

伴 PDGFRB 基因重排髓系肿瘤 1 例并文献复习

王全顺¹ 杨华¹ 朱海燕¹ 于力¹

[摘要] 目的:报告 1 例伴有 HIP1/PDGFRB 融合基因的不典型慢性增殖性髓系肿瘤,并就第 4 版 WHO 造血及淋巴组织肿瘤提出的新的一类伴 PDGFRB 基因异常髓系肿瘤进行文献综述。方法:患者脾大、乏力 15 年,病程中先后出现红细胞和血小板增多、巨脾、贫血、白细胞增多、单核细胞及嗜酸粒细胞增多。结果:骨髓细胞 HIP1/PDGFRB 融合基因检查为阳性,酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼治疗有效。结论:酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼治疗伴有 HIP1/PDGFRB 融合基因的髓系肿瘤临床效果满意。

[关键词] 髓系肿瘤;PDGFRB 基因;HIP1/PDGFRB 融合基因;伊马替尼

[中图分类号] R733.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1004-2806(2012)11-0715-02

Myeloid neoplasm with the abnormality of PDGFRB gene: case report and literature review

WANG Quanshun YANG Hua ZHU Haiyan YU Li

(Department of Hematology, PLA General Hospital, Beijing, 100853, China)

Corresponding author: WANG Quanshun, E-mail: stone2282@hotmail.com

Abstract Objective: To report a case of atypical myeloproliferative neoplasm with HIP1/PDGFRB gene, and to review myeloid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRB, a new kind of myeloid disorders in the revised 2008 WHO classification. **Method:** A patient was admitted because of fatigue and prominent splenomegaly. In different stage she successively manifested erythrocytosis, thrombocytosis, splenomegaly, anemia, leukocytosis monocytosis and eosinophilia. **Result:** The diagnosis was myeloid neoplasm with abnormality of PDGFRB. She has been treated with imatinib mesylate. **Conclusion:** Imatinib mesylate is effective treatment to myeloid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRB.

Key words myeloid neoplasm; PDGFRB gene; HIP1/PDGFRB; imatinib

由于肿瘤分子生物学研究的进展,2008 年 WHO 在 2001 年标准的基础上对造血及淋巴组织肿瘤的分类进行了修订,最重要的变化之一是新增加了与骨髓增生异常综合征及急性髓系白血病平行并列的一类疾病:骨髓和淋巴肿瘤,伴嗜酸粒细胞增多和 PDGFRA、PDGFRB 或 FGFR1 重排^[1]。本文报告 1 例用伊马替尼治疗有效的伴有 PDGFRB 基因重排的非典型骨髓增殖性肿瘤病例,并对伴有 PDGFRB 基因重排的髓系肿瘤进行文献综述。

1 病例资料

患者,女,48 岁。主因脾大伴腹胀、乏力 15 年,进行性加重 1 个月于 2010 年 11 月收住院。患者于 1995 年因腹痛在郑州某医院急诊剖腹探查发现脾大,当时血常规: Hb 210 g/L, PLT $>300 \times 10^9/L$, 诊断为真性红细胞增多症。口服羟基脲近 1 年,服药期间自觉脾渐增大、腹胀加重。1996 年就诊于无锡某医院,给予“瘤可宁”口服治疗 1 周后,出现呕血、便血、贫血,血常规血红蛋白下降至 30~40 g/L,输血治疗后好转。1998 年因脾脏逐

渐增大,腹胀加重,在郑州某医院诊断:门静脉高压症、脾功能亢进,行“半脾切除术、脾肺固定、贲门周围静脉离断术”。此患者脾仍然逐渐增大,2004 年“因肝功能异常、门静脉高压”在郑州某医院行肝脾搭桥术,腹胀有所缓解。2010 年 5 月起乏力腹胀再次加重,2010-11-12 以“骨髓增殖性肿瘤”入住我院。体检:体温 36.8℃,脉搏 76 次/min,呼吸 20 次/min,血压 130/80 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。全身皮肤黏膜无黄染,全身表浅淋巴结无肿大,巩膜轻度黄染;双肺未闻及干湿啰音;心音有力,心律齐,各瓣膜听诊区未闻杂音;中上腹部可见一横约 25 cm 手术切口瘢痕,腹中线上可见一 15 cm 的切口瘢痕;腹部柔软,无压痛、反跳痛,未扪及包块;肝脏肋下未触及,脾脏肋下 15 cm;余无异常。辅助检查:血常规 Hb 116 g/L, PLT $369 \times 10^9/L$, WBC $18.43 \times 10^9/L$, N 0.76, L 0.07, M 0.04, 中幼及晚幼粒细胞 0.08, B 0.02, E 0.03。凝血功能: D-dimer 0.34 $\mu\text{g/ml}$, PT 19.4 s, APTT 63.8 s, INR 1.63, FIB 1.83 g/L。血生化: AST 27.8 U/L, ALT 43.8 U/L, LDH 949 U/L, TB 33.1 $\mu\text{mol/L}$, DB 15.4 $\mu\text{mol/L}$, 总胆汁酸 39.3 $\mu\text{mol/L}$, 电解质正常。免疫球蛋白: 正常。

¹ 中国人民解放军总医院血液科(北京,100853)

通信作者:王全顺, E-mail: stone2282@hotmail.com

血沉:22 mm/h。2010-10-20 骨髓细胞学检查:增生活跃,粒系占 72.8%,红系占 11.6%,巨核细胞减少,血小板成堆可见。骨髓活检:骨髓纤维化,网硬蛋白染色++++。胸腹部 CT:肺动脉及分支明显增粗,考虑为肺动脉高压;右肺中叶压迫性不全肺不张,左肺下叶盘状肺不张。肝脏大小无异常,肝实质密度显著不均匀;脾脏巨大伴多发弧形钙化,腹腔血管迂曲,脾静脉与门静脉之间可见管样高密度影,腹膜后多发小淋巴结影。

住院后进行了 MPN 相关基因的筛查,证实患者骨髓细胞存在 HIP1/PDGFRB 融合基因,伴 GATA2 基因表达增高;染色体检查因分裂相少而未能成功。根据 2008 年 WHO 造血及淋巴组织肿瘤分类标准,诊断为伴 PDGFRB 基因重排的髓系肿瘤,骨髓增殖性肿瘤,未分类型。治疗:伊马替尼 100 mg/d,口服。3 周后脾脏明显缩小,白细胞、血小板计数及嗜酸细胞绝对值均降至正常水平,治疗 2 个月后脾脏缩小至肋下 3 cm。此后患者自行将伊马替尼改为隔日 100 mg 后,脾脏又有增大至肋下 5 cm,但血常规各项指标仍在正常水平。

2 讨论

传统分类中伴有 PDGFRA、PDGFRB 基因突变的造血及淋巴系统肿瘤多划入慢性骨髓增殖性肿瘤、骨髓增生异常综合征等。2008 年 WHO 造血及淋巴系统肿瘤分类中,与骨髓增殖性肿瘤、骨髓增生异常综合征、急性髓系白血病等并列,将伴有 PDGFRA、PDGFRB、FGFR1 基因突变的髓系肿瘤划分为独立的一类肿瘤。

伴有 PDGFRB 基因重排的髓系肿瘤是一类特殊的髓系肿瘤,位于染色体 5q31-33 的 PDGFRB 基因与其他基因重排形成融合基因。常见的是 t(5;12)(q31-33;p12)染色体易位形成 ETV6-PDGFRB 融合基因^[2]。少见类型为 5q31-33 断点与其他基因易位形成融合基因。PDGFRA、PDGFRB 属于 III 型酪氨酸激酶,这些易位形成的融合基因能够合成活化的酪氨酸激酶。临床上常表现为慢性粒单核细胞白血病、不典型慢性髓系白血病、嗜酸粒细胞白血病或骨髓增殖性肿瘤,常伴有不同程度

的嗜酸粒细胞增多,可以转化为急性白血病。个别病例以急性髓系白血病、慢性骨髓纤维化、幼年型慢性粒单核细胞白血病起病。起病年龄 8~72 岁,40 岁以上是高发年龄,男性多于女性。多数患者有脾肿大,少数有肝肿大;嗜酸粒细胞直接浸润或其释放的颗粒和细胞因子有可能导致不同器官损伤。部分患者可因心脏损害发生心力衰竭。实验室检查可见白血病计数升高、贫血和血小板减少、不同程度的中性粒细胞、单核细胞、嗜酸粒细胞增多。罕见有显著嗜碱粒细胞增多,也可以有血小板增多或红细胞增多。骨髓多增生活跃到极度活跃,活检可见不同程度的骨髓纤维化。

既往此类疾病的治疗有化疗、干扰素、类固醇激素,但疗效均不理想。文献报告多数病例应用小剂量酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼治疗有效。在应用伊马替尼治疗前,本病中位生存时间不足 2 年,伊马替尼治疗后生存时间可能会延长到 5 年多。但根治性的治疗只有异基因造血干细胞移植。

参考文献

- [1] VARDIMAN J W, THIELE J, ARBER D A, et al. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes[J]. Blood, 2009, 114: 937-951.
- [2] BAIN B J, FLETCHER S H. Chronic eosinophilic leukemias and the myeloproliferative variant of the hypereosinophilic syndrome[J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2007, 27: 377-388.
- [3] WAIZ C, HAERLACH C, HANEL A, et al. Identification of a MYO18A-PDGFRB fusion gene in an eosinophilia-associated atypical myeloproliferative neoplasm with a t(5;17)(q33-34; q11.2) [J]. Genes Chromosomes Cancer, 2009, 48: 179-183.
- [4] GALLAGHER G, HORSMAN D E, TSANG P, et al. Fusion of PRKG2 and SPTBN1 to the platelet-derived growth factor receptor beta gene (PDGFRB) in imatinib-responsive atypical myeloproliferative disorders [J]. Cancer Genet Cytogenet, 2008, 181: 46-51.

(收稿日期:2011-12-08)

欢迎订阅《临床血液学杂志》

本刊国内外公开发行人,现为月刊,大 16 开本,每期定价 12.00 元,全年价 144.00 元。逢单月为“血液学”专辑(邮发代号:38-169),逢双月为“输血与检验”专辑(邮发代号 38-171),两专辑可分开订阅。全国各地邮局均可订阅。

《临床血液学杂志》编辑部