

胸骨穿刺对髂骨增生低下骨髓增生异常综合征诊断意义探讨*

王洪志¹ 周庆兵¹ 杨秀鹏¹ 郭小青¹ 高飞¹ 杨晓红¹ 许勇钢¹ 胡晓梅¹ 刘峰¹ 麻柔¹

[摘要] 目的:探讨胸骨骨穿对于骨髓增生异常综合征(MDS)的诊断意义。方法:分析我院 31 例经胸骨骨穿诊断的 MDS,对同期的髂骨和胸骨骨髓像进行对比研究。结果:31 例经胸骨诊断为 MDS 的患者髂骨穿刺及髂骨活检表现为增生低下,按 WHO 分型均为 MDS-RCMD;31 例髂骨骨髓增生低下患者粒系、红系少见病态造血,粒系仅 6.5%(2 例)出现巨幼样变,12.9%(4 例)患者出现核浆发育失衡,红系仅 6.5%(2 例)患者出现巨幼样改变,巨核细胞少见,仅 3.2%(1 例)患者见到 4 个巨核细胞,未见到病态巨核细胞;相反,同期的胸骨骨髓均表现为增生活跃或明显活跃,三系病态造血明显,在粒系病态造血表现中 54.8%(17 例)出现双核粒,71.0%(22 例)出现了巨幼样粒细胞,93.5%(29 例)出现了核浆发育失衡粒细胞,22.6%(7 例)出现了假性派胡细胞;红系病态造血表现中,35.5%(11 例)患者出现三核红细胞,77.4%(24 例)患者出现巨幼样红细胞;87.1%(27 例)患者巨核系统出现病态造血,其中小巨核、单圆核、双圆核、三圆核巨核出现的比例分别为 19.4%(6 例)、77.4%(24 例)、35.5%(11 例)、35.5%(11 例)。结论:部分 MDS 患者表现为髂骨增生低下,髂骨穿刺发现病态造血的概率低,胸骨穿刺能有效地发现具有重要意义的病态造血表现,为诊断提供明确的依据,是诊断此类 MDS 的重要方法。

[关键词] 骨髓增生异常综合征;髂骨穿刺;胸骨穿刺;病态造血

[中图分类号] R551.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1004-2806(2013)03-0162-04

Discussion on the significance of sternal puncture in diagnosis of myelodysplastic syndrome patients with hypoplasia through iliac puncture

WANG Hongzhi ZHOU Qingbing YANG Xiupeng GUO Xiaoqing GAO Fei
YANG Xiaohong XU Yonggang HU Xiaomei LIU Feng MA Rou

(Department of Hematology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100091, China)

Corresponding author: MA Rou, E-mail: xyxsys@ yahoo. com. cn

Abstract Objective: To explore the significance of sternal puncture in the diagnosis of MDS. **Method:** We analyzed 31 MDS cases which were all diagnosed by sternal puncture and compared the morphology of bone marrow cells obtained from ilium and sternum at the same time. **Result:** These MDS patients were all diagnosed hypoplastic through bone marrow aspiration and bone marrow biopsy at ilium, and finally diagnosed as RCMD according to WHO classification after sternal puncture; there was little dysplasia in granulopoiesis and erythropoiesis among these 31 cases with low hyperplasia through iliac puncture bone marrow aspirates. Only 6.5%(2 cases) patients had Megaloblastoid changes and 12.9%(4 cases) patients had nuclear-cytoplasm asynchrony in granulopoiesis; Only 6.5%(2 cases) patients had Megaloblastoid changes in erythropoiesis; Only 3.2%(1 case) patients had four megakaryocytes, other patients did not have megakaryocytes and the four megakaryocytes were normal; On the other hand, in the same period, all patients' bone marrows were active or more active though sternal puncture, and the dysplasia was obvious. The number and incidence of multinuclearity, megaloblastoid, nuclear-cytoplasm asynchrony in granulopoiesis was 17(54.8%), 22(71%), 29(93.5%); In erythropoiesis, the number and incidence of multinuclearity, megaloblastoid was 11(35.5%), 24(77.4%); In megakaryocytic series, 87.1%(27 cases) patients had dysplasia. The number and incidence of micromegakaryocytes, round nucleus, binucleated megakaryocyte, megakaryocyte with round separated nuclei was 6 cases (19.4%), 24 cases (77.4%), 11 cases (35.5%), 11 cases (35.5%). **Conclusion:** Some MDS patients show hypoplastic through iliac puncture bone marrow aspirates, the chance of finding dysplasia is very low. However we can effectively found significant pathological hematopoietic performance through sternal puncture, and the significant dysplasia is very important for the diagnosis of MDS. As a result, sternal puncture is a major method for diagnosis of such MDS.

Key words myelodysplastic syndrome; iliac puncture; sternal puncture; dysplasia

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No:31973812,31973903)

¹ 中国中医科学院西苑医院血液科(北京,100091)

通信作者:麻柔, E-mail: xyxsys@ yahoo. com. cn

骨髓增生异常综合征(MDS)是一种源于造血干/祖细胞水平损伤的克隆性疾病。临床表现为外周血细胞减少,易发展为急性白血病。根据 WHO 2008 年 MDS 分型^[1]、2007 年张之南^[2]《血液病诊断及疗效标准》及国际 MDS 形态工作组对高度提示 MDS 细胞发育异常的形态学改变判定标准^[3],目前对 MDS 的诊断分型主要基于骨髓细胞形态学、病理活检及染色体检查,免疫表型及基因点突变分析也是重要的辅助方法,其中骨髓细胞学检测是最基本也是最主要的诊断手段,能直接发现有意义的病态造血表现。但是临床上仍有部分 MDS 患者的诊断存在难点,特别是对那些髂骨穿刺表现为增生低下或重度低下的患者,此时髂骨穿刺检查往往不能有效地发现发育异常的病态细胞,极易被误诊为再障或不能做出明确诊断,因而对于伴有髂骨增生低下 MDS 的诊断也一直是临床工作的难点。我们在临床工作中,对于髂骨增生低下患者加做胸骨穿刺。现分析我院 2011-11—2012-06 经胸骨穿刺诊断的伴有髂骨增生低下的 MDS-RCMD 患者 31 例,对同期的经胸骨和髂骨穿刺骨髓细胞形态进行比较,明确胸骨穿刺对此类 MDS 的重大诊断意义,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组 31 例患者来自我院门诊。男 19 例,女 12 例;年龄 15~70 岁,中位年龄 40 岁。31 例患者外周血 1 系或多系血细胞减少,其中外院诊断为慢性再生障碍性贫血(CAA) 16 例,SAA 2 例,未作明确诊断者 13 例。病史 2 个月~10 年,中位 5 年。

1.2 诊断标准

1.2.1 《血液病诊断及疗效标准》第 3 版 ①临床表现:以贫血症状为主,可兼有发热或出血。初期可无症状。②血常规:外周血 1 系或多系减少。③骨髓像:骨髓有核细胞常增多,髓系细胞一系或多系呈发育异常的病态造血形态学表现。④除外叶酸或维生素 B₁₂ 缺乏、重金属中毒、微小病毒 B₁₉ 或 HIV 病毒感染、应用粒细胞集落刺激因子等引起的非克隆造血细胞发育异常。⑤以下实验室检查有助于诊断本病:骨髓组织切片显示造血细胞空间定位紊乱,或 ALIP(+)。有非随机的一 5/5q-、-7/7q-、+8、20q- 等 MDS 常见的核型异常。血细胞克隆分析提示单克隆造血。姊妹染色单体分化试验延迟,或其他造血细胞,细胞周期延长的证据。造血细胞有 ras 或 fms 等 MDS 可有的癌基因异常。

1.2.2 国际工作组关于 MDS 形态的判定 ①高度提示 MDS 细胞发育异常的形态学改变有:粒系为无颗粒的中性粒细胞和假 Pelger-Huet 异常,红

系为多核红细胞和不对称核红细胞、核间桥和环状铁粒幼红细胞,巨核系统为小巨核细胞、低分叶核巨核细胞和双核或多核巨核细胞;②骨髓原始细胞分为两类:一类是无嗜天青颗粒的原始粒细胞,另一类是有嗜天青颗粒的原始粒细胞,当出现清晰可辨的核旁高尔基区时则划分为早幼粒细胞;③铁粒幼红细胞分为型:第 I 型,<5 个铁颗粒;第 II 型,≥5 个铁颗粒但不呈核周分布;第 III 型为环状铁粒幼红细胞,≥5 个绕核周分布的铁颗粒(常≥1/3 核周);④红系细胞比例≥50%时,在进行原始细胞比例计数时至少应数 500 个有核细胞和 100 个非红系细胞。

1.3 方法

所有患者需做髂骨及胸骨穿刺涂片经瑞特-姬姆萨混合染色液染色,光学显微镜下细胞分析。对所有患者髂骨及胸骨骨髓细胞的形态进行比较分析。所有患者同时作髂骨骨髓活检,塑料包埋,H-G-E 染色,光学显微镜下观察分析。

骨髓细胞形态学检查法:计数 500 个有核细胞计数各类细胞所占有的核细胞的百分率。

计数全片巨核细胞数:计数淋巴样小巨核细胞,小单元核巨核细胞,小双元核巨核细胞,小多元核巨核细胞。并注意血小板大小,有无畸形。观察全片粒细胞是否有核浆发育不平衡,双核粒细胞,假性 Pelger-Huet 异常,巨型改变,环形核,微核,核碎裂等。观察全片有核红细胞是否有巨大奇数核、不对称核、核出芽、多核,花瓣样幼红细胞,巨型改变的幼红细胞。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料采用 *t* 检验,不符合正态分布或等级资料采用秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 MDS 患者髂骨、胸骨骨髓细胞增生程度比较

本组 MDS 患者髂骨穿刺骨髓细胞增生表现为低增生,而胸骨穿刺表现为增生活跃或明显活跃,两组在增生程度上差距明显,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。在穿刺的同时均做了髂骨活检,均表现为增生低下。

表 1 髂骨和胸骨骨髓细胞增生程度比较						例
部位	例数	增生 低下	重度 低下	增生 活跃	明显 活跃	极度 活跃
髂骨	31	16	15	0	0	0
胸骨	31	0	0	22	9	0

2.2 骨髓粒系及红系发育异常细胞在髂骨及胸骨中的比较

31 例髂骨穿刺涂片患者出现粒系及红系细胞

病态造血的均为 4 例次,而同期的胸骨穿刺涂片出现粒系及红系细胞病态造血分别为 56 例次、80 例次,两组比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。

2.3 骨髓巨核系发育异常细胞在髂骨及胸骨骨髓中的比较

2.3.1 巨核系巨核细胞数比较 30 例患者未见巨核细胞,1 例患者见到 4 个颗粒巨核细胞。31 例胸骨穿刺涂片患者中均出现巨核细胞,计数巨核细胞数,最少为 5 个,最多为 183 个,中位为 23 个。两组比较差异明显。

2.3.2 巨核系病态造血比较 未发现巨核系细胞异常发育,而同期的胸骨穿刺涂片出现 52 例次,两组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

3 讨论

本组 31 例 MDS-RCMD 患者多次髂骨穿刺表现为增生低下,属于低增生性 MDS(hypo-MDS)。与正常增生和高增生 MDS 不同,hypo-MDS 与 AA 有许多共同的临床表现,以至于在很多情况下,hypo-MDS 与 AA 难以做到明确区分^[3]。本组 31 例 MDS 患者在外院有 16 例被诊断为 AA,其余病例未作明确诊断。肖志坚等^[4]认为对于 MDS 的诊断应抓住以下几个关键词:血细胞减少、髓系细胞发育异常(病态造血)和克隆性造血干细胞疾病。Dragomir 等^[5]的研究表明,hypo-MDS 仅有 12.5% 的患者具有染色体异常,因而仅有少部分患者能通过染色体检查明确诊断,对于正常核型低增生 MDS 患者的诊断,寻找病态造血证据就显得尤为重要。本组 31 例患者髂骨活检显示低增生,没有发现如热点现象、ALIP 或小巨核等有价值的病态造血表现,也无纤维组织增生,显然通过活检来发现此类患者的病态造血表现似乎并不可靠。所以我们认为髂骨骨髓的低增生性是造成此类患者难以诊断的原因,即低增生性直接导致发现病态造血的概率降低,因而利用人体向心性造血的特点,即胸骨骨髓较髂骨骨髓造血更加旺盛,发现病态造血的概率随之得到了明显的提高。本组 31 例患者中,胸骨骨髓粒系、红系、巨核三系细胞出现病态造血的例次与同期的髂骨出现病态造血的例次差异十分明显。特别需要提出的是,本组 31 例患者髂骨骨髓巨核细胞大多缺如(29 例未见巨核细胞),而胸骨骨髓巨核细胞则容易观察,且有 29 例出现了病态巨核细胞。因而临床上对于多次髂骨穿刺显示增生低下而未明确诊断或诊断为 AA 但临床治疗效果欠佳的患者,必须要考虑到 MDS 的可能性,而胸骨穿刺检查能明确有无病态造血,从而为诊断提供依据。另一方面,我们提倡对于考虑为 AA 的患者如有条件需作胸骨穿刺,以首先除外 MDS 的可能性。

本组 31 例 MDS 患者大多缺乏克隆性标志,其

确诊依赖于对细胞发育异常的识别和认定。在 MDS 复杂多样的发育异常中,哪些是与 MDS 高度相关的形态学改变,哪些属非特异性改变,是人们一直致力探索的问题。因为在没有恶性克隆存在的情况下,非 MDS 病例也会出现发育异常,正常人偶尔也见到。因此,发育异常反映 MDS 的本质,但发育异常并非 MDS 所特有,如巨幼细胞贫血(MA)、原发性血小板减少性紫癜(ITP)、阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)以及某些其他溶血性疾病、CAA、近期细胞毒药物的治疗、乙醇中毒和某些感染(结核病、HIV、真菌感染等)所致造血异常,以及肝病、某些自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮、某些重金属中毒等均可出现发育异常^[6]。为此,我们在胸骨诊断 MDS 时十分注重具有高度提示意义的病态造血表现。在临床的实际工作中,我们发现粒系双核粒、红系三核红、巨核系小巨核、奇数核巨核细胞等发育异常细胞对于 MDS 的诊断意义巨大。在对本组的 31 例 MDS 的骨髓细胞学检查时,我们特别重视双核粒、三核红、小巨核及奇数核巨核细胞的观察,并结合其他病态造血表现,如巨幼变、核浆发育不平衡、不对称核等,因此,本研究经胸骨确诊 MDS 的证据是充分的。

本组病例中,有一半患者经外院诊断为 AA,因此我们提出 AA 患者应尽量做胸骨骨穿以除外 hypo-MDS,尤其对于染色体检查为正常核型的 AA 患者经治疗疗效不佳者应尽快作胸骨骨穿。同时对于多次髂骨增生低下而不能明确诊断者也应作胸骨穿刺。近年来,以地西他滨为代表的去甲基化药物被证明能够延长 MDS 患者的生存期,提高治疗反应效率,推迟白血病转化^[7],相反,越来越多的临床研究也表明运用环孢素等免疫抑制剂治疗 MDS 并不能延长生存期^[8]。当前 AA 与 hypo-MDS 治疗皆以环孢素免疫抑制为主,这种临床实际情况或许并不合理。因而从临床治疗角度讲,要求 AA 与 hypo-MDS 的诊断必须要明确,以便选择不同的治疗方案,从而取得最佳的临床效果,从这一角度来讲,胸骨穿刺无疑是十分必要的。

参考文献

- [1] BRUNNING R D, A O, GERMING U, et al. Myelodysplastic syndromes/Neoplasms, overview [M]// SWERDLOW S H, CAMPO E, HARRIS N L, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC, 2008: 88-93.
- [2] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 157-163.
- [3] 肖志坚. 循证医学指导下的血液病规范化诊治[J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27(14): 1091-1094.
- [4] 肖志坚. 骨髓增生异常综合征的诊断与分型[J]. 内科急危重症杂志, 2010, 16(4): 169-171.

减低剂量的地西他滨治疗骨髓增生异常综合征-难治性血小板减少^{*}

刘真真¹ 何广胜¹ 吴德沛¹ 孙爱宁¹ 仇惠英¹ 苗瞄¹
王秀丽¹ 方宝枝¹ 吴倩¹ 常伟荣¹ 陈子兴¹ 阮长耿¹

【摘要】 目的:总结减低剂量的地西他滨治疗 3 例骨髓增生异常综合征-难治性血小板减少(MDS-RT)患者的诊疗体会。方法:起始 3 例患者均行减低剂量地西他滨治疗 1 疗程:20 mg/m²,静脉滴注 1 h,qd×3 d,之后患者 2 巩固 3 疗程,患者 3 转用免疫抑制剂治疗。结果:1 疗程结束后,患者 1 血小板 3×10⁹/L 升为 50×10⁹/L,患者 2 血小板 5×10⁹/L 升为 45×10⁹/L,均脱离输注,患者 3 仍未脱离输注,免疫抑制剂治疗无效,后进展为急性单核细胞白血病。结论:减低剂量地西他滨治疗低危的 MDS-RT 可改善血小板减少、血小板输注依赖问题,且不良反应少,值得在大样本的临床实验中检验其疗效。

【关键词】 骨髓增生异常综合征-难治性血小板减少;地西他滨;减低剂量

【中图分类号】 R551.3 【文献标志码】 A 【文章编号】 1004-2806(2013)03-0165-04

Myelodysplastic syndrome-refractory thrombocytopenia treated by dose-reduced decitabine

LIU Zhenzhen HE Guangsheng WU Depei SUN Aining QIU Huiying
MIAO Miao WANG Xiuli FANG Baozhi WU Qian CHANG Weirong
CHEN Zixing RUAN Changgeng

(Jiangsu Institute of Hematology, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis, Ministry of Health, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, 215006, China)

Corresponding author: HE Guangsheng, E-mail: heguangsheng@medmail.com.cn

Abstract Objective: To summarize the experience of dose-reduced decitabine in treating 3 patients with myelodysplastic syndrome-refractory thrombocytopenia (MDS-RT). **Method:** Dose-reduced decitabine was used to treat 3 patients with MDS-RT for the first course: 20 mg/m², iv 1 h, qd×3 d. Then No. 2 patient went on to get decitabine-treatment for 3 courses and No. 3 patient chose immunosuppressive therapy. **Result:** The platelet count of No. 1 patient increased from 5×10⁹/L to 45×10⁹/L after one course treatment and the platelet count of No. 2 patient increased from 5×10⁹/L to 45×10⁹/L. These two patients both got rid of platelet transfusion and the count of platelet was stable in the following 6 months. No. 3 Patient still depended on platelet transfusion and transformed into AML-M₅ in the next 5 months. **Conclusion:** Dose-reduced decitabine treating MDS-RT may ameliorate platelet transfusion dependence and thrombocytopenia, while its side-effect is not serious. Moreover, the efficiency of decitabine need to be tested in large sample study.

Key words myelodysplastic syndrome-refractory thrombocytopenia; decitabine; dose-reduced

^{*} 基金项目:国家科技支撑计划(No:2008BAI61B02);国家科技重大专项课题(No:2008ZX09312-026);江苏高校优势学科建设工程资助项目,高校自然科学基金研究项目(No:09KJB320015);苏州市社会发展及医药项目(No:SS08024);江苏省临床医学中心(No:ZX201102)
¹ 苏州大学附属第一人民医院 江苏省血液病研究所 卫生部血栓与止血重点实验室(江苏苏州,215006)
通信作者:何广胜, E-mail: heguangsheng@medmail.com.cn

[5] MARISAVLJEVIC D, CEMERIKIC V, ROLOVIC Z, et al. Hypocellular myelodysplastic syndromes: clinical and biological significance[J]. Med Oncol, 2005, 22: 169-175.

[6] 刘新月. 细胞发育异常——MDS 诊断关键之所在[J]. 临床血液学杂志, 2011, 24(11): 642-648.

[7] SCHECTER J, GALILI N, RAZA A. MDS: Refining existing therapy through improved biologic insights [J]. Blood Rev, 2012, 26: 73-80.

[8] PASSWEG J R, GIAGOUNIDIS A A, SIMCOCK M, et al. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: A prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care-sak33/99[J]. J Clin Oncol, 2011, 29: 313-319.

(收稿日期:2012-07-06 修回日期:2012-09-05)