

骨髓增生异常综合征的诊断

谭丽芳(江苏省大丰市人民医院检验科 224100)

【摘要】 目的 提高骨髓增生异常综合征(MDS)诊断及分型的准确率。**方法** 对 2007 年 1 月 1 日至 2011 年 12 月 31 日诊断为 MDS 的 18 例患者进行回顾性分析。**结果** 18 例 MDS 患者分型中,难治性贫血(RA) 4 例(22.2%),难治性贫血伴环形铁粒幼细胞 1 例(5.6%),难治性血细胞减少伴多系发育异常 5 例(27.8%),难治性血细胞减少伴多系发育异常伴环形铁粒幼细胞 2 例(11.0%),难治性贫血伴原始细胞过多-I 5 例(27.8%),难治性贫血伴原始细胞过多-II 1 例(5.6%)。**结论** 诊断 MDS 时,必须以细胞形态学诊断为主,将细胞形态学、骨髓病理学、细胞遗传学、临床资料和临床随访结合起来,可以在很大程度上提高 MDS 的诊断效率和准确性,避免漏诊、误诊。

【关键词】 骨髓增生异常综合征; 诊断; 分型

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.19.044 文献标志码:B 文章编号:1672-9455(2012)19-2480-02

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组异质性克隆性造血干细胞疾病,其生物学特征是髓系细胞(粒系、红系、巨核系)一系或多系发育异常(或称病态造血)和无效造血,可以伴有原始细胞增多。临床和血液学特征是外周血细胞一系或多系减少,骨髓有核细胞常增多且形态异常,如伴原始细胞增多则转化为急性髓系白血病的危险性明显增高。现将本院 2007 年 1 月 1 日至 2011 年 12 月 31 日诊断为 MDS 的 18 例患者进行回顾性分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2007 年 1 月 1 日至 2011 年 12 月 31 日诊断为 MDS 的患者 18 例,其中男 7 例,女 11 例,年龄 38~83 岁。

1.2 形态学检查方法 取外周血作血常规分析,所有病例骨髓穿刺细胞涂片后进行瑞氏-姬姆萨染色和铁染色。双目显微镜观察骨髓增生程度,骨髓分类计数 200~500 个有核细胞,外周血分类计数 100~200 个有核细胞,同时结合细胞内外铁判定。在分析全片细胞时重点观察各系细胞的病态造血,然后全面描述和记录,结合临床,按 WHO 2001 年 MDS 标准^[1]分出亚型。

2 结果

18 例 MDS 患者分型结果及骨髓增生程度见表 1。其中难治性贫血(RA)占 22.2%,难治性贫血伴环形铁粒幼细胞(RARS)占 5.6%,难治性血细胞减少伴多系发育异常(RC-MD)占 27.8%,难治性血细胞减少伴多系发育异常伴环形铁粒幼细胞(RCMD-RS)占 11.0%,难治性贫血伴原始细胞过多-I(RAEB-I)占 27.8%,难治性贫血伴原始细胞过多-II(RAEB-II)占 5.6%。

表 1 18 例 MDS 患者分型结果及骨髓增生程度

亚型	n	增生明显活跃	增生活跃	增生减低
RA	4	2	2	0
RARS	1	1	0	0
RCMD	5	2	3	0
RCMD-RS	2	1	1	0
RAEB-I	5	2	0	3
RAEB-II	1	0	1	0
合计	18	8	7	3

3 讨论

3.1 诊断分型依据

3.1.1 诊断依据 血细胞三系病态造血是诊断 MDS 的基本依据,其中红系表现为类巨幼样变(以晚幼红为主)、双核、核间桥联,多核(尤其奇数核)、畸形核、核出芽、核碎裂、胞质出现 H-J 小体、嗜碱性点彩、幼红细胞空泡变形、核浆发育不平行、环形铁粒幼细胞、成熟红细胞大小不等、显著大红细胞、嗜多色性、异型红细胞等。粒系表现为细胞颗粒过少、无颗粒或颗粒粗大、分叶过少,假性 Plge-Huet 畸形(>0.05 为病态)或分叶过多、双核幼稚细胞、环形杆状核粒细胞、异常染色质聚集(呈菊花样)、巨幼样变、核浆发育不平行、成熟障碍和空泡变性、原始细胞簇(由 3 个或 3 个以上原始细胞组成)等。巨核系表现为小巨核细胞(或称微小巨核细胞)、多小巨核细胞、多分叶巨核细胞、单圆核巨核细胞、大单个核巨核细胞、核逸出或巨大、异型血小板等。

上述各系病态造血表现中,有的诊断意义大一些(如肿瘤性幼红细胞、粒细胞核浆发育不同步和畸形变、小巨核细胞、多小巨核细胞等),有的诊断意义小些(如粒系空泡、类巨幼变、颗粒减少和分叶过多,大单个核巨核细胞等)。因此,在分析诊断 MDS 病态造血细胞的意义时必须考虑具体细胞的异常价值^[2],并结合原始细胞的数量、临床表现等多方面的资料进行综合分析考虑。

3.1.2 分型依据 FAB 协作组根据骨髓和外周血细胞发育异常形态改变的基本特征,以及原始细胞的百分比、环形铁粒幼细胞百分比、外周血单核细胞绝对数和原始细胞中奥氏小体提出了 MDS 分型标准,将 MDS 分为五型:RA、RARS、RAEB、难治性贫血伴原始细胞增多转变型(RAEB-T)和慢性粒-单细胞白血病(CMML)。

WHO 2001 年将 MDS 分型根据形态学、免疫学、细胞遗传学、分子生物学及临床特征等综合因素,将髓系肿瘤分为骨髓增殖性疾病(MPD)、骨髓增生异常-骨髓增殖性疾病(MD-MPD)、MDS 以及急性髓细胞白血病(AML)4 类。其中的 MDS 分为 8 个类型:(1)RA;(2)RARS;(3)RCMD;(4)RCMD-RS;(5)RAEB-I 原始细胞比例为 0.05~0.09;(6)RAEB-II 原始细胞比例为 0.10~0.19;(7)纯 5 号染色体长臂缺失的 MDS(5q-综合征);(8)不能分型的 MDS(MDS-U)。

2001 年 WHO 新诊断分型标准与 FAB 标准比较主要变

化有下列 7 个方面^[3]:(1)RA 仅限于红系病态造血;(2)由于多系病态造血仅限于红系病态造血的预后不同,故将累及二系或二系以上病态造血的单独划分为 RCMD;(3)由于原始细胞为 0.2~0.3 的 RAEB-T 患者与 AML 在临床预后极其相似,而将 AML 诊断标准下限由原来的原始细胞为 0.3 下调为 0.2,从而将 RAEB-T 归为 AML;(4)由于单纯 5q-染色体畸变形的 MDS 好发于老年女性,遗传学异常仅限于 5q-,其有预后良好、生存期长的特征,因而成为一个独立亚型;(5)将外周血中仅有粒细胞或血小板减少的 MDS 划为 MDS-U;(6)由于 RAEB 骨髓中原始细胞占 0.05~0.09 与占 0.10~0.19 的两组患者,其临床和预后有所不同,故将 RAEB 分为 RAEB-I 和 RAEB-II 两型;(7)将有争议的 CMML 纳入一个新创立的 MD-MPD 类型中。

作者认为新的 MDS 诊断分型标准比 FAB 分型更全面、更科学、更合理,对治疗方案的选择和预后判断都具有指导意义,但是 WHO 分型诊断标准中 AML 原始细胞是占有核细胞的 0.2,还是占非红系的 0.2 在临床间尚存争议。该分型诊断标准目前仍存在难以解决的缺陷,如难以明确具体规定各系病态造血的形态学特征,还存在诸如低增生性 MDS、儿童型 MDS、纯红系减低型及纯血小板减低型 MDS 等不典型 MDS 的诊断问题,以及对 CMML 归属问题仍有争议等。

3.2 鉴别诊断 全血细胞减少和细胞病态造血是 MDS 的特征,但并非 MDS 所特有,其他疾病也有与 MDS 相似的临床表现和血液学特征^[4],如再生障碍性贫血(AA),巨幼细胞性贫血(MA),骨髓纤维化(MF)等。下面介绍 MDS 与这几种疾病的形态学鉴别:

3.2.1 低增生性 MDS 与 AA 的鉴别^[5]: MDS 外周血易见到大红红细胞,幼红或幼粒细胞,巨大或异型血小板。骨髓可见一到三系病态造血。AA 的外周血细胞形态基本正常,骨髓病态造血不明显,有时仅见红系病态造血,且程度较轻。另进行骨髓活检,MDS 易见未成熟前体细胞异常定位(ALIP)、原红细胞岛、小巨核细胞;AA 骨髓组织表现为脂肪细胞、淋巴细胞和非造血细胞增多,并可见间质水肿,巨核细胞减少。细胞化学染色:PAS 染色 MDS 幼红细胞可呈阳性或弱阳性,AA 幼红细胞阴性;NAP 染色 MDS 积分常降低,AA 积分增高;Fe 染色 MDS 骨髓外铁增多且呈球形分布,是无效造血的表现,另可见环形铁粒幼红细胞;AA 骨髓外铁也常增多,但呈小珠或块状分布。

3.2.2 与 MA 的鉴别 MA 是大细胞性贫血,红细胞数比血红蛋白下降明显,成熟红体积明显增大,以椭圆形大红细胞多见,粒系核右移;MDS 可见大红细胞和小红细胞及双形性贫血,粒系通常成熟障碍,分叶异常。骨髓象 MA 由于成熟受阻,原早巨红增多,红系、粒系表现为“核幼质老”,粒系分叶过多,巨核系体积增大且分叶过多,而 MDS 主要表现为各系病态造血。

3.2.3 与 MF 的鉴别 MF 外周血可见泪滴形红细胞及异形红细胞,NAP 染色 MF 积分增高,骨髓易干抽,骨髓活检示纤维组织大量增生,骨小梁间造血组织被纤维组织替代。

3.3 诊断体会 MDS 是克隆性恶性血液病,好发于中老年人,平均年龄超过 50 岁,本组病例平均年龄为 56 岁。本组诊

断采用 WHO 2001 年分型标准。18 例 MDS 骨髓增生明显活跃或活跃 15 例,占 84.0%,而所有病例血常规均有一到三系减少,说明骨髓造血干细胞功能异常产生无效造血^[6]。其中 1 例骨髓形态学检查诊断为 RA 患者,后来经染色体检查诊断为 5q-综合征。

为了提高 MDS 诊断的准确率,作者结合有关研究^[3-4]认为要注意以下几点:(1)各种方法联合检查,可以提高诊断符合率。据有关资料报道,根据血常规和骨髓细胞形态学联合检查并结合临床病史,诊断 MDS 的符合率为 89%;如同时联合骨髓活检则诊断符合率可达 97%^[7]。但是仍有 3%的病例,尽管采用上述联合诊断手段仍不能肯定为 MDS,这部分患者主要是低增生性 RA 和 RCMD,这时需要临床随访及多次血常规和骨髓检查,才能最终明确诊断。(2)要重视外周血的检查。外周血涂片细胞形态学检查对 MDS 诊断线索的提供具有重要意义。据报道 67%的 MDS 患者外周血中出现幼稚粒细胞,48%患者出现幼稚红细胞,5%的患者出现微小巨核细胞。而再生障碍性贫血的患者一般不出现幼稚粒细胞,只有 0.7%的患者出现少量(1%)晚幼红细胞,所以,对可疑患者认真进行外周血检查十分重要。(3)骨髓形态学和病理学检查相结合。骨髓细胞形态学和骨髓活检病理诊断 MDS 各有优劣,判断骨髓有核细胞增生程度,骨髓活检优于骨髓涂片,所以诊断低增生性 MDS 必须依赖骨髓活检。在观察血细胞病态造血时,骨髓涂片优于骨髓活检,所以,具体分型时必须依赖骨髓涂片形态学检查。有时骨髓涂片形态学检查不能确诊的 MDS,通过骨髓病理活检发现幼稚细胞簇及幼稚前体细胞异常定位,从而有利于 MDS 的确诊。

综上所述,在基层医院以细胞形态学诊断为主的前提下,要尽量克服困难,将细胞形态学、骨髓病理学、细胞遗传学、临床资料和临床随访结合起来。对于疑难病例诊断较困难时,要组织会诊,这样可以在很大程度上提高 MDS 的诊断效率和准确性,避免漏诊、误诊。

参考文献

- [1] 张之南.血液病诊断及疗效标准[M].3 版.北京:科学出版社,2008:157-163.
- [2] 卢兴国.现代血液形态学理论与实践[M].上海:上海科学技术出版社,2003:322-325.
- [3] 李早荣.骨髓增生异常综合征新分型标准简介[J].现代检验医学杂志,2007,22(4):117-119.
- [4] 沈志祥,王鸿利,胡翊群.血液疾病诊断学[M].上海:上海科学技术出版社,2006:172-183.
- [5] 张苏娜.MDS-RA 与 CAA 骨髓细胞学及组织学活检的实验研究[J].江西医学检验,2005,23(1):27-28.
- [6] 玄风华.骨髓增生异常综合征的鉴别[J].江西医学检验,2005,23(8):357-358.
- [7] 上海市中美联合白血病协作组.282 例原发性骨髓增生异常综合征诊断和分型的前瞻性临床研究[J].中华血液学杂志,2006,27(8):546-549.

(收稿日期:2012-03-05)