

脾边缘区淋巴瘤发病机制研究进展

阎禹廷 易树华 邱录贵

Advances in molecular genetics pathogenesis of splenic marginal zone lymphoma Yan Yuting, Yi Shuhua, Qiu Lugui
Corresponding author: Qiu Lugui, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital. CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China. Email: drqiu99@medmail.com.cn

脾边缘区淋巴瘤(splenic marginal zone lymphoma, SMZL)是一类惰性小B淋巴细胞增殖性疾病,在非霍奇金淋巴瘤(NHL)中的比例约为2%,多见于老年人。以脾脏增大、外周淋巴细胞增多为主要表现,常累及脾脏、骨髓和外周血。1992年Schmid等^[1]最早提出SMZL这一分类。SMZL的确诊主要依赖于脾活检,对于无法进行脾活检的患者,如果有典型的血液、骨髓形态学及免疫表型且骨髓活检证实为此CD20⁺的细胞骨髓窦内侵犯,也可以诊断为SMZL。由于缺乏特异性生物学特征以及反映疾病本质特征的遗传学肿瘤标志物,目前临床上仍有一些病例难以与其他小B细胞淋巴瘤鉴别。近年来,随着二代测序技术,特别是全外显子组测序等高通量分析技术的广泛应用,SMZL相对特异的细胞遗传学、分子遗传学及表观遗传学改变得以被发现,从而揭开了SMZL分子生物学发病机制的神秘面纱,为SMZL的诊疗提供了新思路。

一、肝炎病毒感染

边缘区淋巴瘤(MZL)与慢性感染的关系密切。目前发现,丙型肝炎病毒(HCV)与NHL,特别是MZL和弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)相关,HCV慢性感染的人群中NHL的患病率是正常群体的35倍^[2]。流行病学数据最先证明SMZL与HCV感染的关系,其作用机制目前主要有以下三种假说:①HCV病毒在细胞内复制的产物有致癌作用;②“hit and run”原理:HCV病毒进入细胞并插入序列,诱导细胞原癌基因或抑癌基因发生改变,如Bcl-6、p53、免疫球蛋白重链(IgH)和β连接蛋白基因等^[3];③慢性持续的抗原刺激使B细胞增生,HCV核心抗原或E2糖蛋白可激活B细胞表面受体,从而激活B细胞^[4]。目前比较得到认可的是最后一个假说。证明HCV在SMZL的发生、发展机制中起重要作用的最有力证据是抗HCV治疗可以逆转肿瘤进程。Hermine

等^[5]对9例HCV阳性的SMZL患者进行α-IFN单纯抗病毒治疗后,患者外周血常规恢复正常,脾脏大小至少可缩小至原来的50%,长期随访发现,维持HCV RNA阴性的患者SMZL本病也处于长期缓解状态,而部分患者HCV复发的同时也伴随SMZL进展。结果显示抗病毒治疗过程中,SMZL疾病的反应率和缓解程度均与HCV的根除与否明显相关。由此可见HCV感染在SMZL的发生、发展中起重要作用,但具体作用机制有待于进一步研究证实。

我国是HBV感染的高流行地区,2006年统计学数据显示HBV表面抗原阳性率为7.18%,感染率高于HCV感染,HBV感染者比例占全球感染者的三分之一。国内有研究报道NHL患者HBV阳性率可达20%~40%^[6-7],明显高于国外报道。目前流行病学资料显示SMZL与HBV存在一定的相关性,但HBV在SMZL发生中的作用机制仍未见确切报道,有必要进一步深入研究。

二、IgHV分子特征

(一)IgHV基因突变状态

IgH基因是正常成熟B细胞表达的基因,B淋巴细胞在生发中心发育过程中,互补决定区(CDR)遭遇抗原识别,发生IgH类别转化及体细胞高频突变(SHM),生成特异性抗体。SHM是细胞源自生发中心的标志,检测IgHV的突变状态是追踪肿瘤发展阶段的有效依据。早期研究认为,SMZL细胞均存在着IgHV基因的SHM,提示其可能起源于记忆B细胞^[8]。然而实际上10%~30%的SMZL患者有100%的胚系VH基因符合率,即存在IgVH的未突变型^[9]。Salido等^[10]对SMZL患者进行IgHV突变分析,发现14%的患者有100%的胚系IgHV基因符合率,若根据慢性淋巴细胞白血病(CLL)的划分标准,以与胚系基因98%的符合率为界分为“未突变组”与“突变组”,“未突变组”可占41%。由此说明SMZL中有近一半的患者IgHV处于未突变或低突变状态。后续研究发现,IgHV未突变组患者的细胞遗传学异常更为常见,尤其易出现7q缺失和TP53缺失^[11];IgHV未突变型与疾病进展和不良预后明显相关,是SMZL患者的独立不良预后因素^[12]。

(二)IgHV家族的偏向性使用

不同的抗原刺激可以影响成熟B细胞的IgHV片段重排,进而影响细胞内VH基因家族的使用率。不同病理类型的淋巴瘤患者其VH家族的使用率也存在差异,VH家族的偏向性使用特征提示疾病发展过程中可能受到特定抗原的刺激,其在淋巴瘤发病中意义也值得深入研究。

对VH基因家族进行偏向性分析,发现SMZL对VH1-2家族有着特殊的嗜好,其中IgHV1-2*04等位基因出现频率最高,这种IgHV1-2*04基因片段的非随机使用可以在20%~

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.04.022

基金项目:国家自然科学基金(81200395、81370632);国家科技支撑计划项目(2014BAI09B12);天津市应用基础与前沿技术研究计划(15JCYBJC25100、15JCYBJC27900)

作者单位:300020 天津,中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院;实验血液学国家重点实验室

通信作者:邱录贵,Email:drqiu99@medmail.com.cn

30%的SMZL患者中检出^[9,13-14],这部分患者的Ig具有较特异的偏长CDR3片段,且该亚组的IgHV基因大多表现为低水平SHM(与胚系基因符合率超过97%)。这种IgHV克隆重排及分子特征的特异性与其他小B细胞淋巴瘤增殖性疾病有明显区别,有可能成为鉴别诊断的分子标志物。同时,也表明SMZL可能源自一组高选择的B细胞群,SMZL的肿瘤细胞发生过程与特定的抗原刺激有关,而IgHV的偏向性使用在HCV阳性组和阴性组均可见^[15],这表明抗原刺激在SMZL发生、发展机制中的作用并不仅限于HCV抗原,还存在着其他抗原表位,然而其对应的特定抗原尚未明确^[16]。3%~20%的SMZL患者可出现自身免疫性疾病(autoimmune disease, AID)症状,如自身免疫性溶血性贫血(AIHA)、原发性免疫性血小板减少症等。Brisou等^[17]根据有无AID症状将SMZL患者进行分组,发现在无AID症状者中IgHV1-2*04阳性率为23%,在有AID症状者中阳性率为55%,在有AIHA症状者中阳性率为77%。提示IGHV1-2基因的偏向性使用可能与自身免疫失调有关。同时IgHV1-2家族的偏向性使用也易与7q缺失、14q易位等染色体核型异常同时出现^[10]。因此推测SMZL的发生可能是抗原刺激及遗传学改变共同作用的结果。

三、细胞遗传学改变

染色体易位可导致原癌基因的激活促进肿瘤发生,也可使相邻的基因融合并表达相关产物,影响细胞增殖与凋亡,在淋巴瘤的发生、发展机制中起重要作用,如套细胞淋巴瘤(MCL)中常见的t(11,14)/IGH-CCND1,滤泡性淋巴瘤(FL)中的t(14,18)/IGH-BCL2,黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(MALT)淋巴瘤中的t(11,18)/BIRC3-MALT1及t(1,14)/LGH-BCL10。然而在SMZL中平衡性染色体异常并不多见,这进一步证明了SMZL是独立于其他B细胞淋巴瘤的一个特殊的分型。

复杂的细胞遗传学异常在SMZL中较为常见。Salido等^[10]对330例SMZL患者进行核型分析,72%存在核型异常,其中53%为复杂核型异常。最常见的异常是7q21-36缺失(39%),其次是3q扩增(25%),另外还可见12q扩增、6q缺失、14q易位等,但重现性均不高。大量研究证实SMZL患者中重现性最高的细胞遗传学异常是3q扩增(20%~30%)及7q缺失(30%~50%),其中重现性最高的是7q32缺失^[18-19]。然而这两种染色体异常并不具有特异性,如3q扩增还见于部分MCL和MALT,7q32缺失在部分急性髓系白血病、肝脾T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤中也有报道,但3q扩增及7q32缺

失在SMZL中重现性较高,一定程度上反应了SMZL的分子生物学特性,作为分子标志物在鉴别诊断中可起到一定的提示作用。为进一步探讨疾病的发生机制,有研究者试图通过基因测序及基因表达分析寻找与核型改变高度相关的基因异常,其中一个小样本的比较基因组通过研究发现,位于缺失部分7q36.2的SHH基因和位于7q32.32的POT1基因可能在SMZL的发生中起一定作用^[20],但这一分子机制并未得到进一步的认证。大部分研究者认为,7q染色体缺失部位并不存在有效的致病基因^[19],取而代之的是编码着大量miRNA^[21]。一项大样本的预后分析研究结果显示,7q缺失、3q扩增对SMZL患者的预后无影响^[10]。因此除了细胞遗传学异常,可能还存在着与核型改变无关的基因突变或表观遗传学改变,在SMZL的发生、发展中起重要作用。

四、分子遗传学改变

深度基因测序可以发现肿瘤特征性的基因突变或表达异常,并与参与细胞生长分化的重要信号通路相结合,可以进一步解释肿瘤的分子发病机制。过去的研究表明SMZL表现出一个多样的基因突变谱,但研究例数较少(6~15例),大多数基因的突变率均小于10%,重现性较差,说明SMZL遗传学改变的异质性较高或因缺乏大规模研究以探讨其真正的遗传学变化。近年来随着基因测序技术的发展,几项大样本量的分子遗传学研究结果显示在SMZL患者中有意义的基因突变超过30个,其中NOTCH2和KLF2重现性最高,其他基因可重现性较差^[9,12,13,22-23],但进一步研究发现这些突变基因涉及的通路异常有高度重现性,边缘区B细胞发育相关通路异常[NOTCH通路异常,NF-κB通路激活,B细胞受体(BCR)及Toll样受体(TLR)信号增强等]与60%的SMZL发生机制均有着重要关系,另外DNA修复及细胞周期调控异常也起重要作用^[9,24](表1)。

(一)NOTCH2突变

NOTCH2突变见于10%~31%的SMZL患者中,全外显子测序分析发现,NOTCH2的突变主要发生在C羧基端的PEST结构域,PEST结构域突变导致NOTCH受体胞内区泛素介导的蛋白酶解失调,从而导致NOTCH通路的持续激活^[9]。NOTCH2在边缘区B细胞发育过程中起重要调节作用,脾脏的过渡期B细胞可以分化为滤泡型B细胞和边缘区B细胞,Delta样配体1(DL1)结合并激活NOTCH2受体,使B细胞向边缘区分化^[26]。

进一步研究发现,NOTCH2信号主要通过调节下游靶基因的表达来影响边缘区的发育,Fos基因高表达于CD21阳

表1 较大规模(例数>90)脾边缘区淋巴瘤重现性较高基因的分析研究结果(%)

研究者	例数	NOTCH2	KLF2	CARD11	MYD88	TNFIP3	IKBIB	BIRC3	TRAF3	TP3	ARID1A	MIL2
Parry等 ^[12]	175	10	12	-	7	7	-	-	-	15	6	11
Rossi等 ^[9]	117	21	-	7	5	7	7	5	-	15	10	15
Clipson等 ^[22]	96	17	42	11	10	15	-	-	11	13	-	-
Piva等 ^[13]	96	31	20	-	-	-	-	-	-	13	-	-
Kiel等 ^[23]	99	25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rossi等 ^[25]	101	-	-	-	-	13	3	11	10	-	-	-

注:-:未检测

性的边缘区B细胞,NOTCH2敲除会减少Fos的表达而抑制过渡期细胞向边缘区B细胞分化,由此推测NOTCH2通过上调Fos表达来促进边缘区细胞发育^[27]。Hes-5和Deltex-1也是NOTCH2的靶基因,高表达于边缘区B细胞,同时也受NF- κ B通路的调节,另外多项研究也表明NOTCH2是NF- κ B通路的一个重要的上游调控因子,存在复杂的协同作用^[28]。Thomas等^[29]还发现NOTCH可协同BCR/CD40通路共同促进B细胞的激活,进而促进肿瘤发生。另外,NOTCH通路相关的其他基因,如NOTCH1、SPEN、DTX1突变在SMZL中也具有重现性。Hampel等^[30]发现NOTCH2基因突变的小鼠仅出现边缘区细胞的增殖,并不会导致SMZL的发生,这表明SMZL是多种基因多种通路共同作用的结果。因此NOTCH通路在SMZL的发生、发展中起重要作用,还可与NF- κ B通路、BCR通路起协同作用。

(二)KLF2突变

Clipson等^[22]对96例SMZL进行全外显子组测序,发现Kruppel样转录因子2(KLF2)的突变率达42%,而在其他B细胞淋巴瘤中较罕见。KLF2突变在SMZL的高度重现性在随后的两个研究中被证实^[12-13],然而在2015年之前对SMZL的多项基因分析研究中均未检测出KLF2突变,可能是因为KLF2序列较长,GC含量高,检测较为困难^[31],因此KLF2在SMZL中的作用还需进一步证实。

目前认为KLF2是SMZL的早期的克隆性突变,与7q缺失、IgHV1-2重排、NOTCH2及NF- κ B通路突变的出现均密切相关,证明KLF2突变可能参与其他遗传学异常的发生,与其他基因突变协同作用参与肿瘤发生。在正常的淋巴细胞中,KLF2通过与启动子结合等方式调节基因表达,参与调节细胞周期(靶基因p21)及参与细胞迁移过程(EZH2、CCR5)。KLF2在成熟B细胞的分化、活化和转运方面起关键作用。KLF2的缺陷会导致B-1细胞凋亡增加,而边缘区B细胞数目明显增加,同时,KLF2缺陷的滤泡B细胞还表现出正常的边缘区B细胞的表面分子特性^[32]。KLF2还会通过TNF α 、MYD88、CARD11、BAFF来抑制NK- κ B的活性,因而KLF2突变还会激活NK- κ B信号通路。然而,单纯KLF2失活仅导致边缘区的扩张,并不能直接导致肿瘤的发生,这表明SMZL的发生机制是复杂多元的,可能其遗传学变异和BCR构型改变的共同作用促使了肿瘤的发生^[33]。

(三)NF- κ B通路

NF- κ B通路是淋巴瘤发生机制中的一个重要通路,在促进B淋巴细胞的增殖、分化中起重要作用。研究表明,有58%的SMZL患者发生NF- κ B通路相关基因的突变^[33]。NF- κ B的经典途径(TNFAIP3、IKKB)和非经典途径(BIRC3、TRAF3、MAP3K14)相关基因的突变在SMZL中都有重现性。另外MYD88的L265P错义突变见于7%~15%的SMZL患者,CARD11突变率达7%~11%^[34],MYD88及CARD11分别调节BCR和TLR信号通路,导致NF- κ B信号通路的异常。而SMZL另外两个重现性较高的NOTCH2突变和KLF2突变也均与NF- κ B起协同作用,NF- κ B通路的异

常在边缘区B细胞发育中有关键作用,可能在SMZL的发生、发展中发挥基础性作用。

(四)染色体重塑与细胞凋亡机制

SMZL涉及的突变基因还有部分与染色体重塑相关,主要有MLL2、ARID1A、CREBBP、EP300、TBL1XR1基因等^[9]。MLL2是组蛋白甲基转移酶编码基因,通过影响染色质的结构而调控基因的转录表达,在SMZL患者中的突变率为11%~15%,但在FL患者中可高达89%^[35]。ARID1A是SWI/SNF染色体重构家族中的一员,它能够通过能量动员核小体使染色质重构,从而调节细胞周期相关基因及干细胞自我更新等靶基因的转录,ARID1A在SMZL患者中的突变率仅为6%~10%^[9]。

TP53基因是重要的抑癌基因,其编码的p53蛋白能够保持细胞内基因的稳定性,并调节细胞的增殖、分化和凋亡。TP53缺失可见于13%~15%的SMZL患者,目前主要认为TP53缺失是SMZL的继发突变,预示着患者预后较差^[10]。

五、表观遗传学及MicroRNA(miRNA)

表观遗传学异常会使基因错误表达,引起代谢紊乱和肿瘤的发生。Arribas等^[36]通过全基因组启动子甲基化水平分析,将98例SMZL分成高甲基化组(21%)和低甲基化组(79%),发现启动子的高甲基化状态多与IGHV1-2重排、NOTCH2突变、7q31-32缺失、向DLBCL转化等遗传生物学特性共同发生,可以定义为SMZL的一个特殊的表观遗传学亚组。体外实验发现用去甲基化药物可以使部分抑癌基因重新进入低甲基化状态并再次表达,高甲基化组尤其受益。进一步证明了甲基化水平在SMZL的发生中起一定作用。

miRNA可识别靶mRNA并调节其翻译表达,在调节细胞分化、增殖和凋亡中起关键作用。miRNA谱分析发现在SMZL中有51个miRNA表达失调,其中miRNA155、miRNA21、miRNA34a、miRNA193b明显高表达,miRNA27b、miRNA145等低表达。miRNA155、miRNA21靶基因分别是PLEKHG5、TSPYL5,这两种miRNA具有原癌基因的潜能,导致NF- κ B通路的异常激活^[37],在其他B细胞淋巴瘤中也有发现。而miRNA34a、193b的靶基因是TNFAIP1,TNFAIP1可以通过抑制Bcl-1表达等机制来诱导细胞凋亡^[38]。miRNA27b的低表达可以使RHOH和AIM2两个原癌基因表达活性增高,而miRNA145的低表达可以使淋巴瘤相关的整合素CD40表达上调。这些异常表达miRNA分布在不同的染色体区域,并不能用SMZL常见的细胞遗传学异常来解释。这种特征性miRNA表达谱异常在其他几项小样本分析中也被证实^[39-40],可能与SMZL发生有一定关系。

六、结语

综上,基于SMZL的可能发病机制。已有的研究结果显示,IgHV1-2*04使用、7q32缺失、3q扩增、NOTCH2和KLF2基因突变在SMZL患者中的重现性较高,有望成为提示疾病本质特征的分子标志物,然而其预后意义还有待于进一步研究。同时NOTCH2、NF- κ B、BCR和TLR通路在SMZL发生、发展中起重要作用。对SMZL分子发病机制和遗传学背

景的研究有助于更好地了解SMZL的生物学特性,为指导靶向治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Schmid C, Kirkham N, Diss T, et al. Splenic marginal zone cell lymphoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 1992, 16(5): 455-466.
- [2] Monti G, Pioltelli P, Saccardo F, et al. Incidence and characteristics of non-Hodgkin lymphomas in a multicenter case file of patients with hepatitis C virus-related symptomatic mixed cryoglobulinemias [J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165 (1): 101-105. doi:10.1001/archinte.165.1.101.
- [3] Machida K, Cheng KT, Sung VM, et al. Hepatitis C virus induces a mutator phenotype: enhanced mutations of immunoglobulin and protooncogenes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(12): 4262-4267. doi:10.1073/pnas.0303971101.
- [4] Marcucci F, Mele A. Hepatitis viruses and non-Hodgkin lymphoma: epidemiology, mechanisms of tumorigenesis, and therapeutic opportunities [J]. *Blood*, 2011, 117 (6): 1792-1798. doi:10.1182/blood-2010-06-275818.
- [5] Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(2): 89-94. doi: 10.1056/NEJMoa013376.
- [6] 崔建华, 张喜梅, 张石峰, 等. 恶性淋巴瘤与HBV感染的相关性分析[J]. *中国现代医生*, 2011, (6): 35-36,50.
- [7] 刘卫平, 郑文, 王小沛, 等. 405例非霍奇金淋巴瘤患者乙型肝炎病毒感染率分析[J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(8): 521-524. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.08.006.
- [8] Tierens A, Delabie J, Michiels L, et al. Marginal-zone B cells in the human lymph node and spleen show somatic hypermutations and display clonal expansion[J]. *Blood*, 1999, 93(1): 226-234.
- [9] Rossi D, Trifonov V, Fangazio M, et al. The coding genome of splenic marginal zone lymphoma: activation of NOTCH2 and other pathways regulating marginal zone development[J]. *J Exp Med*, 2012, 209(9): 1537-1551. doi:10.1084/jem.20120904.
- [10] Salido M, Baro C, Oscier D, et al. Cytogenetic aberrations and their prognostic value in a series of 330 splenic marginal zone B-cell lymphomas: a multicenter study of the Splenic B-Cell Lymphoma Group [J]. *Blood*, 2010, 116 (9): 1479-1488. doi: 10.1182/blood-2010-02-267476.
- [11] Rinaldi A, Forconi F, Arcaini L, et al. Immunogenetics features and genomic lesions in splenic marginal zone lymphoma[J]. *Br J Haematol*, 2010, 151 (5): 435-439. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08347.x.
- [12] Parry M, Rose-Zerilli MJ, Ljungstrom V, et al. Genetics and Prognostication in Splenic Marginal Zone Lymphoma: Revelations from Deep Sequencing [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21 (18): 4174-4183. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2759.
- [13] Piva R, Deaglio S, Fama R, et al. The Kruppel-like factor 2 transcription factor gene is recurrently mutated in splenic marginal zone lymphoma[J]. *Leukemia*, 2015, 29(2): 503-507. doi: 10.1038/leu.2014.294.
- [14] Bikos V, Darzentas N, Hadzidimitriou A, et al. Over 30% of patients with splenic marginal zone lymphoma express the same immunoglobulin heavy variable gene: ontogenetic implications [J]. *Leukemia*, 2012, 26 (7): 1638-1646. doi: 10.1038/leu.2012.3.
- [15] Zibellini S, Capello D, Forconi F, et al. Stereotyped patterns of B-cell receptor in splenic marginal zone lymphoma [J]. *Haematologica*, 2010, 95 (10): 1792-1796. doi:10.3324/haematol.2010.025437.
- [16] Warsame AA, Aasheim HC, Nustad K, et al. Splenic marginal zone lymphoma with VH1-02 gene rearrangement expresses poly- and self-reactive antibodies with similar reactivity [J]. *Blood*, 2011, 118 (12): 3331-3339. doi:10.1182/blood-2011-03-341651.
- [17] Brisou G, Verney A, Wenner T, et al. A restricted IGHV gene repertoire in splenic marginal zone lymphoma is associated with autoimmune disorders[J]. *Haematologica*, 2014, 99(10): e197-198. doi: 10.3324/haematol.2014.107680.
- [18] Watkins AJ, Huang Y, Ye H, et al. Splenic marginal zone lymphoma: characterization of 7q deletion and its value in diagnosis [J]. *J Pathol*, 2010, 220(4): 461-474. doi:10.1002/path.2665.
- [19] Remstein ED, Law M, Mollejo M, et al. The prevalence of IG translocations and 7q32 deletions in splenic marginal zone lymphoma [J]. *Leukemia*, 2008, 22 (6): 1268-1272. doi: 10.1038/sj.leu.2405027.
- [20] Vega F, Cho-Vega JH, Lennon PA, et al. Splenic marginal zone lymphomas are characterized by loss of interstitial regions of chromosome 7q, 7q31.32 and 7q36.2 that include the protection of telomere 1 (POT1) and sonic hedgehog (SHH) genes[J]. *Br J Haematol*, 2008, 142 (2): 216-226. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07176.x.
- [21] Ruiz-Ballesteros E, Mollejo M, Mateo M, et al. MicroRNA losses in the frequently deleted region of 7q in SMZL [J]. *Leukemia*, 2007, 21 (12): 2547-2549. doi: 10.1038/sj.leu.2404853.
- [22] Clipson A, Wang M, De Leval L, et al. KLF2 mutation is the most frequent somatic change in splenic marginal zone lymphoma and identifies a subset with distinct genotype[J]. *Leukemia*, 2015, 29(5): 1177-1185. doi: 10.1038/leu.2014.330.
- [23] Kiel MJ, Velusamy T, Betz BL, et al. Whole-genome sequencing identifies recurrent somatic NOTCH2 mutations in splenic marginal zone lymphoma[J]. *J Exp Med*, 2012, 209(9): 1553-1565. doi: 10.1084/jem.20120910.
- [24] Martinez N, Almaraz C, Vaque JP, et al. Whole-exome sequencing in splenic marginal zone lymphoma reveals mutations in genes involved in marginal zone differentiation [J]. *Leukemia*, 2014, 28(6): 1334-1340. doi: 10.1038/leu.2013.365.
- [25] Rossi D, Deaglio S, Dominguez-Sola D, et al. Alteration of BIRC3 and multiple other NF-kappaB pathway genes in splenic marginal zone lymphoma [J]. *Blood*, 2011, 118 (18): 4930-4934. doi: 10.1182/blood-2011-06-359166.
- [26] Roundy KM, Jacobson AC, Weis JJ, et al. The in vitro derivation of phenotypically mature and diverse B cells from immature spleen and bone marrow precursors[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40 (4): 1139-1149. doi: 10.1002/eji.200939661.
- [27] Iwahashi S, Maekawa Y, Nishida J, et al. Notch2 regulates the development of marginal zone B cells through Fos[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 418(4): 701-707. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.01.082.
- [28] Schwarzer R, Dorken B, Jundt F. Notch is an essential upstream regulator of NF-kappaB and is relevant for survival of Hodgkin and Reed-Sternberg cells[J]. *Leukemia*, 2012, 26(4): 806-813. doi: 10.1038/leu.2011.265.
- [29] Thomas M, Calamito M, Srivastava B, et al. Notch activity synergizes with B-cell-receptor and CD40 signaling to enhance B-cell activation [J]. *Blood*, 2007, 109 (8): 3342-3350. doi: 10.1182/blood-2006-09-046698.

- [30] Hampel F, Ehrenberg S, Hojer C, et al. CD19- independent instruction of murine marginal zone B- cell development by constitutive Notch2 signaling[J]. Blood, 2011, 118(24): 6321-6331. doi: 10.1182/blood-2010-12-325944.
- [31] Peveling-Oberhag J, Wolters F, Doring C, et al. Whole exome sequencing of microdissected splenic marginal zone lymphoma: a study to discover novel tumor- specific mutations [J]. BMC Cancer, 2015, 15: 773. doi: 10.1186/s12885-015-1766-z.
- [32] Hart GT, Peery SL, Hamilton SE, et al. Cutting edge: Kruppel-like factor 2 is required for phenotypic maintenance but not development of B1 B cells[J]. J Immunol, 2012, 189(7): 3293-3297. doi: 10.4049/jimmunol.1201439.
- [33] Winkelmann R, Sandrock L, Porstner M, et al. B cell homeostasis and plasma cell homing controlled by Kruppel-like factor 2 [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(2): 710-715. doi: 10.1073/pnas.1012858108.
- [34] Yan Q, Huang Y, Watkins AJ, et al. BCR and TLR signaling pathways are recurrently targeted by genetic changes in splenic marginal zone lymphomas [J]. Haematologica, 2012, 97(4): 595-598. doi: 10.3324/haematol.2011.054080.
- [35] Morin RD, Mendez- Lago M, Mungall AJ, et al. Frequent mutation of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma [J]. Nature, 2011, 476(7360): 298- 303. doi: 10.1038/nature10351.
- [36] Arribas AJ, Rinaldi A, Mensah AA, et al. DNA methylation profiling identifies two splenic marginal zone lymphoma subgroups with different clinical and genetic features[J]. Blood, 2015, 125(12): 1922-1931. doi: 10.1182/blood-2014-08-596247.
- [37] Ma X, Becker Buscaglia LE, Barker JR, et al. MicroRNAs in NF-kappaB signaling[J]. J Mol Cell Biol, 2011, 3(3): 159-166. doi:10.1093/jmcb/mjr007.
- [38] Kim DM, Chung KS, Choi SJ, et al. RhoB induces apoptosis via direct interaction with TNFAIP1 in HeLa cells[J]. Int J Cancer, 2009, 125(11): 2520-2527. doi: 10.1002/ijc.24617.
- [39] Peveling-Oberhag J, Crisman G, Schmidt A, et al. Dysregulation of global microRNA expression in splenic marginal zone lymphoma and influence of chronic hepatitis C virus infection [J]. Leukemia, 2012, 26(7): 1654- 1662. doi: 10.1038/leu.2012.29.
- [40] Bouteloup M, Verney A, Rachinel N, et al. MicroRNA expression profile in splenic marginal zone lymphoma[J]. Br J Haematol, 2012, 156(2): 279- 281. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08848.x.

(收稿日期:2015-12-15)

(本文编辑:刘志红)

·病例报告·

多发性骨髓瘤轻链逃逸并发浆细胞白血病一例

程琳琳 周茜 汪英颖 刘尚勤

Light chain escape followed by leukemic transformation with IgA multiple myeloma: a case report Cheng Linlin, Zhou Qian, Wang Yingying, Liu Shangqin
Corresponding author: Liu Shangqin, Department of Hematology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China. Email: ubeliu@aliyun.com

患者,男,75岁。患者2014年4月出现腰背部疼痛,在外院行胸腰椎MRI检查示腰椎骨质破坏,经对症治疗效果不佳。2014年5月3日骨髓象示:浆细胞占0.38,其中原始浆细胞和幼稚浆细胞占0.20,成熟浆细胞占0.18;血常规及生化:HGB 68 g/L、血清钙2.87 mmol/L、血清白蛋白(ALB)29 g/L、球蛋白(GLB)54.5 g/L、肌酐163 μmol/L、β₂微球蛋白7 450 μg/L;流式细胞术免疫分型:异常浆细胞占16.64%,CD38 100%、CD56 96%、CD138 49%、κκ 88%;染色体核型未见异常;FISH:RB1、D13S319和P53位点信号缺失,阳性率分别为10%、10%和12%(阳性率<5%为正常);血清免疫球蛋白测定:IgA 11.50 g/L、κ轻链61.70 g/L,κ/λ比值55.6;尿本周蛋白阳性;尿κ轻链61.8 mg/L,尿λ轻链2.8 mg/L。诊断:多

发性骨髓瘤(MM),IgA-κ型国际分期体系(ISS分期)Ⅲ期。行VTD(硼替佐米2.5 mg/d,第1、4、8、11天;地塞米松20 mg/d,第1~2、4~5、8~9、11~12天;沙利度胺50 mg/d,逐渐增量)方案化疗,2014年6月20日复查免疫电泳:IgA 0.75 g/L,血κ轻链0.87 g/L,尿本周蛋白阴性;免疫固定电泳:IgA-κ型M蛋白阳性,尿M蛋白阴性;血清游离κ轻链21.5 mg/L。骨髓象示浆细胞占0.010。患者达到非常好的部分缓解(VGPR)。2015年6月30日因“确诊多发性骨髓瘤1年余,发热半天”入住我院。血常规:HGB 67.8 g/L,PLT 27×10⁹/L;肝、肾功能:ALB 38.4 g/L,GLB 12.5 g/L,肌酐78.3 μmol/L;免疫电泳:IgA 0.32 g/L,血κ轻链17.7 g/L,血κ/λ比值35.1;血清游离κ轻链66 mg/L;尿κ轻链28.1 mg/L,尿λ轻链<3.8 mg/L;β₂微球蛋白13 353 μg/L;骨髓象:浆细胞占0.40;免疫固定电泳:κ型M蛋白阳性,IgA型M蛋白阴性。考虑MM复发,轻链逃逸。予MP(白消安、泼尼松)方案化疗,2015年9月2日血常规示:HGB 62.8 g/L,PLT 5×10⁹/L,WBC 6.0×10⁹/L;肝、肾功能:GLB 18.9 g/L,肌酐191.8 μmol/L;免疫电泳:血清游离κ轻链90 mg/L;尿κ轻链60.0 mg/L,β₂微球蛋白22 305.1 μg/L;流式细胞术免疫分型:外周血原始浆细胞占45%,外周血涂片见形态明显异常,考虑转化为浆细胞白血病。2015年11月患者因并发肾功能衰竭而死亡。

(收稿日期:2015-11-30)

(本文编辑:刘爽)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.04.023

基金项目:国家自然科学基金(81272627)

作者单位:430071 武汉大学中南医院血液科

通信作者:刘尚勤,Email:ubeliu@aliyun.com