

家族性血小板疾病并急性髓系白血病倾向一例报告并文献复习

张然然 陈晓娟 任媛媛 杨文钰 竺晓凡

中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)儿童血液病诊疗中心, 实验血液学国家重点实验室, 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 天津 300020

通信作者: 竺晓凡, Email: zhuxiaofan@ihcams.ac.cn

【摘要】 目的 探讨RUNX1 胚系突变导致的家族性血小板疾病并急性髓系白血病倾向(FPD/AML)患儿及其家族成员的临床特点及基因突变情况。方法 对2019年10月中国医学科学院血液病医院儿童血液病诊疗中心收治的1例FPD/AML患儿及部分家族成员的临床资料及基因突变结果进行分析。并以“RUNX1 胚系突变”“家族性血小板疾病并急性髓系白血病倾向”“RUNX1 germline mutation”“FPD/AML”为检索词,检索建库至2020年9月中文数据库(中国知网数据库、万方数据库及维普数据库)及PubMed数据库进行文献复习。结果 患儿为5岁男孩,因发现血小板减少3年入院。体格检查提示存在皮肤出血点,其他无明显异常。辅助检查:外周血常规示WBC $6.38 \times 10^9/L$, HGB 113 g/L, PLT $54 \times 10^9/L$, 中性粒细胞绝对计数 $4.03 \times 10^9/L$, 血小板平均体积(MPV) 9.1 fl。骨髓涂片提示巨核系发育异常。涂片免疫CD42b及CD41酶标提示存在小巨核细胞。基因检测提示RUNX1(exon3:c.520delC:p.R174Efs*10, NM_001001890)的移码突变,经口腔上皮细胞验证为胚系突变。家族史中共有5名家族成员存在血液系统疾病并相继死亡。患儿母亲及外祖父先后进行了与血液肿瘤疾病相关的137个基因热点区域的基因检测,均检测到与患儿相同位点的RUNX1 移码突变,但是三人的临床症状十分不同。文献检索共检索到相关英文文献37篇,报道了70多个FPD/AML家族,未检索到相关中文文献。结论 RUNX1 胚系突变是导致FPD/AML的病因,进展为髓系恶性肿瘤的风险极高,携带相同突变的家族成员可能表现出非常不同的临床症状和严重程度。

【关键词】 家族性血小板疾病并急性髓系白血病倾向; 基因, RUNX1; 胚系突变

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.04.007

Familial platelet disorder with predisposition to myeloid leukemia (FPD/AML): a case report and literature review

Zhang Ranran, Chen Xiaojuan, Ren Yuanyuan, Yang Wenyu, Zhu Xiaofan

Pediatric Blood Disease Center, State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Zhu Xiaofan, Email: zhuxiaofan@ihcams.ac.cn

【Abstract】 Objective To analyze the clinical features, bone marrow features, and gene mutations of children with familial platelet disorder with predisposition to myeloid leukemia (FPD/AML) caused by a RUNX1 germline mutation as well as their family members. **Methods** The clinical data and gene mutations of a child with FPD/AML hospitalized in the Pediatric Blood Disease Center, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, and some family members were extracted and analyzed. The literature was searched using “RUNX1 germline mutation” and “FPD/AML” as keywords in the Chinese databases; also PubMed was reviewed until September 2020. **Results** A male patient aged 5 with dermatorrhagia was admitted due to thrombocytopenia for more than 3 years. The laboratory tests revealed a peripheral blood routine (WBC $6.38 \times 10^9/L$, HGB 113 g/L, PLT $54 \times 10^9/L$, NEUT $4.03 \times 10^9/L$, and MPV 9.1 fl). Bone marrow smear revealed dysplasia of megakaryocytes. The immunohistochemistry for CD42b and CD41 highlighted small mononuclear megakaryocytes. Second generation sequencing revealed RUNX1 (exon3:c.520delC:p.R174Efs*10, NM_001001890) frameshift mutations, and its germline mutation was verified via genetic

detection of oral epithelial cells. Five members of the family had blood diseases and successively died. The child's mother and maternal grandfather were sequenced for the second generation, and RUNX1 frameshift mutation was detected in the same locus as the child. However, the clinical features among them were different. A total of 37 English literatures were retrieved, and more than 70 FPD/AML families were reported. No relevant Chinese literature was retrieved. **Conclusion** Runx1 germline mutations cause FPD/AML with a high risk of progression to myeloid malignancy. Family members carrying the same mutations may exhibit different clinical features and severity.

【Key words】 Familial platelet disorder with predisposition to myeloid leukemia; Gene, RUNX1; Germline mutation

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.04.007

家族性血小板疾病并急性髓系白血病倾向(Familial platelet disorder with predisposition to myeloid leukemia, FPD/AML)是一种罕见的常染色体显性遗传病。1978年Luddy等^[1]报道一个家族在早期就出现了血小板减少症和血小板功能障碍,这个家族中的3个兄弟姐妹最终死于骨髓增殖性肿瘤,此为最早的关于FPD/AML的报道。而在1999年,Song等^[2]首次在6个家族中描述了RUNX1的胚系杂合突变,而且每个家族均携带不同的突变,从而确定RUNX1胚系突变是导致FPD/AML的原因。迄今为止,文献已经报道了70多个携带RUNX1遗传突变的FPD/AML家族。在此,我们报道一个FPD/AML家系,并对其中3名成员先后进行了137个基因热点区域的基因检测。

病例资料

先证者,男,5岁。2019年10月因发现血小板减少3年就诊于我院。既往监测PLT范围为(40~60)×10⁹/L,未行骨髓细胞形态学等检查,仅予临床观察,未用任何药物,观察期间存在皮肤出血点及瘀斑,无其他出血症状。体格检查:存在皮肤出血点,无其他出血症状,浅表淋巴结无明显肿大,肝脾不大。辅助检查:外周血常规示WBC 6.38×10⁹/L, HGB 113 g/L, PLT 54×10⁹/L,中性粒细胞绝对计数4.03×10⁹/L,血小板平均体积(MPV)9.1 fl。骨髓检

查:骨髓涂片提示增生活跃,红系、巨核系二系增生伴巨核系发育异常(图1)。骨髓活检提示三系增生伴巨核细胞形态明显异常,可见胞体小、分叶少的巨核细胞以及多圆核小巨核细胞(图2A、B)。涂片免疫CD42b及CD41酶标提示存在小巨核细胞(图2C、D)。流式细胞术检测未见异常表型细胞。染色体检查核型为46,XY[20]。

家族史中共有5名成员存在血液系统疾病(图3), I 2在30岁时诊断白血病(类型不详)并死亡。II 5于18岁时诊断白血病(类型不详)并死亡。先证者母亲(III 3)9岁时诊断血小板减少症,监测PLT波动于(60~80)×10⁹/L,27岁进展为骨髓增生异常综合征(MDS),最终去世。舅舅(III 2)27岁出现MDS并死亡。姨母(III 5)27岁出现急性髓系白血病(AML)并死亡。IV 1为先证者。其中II 2患喉癌,最终死亡。

先证者、母亲及外祖父(IV 1、III 3、II 3)先后进行了与血液肿瘤疾病相关的137个基因热点区域的基因检测。三人均检测到了RUNX1(exon3: c.520delC:p.R174Efs*10, NM_001001890)的移码突变,并且先证者经口腔上皮细胞验证了该突变为胚系突变(图4)。除此之外,先证者(5岁,存在血小板减少)检测到BCOR(exon8: c.3556-3557ins8: p.Q1186Lfs*21, NM_017745)移码突变,母亲(27岁, MDS)检测到PTPN11(exon3: c.218C>T: p.T73I,

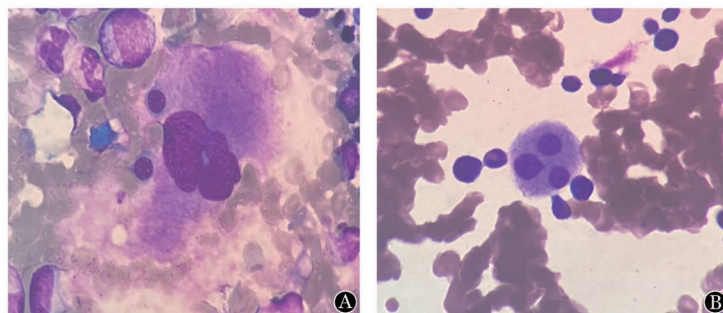
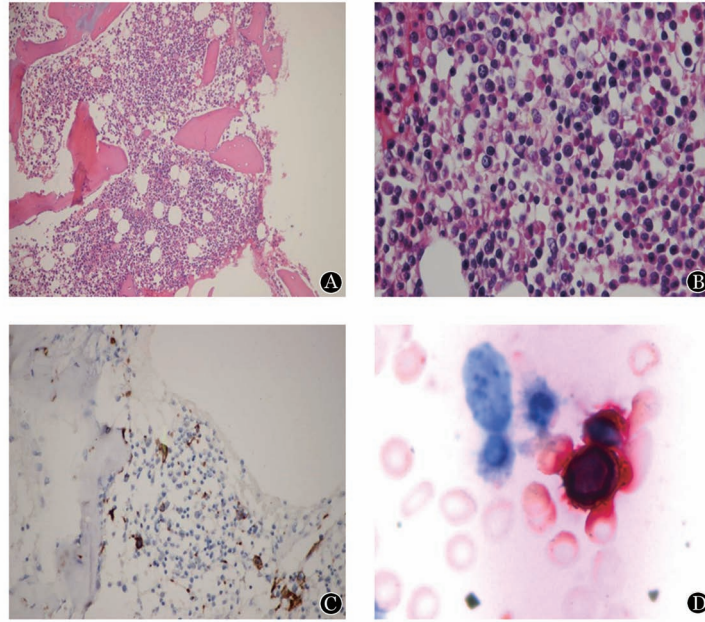
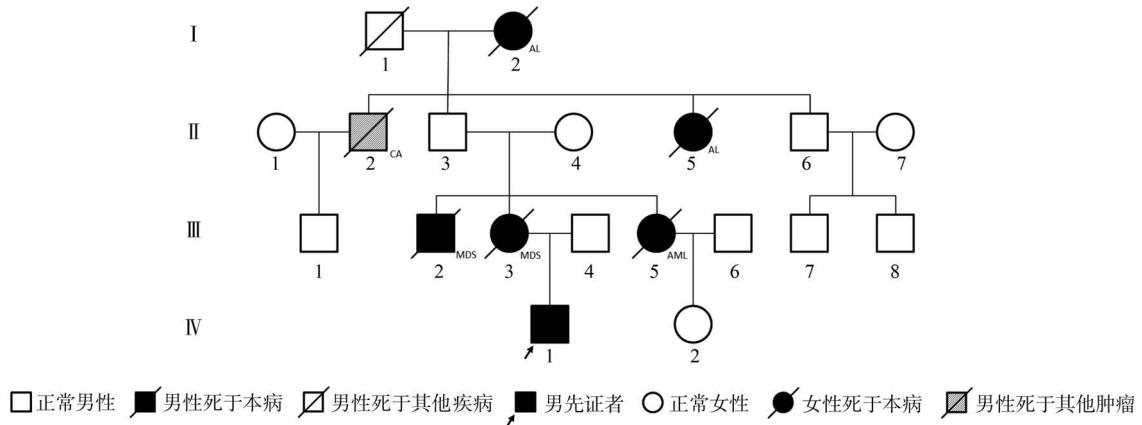


图1 本例家族性血小板疾病并急性髓系白血病倾向患儿骨髓涂片中正常巨核细胞(A)及多圆核小巨核细胞(B)



A、B:骨髓活检示增生活跃(A:×40,B:×400);C:CD42b染色;D:CD41染色

图2 本例家族性血小板疾病并急性髓系白血病倾向患儿骨髓活检及CD42b、CD41染色结果



CA:癌症;AL:急性白血病;MDS:骨髓增生异常综合征;AML:急性髓系白血病

图3 本例家族性血小板疾病并急性髓系白血病倾向患儿家系图

NM_002834)、KRAS (exon2:c.38G>A:p.G13D,NM_033360)错义突变、SH2B3(exon2:c.161A>C:p.Q54P,NM_005475)错义突变。外祖父(60岁,无症状,血小板正常)检测到TET2(exon3:c.1064G>A:p.G355D,NM_001127208)错义突变(表1)。

讨论及文献复习

RUNX1(runt-related transcription factor 1)之前又被命名为CBFA2(core binding factor A2)和AML1(acute myeloid leukemia 1),位于染色体21q22.3,由12个外显子组成,全长超过260 kb,是造血的关键转录因子。RUNX1与CBFβ形成的异二聚体复合物,是正常髓系特异性转录的重要调节因

子,在正常及恶性造血过程中都发挥非常重要的作用。除了t(8;21)之外,超过50种的染色体易位包括RUNX1,如ETV6-RUNX1、RUNX1-RUNX1T1、RUNX1-EVI1等。RUNX1的体细胞突变目前被认为是AML及MDS预后不良的因素,2016年WHO在AML的诊断中增加了“AML伴RUNX1”的分类,反映了该类肿瘤的重要性^[3]。

携带相同突变的家庭成员可能表现出非常不同的临床症状和严重程度,表型和基因型没有明确的相关性。本文确定携带RUNX1突变的三名家庭成员临床表现十分不同。以“RUNX1胚系突变”或“家族性血小板疾病并急性髓系白血病倾向”为检索词检索建库至2020年9月中文数据库(中国知网

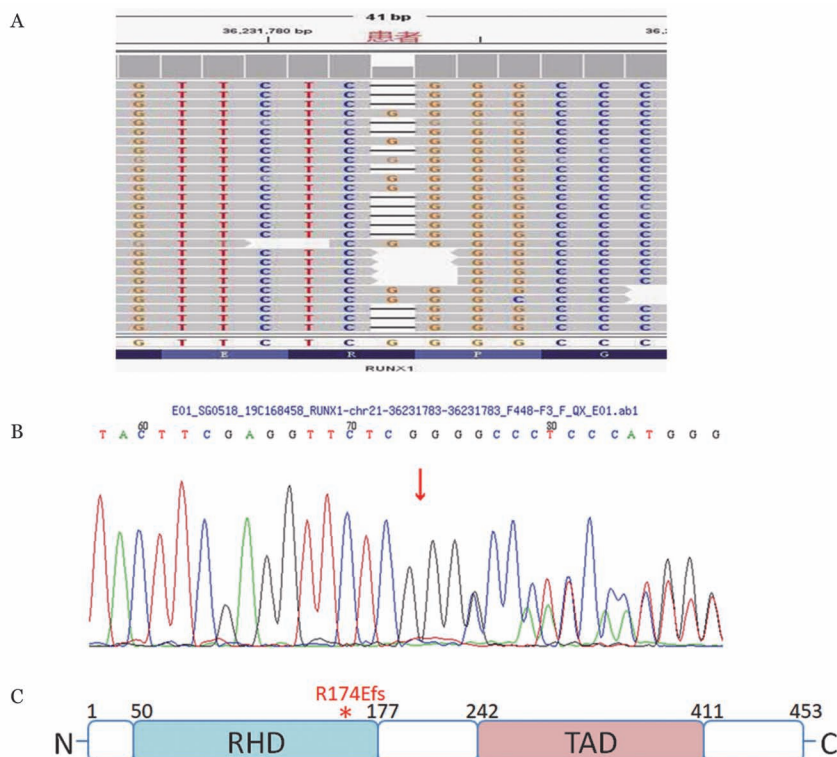


图 4 本例家族性血小板疾病并急性髓系白血病患者 RUNX1 突变 BAM 截图(A)、Sanger 验证(B, 箭头所示为突变位点)及突变位点示意图(C)

表 1 先证者及两名家系成员二代测序结果

家系成员	基因	转录本	核苷酸改变	氨基酸改变	突变类型	突变频率(%)
IV 1	RUNX1	NM_001001890(exon3)	c.520delC	p.R174Efs*10	移码突变	50.2
	BOCR	NM_017745(exon8)	c.3556-3557ins8	p.Q1186Lfs*21	移码突变	11.2
III 3	RUNX1	NM_001001890(exon3)	c.520delC	p.R174Efs*10	移码突变	47.7
	PTPN11	NM_002834(exon3)	c.218C>T	p.T73I	错义突变	5.4
	KRAS	NM_033360(exon2)	c.38G>A	p.G13D	错义突变	1.2
II 3	SH2B3	NM_005475(exon2)	c.161A>C	p.Q54P	错义突变	50.0
	RUNX1	NM_001001890(exon3)	c.520delC	p.R174Efs*10	移码突变	43.0
	TET2	NM_001127208(exon3)	c.1064G>A	p.G355D	错义突变	46.0

数据库、万方数据库及维普数据库),未检索到相关中文文献。以“RUNX1 germline mutation”或“FPD/AML”为检索词,检索建库至 2020 年 9 月 PubMed 数据库,检索到相关英文文献 37 篇,共报道 70 多个 FPD/AML 家族。文献中报道的 FPD/AML 患者的临床特征总结如下:①轻度至中度的血小板减少:范围为(20~134)×10⁹/L,血小板的大小不受影响,某些病例中,血小板计数可能是正常低值甚至是正常的;②部分患者存在血小板功能缺陷:最常见的是致密颗粒储存池缺陷,其他为部分α颗粒缺乏、纤维蛋白原受体及糖蛋白 II b-III a 活性降低、血小板扩散不良等;③进展为 MDS、AML 的风险增加^[4]。根据不同的文献报道,FPD/AML 患者进展为髓系恶性肿瘤的风险约为 40%,平均发病年龄为 33 岁^[5]。

虽然大多数患者进展为 MDS 或 AML,但已有文献报道其他类型的白血病如 T-ALL、毛细胞白血病和慢性髓性白血病^[6-8]。本文报道的患儿仅存在血小板减少,骨髓检查的主要特点为巨核细胞发育异常。据文献报道,FPD/AML 在血小板减少期时,骨髓增生程度通常为正常增生或低增生,巨核细胞的数量可以减少、正常或增多,但是在大多数病例中,发生 MDS 或者急性白血病进展之前就存在巨核系发育异常,且异常巨核细胞占巨核细胞总数的 10% 以上^[9]。

RUNX1 突变对于每个 FPD/AML 家族都是独特的,所述的重复突变非常少。本文报道的家族为 RUNX1 (p.R174Efs*10) 的移码突变,文献中曾报道该位点的错义突变。最常见的 RUNX1 突变位于 N

端的 runt 同源域 (RHD), 而涉及 C 端反式激活域 (TAD) 的突变则较少见。致病突变通常是移码突变、无义突变、插入或缺失突变, 导致蛋白质过早截断, 也有许多不同的错义突变^[4,10]。这些突变可导致功能丧失或显性-负性作用。一般来说, 错义突变和无义突变是产生显性-负性作用, 而移码突变和大段缺失则是功能的丧失, 导致单倍体功能不全。携带显性-负性效应 RUNX1 突变的患者发生恶性转化的风险高于携带单倍型 RUNX1 突变的患者^[11]。

单是 RUNX1 胚系突变并不足以进展为白血病, 需要额外的体细胞突变、遗传异常或者次级突变才能发生白血病。例如 RUNX1 的双等位基因改变, 影响 RUNX1 的染色体重排和拷贝数改变是公认的白血病发生机制。文献中报道的其他的次级突变基因, 如 ASXL1、CBL、CDC25C、FLT3、PHF6、SRSF2 或 WT1 等都是进展为白血病所必须的^[12-14]。本文报道的家族中 3 名成员, III 3 (27 岁, MDS) 同时存在 PTPN11、KRAS、SH2B3 突变, IV 1 (5 岁, 存在血小板减少) 同时存在 BCOR 突变, II 3 (60 岁, 无症状) 同时存在 TET2 突变。按功能分类, RUNX1 属于转录调节基因, BCOR 属于肿瘤抑制因子, PTPN11、KRAS 属于 RAS 信号转导通路相关基因, TET2 属于 DNA 甲基化的表观遗传学调节基因。文献中报道, 一些血液恶性肿瘤相关突变 (如 DNMT3A、TET2 和 ASXL1) 在 10% ~ 20% 的 70 岁健康人群中被发现。因此, FPD/AML 向白血病进展的过程及发病机制是复杂的, 在许多情况下, 不能仅仅用第二个基因的突变来解释^[15]。

目前, 对于无论是否携带 RUNX1 胚系突变的 MDS 和 AML 患者, 治疗是相同的。然而, 如果已知家族中存在该致病突变, 重要的是防止携带该家族突变的兄弟姐妹或其他亲属成为造血干细胞移植的供者。特别是在白血病外显率高的家庭中, 应对受影响的个体进行定期的临床检查, 以发现白血病发展的早期迹象, 是否需要每年进行骨髓检查有待商榷。

参考文献

[1] Luddy RE, Champion LA, Schwartz AD. A fatal myeloproliferative syndrome in a family with thrombocytopenia and platelet dysfunction [J]. *Cancer*, 1978, 41 (5):1959-1963. DOI: 10.1002/1097-0142(197805)41:5<1959::aid-cnrcr2820410540>3.0.co;2-8.

[2] Song WJ, Sullivan MG, Legare RD, et al. Haploinsufficiency of CBFA2 causes familial thrombocytopenia with propensity to develop acute myelogenous leukaemia [J]. *Nat Genet*, 1999, 23

(2):166-175. DOI: 10.1038/13793.

[3] Sood R, Kamikubo Y, Liu P. Role of RUNX1 in hematological malignancies [J]. *Blood*, 2017, 129 (15):2070-2082. DOI: 10.1182/blood-2016-10-687830.

[4] Schlegelberger B, Heller PG. RUNX1 deficiency (familial platelet disorder with predisposition to myeloid leukemia, FPDMM) [J]. *Semin Hematol*, 2017, 54(2):75-80. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2017.04.006.

[5] Hayashi Y, Harada Y, Huang G, et al. Myeloid neoplasms with germ line RUNX1 mutation [J]. *Int J Hematol*, 2017, 106(2):183-188. DOI: 10.1007/s12185-017-2258-5.

[6] Nishimoto N, Imai Y, Ueda K, et al. T cell acute lymphoblastic leukemia arising from familial platelet disorder [J]. *Int J Hematol*, 2010, 92 (1):194-197. DOI: 10.1007/s12185-010-0612-y.

[7] Shiba N, Hasegawa D, Park MJ, et al. CBL mutation in chronic myelomonocytic leukemia secondary to familial platelet disorder with propensity to develop acute myeloid leukemia (FPD/AML) [J]. *Blood*, 2012, 119 (11):2612-2614. DOI: 10.1182/blood-2011-02-333435.

[8] Toya T, Yoshimi A, Morioka T, et al. Development of hairy cell leukemia in familial platelet disorder with predisposition to acute myeloid leukemia [J]. *Platelets*, 2014, 25 (4):300-302. DOI: 10.3109/09537104.2013.818636.

[9] Galera P, Dulau-Florea A, Calvo KR. Inherited thrombocytopenia and platelet disorders with germline predisposition to myeloid neoplasia [J]. *Int J Lab Hematol*, 2019, 41 Suppl 1:131-141. DOI: 10.1111/ijlh.12999.

[10] Liew E, Owen C. Familial myelodysplastic syndromes: a review of the literature [J]. *Haematologica*, 2011, 96 (10):1536-1542. DOI: 10.3324/haematol.2011.043422.

[11] Michaud J, Wu F, Osato M, et al. In vitro analyses of known and novel RUNX1/AML1 mutations in dominant familial platelet disorder with predisposition to acute myelogenous leukemia: implications for mechanisms of pathogenesis [J]. *Blood*, 2002, 99(4):1364-1372. DOI: 10.1182/blood.v99.4.1364.

[12] Sakurai M, Kasahara H, Yoshida K, et al. Genetic basis of myeloid transformation in familial platelet disorder/acute myeloid leukemia patients with haploinsufficient RUNX1 allele [J]. *Blood Cancer J*, 2016, 6:e392. DOI: 10.1038/bcj.2015.81.

[13] Antony-Debré I, Duployez N, Bucci M, et al. Somatic mutations associated with leukemic progression of familial platelet disorder with predisposition to acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2016, 30(4):999-1002. DOI: 10.1038/leu.2015.236.

[14] Yoshimi A, Toya T, Kawazu M, et al. Recurrent CDC25C mutations drive malignant transformation in FPD/AML [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4770. DOI: 10.1038/ncomms5770.

[15] Ganguly BB, Kadam NN. Mutations of myelodysplastic syndromes (MDS): An update [J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2016, 769:47-62. DOI: 10.1016/j.mrrev.2016.04.009.

(收稿日期:2020-10-11)

(本文编辑:王叶青)