

伴t(7;11)(p15;p15)/NHA9的骨髓增生异常综合征二例报告并文献复习

李玉龙 邬成业 董晓燕 黄洲凤 李翌博 张磊 席方丽 张琳 朱尊民
河南省人民医院血液病研究所, 郑州大学人民医院, 河南大学人民医院, 郑州 450003
通信作者: 朱尊民, Email: zhuzm1964@163.com
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.05.012

Myelodysplastic syndrome with t(7;11)(p15;p15)/NHA9: 2 cases report and lectures review

Li Yulong, Wu Chengye, Dong Xiaoyan, Huang Zhoufeng, Li Zhaobo, Zhang Lei, Xi Fangli, Zhang Lin, Zhu Zunmin

Institute of Hematology, Henan Provincial People's Hospital, People's Hospital of Zhengzhou University, People's Hospital of Henan University, Zhengzhou 450003, China

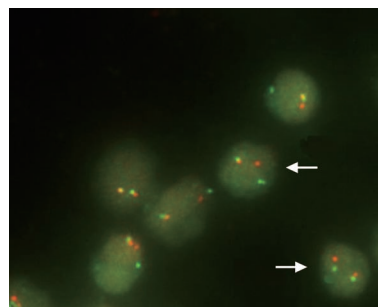
Corresponding author: Zhu Zunmin, Email: zhuzm1964@163.com

t(7;11)(p15;p15)是一种少见的重现性遗传学异常,导致位于11p15.5的核孔素基因98(NUP98)与7p15的同源盒基因A9(HOXA9)融合,形成NUP98/HOXA9(NHA9)融合基因。目前发现t(7;11)(p15;p15)多与急性髓系白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)急变期和骨髓增生异常综合征(MDS)相关^[1-2]。NHA9阳性MDS罕见,迄今为止仅报道1例^[3]。本研究我们分析我院确诊的2例t(7;11)(p15;p15)/NHA9重排MDS患者的临床及实验室特征,报道如下并进行文献复习。

病例资料

例1,女,51岁,以“头晕、乏力10 d”于2015年9月30日入我院。血常规:WBC $3.13 \times 10^9/L$ 、HGB 75 g/L、RBC $2.19 \times 10^{12}/L$ 、PLT $50 \times 10^9/L$ 。骨髓象:原始粒细胞占0.160,易见核质发育失衡的粒细胞。诊断:骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多2型(MDS-EB2)。染色体核型:46,XX,t(7;11)(p15;p15)[15]/46,XX[5];FISH:NUP98基因重排(NUP98-t)(图1)。RT-PCR:NHA9融合基因阳性。一代测序证实为NUP98第12号外显子与HOXA9第1号外显子融合(图2)。应用地西他滨化疗6个周期,2016年5月23日复查骨髓象示原幼细胞占0.552,POX阳性率96%,非特异性酯酶染色示大部分原幼细胞呈阳性反应,阳性物质可被氟化钠抑制。流式细胞术:该类原始细胞表达CD38、CD117、HLA-DR、CD33、CD123、CD2、MPO、CD71,部分表达CD34、CD13、CD4。诊断:AML(MDS转化型),予地西他滨+米托蒽醌+阿糖胞苷治疗。2016年7月5日复查骨髓象示骨髓增生明显活跃,原幼细胞占0.748;血常规示WBC $22.59 \times 10^9/L$ 、PLT $6 \times 10^9/L$ 。患者自动出院,7个月后死亡。

例2,男,56岁,以“纳差,乏力伴皮肤紫癜3个月”于2017年4月入我院。血常规:WBC $6.46 \times 10^9/L$ 、HGB 58 g/L,



红、绿信号点分别代表NUP98基因的5'和3'端,箭头所指细胞NUP98基因发生重排

图1 伴t(7;11)(p15;p15)/NUP98-HOXA9的骨髓增生异常综合征患者(例1)骨髓细胞荧光原位杂交结果

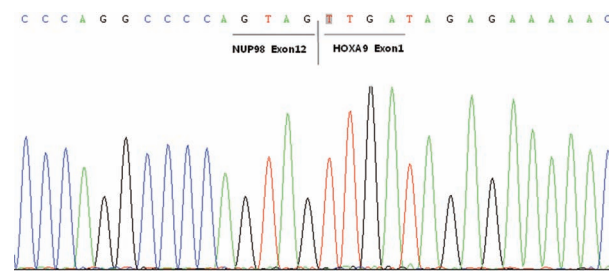


图2 伴t(7;11)(p15;p15)/NUP98-HOXA9的骨髓增生异常综合征患者(例1)测序示NUP98-HOXA9融合基因

RBC $1.8 \times 10^{12}/L$ 、PLT $9 \times 10^9/L$ 。骨髓象:原始粒细胞占0.068,且胞质中颗粒减少及核浆发育失衡的粒细胞占0.207。双圆核,多核巨核及小巨核细胞占0.280。诊断:MDS-EB1。骨髓染色体核型:46,XY,add(6)(p25),t(7;11)(p15;p15)[16]/46,XY[4](图3)。RT-PCR:NHA9融合基因阳性;一代测序:NUP98第12号外显子与HOXA9第1号外显子融合。予地西他滨治疗。2017年6月复查骨髓象,骨髓增生明显活跃,原幼细胞占0.216,胞质中可见Auer小体,POX阳性率

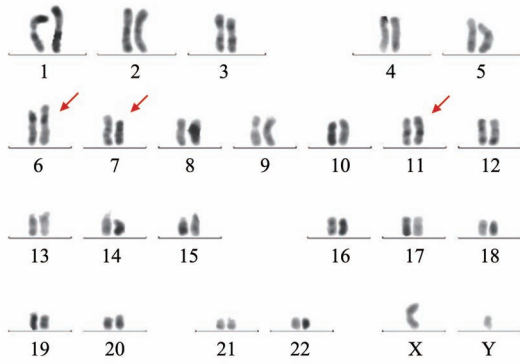


图3 伴NUP98-HOXA9的骨髓增生异常综合征患者(例2)染色体核型示46,XY,add(6)(p25),t(7;11)(p15;p15)

69%，免疫分型：表达CD34、CD38、CD117、CD33、CD13、CD123、MPO、CD71，部分表达HLA-DR。诊断：AML(MDS转化型)。行地西他滨+G-CSF+阿克拉霉素+阿糖胞苷方案治疗2个疗程。复查骨髓象：原始细胞占0.040；血常规：WBC $2.31 \times 10^9/L$ ，HGB 68 g/L，RBC $2.2 \times 10^{12}/L$ ，PLT $121 \times 10^9/L$ 。患者自动出院，6个月后失访。

讨论及文献复习

将转染了NHA9融合基因的骨髓细胞移植入免疫缺陷小鼠体内，可于8个月内引起受体发生骨髓增殖性肿瘤(MPN)，4个月后78.5%的小鼠进展为AML^[4]。而NHA9阳性患者很少观察到白血病前期阶段，绝大部分患者确诊时即为AML。目前，NHA9阳性AML共报道69例，而NHA9阳性MDS的报道连同本文在内仅3例。Hatano等^[3]报道一例69岁女性MDS-EB2患者NHA9融合基因阳性，确诊后未治疗，院外随访10个月后转化为AML(转白)。研究中2例患者从确诊即开始应用地西他滨或联合方案治疗，但是依然于8个月和2个月后转白，提示NHA9阳性MDS具有很强的转白倾向，常规化疗也许不能改变其疾病进程。

NUP98-t的MDS均较为罕见。包括本研究2例，共报道13例NUP98-t MDS病例^[1-2,5-10]。大部分病例为MDS-EB，常规化疗效果不佳。9例有详细病程报告，其中6例最终转化为AML，中位生存期14个月。

NHA9是NUP98-t最常见的重排类型。通过NUP98 N端的苯丙氨酸-甘氨酸(FG)重复结构，NHA9可被募集至多个基因的转录调控区，引起92种基因表达上调以及10种基因的下调^[11]。高表达基因中与髓系肿瘤关系最为密切的是MEIS1、HOXA9、PBX3等，其过表达与AML的不良预后相关^[12]。而NHA9能让这些基因的表达上调1.6~2.8倍^[13]。研究表明，NHA9的致癌作用有赖于MEIS1的激活和DNA甲基化酶1对基因组的甲基化。去甲基化药物能恢复移植了NHA9阳性细胞斑马鱼的正常造血能力^[14]。BIRC3、SMAD1、FILIP1L、PTEN等基因的下调在NHA9的致白血病效应中也发挥着重要作用。该抑制作用是通过NHA9对

组蛋白去乙酰化酶(HDAC1)的表达调控实现的。Rio-Machin等^[15]研究发现小剂量HDAC1抑制剂(HDACi)可抑制NHA9阳性细胞的集落形成能力。而去甲基化药物和HDACi在抑制NHA9阳性细胞的增殖活性上有协同作用^[14]。

目前尚没有关于NHA9阳性MDS患者基因突变情况的报道。NHA9阳性AML中可见FLT3-ITD、NRAS、KRAS和WT1突变，其中KRAS和WT1突变和NHA9融合基因的存在关系最为密切，此类突变通常赋予造血细胞增殖和生存优势^[16]。应用去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷为主的诱导化疗，大部分NHA9阳性AML能获得短暂的完全缓解，但是无复发生存期仅6个月，总生存期13.5个月，均远远低于NHA9阴性AML^[17]。目前为止仅有2例NHA9阳性AML应用造血干细胞移植治疗的报道^[18-19]，1例维持缓解，生存期>24个月；而另一例则短期内复发，生存期8个月。目前尚缺乏相应的临床研究来证明何种疗法对NHA9阳性肿瘤效果更佳。

参考文献

- [1] Nakamura T, Largaespada DA, Lee MP, et al. Fusion of the nucleoporin gene NUP98 to HOXA9 by the chromosome translocation t(7;11)(p15;p15) in human myeloid leukaemia [J]. *Nat Genet*, 1996, 12(2):154-158. DOI: 10.1038/ng0296-154.
- [2] Bisio V, Zampini M, Tregnago C, et al. NUP98- fusion transcripts characterize different biological entities within acute myeloid leukemia: a report from the AIEOP-AML group [J]. *Leukemia*, 2017, 31(4):974-977. DOI: 10.1038/leu.2016.361.
- [3] Hatano Y, Miura I, Nakamura T, et al. Molecular heterogeneity of the NUP98/HOXA9 fusion transcript in myelodysplastic syndromes associated with t(7;11)(p15;p15) [J]. *Br J Haematol*, 1999, 107(3): 600-604. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01754.x.
- [4] Kroon E, Thorsteinsdottir U, Mayotte N, et al. NUP98-HOXA9 expression in hemopoietic stem cells induces chronic and acute myeloid leukemias in mice [J]. *EMBO J*, 2001, 20(3):350-361. DOI: 10.1093/emboj/20.3.350.
- [5] Ahuja HG, Felix CA, Aplan PD. The t(11;20)(p15;q11) chromosomal translocation associated with therapy-related myelodysplastic syndrome results in an NUP98- TOP1 fusion [J]. *Blood*, 1999, 94(9):3258-3261.
- [6] Taketani T, Taki T, Nakamura H, et al. NUP98-NSD3 fusion gene in radiation-associated myelodysplastic syndrome with t(8;11)(p11;p15) and expression pattern of NSD family genes [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2009, 190(2):108-112. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2008.12.008.
- [7] Panagopoulos I, Fioretos T, Isaksson M, et al. Expression of NUP98/TOP1, but not of TOP1/NUP98, in a treatment-related myelodysplastic syndrome with t(10;20;11)(q24;q11;p15) [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2002, 34(2):249-254. DOI: 10.1002/gcc.10066.

- [8] La Starza R, Gorello P, Rosati R, et al. Cryptic insertion producing two NUP98/NSD1 chimeric transcripts in adult refractory anemia with an excess of blasts[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2004, 41(4):395-399. DOI: 10.1002/gcc.20103.
- [9] Romana SP, Radford-Weiss I, Ben Abdelali R, et al. NUP98 rearrangements in hematopoietic malignancies: a study of the Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique [J]. *Leukemia*, 2006, 20(4):696-706. DOI: 10.1038/sj.leu.2404130.
- [10] Zhang L, Alsabeh R, Mecucci C, et al. Rare t(1;11)(q23;p15) in therapy-related myelodysplastic syndrome evolving into acute myelomonocytic leukemia: a case report and review of the literature[J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2007, 178(1): 42-48.
- [11] Ghannam G, Takeda A, Camarata T, et al. The oncogene Nup98-HOXA9 induces gene transcription in myeloid cells [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(2):866-875. DOI: 10.1074/jbc.M307280200.
- [12] Garcia-Cuellar MP, Steger J, Füller E, et al. Pbx3 and Meis1 cooperate through multiple mechanisms to support Hox-induced murine leukemia [J]. *Haematologica*, 2015, 100(7):905-913. DOI: 10.3324/haematol.2015.124032.
- [13] Rio-Machin A, Gómez-López G, Muñoz J, et al. The molecular pathogenesis of the NUP98-HOXA9 fusion protein in acute myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2017, 31(9):2000-2005. DOI: 10.1038/leu.2017.194.
- [14] Deveau AP, Forrester AM, Coombs AJ, et al. Epigenetic therapy restores normal hematopoiesis in a zebrafish model of NUP98-HOXA9-induced myeloid disease[J]. *Leukemia*, 2015, 29(10): 2086-2097. DOI: 10.1038/leu.2015.126.
- [15] Rio-Machin A, Gómez-López G, Muñoz J, et al. The molecular pathogenesis of the NUP98-HOXA9 fusion protein in acute myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2017, 31(9):2000-2005. DOI: 10.1038/leu.2017.194.
- [16] Chou WC, Chen CY, Hou HA, et al. Acute myeloid leukemia bearing t(7;11)(p15;p15) is a distinct cytogenetic entity with poor outcome and a distinct mutation profile: comparative analysis of 493 adult patients[J]. *Leukemia*, 2009, 23(7):1303-1310. DOI: 10.1038/leu.2009.25.
- [17] Wei S, Wang S, Qiu S, et al. Clinical and laboratory studies of 17 patients with acute myeloid leukemia harboring t(7;11)(p15;p15) translocation[J]. *Leuk Res*, 2013, 37(9):1010-1015. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.05.020.
- [18] Kwong YL, Pang A. Low frequency of rearrangements of the homeobox gene HOXA9/t(7;11) in adult acute myeloid leukemia[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 1999, 25(1):70-74.
- [19] Nishiyama M, Arai Y, Tsunematsu Y, et al. 11p15 translocations involving the NUP98 gene in childhood therapy-related acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 1999, 26(3):215-220.

(收稿日期:2019-10-14)

(本文编辑:刘爽)