

• 临床检验研究论著 •

病态造血质与量在骨髓增生异常综合征诊断中的重要性

胡蕊¹, 李刚^{2△}, 孙洁¹, 杨洪乐¹, 李彦会¹, 郭华³, 朱芸¹

(1. 河北医科大学第二医院检验科, 河北石家庄 050000; 2. 河北省人民医院内科, 河北石家庄 050051; 3. 石家庄市中心医院内科, 河北石家庄 050000)

摘要:目的 参照最新的骨髓增生异常综合征(MDS)诊断标准对 MDS 患者进行实验室诊断。方法 将 150 例 MDS 患者外周血及骨髓涂片标本进行细胞计数, 观察各系病态造血的质与量, 依据世界卫生组织 2008 年颁布的诊断标准进行实验室诊断。结果 150 例 MDS 患者中, 单系病态造血的难治性血细胞减少症 12 例[难治性贫血(RA)7 例、难治性中性粒细胞减少(RN)3 例、难治性血小板减少(RT)2 例], RA 伴环形铁粒幼细胞 9 例; 难治性血细胞减少伴多系病态造血 30 例(伴环形铁粒幼细胞 15 例); RA 伴原始细胞增多(RAEB)-I、II 分别为 51、36 例, MDS 无法分类 12 例。结论 MDS 临床表现多样化及诊断技术缺乏特异性给实验室诊断带来巨大压力; 新版 MDS 诊断标准对旧版诊断标准的不足进行了补充, 并着重强调病态造血质与量对 MDS 的诊断价值, 推动了 MDS 诊断、治疗和预后判断的研究。

关键词:骨髓增生异常综合征; 病态造血; 实验室诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.01.012

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)01-0029-03

Importance of the quality and quantity of dyshaematopoiesis for the diagnosis of MDS

Hu Rui¹, Li Gang^{2△}, Sun Jie¹, Yang Hongle¹, Li Yanhui¹, Guo Hua³, Zhu Yun¹

(1. Clinical Laboratory, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China; 2. Cardiac Centre, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China; 3. Department of Internal Medicine, Central Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

Abstract: Objective To diagnose patients with myelodysplastic syndrome(MDS) according to the latest diagnostic criteria. **Methods** Peripheral blood and bone marrow smears of 150 cases with MDS were re-counted to analyze the quality and quantity of each department dyshaematopoiesis and all patients were diagnosed according to diagnostic criteria issued by World Health Organization(WHO) in 2008. **Results** Among 150 patients with MDS, the subtypes included RCUD for 12 cases, including RA, RN and RT for 7, 3 and 2 cases), RARS for 9 cases, RCMD for 30 cases, including 15 case with ring sideroblasts, RAEB-I for 51 cases, RAEB-II for 36 cases and MDS-U for 12 cases. **Conclusion** Variegated clinical manifestations of MDS and lack of specific diagnostic methods might bring great pressure for laboratory diagnosis. The latest classification criteria supplemented the insufficiency of former criteria, and the category and quantity of dyshaematopoiesis in MDS were emphasized to prompt the study of MDS diagnosis, treatment and prognosis.

Key words: myelodysplastic syndrome; dyshaematopoiesis; laboratory diagnosis

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组起源于髓系定向干细胞或多能干细胞的异质性克隆性疾病, 患者外周血及骨髓中原始粒细胞增多, 随着病情进展可发展至难治性贫血(RA)、RA 伴原始细胞增多(RAEB)、急性白血病(AL)等^[1-2]。MDS 患者骨髓表现为增生活跃或明显活跃, 无明显分化障碍, 但由于突变克隆存在细胞增殖分化相关信息缺失和(或)相应细胞因子及微环境异常, 导致细胞发育异常, 丧失原有功能, 因此病态造血及无效造血是 MDS 的两大特点, 也是细胞形态学检查用于 MDS 诊断的基础。笔者采用世界卫生组织(WHO)2008 年颁布的新分型标准对 150 确诊 MDS 患者进行诊断分型, 结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 150 例临床资料齐全的 MDS 确诊患者。

1.2 方法 按照 2008 年 WHO 病态造血相关指标进行定量观察。(1)外周血: 患者外周血涂片计数 200 个有核细胞[不包括有核红细胞(NRBC)], 计算原始和(或)幼稚细胞所占百分比, 观察有无 NRBC 及成熟红细胞形态是否正常。(2)骨髓: 患者骨髓涂片计数 500 个有核细胞; 计数 200 个 NRBC, 计算

红系病态造血细胞所占比例; 铁染色计数 100 个 NRBC, 计算环形铁粒幼细胞所占比例; 计数 200 个粒系细胞, 计算粒系病态造血细胞所占比例; 计数 25 个巨核细胞, 计算病态造血细胞所占比例。

2 结果

2.1 诊断结果 参照 2008 年 WHO 诊断标准, 150 例患者中确诊单系病态造血的难治性血细胞减少症(RCUD)12 例[RA 7 例、难治性中性粒细胞减少(RN)3 例、难治性血小板减少(RT)2 例], RA 伴环形铁粒幼细胞(RARS)9 例, 难治性血细胞减少伴多系增生异常(RCMD)30 例[无环形铁粒幼细胞 15 例、伴环形铁粒幼细胞(RCMD-RS)15 例], RAEB-I 51 例, RAEB-II 36 例, MDS 无法分类(MDS-U)12 例。

2.2 临床资料 150 例 MDS 患者中, 约 40%~80%有头晕、乏力、面色苍白, 10%~40%有发热, 10%~20%有出血现象, 约 20%有肝肿大(肝右侧肋缘下 1~4 cm), 10%~33%有脾肿大(脾左侧肋缘下 0.5~3 cm), 约 20%有淋巴结肿大。

2.3 外周血涂片 (1)原始细胞: RCUD、RARS、RCMD(包括原来的 RCMD-RS)患者均无原始细胞; 27 例 RAEB-I 型患者

可见原始细胞,原始细胞比例为 1%~4%;RAEB-Ⅱ型 24 例,原始细胞比例 5%~16%;MDS-U 患者 3 例,原始细胞比例均为 1%。(2)幼红细胞:所有 RA 患者、6 例 RARS 患者、3 例 RCMD 患者、18 例 RAEB-Ⅰ型患者、12 例 RAEB-Ⅱ型患者、3 例 MDS-U 患者可见幼红细胞。(3)其他形态学异常:RCUD、RCMD、RCMD-RS、RAEB-Ⅰ型、RAEB-Ⅱ型患者均可见大血小板;RA、RAEB-Ⅰ、RAEB-Ⅱ患者均可见大红细胞。

2.4 骨髓细胞学检查 (1)增生程度:21 例 RCUD、RARS 患者中 3 例增生极度活跃、9 例增生明显活跃、9 例增生活跃;30 例 RCMD 患者中 15 例增生明显活跃、15 例增生活跃;51 例 RAEB-Ⅰ患者中 12 例增生明显活跃、27 例增生活跃、12 例增生减低;36 例 RAEB-Ⅱ患者中 3 例增生极度活跃、9 例增生明显活跃、21 例增生活跃、3 例增生减低;12 例 MDS-U 患者中 2 例增生极度活跃、6 例增生明显活跃、4 例增生活跃。(2)病态造血:①红系病态造血包括核出芽、核间桥、核碎裂、多核(双核以上)、核分叶过多以及巨样变,各亚型红系病态造血数量见表

1;红系幼红细胞病态造血特征见图 1(见《国际检验医学杂志》网站“论文附件”)。②粒系病态造血包括胞体大(巨幼样改变)、成熟粒细胞不分叶或分叶过少(假 Peleger-Huet 样畸形)、双核或分叶过多(超过 5 个分叶)、细胞质颗粒过少或缺乏及假 Chedick-Higashi 颗粒,各亚型粒系病态造血数量见表 2;粒系病态造血特征见图 2(见《国际检验医学杂志》网站“论文附件”)。③巨核细胞病态造血包括微小巨核细胞、小巨核细胞及单圆核、双圆核、多圆核巨核细胞和多分叶巨核细胞等,各亚型巨核系病态造血数量见表 3;巨核系病态造血特征见图 3(见《国际检验医学杂志》网站“论文附件”)。

2.5 铁染色 9 例 RARS 患者外铁++~++++,内铁 86%~95%,环形铁粒幼细胞 32%~55%;15 例 RCMD-RS 患者外铁+~++++,内铁 82%~90%,环形铁粒幼细胞 40%~64%。环形铁粒幼细胞见图 1(见《国际检验医学杂志》网站“论文附件”)。

表 1 红系病态造血定量分析结果(%)

分型	n	骨髓幼红细胞 范围	红系病态造血						总计
			巨幼样变	多核	花瓣样核	核出芽	核碎裂	核间桥	
RA	7	6.0~40.5	5.8	3.5	2.0	1.8	0.8	0.5	14.3
RARS	9	20.5~55.0	3.7	3.6	3.0	0.7	1.0	0.7	12.6
RCMD	15	18.5~60.0	6.6	4.6	2.6	3.8	1.2	0.8	19.6
RCMD-RS	15	19.0~76.0	6.1	3.0	2.8	1.4	0.8	0.6	14.7
RAEB-Ⅰ	51	6.0~64.0	2.9	1.8	3.1	1.8	1.1	0.9	11.6
RAEB-Ⅱ	36	5.5~47.0	3.0	2.7	2.1	1.0	0.8	1.1	10.6
MDS-U	12	5.5~32.0	0.0	1.0	1.0	0.5	0.5	0.5	3.5

表 2 粒系病态造血定量分析结果(%)

分型	n	骨髓中原始 细胞数	粒系病态造血						总计
			巨幼样变	双核	多分叶	假性 chediak- higashi 颗粒	颗粒减少或缺乏	假性 Pelger- Huet 畸形	
RN	3	0.0~4.5	5.8	2.0	0.9	0.0	2.3	0.3	11.2
RARS	9	0.0~3.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	1.0
RCMD	15	0.5~3.5	4.8	1.6	0.2	5.8	7.2	1.4	21.0
RCMD-RS	15	0.0~2.5	3.4	0.4	0.4	6.0	5.2	1.0	16.4
RAEB-Ⅰ	51	5.0~9.5	4.2	0.3	0.2	1.2	8.7	0.4	15.1
RAEB-Ⅱ	36	10.5~16.5	5.2	0.4	0.2	1.4	3.9	0.3	11.4
MDS-U	12	0.0~2.5	2.8	0.3	0.3	0.0	5.5	0.0	8.8

表 3 巨核细胞病态造血定量分析结果

分型	n	骨髓中巨核 细胞数(个)	巨核细胞病态造血(%)			总计(%)
			小巨核细胞	单圆核及多圆核巨核细胞	多分叶巨核细胞	
RT	2	0~85	6.5	2.5	2.0	11.0
RARS	9	76~194	0.0	0.0	3.6	3.6
RCMD	15	3~339	8.8	2.8	5.2	17.8
RCMD-RS	15	0~144	5.2	3.5	3.0	11.7
RAEB-Ⅰ	51	0~358	3.5	2.5	5.4	11.4
RAEB-Ⅱ	36	0~153	4.4	2.8	6.7	13.8
MDS-U	12	0~240	2.3	3.3	3.8	9.3

3 讨 论

干细胞与造血微环境间交互作用紊乱可引起干细胞无效分化,导致骨髓结构和细胞形态异常,其中骨髓细胞形态异常是 MDS 的重要诊断依据。法、美、英(FAB)协作组于 1982 年及 WHO 于 2001、2008 年先后颁布了 MDS 诊断标准。其中 WHO 2008 年诊断标准主要依据粒细胞、红细胞、巨核细胞三系中各系病态表现程度及原始细胞多少,并着重强调了病态造血的种类与量对 MDS 的诊断价值^[3]。笔者严格按照新诊断标准对 150 例临床患者进行了回顾性诊断,并将应用情况及出现的问题总结如下。

首先,WHO 2008 年诊断标准将 RA 归入 RCUD,并增加了 RN、RT 两种亚型,使部分以前无法归类的单系细胞发育异常患者可归入 RCUD 相应亚型中^[4]。RA、RN 和 RT 三种亚型的病态造血分别发生在红系、粒系及巨核系,相应的病态造血数量均超过 10%,而其他系无病态造血或病态造血数量不足 10%。如同时出现两系及两系以上病态造血且数量超过 10%,应将其归入 RCMD。相对于 RA 而言,RN 及 RT 的诊断较为困难。比如由于感染导致白细胞减少时,粒系亦可出现巨样变、双核、环形核等病态造血现象,除非出现典型的 Pelger 样核畸形,否则很难鉴别 RN 与感染;虽然碱性磷酸酶染色有一定的鉴别作用,但易受诸如药物等因素影响而出现假阴性结果。因此在诊断 RN 时必须结合临床资料,在排除其他因素所致白细胞减少的前提下慎重诊断,RT 亦如此。

其次,RCMD-RS 与 RCMD 在 2008 年诊断标准中一并归入 RCMD,但笔者认为单独设立 RCDM-RS 可能更为实用。因为就铁染色而言,RCMD-RS 患者环形铁粒幼细胞所占比例很高,其特征性表现不应被忽视,而且在治疗用药上似乎也与 RCMD 有所不同。RCMD 由于原始细胞不增多,较原始细胞增多的 RAEB-I、II 诊断更为困难。病态造血量的改变对诊断 RCMD 极为重要。因此,只有当两系或两系以上出现明显病态造血且数量超过 10%时,才能明确诊断。有西方学者指出,亚洲国家 RCMD 较 RAEB 发病率高于欧美国家^[5]。本研究中,RCMD 患者在总例数中所占比例小于 RAEB-I、II,可能与纳入患者例数有关,也可能与部分 RCMD 患者不能明确诊断有关。

再次,RAEB-I、II 诊断标准无明显变化,是 MDS 各亚型中较易诊断的两个亚型,且病态造血(包括原始细胞)均超过 10%。需特别提出的是,如果粒系细胞中出现 Auer 小体,无论原始细胞是否符合 RAEB-II 诊断标准都应归入其中。

最后,2001 年 WHO 诊断标准中规定 MDS-U 仅限于粒系或巨核系细胞减少及出现病态造血,因此不能归入 MDS 的任何一种亚型。2008 年 WHO 诊断标准将粒系或巨核系细胞减少归入 RCUD,而将一系或多系发育异常,但病态造血数量小

于 10%,且不能明确诊断的 MDS 归入 MDS-U。本研究中 MDS-U 患者粒系病态造血数量为 8.75%、巨核系病态造血为 9.25%、红系病态造血为 3.5%,按 2001 年诊断标准可确诊 MDS-U 17 例,而按 2008 年诊断标准可确诊例数则为 12 例,有 5 例分别归入 RN 和 RT。

除此之外,骨髓细胞分子生物学检查对 MDS 的诊断具有重要意义^[6]。骨髓病理中造血组织过度增生,不成熟粒细胞增多及未成熟前体细胞异常定位(ALIP)都是 MDS 的确诊依据。

综上所述,MDS 形态学诊断虽然越来越规范化,但在诊断过程中仍然存在一些问题有待解决,比如某些特定形态学改变细胞的识别标准尚未统一等。MDS 临床表现多样化和诊断技术缺乏特异性给实验室诊断带来了巨大压力。虽然分子生物学技术的发展使 MDS 细胞免疫标志研究日趋深入,但将其应用于临床尚需时日^[7-8]。因此,加强临床检验工作者对 MDS 细胞形态学的认知,统一细胞形态学判断标准,对提高 MDS 形态学诊断技术十分重要。

参考文献

- [1] 代荣琴,张金彪,李吉勇.骨髓增生异常综合征的实验室诊断[J].临床血液学杂志:输血与检验版,2009,22(10):567-569.
- [2] Dayyani F,Conley AP,Strom SS,et al. Cause of death in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome[J]. Cancer,2010,116(9):2174-2179.
- [3] Verburgh E,Achten R,Louwv J,et al. A new disease categorization of low grade myelodysplastic syndromes based on the expression of cytopenia and dysplasia in one versus more than one lineage improves on the WHO classification[J]. Leukemia,2007,21(5):668-677.
- [4] Garcia-Manero G,Shan J,Faderl S,et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome[J]. Leukemia,2008,22(4):538-543.
- [5] Matsuda A,Germing U,Jinnai I,et al. Different in clinical features between Japanese and German patients with refractory anemia in myelodysplastic syndromes[J]. Blood,2005,106(21):2633-2640.
- [6] 何广胜,王秀丽,吴德沛.骨髓增生异常综合征的诊断[J].实用医技杂志,2009,16(7):669-673.
- [7] Komrokji RS,Zhang L,Bennett JM,et al. Myelodysplastic syndromes classification and risk stratification[J]. Hematol Oncol Clin North Am,2010,24(2):443-457.
- [8] Pons A,Nomdedeu B,Navarro A,et al. Hematopoiesis-related micro RNA expression in myelodysplastic syndromes[J]. Leuk Lymphoma,2009,50(11):1854-1859.

(收稿日期:2012-07-03)

(上接第 28 页)

- [8] 杨伯侠,林祥宏,李涛.脑膜炎败血黄杆菌体外抗药活性及金属 β 内酰胺酶基因型研究[J].临床输血与检验,2008,10(2):114-118.
- [9] 徐卫,石娜,薛利霞,等.脑膜炎败血黄杆菌医院感染的分布及耐药性分析[J].中国微生态学杂志,2006,18(5):386-387.
- [10] 张金锋.脑膜炎败血黄杆菌感染的危险因素及耐药性分析[J].中国卫生检验杂志,2010,20(9):2218-2219.

- [11] 沈翠芬,张晓祥,陈颖.临床标本中黄杆菌的分布及耐药性分析[J].浙江预防医学,2007,19(4):21-22.
- [12] 杨海蔚,杨锦红,余玲玲.脑膜炎败血黄杆菌医院感染的分布及耐药性监测[J].实用医学杂志,2008,24(22):3960-3961.

(收稿日期:2012-07-01)