

骨髓增生减低伴红系减少的骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病 1 例报告

朱红楠 张志平

作者单位: 215002 江苏省, 苏州市临床检验中心(朱红楠)

215000 江苏省, 南京医科大学附属苏州医院检验科(张志平)

doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2012.01.017

患者男, 66 岁, 主因反复咳嗽喘 4 年余加重半月入院。

1 病程情况

1.1 现病史 患者男性, 66 岁, 苏州市人。2010 年 10 月初, 渐觉头晕乏力, 活动后稍有气急, 伴食欲减退, 发热, 体温最高 38℃, 咳嗽, 咳痰, 痰白黏。反复咳嗽喘 4 年余加重半月, 为进一步诊治收入院。

1.2 既往史 既往有 WBC 升高 3 年余及贫血病史多年, 2010 年 4 月曾因 WBC 增高于外院就诊, 行骨髓穿刺, 2 次骨穿均提示血液稀释, 仅提示“骨髓增殖性疾病可能”, 未明确诊治。有脾肿大病史十余年, 数年前有疟疾病史, 服用抗疟药物治疗。无特殊化学品及放射线接触史, 无药物及食物过敏史。

1.3 体格检查 重度贫血貌, 全身皮肤无黄染, 未见瘀斑、瘀点, 浅表淋巴结未触及肿大, 颜面部轻度浮肿, 胸骨无压痛, 桶状胸, 肋间隙增宽, 两肺呼吸音低, 少许湿罗音, 未闻及哮鸣音, 叩诊心界不大, 心率 100 次/min, 律齐, 未闻及杂音和早搏, 呼吸 20 次/min, 血压 121/61 mmHg。腹肌柔软, 肝肋下未及, 脾脏平脐, 质硬, 无压痛, 双下肢无浮肿。

2 实验室检查

2.1 既往检查(门诊)

2010.4.11 外周血分类: 中幼粒细胞 4%, 晚幼粒细胞 2%, 中性分叶核粒细胞(neutrophils, N) 72%, 淋巴细胞(lymphocyte, L) 22%。

2010.4.12 骨髓涂片: 示血液稀释。2 d 后再行骨髓穿刺仍示血液稀释。上腹 B 超示脾脏重度肿大, CT 示肋骨、胸椎、胸骨、肱骨头及肩胛骨多发骨质异常改变。

2010.4.17 骨髓病理活检: 示增生低下骨髓象。免疫分型示: 6.7% 幼稚细胞群体, CD34、HLA-DR、CD33、CD11b 阳性, 髓系表达, 另见 79.7% 粒系成熟障碍。

2010.4.20 染色体: 多重 PCR 未见异常。

2.2 入院后相关实验室检查

2010.10.26 血常规: WBC $7.53 \times 10^9/L$, 血红蛋白

(haemoglobin, Hb) $37 g/L$, 血小板(platelet, PLT) $211 \times 10^9/L$ 。外周血分类: 中幼粒细胞 6%, N 80%, L 10%, 单核细胞(monocyte, M) 4%。生化: 乳酸脱氢酶 624 U/L, 尿素 8.9 mmol/L, 肌酐 $112.2 \mu mol/L$, 尿酸 $771 \mu mol/L$, 羟丁酸脱氢酶 654 U/L, 余正常。血清铁蛋白(serum ferritin, SF): $426.72 ng/mL$, 神经元特异性烯醇化酶: $33.28 ng/mL$, 叶酸: $4.23 ng/mL$, 其他肿瘤标志物均正常。

2010.10.27 外周血中性粒细胞碱性磷酸酶(neutrophil alkaline phosphatase, NAP): 阳性率 1%, 积分 1 分。血常规: WBC $10.63 \times 10^9/L$, Hb $44 g/L$, PLT $239 \times 10^9/L$, 网织红细胞 1.29%。免疫球蛋白、补体均正常。

2010.11.01 血常规: WBC $13.49 \times 10^9/L$, Hb $66 g/L$, PLT $271 \times 10^9/L$ 。酸溶血试验: 阴性。直接抗人球蛋白: 阴性。

2010.11.04 血常规: WBC $17.36 \times 10^9/L$, Hb $82 g/L$, PLT $235 \times 10^9/L$ 。

2010.11.08 血常规: WBC $14.08 \times 10^9/L$, Hb $75 g/L$, PLT $179 \times 10^9/L$, 中幼粒细胞 8%, N 76%, L 12%, M 4%。

2010.11.09 骨髓涂片(图 1~7): 骨髓增生活跃低水平, 粒红比为 61.3:1, 粒系增生活跃低水平, 原始粒细胞 1.5%, 早幼粒细胞 2.5%, 中幼粒细胞 6%, 晚幼粒细胞 7%, 杆状核粒细胞 47%, 分叶核粒细胞 23.5%, 嗜酸粒细胞 2%, 单核细胞 2.5%, 可见成熟粒细胞、嗜中性颗粒减少、类 Pelger-Huët 畸形。红系增生极度低下, 占 1.5%, 其中中幼红细胞 1%, 晚幼红细胞 0.5%, 易见处于同一发育阶段的幼红细胞岛。淋巴细胞比例减低, 占 6.5%。全片共见巨核细胞 58 个, 易见病态巨核细胞(淋巴样小巨核细胞、单圆核巨核细胞), PLT 中小簇易见, 可见大 PLT。外铁染色无小粒, 内铁因幼红细胞极少无法计数。结论: 骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病不能分类(myelodysplastic syndromes/myeloproliferative disorders-unclassification, MDS/MPD-U)。

2010.11.11 血常规: WBC $12.77 \times 10^9/L$, Hb $96 g/L$, PLT $125 \times 10^9/L$, 早幼粒细胞 1%, 中幼粒细胞 4%, 晚幼粒细胞 6%, N

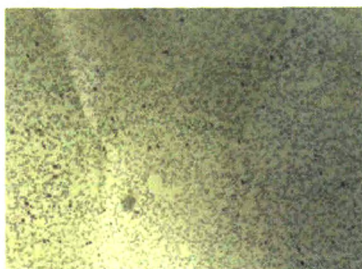


图 1 骨髓涂片。骨髓增生低下(瑞氏-姬姆萨染色, ×100)

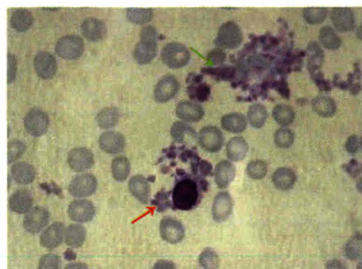


图 2 骨髓涂片。红色箭头所示为淋巴样小巨核, 绿色箭头所示为大血小板(瑞氏-姬姆萨染色, ×1000)

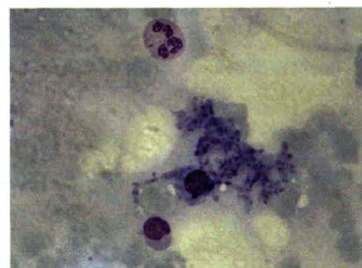


图 3 骨髓涂片。淋巴样小巨核(瑞氏-姬姆萨染色, ×1000)

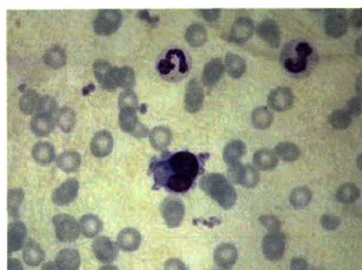


图 4 骨髓涂片。双核小巨核细胞 (瑞氏-姬姆萨染色, ×1000)

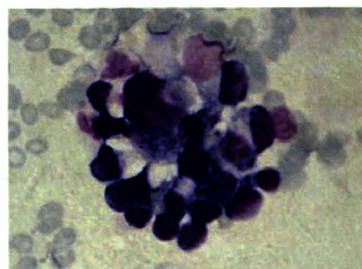


图 5 骨髓涂片。幼红细胞岛(瑞氏-姬姆萨染色, ×1000)



图 6 骨髓涂片。巨血小板(瑞氏-姬姆萨染色, ×1000)

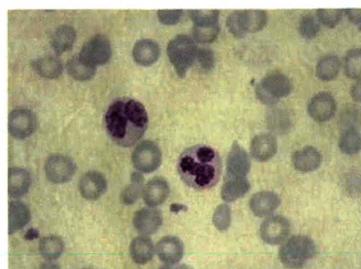


图 7 骨髓涂片。类 Pelger-Huet 畸形, 粒细胞嗜中性颗粒减少(瑞氏-姬姆萨染色, ×1000)

77%, L 10%, M 2%, 晚幼红细胞 1/100 个 WBC。

2010.11.15 血常规: WBC $6.30 \times 10^9/L$, Hb 89 g/L, PLT $95 \times 10^9/L$ 。

2010.11.18 骨髓病理活检(图 8~10): 造血组织占 26%, 脂肪组织占 50%, 骨小梁 18%, 静脉窦 6%。骨髓组织增生明显减低, 脂肪组织增多。粒系增生减低, 原始、幼稚粒细胞散在少见, 成熟粒细胞可见。红系增生减低, 幼红细胞簇未见。巨核细胞系增生, 病态巨核细胞可见, 纤维组织增生, 网硬蛋白 Gomori 染色(+), 结论: 结合涂片考虑 MDS/MPD。血常规: WBC $5.55 \times 10^9/L$, Hb 91 g/L, PLT $70 \times 10^9/L$ 。

2010.11.19 遗传学与分子生物学检测: 染色体核型正常, Ph (-), BCR/ABL 融合基因 (-), JAK2V617F 基因突变 (JAK2V617F*)。血常规: WBC $5.55 \times 10^9/L$, Hb 91 g/L, PLT $70 \times 10^9/L$ 。

3 诊疗经过

患者入院时诊断为慢性阻塞性肺炎, 肺部感染, 白细胞增多症, 缺铁性贫血, 收治于内科病房, 予阿奇霉素、头孢唑肟等抗感染治疗。第二天转入血液科, 予输注红细胞悬液改善贫血, 共计 6 次 13 U, Hb 升至 82 g/L, 同时加强抗感染治疗控制肺部感染; 患者 WBC 逐渐升高, 最高 $17.36 \times 10^9/L$; PLT $179 \times 10^9/L \sim 271 \times 10^9/L$ 。入院第 4 天行骨髓穿刺与活检, 10 d 后确诊为 MDS/MPD-U。确诊后给予羟基脲 1.0 g/bid, 安雄 80 mg/bid 治疗。用药第 7 天, WBC 降至 $6.30 \times 10^9/L$, 调整羟基脲剂量为 0.5 g/tid。患者于 2010 年 11 月 20 日出院, 出院时体温正常, 一般情况稳定, 无明显不适, WBC $5.55 \times 10^9/L$, 胸片未见明显异常, 各肋骨及椎体见点状致密影。嘱继续



图 8 骨髓切片。骨髓增生低下(HE 染色, ×100)



图 9 骨髓切片。骨髓造血组织减少, 脂肪组织增多 (HGF 染色, ×400)



图 10 骨髓切片。网硬蛋白(+) (Gomori 染色, ×400)

服用羟基豚 0.5 g/tid, 安雄 80 mg/bid, 定期复查, 不适随诊。

4 病例分析

4.1 主任医生分析 患者 WBC 增高 3 年余, 此次因“重度贫血”转入血液科, 脾脏明显肿大。既往检查骨髓增生低下, 免疫分型见幼稚细胞, 髓系表达, 染色体、融合基因未见异常, 诊断考虑骨髓增生性疾病可能性大。入院后复查骨髓涂片示粒、红、巨三系病态造血, 骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS) 诊断成立。骨髓病理活检示增生减低骨髓象, 纤维组织增生, JAK2 基因突变, 且脾脏明显肿大, 结合涂片考虑 MDS/MPD。骨髓象及基因检测不支持慢性粒细胞白血病 (chronic myelocytic leukemia, CML)、真性红细胞增多症 (polycythemia vera, PV) 诊断; 影像学提示骨密度增高, 但未见骨骼畸形等表现, 骨硬化不支持。治疗上予输注 RBC 改善贫血。患者肺部感染, 予加强抗感染治疗。

4.2 检验医师分析 1997 年 Neuwirtová 等^[1] 回顾性报道: 616 例诊断为 MDS 的患者中 22 例具有骨髓增殖特征 (13 例 PLT 增多, 9 例 WBC 增多), 另有 7 例几个月后进展为 MPD。

增高的 PLT 数量相对稳定, 而 WBC 数量的增多呈进展性, 且所有患者均有不同程度的贫血。这一时期的报道提示有一类疾病既有骨髓增生异常特点, 又有骨髓增殖特征, 但采用 FAB 分类法将其单独归入 MDS 或 MPD 都比较困难。2001 年 WHO 髓系肿瘤分类中正式将 MDS/MPD 设立为一类, 更有利于对这种叠合两种疾病类别的病种进行研究。此类疾病为克隆性造血干细胞疾病, 包括: 慢性粒单核细胞白血病, 不典型慢性髓细胞白血病, 幼年型粒-单核细胞白血病和 MDS/MPD-U。MDS/MPD-U 的诊断标准为: ①临床和形态学特征符合 MDS 的任何一个亚型, 外周血和骨髓中原始细胞 < 20%; ②有明显骨髓增殖性表现, 如 $PLT \geq 600 \times 10^9/L$, 且有巨核细胞增生或 $WBC \geq 13 \times 10^9/L$, 有或无明显脾肿大; ③无慢性骨髓增殖性疾病 (chronic myeloproliferative disorders, CMPD) 或 MDS 病史, 无近期使用能引起骨髓增生异常或骨髓增殖样变化的细胞毒药物或生长因子史, 无 Ph 染色体、BCR/ABL、5q-、t(3;3)(q21;q26) 或 inv(3)(q21;q26)。④有 MDS 和 MPD 特征但不能归入 MDS、CMPD 或 MDS/MPD 任何类型之中。

本例患者为老年男性, 重度贫血, 外周血检查可见幼稚细胞、幼粒细胞; 骨髓细胞形态学具有典型 MDS 特征。骨髓涂片粒系、巨核系存在病态造血, 可见成熟粒细胞颗粒减少, 类 Pelger-Huët 畸形, 易见淋巴样小巨核; 红系很少见, 仅 1.5%, 易见幼红细胞岛, 示红系成熟障碍。FAB 提出骨髓红系的过多 (> 75%) 或过少 (< 5%) 均为病态造血现象, 但红系减少的 MDS 特点如何, 国内外文献鲜有报道^[2]。另外, 该患者 SF 增高, 示骨髓铁利用障碍与无效造血; NAP 明显减低, 可能是 MDS、MPD 单独所致或 MDS/MPD 的叠合效应。

近年来, 国内外有关低增生性 MDS (hypoproliferative MDS, hypo-MDS) 的研究报告逐渐增多, 造血组织容量减少是 hypo-MDS 诊断的重要指标之一。根据 Marisavljevic^[3] 的标准, 细胞容积 70 岁以下 < 0.30, 70 岁以上 < 0.20 可以诊断为 hypo-MDS。本例患者骨髓涂片、骨髓病理活检均提示增生低下, 骨髓造血组织减少, 脂肪组织增多, 网硬蛋白阳性, 支持 hypo-MDS 诊断。

国内外研究^[4,5] 发现, MDS-RA 型在外周血及骨髓细胞形态学、环形铁粒幼红细胞、原始细胞数量等诸项诊断指标还未出现异常时, 髓系细胞免疫表型已出现异常, 即髓系细胞的免疫表型异常比形态学异常更早、更敏感。MDS 原始细胞特征性地表达 CD34、HLA-DR、CD13、CD33^[6], 本例患者非系列免疫标记 (CD34、HLA-DR) 及髓系标记 (CD33、CD11b) 高表达, 符合 MDS 特征。至于 CD11b⁺ 是由于 MDS、MPD 还是 MDS/MPD 而表达尚不能确定, 因为在急、慢性髓细胞白血病中 CD11b 几乎都有不同程度表达, 尤其在慢性期 CML 中几乎全表达 (20/21, 95.2%)^[7]。

(下接第 49 页)

4 Lippi G, Tarpher G, Montapnana M, et al. Relationship between red blood cell distribution width and kidney function tests in a large cohort of unselected outpatients. *Scand J Clin Lab Invest*, 2008, 68: 745-748.

5 刘红丹, 钦传银, 张平, 等. 慢性心力衰竭患者红细胞分布宽度的检测分析. *微循环学杂志*, 2009, 19: 64-65.

(收稿日期: 2012-02-09)

(本文编辑: 张志成)

(上接第 62 页)

MPD 是一类异质性的克隆性造血干细胞疾病, MPD 中 CML 的分子生物学发病机制已基本明确, Ph 染色体或 BCR/ABL 作为 CML 诊断的必要条件已得到公认。而 BCR/ABL 阴性 MPD 的分子发病机制研究进展相对缓慢。自 2005 年 3 月起, 国际上多个研究小组相继报道^[8-11], 在大多数 PV (65%~97%)、部分特发性血小板增多症 (23%~57%) 及特发性骨髓纤维化 (35%~57%) 患者中存在高致病性的获得性基因突变—JAK2V617F 点突变, 而其他髓系肿瘤发生率很低。JAK2V617F 点突变发生于 JAK2 基因第 14 号外显子 1849 位核苷酸 G→T 突变, 导致 JAK2 蛋白激酶样区结构域 (JH2) 617 位高度保守的缬氨酸变为苯丙氨酸。JAK2V617F 是发生在造血干细胞水平的功能获得性突变, 在 2008 年 WHO 修订标准中, 有 JAK2 突变成为 BCR/ABL 阴性 MPD 的主要诊断指标^[12]。Szpurka 等^[13]研究表明, 典型 MDS 的 JAK2 绝大多数为野生型 (98.4%, 61/62 例), 有 V617F 突变者多为 MDS 与 CMPD 重叠, 即混合性 MDS/MPD。本例患者 Ph (-), BCR/ABL (-), JAK2V617F+, WBC 增高, 巨脾, 符合 MPD 的特点。

5 小结

本例患者依据外周血、骨髓涂片、骨髓活检、免疫表型、细胞遗传学、分子生物学以及临床特征诊断为低增生性 MDS/MPD-U, 诊断依据充分。一般 MDS 与 MPD 的骨髓象均表现为高增生性, 低增生 MDS 仅占 10% 左右, 骨髓增生低下且伴红系减少的 MDS 已是少见, 低增生性 MDS/MPD-U 尤为罕见。

6 参考文献

- 1 Neuwirtová R, Mociková K, Jelinek J, et al. Mixed myelodysplastic and myeloproliferative syndromes. *Cas Lek Cesk*. 1997; 136: 724-729.
- 2 杨崇礼, 李孝义, 刘世和, 等. 1 例髓骨增生减低伴红系减少的 MDS 诊断过程. *白血病·淋巴瘤*, 2003, 12: 160-161.
- 3 Marisavljevic D, Cemerikic V, Rolovic Z, et al. Hypocellular myelodysplastic syndromes: clinical and biological significance. *Med*

Oncol, 2005, 22: 169-175.

- 4 Kristensen JS, Hokland P. Monoclonal antibody ratios in malignant Myeloid diseases: diagnostic and prognostic use in myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*, 1990, 74: 270-276.
- 5 邵宗鸿, 陈桂彬, 林泽雄, 等. 骨髓增生异常综合征髓系细胞免疫表型及其临床意义的研究. *中华血液学杂志*, 1997, 18: 80-83.
- 6 Ogata K, Nakamura K, Yokose N, et al. Clinical significance of phenotypic features of blasts in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*, 2002, 100: 3887-3896.
- 7 沈红强, 汤永民, 宋华, 等. CD117/CD11b 在急性早幼粒细胞白血病不同期的表达变化. *中国实验血液学杂志*, 2006, 14: 644-648.
- 8 Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*, 2005, 365: 1054-1061.
- 9 Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1779-1790.
- 10 Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell*, 2005, 7: 387-397.
- 11 James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature*, 2005, 434: 1144-1148.
- 12 Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*, 2008, 22: 14-22.
- 13 Szpurka H, Tiu R, Murugesan G, et al. Refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis (RARS-T), another myeloproliferative condition characterized by JAK2V617F mutation. *Blood*, 2006, 108: 2173-2181.

(收稿日期: 2011-12-09)

(本文编辑: 陈淑莲)