

同胞姐妹同患骨髓增殖性肿瘤病例报道及文献复习*

武汉大学中南医院 胡艺千 吴三云 熊蓓 何莉 周怡 刘亚楠 张岷 邵亮 汪英颖 喻亚兰
刘晓燕 刘莉 沈辉 左学兰*, 武汉 430071

关键词 慢性骨髓增殖性肿瘤; 家族性; 发病机制

中图分类号 R551.3

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190222

骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPN)是一类以一系或多系造血细胞增殖为主要特征的造血干细胞克隆性肿瘤,部分可向骨髓纤维化、骨髓衰竭及急性白血病转化^[1]。主要包括:真性红细胞增多症(polycythemia vera, PV)、原发性血小板增多(essential thrombocythemia, ET)、原发性骨髓纤维化(primary myelofibrosis, PMF),慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)。MPN来源于体细胞突变,发病呈散在性分布,但亦有家族聚集性发病的报道^[1,2]。我院诊断同胞两姐妹同患MPN,现报道如下。

病例资料

例1 女,61岁,农民,因“皮下间断出血2月,头昏1月”于2017年9月18日入武汉大学中南医院。患者2月前无明显诱因皮下间断出血,以右上肢及下肢明显并伴头昏流涕,无寒战发热、咳嗽咳痰,无恶心呕吐,无呕血黑便,无腹痛、腹泻,伴纳差,无尿血,无牙龈出血,无皮疹,无关节疼痛及骨痛,无盗汗及体重减轻等不适。于当地医院就诊,查血常规:白细胞(WBC) $240.32 \times 10^9/L$,血红蛋白(Hb) 87 g/L,血小板(PLT) $135 \times 10^9/L$,中性粒细胞绝对值 $6.27 \times 10^9/L$ 。期间无特殊治疗,为求进一步诊治来我院就诊。既往无高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症等慢性病史,有胃炎病史,否认乙肝,结核等传染病史,有阑尾炎手术史。体格检查:T 36.2℃,BP 120/60 mmHg, P 80次/min, R 18次/min,皮肤巩膜无黄染,右上臂内侧皮肤可见约8 cm的皮下瘀斑,形状不规则,浅表淋巴结未触及肿大,心肺未见异常。腹平软,无压痛,无反跳痛,肝肋下未及,脾左肋下6 cm,质软,无触痛。实验室检查:血常规 WBC $239.15 \times 10^9/L$,红细胞(RBC) $2.61 \times 10^{12}/L$,Hb 71.2 g/L,PLT $118 \times 10^9/L$,中性粒细胞 91.0%,淋巴细

胞1.5%,单核细胞 5.2%,嗜酸细胞 1.3%,嗜碱细胞 1.1%。凝血象:凝血酶原时间(PT) 12 s,国际标准化比值(INR) 1.10,凝血酶原时间活动度(PTTA) 89%,活化部分凝血活酶时间(APTT) 35.2 s,凝血酶时间(TT) 14.5 s,纤维蛋白原(FIB) 269 mg/dL。易栓症全套正常:D-二聚体106 ng/mL,抗凝血酶 100%,蛋白C 91%。血栓弹力图:TEG-Angle ↑。肝功能正常,乳酸脱氢酶(LDH) 1143 U/L,尿酸376.8 μmol/L,β₂微球蛋白3143.7 μg/L。外周血涂片:中性分叶核 44%,淋巴细胞 55%,单核细胞 1%,形态未见异常,成熟红细胞大小不等,淡染区扩大。骨髓细胞学:骨髓增生活跃,粒:红=2.09,粒系占 56.5%,中性早幼粒细胞 4%,中幼粒细胞 16%,晚幼粒细胞 7%。红系占 27%,红系比例增高,以中晚幼红细胞增生为主,形态未见异常。淋巴细胞比例减低,形态正常。巨核细胞可见,血小板形态未见异常。流式细胞学:成熟淋巴细胞占有核细胞21.12%,单核细胞占有核细胞 0.56%,中性粒细胞占有核细胞65.56%,嗜酸性粒细胞占有核细胞3.12%,有核红细胞占有核细胞 6.07%。染色体 46,XX,t(9;22)(q34;q11)[20]。BCR/ABL融合基因(p210)阳性,融合基因定量检测:BCR-ABL/ABL 80.55%,未检测到JAK2V617F、MPL、CARL突变基因。二代测序未发现病理性突变。诊断CML。于2017年9月19及20日2次行白细胞分离术,并予羟基脲1.0 g/次,2次/d,及对症治疗。6 d后患者白细胞下降为 $31 \times 10^9/L$,开始给予甲磺酸伊马替尼片,0.4 g,1次/d,口服,并定期复查血常规。肝肾功能稳定,心电图显示无异常。2018年4月8日复查,WBC $<10 \times 10^9/L$,PLT $<450 \times 10^9/L$,外周血无髓系不成熟细胞,嗜碱粒细胞 <0.05 ,无髓外浸润的症状和/或体征,脾脏不可触及。BCR/ABL融合基因(p210)阳性,融合基因定量检测:BCR-ABL/ABL 8.69%,未检测到JAK2V617F突变,并随访至今。

例2 女,67岁,农民。为例1胞姐,因“间断头昏、心慌两年余,加重半年”入院。患者于两年前无

*基金项目:国家自然科学基金(No:81670125);湖北省自然科学基金(No:2018CFB243)

*通信作者:左学兰,E-mail:zuoxuelan2004@126.com

明显诱因出现间断头昏,伴间断心慌,偶伴胸闷,无胸痛、放射痛,无气促,咳嗽咳痰等。近半年患者头昏程度加重,四肢末端发红,指(趾)间疼痛,未求医。2017年12月25日于湖北省人民医院体检查血常规:WBC $11.73 \times 10^9/L$,中性粒细胞绝对值 $9 \times 10^9/L$,RBC $7.54 \times 10^{12}/L$,Hb 219 g/L,PLT $472 \times 10^9/L$ 。3 d后入武汉大学中南医院进一步诊治。患者无皮肤瘙痒,无发热,无咳嗽咳痰,无恶心呕吐,无腹痛腹泻等不适,无皮肤黏膜出血点。既往有高血压病史,最高血压 180/100 mmHg,服用氢氯噻嗪可控,无糖尿病、冠心病、高脂血症等慢性病史,否认乙肝、结核等传染病史。家族中胞妹于2017年9月18日诊断为慢性粒细胞白血病。体格检查:T 36.8℃,BP 135/90 mmHg,P 85 次/min,R 20 次/min,神志清楚,皮肤无瘙痒,皮肤黏膜无出血点,颜面部及嘴唇轻度红紫,双眼睑结膜充血,巩膜无黄染,浅表淋巴结无肿大,心肺无异常,腹软,无压痛反跳痛,肝脾肋下未及,双下肢不肿,四肢末端紫红,病理征阴性。血常规:RBC $6.96 \times 10^9/L$,Hb 214 g/L,PLT $370 \times 10^9/L$,WBC $11.24 \times 10^9/L$,中性粒细胞 75.6%,淋巴细胞 12.5%,单核细胞 6.7%,嗜酸细胞 3.8%,嗜碱细胞 1.4%。尿酸 422.3 $\mu\text{mol/L}$,总胆红素 22.2 $\mu\text{mol/L}$,间接胆红素 18.3 $\mu\text{mol/L}$,CRP 4.5 mg/L,肌酸激酶同工酶(CKMB) 28 U/L,LDH 285 U/L。凝血象:PT 11.8 s,TT 11.6 s,APTT 56.3 s,FIB:2.1 g/L。D-二聚体 107 ng/mL,抗凝血酶 82%,蛋白 C 81%。外周血涂片:中性分叶核细胞 71%,嗜酸性分叶核细胞 3%,嗜碱性分叶核细胞 2%,淋巴细胞 21%,单核细胞 3%,成熟红细胞呈堆集分布。骨髓细胞学:骨髓增生活跃,粒:红=1.53,粒系占 56%,原始粒细胞 0.5%,早幼粒细胞 2.5%,中幼粒细胞 17%,晚幼粒细胞 9%。红系占 36.5%,以中晚幼红细胞增生为主,形态未见明显异常。淋巴细胞比例减低,未见异常。巨核细胞全片见 117 个,分类计数裸核巨核细胞 3 个,产板型巨核细胞 7 个,颗粒型巨核细胞 15 个,形态未见异常。分子生物学检查 JAK2V617F 和 JAK2C618R 基因突变阳性,未检测到 JAK2exon14、MPL、CARL 基因突变;BCR/ABL 融合基因(p210)阴性;二代测序:JAK2 突变频率 23.1%,SH2B3 突变频率 13.4%。染色体:46,XX[20]。诊断:PV。患者住院期间血压升高,在 160/100 mmHg 左右波动。于 2017 年 12 月 29 日对患者行红细胞分离术,并给以羟基脲 1.0g/次,2 次/d。2 周后血红蛋白明显下降,达 160.3g/L。改羟基脲 0.5g/次,1 次/d。

于 2018 年 4 月 8 日复查:Hb 140 g/L,HCT 41.6%,PLT $209 \times 10^9/L$,WBC $5.67 \times 10^9/L$,无出血或血栓症状;骨髓组织增生正常,MF 0~1 级,达到缓解标准,随访至今。

讨 论

MPN 是一种非遗传性疾病,多呈散发,亦有家族聚集性报道^[1,2]。Rumi 等^[2]报道发现家族性 MPN 发病率 7.6%,且家族性 MPN 与散发性 MPN 在发病年龄、性别和临床表现上并无明显差异。Ranjan 等^[3]发现女性发病年龄早于男性,平均发病年龄为 46 岁,早于散发病例的平均发病年龄,临床表型为 67% 同型,33% 异型,且发现不只一种亚型存在易感性基因,支持早期多能干细胞即存在突变的假设。文献报道 MPN 患者直系亲属患 MPN 的概率高达 5~7 倍,其中患 ET 的概率为 12 倍,患 CML 约为 2 倍,而患 AML 及 MDS 的概率并没有增加^[2,4]。家族性 MPN 和散发性 MPN 的临床特征和并发症相同,生存状况大致相同^[2]。另一研究指出有 ATG2B/GSKIP 突变的家族性 MPN 预后非常差,会进展为急性粒细胞白血病^[5]。

2 例患者直系亲属中无此类疾病家族史,且为异型 MPN,故分析家族性 MPN 流行病学特点和发病机制并讨论 CML 和 PV 发病的分子学机制有无联系是十分重要的。BCR-ABL 融合基因发现后,CML 便被从经典型 MPN 中独立出来,但发病机制未阐明。CML 的驱动因素是 BCR-ABL 融合基因产生的 p210 蛋白,引起下游的酪氨酸激酶信号通路持续激活。而 MPN 是 JAK2 基因 14 号外显子上原位 617 位的缬氨酸错义编码为苯丙氨酸,JAK2V617F 会导致细胞增殖中的下游信号通路的持续性激活,使细胞克隆性增殖,引起疾病的进展。有关家族性 MPN 发病的遗传学机制有所报道。比如 ATG2B、GSKIP、RBBP6 和 SH2B3 等种系突变存在,但这些突变都比较罕见,并不能解释大部分的家族性 MPN。有学者认为种系突变 RBBP6, R1569H 很可能是导致家族性 MPN 的原因^[6]。而 Rumi 等^[7]认为潜在的种系突变本身不会引起疾病发生,而是使患者有获得致癌基因的倾向,这种倾向为常染色体显性遗传,且有不同的表达和不完全外显率。

本病例中胞姐二代测序结果显示病理性突变包括 JAK2 和 SH2B3。SH2B3 在 MPN 家族中突变率为 2%,SH2B3 不能决定疾病的临床分型,但可以

(下转第 164 页)

- 5 中华医学会骨科学分会,中华医学会血液学分会血栓与止血学组.中国血友病骨科手术围术期处理专家共识[J].中华骨与关节外科杂志,2016,9(5):361-370.
- 6 Valentino LA,Hakobyan N,Rodriguez N,et al.Pathogenesis of haemophilic synovitis: experimental studies on blood-induced joint damage[J].Haemophilia,2007,13(Suppl 3):10-13.

- 7 Srivastava A,Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al.Guidelines for the management of hemophilia[J]. Haemophilia,2013,19(1):e1-47.
- 8 Hanley J,Mckernan A,Creagh MD,et al.Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia[J]. Haemophilia,2017,23(4):511-520.

(2018-01-19 收稿 2018-06-21 修回)

(上接第 161 页)

驱动基因 JAK2 共存,并共同决定 MPN 的疾病亚型^[8]。也有认为二者有相关性,SH2B3 在血液肿瘤的易感性上发挥一定的作用^[9]。MPN 的家族案例^[10]发现,获得性 JAK2V617F 突变只出现在造血细胞,且大多数都是常染色体显性遗传并且外显率很低,相关的家族成员会有获得额外的体细胞突变的倾向并且有克隆性造血细胞生成^[11]。国外有相关报道^[12]部分 MPN 患者 JAK2V617F 和 BCR-ABL 可同时存在,但相关机制尚未明确。这些病例大部分是 CML 服用酪氨酸激酶抑制剂而继发 JAK2V617F 突变的 MPN,或者是 MPN 进展为 CML。JAK2V617F 可在 CML 的粒系和红系中检测到,而 BCR-ABL 仅在粒系中检测到^[13],这些结果提示,JAK2V617F 作为伴侣基因在经治疗的选择突变后会变成白细胞亚克隆的主导基因,但是 Ph⁻ 的 MPN 和 CML 的起源是否独立仍存有争议。

JAK2V617F 突变和 BCR-ABL 之间有无分子水平上的联系至今仍需要研究。由于姐妹同时存在 CML 和 PV,不仅要去研究导致家族发病的易感基因,而且在使用伊马替尼治疗 CML 时,也应同时监测 JAK2V617F 的突变情况。

参考文献

- 1 吴学琼,齐小宁,李文佳,等.骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤——不能分类白血病急变 1 例并文献复习[J].内科急危重症杂志,2015,21(5):390-391.
- 2 Rumi E,Passamonti F,Della Porta MG,et al.Familial chronic myeloproliferative disorders: clinical phenotype and evidence of disease anticipation [J].J Clin Oncol,2007,25(35):5630-5635.
- 3 Ranjan A,Penninga E,Jelsig AM,et al.Inheritance of the chronic myeloproliferative neoplasms. A systematic review [J]. Clin Genet,2013,83(2):99-107.
- 4 Landgren O,Goldin LR,Kristinsson SY,et al.Increased risks of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis among 24,577 first-degree relatives of 11,039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden [J]. Blood,2008,112(6):2199-2204.
- 5 Saliba J,Saint-Martin C,Stefano AD,et al.Germline duplication of ATG2B and GSKIP predisposes to familial myeloid malignancies [J]. Nat Genet,2015,47(10):1131-1140.
- 6 Harutyunyan AS,Giambruno R,Krendl C,et al.Germline RBBP6 mutations in familial myeloproliferative neoplasms [J]. Blood,2015,127(3):362-365.
- 7 Rumi E,Passamonti F,Pietra D,et al.JAK2 (V617F) as an acquired somatic mutation and a secondary genetic event associated with disease progression in familial myeloproliferative disorders [J]. Cancer,2006,107(9):2206-2211.
- 8 Rumi E,Harutyunyan AS,Pietra D,et al.LNK mutations in familial myeloproliferative neoplasms [J]. Blood,2016,128(1):144-145.
- 9 Lesteven E,Picque M,Conejero TC,et al.Association of a single-nucleotide polymorphism in the SH2B3 gene with JAK2V617F-positive myeloproliferative neoplasms [J]. Blood,2014,123(5):794-796.
- 10 Ballanné-Chantelot C,Chaumarel I,Labopin M,et al.Genetic and clinical implications of the Val617Phe JAK2 mutation in 72 families with myeloproliferative disorders [J]. Blood,2006,108(1):346-352.
- 11 Kralovics R,Stockton DW,Prechal JT.Clonal hematopoiesis in familial polycythemia vera suggests the involvement of multiple mutational events in the early pathogenesis of the disease [J]. Blood,2003,102(10):3793-3796.
- 12 Krämer A,Reiter A,Kruth J,et al.JAK2-V617F mutation in a patient with Philadelphia-chromosome-positive chronic myeloid leukaemia [J]. Lancet Oncol,2007,8(7):658-660.
- 13 Büsche G,Hussein K,Bock O,et al.Insights into JAK2-V617F mutation in CML [J]. Lancet Oncol,2007,8(10):864-866.

(2018-06-26 收稿 2019-01-08 修回)