

• 点石成金 •

RUNX1::MECOM 融合基因合并 JAK2 V617F 基因突变的原发性骨髓纤维化*

唐永杰, 万星煜, 杨武晨, 苟阳, 李佳, 墙星, 刘水清, 张诚, 张曦, 彭贤贵[△]

陆军军医大学第二附属医院血液病医学中心, 重庆 400037

关键词: 原发性骨髓纤维化; RUNX1::MECOM; t(3;21)(q26;q22); JAK2 V617F; 急性髓系白血病

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.21.003

文章编号: 1673-4130(2025)21-2579-04



点评专家 娄世锋



第一作者 唐永杰

原发性骨髓纤维化(PMF)是一类以贫血、脾大、骨髓纤维组织增生为主要表现的骨髓增殖性肿瘤(MPN), JAK2 V617F 基因突变是其发病的主要驱动基因之一^[1]。RUNX1::MECOM 融合基因是由 t(3;21)(q26;q22) 形成, 仅见于约 0.2% 的髓系肿瘤患者^[2]。本文报道了 1 例罕见的 RUNX1::MECOM 融合基因合并 JAK2 V617F 基因突变的 PMF 患者, 现将具体情况介绍如下。

1 案例经过

患者, 男, 81 岁, 2023 年 1 月 19 日因头晕、全身乏力于当地人民医院就诊。血常规示: 白细胞计数 $54.45 \times 10^9/L$, 血红蛋白 37 g/L, 血小板计数 $326 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比 85.5%。彩超检查提示脾大, 具体不详。血清铁 39.20 $\mu\text{mol}/\text{L}$, 铁蛋白 695.3 ng/mL, 维生素 B₁₂ 1 373.8 pg/mL。既往有左心衰竭、高血压、慢性肾脏病等病史。为纠正贫血, 在本院先后输注红细胞 3 次, 共计 800 mL 后出院。出院前血常规示: 白细胞计数 $37.43 \times 10^9/L$, 血红蛋白 81

中图法分类号: R551.3

文献标志码: A

g/L, 血小板计数 $211 \times 10^9/L$ 。

2023 年 1 月 31 日, 患者主诉“白细胞增高, 贫血”就诊于本科, 行相关检查, 结果如下。外周血细胞涂片显示: 白细胞数增高, 中性中幼粒细胞 3%, 中性晚幼粒细胞 12%, 中性杆状核粒细胞 53%, 中性分叶核粒细胞 29%, 单核细胞 1%, 查见小巨核细胞。成熟红细胞大小不一, 可见泪滴、椭圆红细胞(图 1A)。骨髓细胞学示骨髓增生明显活跃, 粒红比明显增加(118.75:1), 粒系 95%, 以中幼及后期细胞为主, 具体分类: (1) 原始粒细胞 0.4%, 早幼粒细胞 0.4%, 中性中幼粒细胞 3.6%, 中性晚幼粒细胞 24.4%, 中性杆状核粒细胞 31.4%, 中性分叶核粒细胞 31.8%, 嗜酸性分叶核粒细胞 1.6%, 嗜碱性分叶核粒细胞 1.4%, 粒系形态可见胞质 S 颗粒发育差(图 1B), 偶见假性 Pelger-Huët 畸形(图 1C); (2) 红系增生减低占 0.8%, 均为中晚幼红细胞; 单核细胞 1.2%; (3) 全片巨核细胞约 64 个, 形态可见单核和双核的圆核巨核细胞、巨大巨核细胞和多分叶核巨核细胞(图 1D)。骨髓活检示: 造血组织容量 95%; 粒细胞显著增生, 未见前体细胞成簇分布现象, 后期细胞各阶段增多; 红细胞系增生减低; 巨核细胞可见, 核质比增高, 偶有成簇分布, 碳核样巨核细胞易见(图 1E); 查见弥漫且浓密的网状纤维增多, 伴有广泛交叉以及粗糙厚纤维束, Gomori 染色 MF-3(图 1F)。骨髓流式细胞学示: 红系增生减低, 粒系显著增生, 髓系前体细胞占 0.29%, 表型为 $\text{CD34}^{+/-} \text{CD117}^+ \text{CD38}^+ \text{DR}^+ \text{CD13}^+$

* 基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目重大项目(2024DBXM004); 重庆市技术创新与应用发展专项重大项目(CSTB2023TIAD-STX0008)。

点评专家简介: 娄世锋, 二级教授, 主任医师, 博士生导师, 重庆市学术技术带头人, 重庆医科大学附属第二医院血液内科学科主任, 主要从事血液内科医疗、教学、科研工作, 尤其擅长血液系统肿瘤的治疗, 在白血病靶向治疗及细胞免疫治疗方面有深入研究; 主持重庆市科委面上项目、重点攻关项目各 1 项, 重庆市卫健委重点项目 1 项, 获国家发明专利 3 项, 实用新型专利 1 项, 发表科研论文 100 余篇, 参编专著 3 部, 主编教材 2 部; 获重庆市政府科学技术发明三等奖、重庆市教学成果二等奖、重庆医科大学优秀教师、优秀研究生导师等多项奖励; 任中国医师协会血液科医师分会常务委员、中国罕见病联盟血友病学组常务委员、重庆市医师协会血液科医师分会会长。

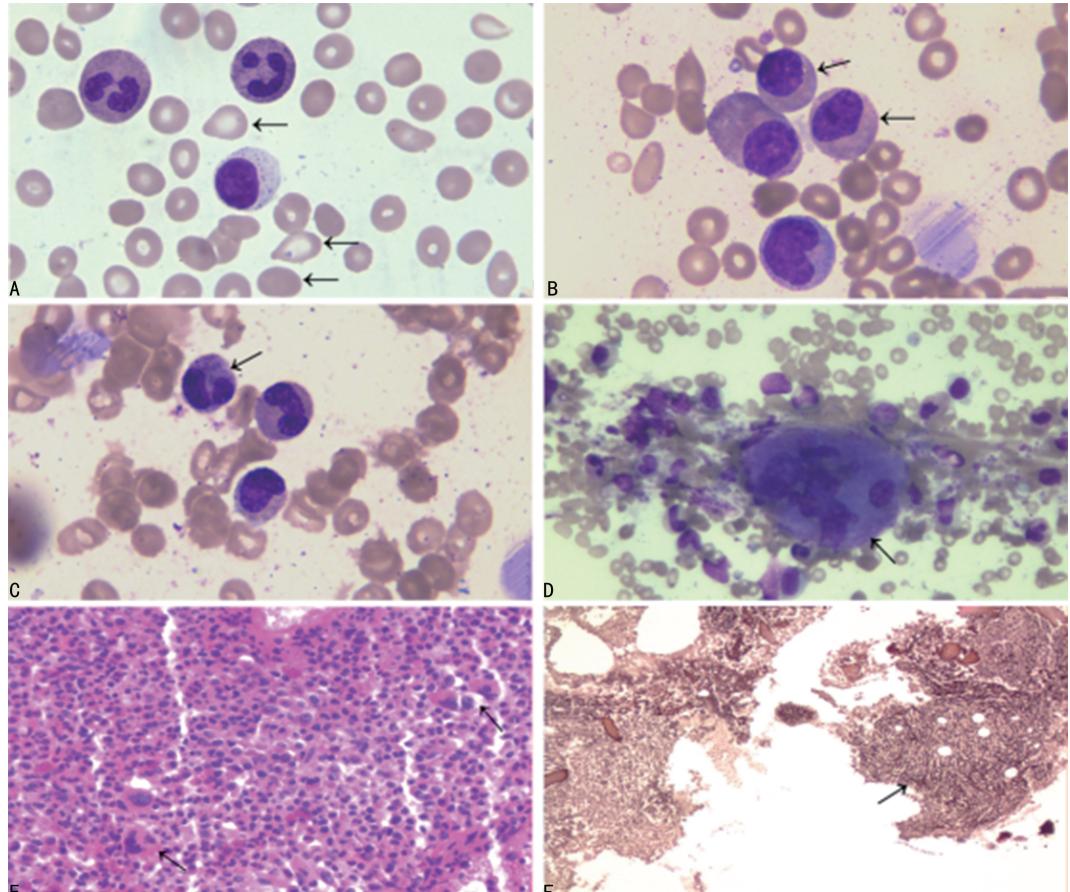
作者简介: 唐永杰, 主管技师, 主要从事血液病临床诊断及研究。 **△ 通信作者:** E-mail: pxxgpxg1964@tmmu.edu.cn。

网络首发: [https://link.cnki.net/urlid/50.1176.r.20250721.1637.002\(2025-07-21\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1176.r.20250721.1637.002(2025-07-21))

CD33⁺。染色体核型为正常核型。骨髓细胞荧光原位杂交:BCR::ABL1 融合基因阴性,PDGFRA、PDG-FRB、FGFR1 基因重排阴性。骨髓实时荧光定量 PCR 检测白血病常见融合基因,结果显示:RUNX1:::MECOM 阳性。加送骨髓二代基因测序,结果检测到多种基因突变,包括 JAK2 V617F (90.9%)、ZRSR2 E118X (91.8%)、ASXL1 E719X (42.3%)、TET2

Q1541X (48.4%)、TET2 A347V (47.7%)、KMT2D R4468D (49.4%)、ROBO2 D1297fs (43.3%)。

根据患者以上检测结果,诊断为 RUNX1:::MECOM 融合基因合并 JAK2 V617F 基因突变的 PMF。告知患者初步结果后,患者未再返院进行下一步治疗。



注: A 为外周血涂片(瑞氏染色, $\times 1000$); B、C 为骨髓涂片(瑞氏染色, $\times 1000$); D 为骨髓涂片(瑞氏染色, $\times 400$); E 为骨髓活检(苏木精-伊红染色, $\times 400$); F 为骨髓活检(Gomori 染色, $\times 200$)。

图 1 患者血液学及骨髓检测结果

2 案例分析与讨论

t(3;21)(q26;q22)是一种少见的细胞遗传学改变,可导致 RUNX1:::MECOM、RUNX1:::MDS1、RUNX1:::EVI1 等多种融合基因的形成。其中, RUNX1:::MECOM 融合基因由染色体 21q22 上的 RUNX1 基因(也称为 AML1 基因)与染色体 3q26 上的 MECOM 基因(也称为 MDS1:::EVI1 基因)融合形成,该融合基因常见于原发或治疗相关的急性髓系白血病(AML)、治疗相关骨髓增生异常综合征(MDS)、慢性髓系白血病(CML)急变期^[3]。既往研究发现, RUNX1:::MECOM 融合基因通过产生的融合蛋白来阻止髓系细胞的分化和促进细胞的增殖,导致白血病的发生或转化。t(3;21)(q26;q22)在临幊上与髓系肿瘤患者的预后不良密切相关,其中位生存期为 7 个月(1 周至 28 个月),造血干细胞移植可明显延长此类

患者的生存期^[3]。

JAK2 V617F 基因突变是经典 BCR::ABL1 阴性的 MPN 诊断的主要标准之一,约 60% 的 PMF 患者存在此基因突变。JAK2 V617F 突变基因通过持续激活 JAK-STAT 信号通路,并且诱导下游信号通路的活性,促进细胞异常增殖而导致疾病发生^[1]。伴 JAK2 V617F 基因突变的 AML 通常是 MPN 继发而来的,此类患者预后不良。在原发的 AML 中很少发现,只占约 1%^[4]。ZRSR2、TET2、ASXL1 是髓系肿瘤中常见的突变基因。而 TET2 和 ASXL1 是 MPN 中最常见的伴随突变基因,可以为辅助诊断 MPN 及其预后的评估提供克隆性的依据^[5]。特别是作为 MPN 高危分子突变的 ASXL1 基因,对 PMF 患者的预后有着显著不利的影响,研究发现这类患者总生存期更短,转化为急性白血病的可能性更大^[6]。对于

KMT2D 和 ROBO2 突变, 经查阅文献未发现其在血液病常见亚型中的明确报道。

根据该患者白细胞增高, 贫血, 血小板正常, 脾大等病史, 可以考虑 MDS/MPN 或 MPN 可能, 但排除原发性血小板增多症和真性红细胞增多症。骨髓增生明显活跃, 以后期细胞的异常增殖为主并伴有粒系和巨核系少许病态造血现象, 原始细胞小于 5%。外周血幼稚粒细胞、泪滴样及椭圆形红细胞可见。骨髓活检示造血组织 93%, 粒系异常增生, 巨核细胞紧密成簇分布, 核质比增高, 碳核样巨核细胞易见, 呈特征性的 Pre-PMF/PMF 改变, 骨髓纤维化(MF)分级达到 3 级, 结合 JAK2 V617F 突变阳性, 排除 MDS/MPN 或 MDS 继发的 MF。综合患者以上结果, 依据第五版世界卫生组织(WHO)^[7] 和国际共识分类(ICC)^[8] 关于 PMF(纤维化期)的诊断, 患者满足主要标准为驱动基因阳性及骨髓活检巨核细胞呈特征性改变; 次要标准为白细胞计数 $>11 \times 10^9/L$, 脾肿大, 贫血。疾病诊断为 MPN-PMF(纤维化期), 其中, 贫血、肝脾肿大是其突出的临床表现。但是, 因患者同时合并 RUNX1::MECOM 融合基因阳性, 临床需要与 AML 伴 MECOM 基因重排进行进一步的鉴别诊断, 而此 AML 疾病亚型在 WHO 和 ICC 的诊断上存在一定的分歧。根据第五版 WHO 髓系肿瘤分类标准, “伴遗传异常定义的 AML”中的 AML 伴 MECOM 基因重排, 其可在骨髓原始细胞比例 $<20\%$ 的情况下诊断^[7]。然而, 根据 ICC 诊断标准, 伴 MECOM 基因重排的 AML 需满足骨髓或血液原始细胞比例 $>10\%$ 才可诊断^[8]。本病例患者只查见 0.4% 的骨髓原始细胞, 与 WHO 和 ICC 诊断标准中关于骨髓原始细胞比例存在较大的差异。经查阅文献, 国际上其他病例报道中, 诊断为 AML 伴 MECOM 基因重排的患者普遍满足骨髓原始细胞比例 $>20\%$, 而骨髓原始细胞比例 $<10\%$ 的 MECOM 重排患者仅查到 2 例, 均诊断为 MDS^[9-10]。在 FROGHIERI 等^[11] 报道的 1 例以脾大和乳酸脱氢酶增高首诊的病例中发现, 与本例患者类似的同时伴有 RUNX1::MECOM 融合基因和 JAK2 V617F 基因突变, 该患者骨髓细胞异常增殖, 以嗜酸性粒细胞的显著增多(40%)为主, 并伴有多系的病态造血; 骨髓活检显示轻度纤维化; 因其骨髓原始细胞 $>20\%$, 最终诊断为 MPN 转化的 AML。

在肿瘤的发生发展过程中, 不同阶段被不同基因“打击”会呈现不同的疾病状态。本例患者诊断为 PMF 是非常明确的, 通过综合分析患者的实验结果及查阅相关文献资料认为 JAK2 V617F 突变是本病发生的驱动基因, RUNX1::MECOM 融合基因和 ASXL1 等其他髓系相关的突变基因是伴随发生的, 会影响疾病的进展和转归, 导致患者的预后更差。经过本院专家讨论, 本病例最终诊断为 MPN-PMF

(MDS/MPN 高级别转化)合并 RUNX1::MECOM 融合基因阳性。根据原发性骨髓纤维化诊断与治疗中国指南, 造血干细胞移植是唯一可能治愈的治疗策略^[1]。

综上所述, RUNX1::MECOM 融合基因合并 JAK2 V617F 突变的髓系肿瘤临幊上十分罕见, 单独伴其中之一的髓系肿瘤通常表现为 AML 或 MPN, 当两种发生在同一个病例的时候, 需要结合诊断标准和临床表现来综合诊断分析。

【案例点评】

本文介绍了 1 例病情复杂的血液肿瘤伴罕见基因表型的病例。该病例的诊断难点主要集中在以下几点: 在诊断为单一的原发性骨髓纤维化(PMF), 还是骨髓增生异常综合征(MDS)合并 MF 时有困难; 出现急性髓系白血病(AML)特定的异常遗传基因, 是否判读为 AML; JAK2 V617F 基因阳性的 PMF 合并 RUNX1::MECOM 融合基因十分罕见, 这对诊断和治疗带来挑战。该病例满足第五版世界卫生组织(WHO)和国际共识分类(ICC)关于 PMF 的诊断标准。诊断明确, 原发病为 PMF, 同时排除 MDS 合并骨髓纤维化(MF)。但同时查见了 RUNX1::MECOM 融合基因阳性, 在原发性的急性白血病诊断中, 首先应考虑 AML-RUNX1::MECOM 的诊断, 但用在该病例不合适。该病例的基础诊断是 PMF, PMF 患者的终末期多表现为骨髓衰竭、骨髓硬化或 MDS 改变, 少见出现急性白血病病变。如果要考虑向白血病转化, 需要有原始细胞增高的支持。同样, 即使当前 WHO 和 ICC 对原发性的 AML 伴 MECOM 基因重排的诊断标准存在差异, WHO 已经忽略了原始细胞的比例, 认为细胞遗传学改变即可归类, 但按 ICC 的标准仍需要原始细胞 $>10\%$ 才可诊断。因此 PMF 转急性白血病的诊断更应该慎重, 原始细胞大于 20% 是可行的标准。而该患者原始细胞 0.4%, 不考虑 PMF 急性白血病变。从患者出现大量的髓系肿瘤突变基因和粒系巨核细胞形态学改变及贫血加重的表现来看, 应考虑 PMF 向 MDS/MPN 转化。所以诊断为 MPN-PMF (MDS/MPN 高级别转化)合并 RUNX1::MECOM 融合基因阳性。此类患者预后差, 造血干细胞移植是唯一可以治愈的方法, 但需要权衡移植后相关并发症如植入和排异的风险。

(点评专家: 娄世锋 重庆医科大学附属第二医院)

参考文献

- [1] 孙一卓, 杨宇杰, 李丽, 等. 原发性骨髓纤维化的发病机制及诊疗研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2023, 31(4): 665-672.
- [2] LEE J, KIM S M, KIM S, et al. Clinical and genomic profiles of Korean patients with MECOM rearrangement and the t(3;21)(q26.2; q22.1) translocation[J]. Ann Lab Med, 2022, 42(5): 590-596.

(下转第 2587 页)

• 点石成金 •

9p 缺失综合征患儿的遗传学分析^{*}

赵中莹, 蔺朋武, 雷学峰, 冯 暄[△]甘肃省妇幼保健院/甘肃省中心医院医学遗传中心/甘肃省出生缺陷与罕见病
临床医学研究中心, 甘肃兰州 730000

关键词: 9p 缺失综合征; 染色体核型分析; 低深度全基因组测序技术; 遗传学

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.21.004 中图法分类号: R749.94; R446.9

文章编号: 1673-4130(2025)21-2582-06 文献标志码: A



点评专家 王 剑



第一作者 赵中莹

9p 缺失综合征, 也称为 Alfi 综合征, 是一种罕见的染色体病, 其发病率约为 1/50 000^[1]。该综合征的主要临床表现为智力低下、发育迟缓、颅面畸形以及多系统先天性异常^[2]。由于缺失片段的大小和位置不同, 患者的临床表现和严重程度存在较大的个体差异, 给临床诊断和遗传咨询带来挑战。本研究利用染色体核型分析技术和基因组拷贝数变异测序(CNV-seq)技术诊断 2 例 9p 缺失综合征患儿, 分析其染色体结构异常与临床表现的关系, 以期为临床诊断和遗传咨询提供依据。

1 案例经过

1.1 临床资料 以就诊于甘肃省妇幼保健院的 2 例 9p 缺失综合征患儿作为研究对象。2 例患儿均为男性, 分别来自 2 个无亲缘关系的独立家庭。患儿父母身体健康, 均为非近亲婚配, 且均否认家族遗传病史。本研究已通过甘肃省妇幼保健院伦理委员会的审批: (2021)GSFY 伦审[65]号。患儿父母均签署临床研究知情同意书。

病例 1: 男, 1 岁, 系第 1 胎第 1 产, 足月经剖宫产术娩出。患儿 3 个月后发现发育迟缓, 4 个月抬头, 8 个月翻身, 9 个月独坐, 现不能扶站, 无法完成拇指、食

指夹取等精细运动。体格检查: 身高 66.5 cm, 体重 8.1 kg, 头围 40.5 cm, 神志清楚, 反应良好, 双肺呼吸音粗, 未闻及湿啰音, 腹软, 肠鸣音正常, 脊柱无畸形, 尿道下裂。特殊面容: 眼距较宽、人中长、低耳位, 通贯掌(图 1)。智力发育评估发育商 58。脑电图和头颅核磁共振未见异常。



注: A 为特殊面容, 包括眼距较宽、人中长、低耳位; B 为通贯掌。

图 1 病例 1 患儿临床表型图

病例 2: 男, 出生 2 h, 系第 2 胎第 1 产, 胎龄 32 周。因“胎盘早剥”经剖宫产术分娩于本院, 出生体重 1 400 g, Apgar 评分 1 min 9 分, 给予呼吸道清理, 5 min 10 分, 10 min 10 分, 无脐带绕颈, 无胎膜早破, 羊水清亮, 有胎盘早剥。患儿出生后因生存能力低下, 以“极低出生体重儿”收住新生儿科。体格检查: 体温 36.2 °C, 脉搏 143 次/分, 呼吸 52 次/分, 血压 58/26 mmHg, 头围 30 cm, 身长 41 cm。神志清楚, 反应良好, 心肺腹均无异常, 发育幼稚, 呼吸急促, 轻度三凹征, 肌张力略低, 阴茎短小, 双侧阴囊空虚, 内无睾丸(图 2B)。特殊面容: 眼距较宽、腭裂、低耳位(图 2A)。胸部正位片提示: 双肺透光减低, 布满细颗粒状稍高

* 基金项目: 甘肃省科技计划项目(21JR7RA680)。

点评专家简介: 王剑, 博士, 研究员, 博士生导师。现为上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院副院长、上海市胚胎源性疾病重点实验室副主任、上海儿童医学中心特聘教授。上海市优秀学术带头人, 上海市曙光学者, 上海市卫生系统优秀学科带头人; 主要从事出生缺陷与罕见病遗传学基础与致病机制研究及临床分子诊断、遗传咨询等; 以课题负责人承担国家级、市局级课题 30 多项, 发表 SCI 论文 100 多篇, 代表性论文发表于《New Engl J Med》《Mol Cell》《Genet Med》《Nucleic Acids Res》等国际医学期刊; 获得上海市十佳医技工作者、银蛇奖等荣誉称号。

作者简介: 赵中莹, 女, 技师, 主要从事分子遗传学方面研究。△ 通信作者, E-mail: fengxuan1212@sina.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1176.R.20250620.1244.002\(2025-06-20\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1176.R.20250620.1244.002(2025-06-20))