infant acute megakaryoblastic leukemia [] . Acta Med Okayama,2014,68: 119-123.
- (收稿日期: 2025-07-10; 修回日期: 2025-09-12)
(本文编辑: 刘英)