短篇论著

文章编号:1000-5404(2008)09-0874-02

# 1例由原发性骨髓纤维化转化为急性巨核细胞白血病患者骨髓MRI及相关基因的表达变化

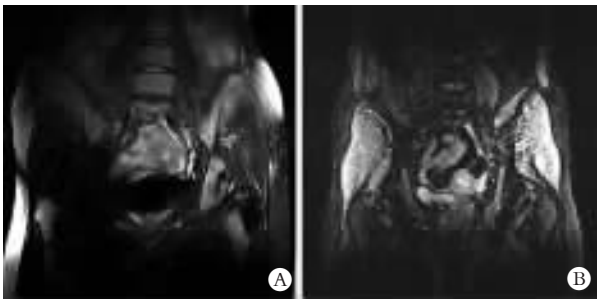
薄兰君[1],梁爱斌[1],张 蕾[2],陈毓华[1],丁 懿[1],傅建非[1],熊 红[1],张文君[1] (同济大学附属同济医院:[1]血液科,[2]影像科,上海 200065)

摘 要:目的 报告1例我院诊治的由原发性骨髓纤维化转变为急性巨核细胞白血病的病例,并讨论原发性骨髓纤维化与急性巨核细胞白血病在MRI骨髓表现的改变及部分相关基因表达。方法 对我院1例由原发性骨髓纤维化转化为急性巨核细胞白血病(AML-M7)的患者在转化前后进行骨髓细胞形态学、遗传学、相关基因检测和髂骨骨髓的MRI检查,并予以化疗。结果 患者染色体核型在转化前后均为正常核型;GFI1/GFI1B、VEGF及其受体表达在缓解前后均有明显改变;处于原发性骨髓纤维化阶段时髂骨骨髓在MRI上表现为$T_1$WI及$T_2$WI上的片状低信号,转化为AML-M7后$T_2$WI上表现为散在高信号;患者经IDA+HAE两疗程后缓解。结论 原发性骨髓纤维化与AML-M7的骨髓MRI表现有明显的改变,引起该改变的原因与构成骨髓的细胞成分及局部微血管环境的改变有关;转化后的AML-M7生物学特征发生明显改变,经HAE治疗仍可能达到完全缓解。

原发性骨髓纤维化(chronic idiopathic myelofibrosis, CIMF)属于慢性骨髓增殖性疾病(chronic myeloproliferative disorders, CMPDs)范畴[1]。急性巨核细胞性白血病(AML-M7)是急性非淋巴细胞白血病中少见的一种类型,仅占3%~5%,预后差,其本身即是对总生存率的不良预后因素[2]。CIMF有5%~20%的机会转化成急性白血病[3],成人骨髓纤维化患者即使转化成急性白血病亦以急性粒系或粒单核系细胞白血病为主[4],转化为巨核细胞白血病较为罕见。近来我院成功诊治1例,并进行影像学和部分相关基因分析,现报告如下。

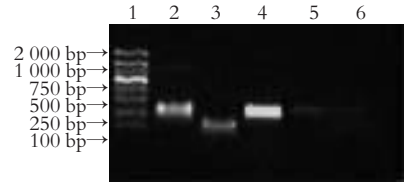
## 1 病例资料

患者,女性,56岁,因"反复皮肤淤点淤斑近6年"入院。患者于2001年起无明显诱因下出现反复皮肤淤点、淤斑,并伴牙龈出血、头晕乏力,患者未重视,就未就诊。2005年因上述症状加重,于外院就诊,当时查血常规示Hb、PLT下降,行骨穿检查,多次干抽,一直以中医治疗,自觉症状好转。2006年2月16日患者因腹痛于我院就诊,查外周血象示:Hb 91 g/L,WBC $4.03\times10^9$/L,分类正常,PLT $29\times10^9$/L。经完善骨髓细胞形态学、免疫学、遗传学等检查后明确为原发性骨髓纤维化,染色体检查为正常核型。当时曾行髂骨骨髓MRI检查,见$T_1$WI及$T_2$WI上的片状低信号(图1A)。PLT一直波动于(10~20)$\times10^9$/L,外周血未见幼稚细胞,多次于我科输注血小板等对症支持治疗。2007年4月14日患者因发热再次于我科就诊,外周血象示:Hb 58 g/L,WBC $19.01\times10^9$/L,PLT $16\times10^9$/L,幼稚细胞10%。再次行骨髓细胞形态学、免疫学及遗传学检查,结果显示:原始巨核细胞65%,CD41、CD61(+),明确为AML-M7,染色体仍为正常核型。再次行髂骨骨髓MRI检查,见在$T_1$WI上为片状低信号,而在$T_2$WI上表现为散在高信号(图1B)。诊断明确后予去甲氧柔红霉素10 mg×3 d、阿糖胞苷150 mg×7 d静脉滴注,复查骨髓细胞学检查示:原始+幼稚细胞14%,再予高三尖杉脂碱4 mg×5 d、阿糖胞苷150 mg×7 d、VP 16 100 mg×3 d静脉滴注,复查骨髓显示完全缓解。由于患者转化前后染色体均为正常核型,故我们在化疗前后抽取骨髓标本使用RT-PCR进行核型正常的相关基因:Flt3-ITD、NPM、BAALC、VEGF及其受体、C/EBPα以及GFI1B/GFI1基因等检测,借此观察患者肿瘤细胞分子生物学特征及判断预后。结果显示患者转化为AML-M7后GFI1B/GFI1基因、VEGF及其受体表达阳性,其他基因未表达,而缓解后GFI1B/GFI1基因、VEGF及其受体表达转为阴性(图2)。




A:转化前,$T_2$WI+脂肪抑制上表现为中等信号;B:转化后,$T_2$WI+脂肪抑制上表现为散在高信号(尤以左侧髂骨翼明显)

图1 原发性骨髓纤维化转化的AML-M7前后髂骨MRI表现




1:VEGF(148 bp);2:Flt-1(102 bp);3:KDR(162 bp);4:GFI1B(156 bp);5:GFI1(146 bp);6:正常健康对照

图2 患者VEGF及其受体、GFI1B、GFI1的表达

基金项目:国家自然科学基金(30100203)
Supported by the National Natural Science Foundation of China (30100203)
作者简介:薄兰君,女,安徽省六安市人,副主任医师,主要从事血液肿瘤临床方面的研究,发表论文20余篇。电话:(021)66111019
通信作者:梁爱斌,E-mail:lab7182@mail.tongji.edu.cn
收稿日期:2008-02-05;修回日期:2008-03-03

## 2　讨论

由原发性骨髓纤维化转化为急性巨核细胞白血病的报道在 1987 – 2007 年全世界范围仅有 15 例,其中以日本报道居多,而在国内仅见 2 例相关报道[5,6]。对于 CIMF 转化为 AML-M7 的机制目前尚不明确。很多研究表明,有关这一转变的非特异性的细胞遗传学改变包括:①Hirose 等[7] 通过对 1 例发生该转变的女性患者长达 16 年的追踪,发现了如下的核型转变:由 46,XX,del(13)(q?)→46,XX,der(5,5,11)(q11;q13)ins(5;?)(q11;?)。②而最新的报道来自于 Toubai 等[8],他提出第 13 号染色体(q12;q14)的缺失与 8 号染色体的三体性对于 CIMF 转化为 AML-M7 起着至关重要的作用。综上所述,在染色体核型异常的患者中,由于存在多种染色体数量和结构异常,病例数又较为少见,造成了 CIMF 转化为 AML-M7 的机制无法集中和深入的研究,因此迄今尚无明确的假设提出。然而,对于核型正常的部分 CIMF 转化为 AML-M7 的患者,其转化机制已有研究涉及。Elmaagacli 等[9] 发现 GFI1B 和 GFI1 两个基因在 AML-M7 的患者中表达明显升高,进而认为它们与 AML-M7 的发病存在相关。GFI1 基因既抑制凋亡诱导因子 Bax 和 Bak 的表达,又增强 STAT3 活性,从而导致造血祖细胞产生癌变。GFI1B 基因能够诱导细胞周期依赖激酶抑制物 p21Waf1/Cip 产生和表达,使细胞滞留在 $G_1$ 期而无法分化,又和 GFI1 基因相互作用使细胞癌变[9]。我们的实验结果显示该患者在转化后 GFI1B/GFI1 基因表达阳性,而正常健康人未表达;患者缓解后未发现 GFI1B/GFI1 基因表达。

与此同时,我们还分析该患者骨髓 MRI 在转化前后的变化特点,发现骨髓结构在不同疾病状态时的不同表现。骨髓纤维化因骨髓内造血细胞及脂肪组织均被纤维组织替代,故在 $T_1$WI 及 $T_2$WI 均表现为弥漫或散在片状的低信号,即使在脂肪抑制的 $T_2$WI 上也仅表现为较肌肉组织信号稍高的中等强度信号影。急性白血病为骨髓增生活跃的血液系统疾病,骨髓中主要由异常增生的细胞(各种原始细胞、幼稚细胞等)代替正常黄骨髓,红骨髓亦因异常增生的细胞而受到抑制。而这些异常增生的细胞不仅逐步替代黄骨髓,同时有延长 $T_1$ 弛豫时间的特性,故急性白血病患者的骨髓 MRI 在 $T_1$WI 主要表现为信号的普遍降低。在 $T_2$WI 上,无论水分或脂肪均表现为不同程度的高信号,因而急性白血病患者骨髓中的异常增生细胞或尚存的黄骨髓均表现为高信号,即使在脂肪抑制的 $T_2$WI 也表现为高密度影。该患者由原发性骨髓纤维化转化为 AML-M7,前后两次髂骨及股骨的 MRI 表现与上述论述相符合。

综上所述,由原发性骨髓纤维化转化为急性巨核细胞白血病较为罕见;而 CIMF 转化为 AML-M7 的机制尚未明确。本患者核型正常,但存在 GFI1B/GFI1 基因和 VEGF 及其受体的表达,是否与疾病的发生、发展相关有待于进一步研究明确。该患者通过两个疗程的化疗达到临床缓解,说明由 CIMF 转化的 AML-M7 有可能获得相对较好的预后,是否与核型正常及 GFI1B/GFI1 基因和 VEGF 及其受体的表达结果有关亦未知。原发性骨髓纤维化和急性巨核细胞白血病的骨髓 MRI 有明显区别;MRI 与传统的骨髓活检术相比较,有创伤性小的优势,并可避免因骨髓活检时取材部位较局限而引起的诊断偏差,故采用骨髓 MRI 检查联合骨髓活检可作为疾病检测、诊断的重要手段。但目前对于如何做到 MRI 的量化以提高精准性仍缺乏进一步研究。

关键词:原发性骨髓纤维化;急性巨核细胞白血病;核磁共振成像;基因表达

中图法分类号:R733.7　　文献标识码:A

## 参考文献:

[1] Jaffe E S, Harris N L, Stein H, *et al*. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues[M]. Lyon: IARC Press, 2001: 35 – 38.

[2] Oki Y, Kantarjian H M, Zhou X, *et al*. Adult acute megakaryocytic leukemia: an analysis of 37 patients treated at M. D. Anderson Cancer Center[J]. Blood, 2006, 107(3): 880 – 884.

[3] Barosi G, Ambrosetti A, Centra A, *et al*. Splenectomy and risk of blast transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Italian Cooperative Study Group on Myeloid with Myeloid Metaplasia[J]. Blood, 1998, 91(10): 3630 – 3636.

[4] Kurashima K, Kawamura Y, Ohka T, *et al*. Primary myelofibrosis terminating in megakaryoblastic crisis[J]. Jpn J Med, 1990, 29(2): 226 – 229.

[5] 冉　丹, 毛汉文, 孙汉英. 骨髓纤维化转化急性巨核细胞白血病 1 例[J]. 内科急危重症杂志, 2007, 13(2): 109.

[6] Ng W K, Chan K W. Acute renal failure complicating megakaryoblastic transformation of myelofibrosis[J]. Br J Hosp Med, 1996, 56(1): 48 – 49.

[7] Hirose Y, Masaki Y, Shimoyama K, *et al*. Granulocytic sarcoma of megakaryoblastic differentiation in the lymph nodes terminating as acute megakaryoblastic leukemia in a case of chronic idiopathic myelofibrosis persisting for 16 years [J]. Eur J Haematol, 2001, 67: 194 – 198.

[8] Toubai T, Tanaka J, Higa T, *et al*. Long – term follow – up of a patient with idiopathic myelofibrosis associated with chromosome 11 and 13 abnormalities[J]. Am J Hematol, 2005, 78(1): 67 – 70.

[9] Elmaagacli A H, Koldehoff M, Zakrzewski J L, *et al*. Growth factor – independent 1B gene (GFI1B) is overexpressed in erythropoietic and megakaryocytic malignancies and increases their proliferation rate[J]. Br J Haematol, 2007, 136(2): 212 – 219.

(编辑　王　红)