

· 论 著 ·

急性髓系白血病伴骨髓增殖异常相关改变的形态学及染色体核型研究^{*}

李 佳, 墙 星, 张 曦, 刘思恒, 冉岑霞, 张洪洋, 陶廷露, 陈思宇, 苟 阳, 杨武晨,
杨 程, 唐永杰, 王 平, 邓小娟, 彭贤贵[△]

(第三军医大学新桥医院血液科, 重庆 400030)

摘 要:目的 研究急性髓系白血病伴骨髓增殖异常相关改变(AML-MRC)的遗传学及形态学改变,以提高检出率。方法 通过对 281 例急性髓系白血病(AML)初诊患者回顾性研究,其中分别有 60 例 AML-M2,68 例 AML-M4,54 例 AML-M5,51 例 AML-M6 及 48 例 AML-MRC。对各组的原始细胞数(原始细胞/原始粒细胞+原始幼稚单核细胞)、有核红细胞数、每个类型病态造血的细胞个数及染色体核型,进行统计学分析。结果 原始细胞数比较:M2(99.70 ± 36.11),M4(110.26 ± 40.23),M5(159.77 ± 29.22),M6(35.05 ± 19.70),MRC(59.39 ± 17.94),方差分析差异有统计学意义($F=121.456, P<0.05$);MRC 组与其他各组比较,M6 原始细胞数<MRC 组<AML-M2,4,5 组(P 均<0.05);有核红细胞数比较:M2(16.66 ± 17.17),M4(14.15 ± 14.64),M5(9.09 ± 10.62),M6(126.31 ± 27.75),MRC(47.43 ± 21.21),方差分析结果差异有统计学意义($F=309.407, P<0.05$),MRC 与其他各组比较,M2/4/5 组有核红细胞数<MRC 组<M6 组(P 均<0.05)。各系病态造血:其中,粒系的假性佩许氏畸形、环状核等,红系的多/奇数核、母子核等,巨核系的小巨核、多核或单核圆核巨核细胞等,各组出现的个数比较,MRC 组远高于其他组[($P<0.05$)且异常细胞大于 60%];另外,粒系的空泡、核溶解等,红系的核分裂相、芽孢等及巨核系的巨大巨核细胞、核断裂等比较,MRC 组与其他组出现频率差异无统计学意义[($P>0.05$)且均低于 20%]。染色体核型分析:AML-MRC 核型异常 58.8%(20/34),包括 MDS 相关改变核型 14 例,及其他复杂核型 6 例。结论 染色体核型异常的 MRC 仅 58.8%;AML-MRC 的形态学特征:原始细胞轻度增高,但较其他组增多并不明显,红系不受抑;各系病态造血现象:病态造血现象中前部分为异常特征性改变,主要见于 AML-MRC 及 MDS,对 AML-MRC 具有诊断意义;后部分为非特征性改变,可见于各类疾病,包括感染、巨幼细胞贫血、白血病等。通过以上特征,可以更好的鉴别 AML-MRC 与其他各亚型。

关键词:白血病; 病态造血; 核型

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.18.013 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)18-2689-03

The characteristic of acute myeloid leukemia with myelodysplastic related changes about the karyotype and morphology^{*}

LI Jia, QIANG Xing, ZHANG Xi, LIU Siheng, RAN Cenxia, ZHANG Hongyang, TAO Tinglu, CHEN Siyu,
GOU Yang, YANG Wuchen, YANG Cheng, TANG Yongjie, WANG ping, DENG Xiaojuan, PENG Xiangui[△]

(Department of Hematology, Xinqiao Hospital of the Third Military in Chongqing, Chongqing 400030, China)

Abstract: Objective Aim to research the characteristic of acute myeloid leukemia with myelodysplastic related changes to improve the diagnosis in clinical. **Methods** 281 patients surfing from AML divided into 5 groups, including AML-M2, AML-M4, AML-M5, AML-M6 and AML-MRC. The quantity, morphology and the karyotype of the bone marrow cells were analyzed. And then Statistics analyzed by SPSS19.0 The Tunnnett C in each group. **Results** The number of blasts: M2(99.700 ± 36.109), M4(110.260 ± 40.234), M5(159.770 ± 29.215), M6(35.050 ± 19.701), MRC(59.390 ± 17.944). Compared to the groups, the variance analysis showed the F value 121.456($P<0.001$). It meant the number of blasts of AML-M6< the ones of AML-MRC< the ones of AML-M2/4/5. The number of erythroblasts: M2(16.660 ± 17.165), M4(14.150 ± 14.643), M5(9.090 ± 10.619), M6(126.310 ± 27.750), MRC(47.430 ± 21.209). Compared to the groups, the variance analysis showed the F value 309.407($P<0.001$). And it meant the number of erythroblasts of AML-M6< the ones of AML-MRC< the ones of AML-M2/4/5 in contrary. Then the dysplastic include Pseudo-Pelger-Huët cells, absence of granules, abnormal segmentation of cells, red cell with abnormal chromatin clumping (nuclear budding, internuclear bridging, karyorrhexis, multinuclearity). The frequency of them were different in AML-MRC and AML-2/4/5/6. Karyotype analysis showed 58.8%(20/34) abnormality in AML-MRC, including 14 MDS related karyotype (-7/del(7q), -5/del(5q), +8), and 6 others changes. **Conclusion** (1) Not all karyotype can be in AML-MRC. (2) The morphological characteristic of AML-MRC: The blasts are slightly higher than 20%. The erythroid is uninhibited. (3) Dysplastic shows the different in AML-MRC. It means the part of them could be the powerful dependence of the diagnosis in AML-MRC.

Key words: acute myeloid leukemia; dysplastic; karyotype

根据 FAB 分型,急性髓系白血病(AML)分为 M0~M7, AML 伴骨髓增殖异常相关改变(AML-MRC),诊断标准:(1) 2008 年 WHO 对 AML 的分型进行修订,其中新增一类亚型 AML 继发于骨髓异常综合征(MDS)或骨髓异常综合征/骨髓

^{*} 基金项目:重庆市社会事业与民生保障科技创新专项项目(cstc2016shrnst-ztxl003)。

作者简介:李佳,女,检验医师,主要从事血液诊断研究。 △ 通信作者,E-mail:455650262@qq.com。

增殖性疾病(MDS/MPN);(2)无 AML 的细胞遗传学异常,而伴有 MDS 相关的细胞遗传学异常;(3)AML 伴有多系病态造血(骨髓两系或两系以上病态造血,病态造血细胞占本系列细胞 50%或 50%以上)。临床诊断中,有病史的约占 30%,而细胞遗传学异常和细胞形态学成为了主要的诊断依据^[1]。

细胞形态学主观性较强,对专业技术要求甚高,具体如何准确把握 AML-MRC 细胞学特征及“病态造血”,教材及文献却很少提及,为实际的临床工作中带来很大的困难。因此,本文回顾性研究 2009—2015 年,AML-MRC 首诊患者的骨髓细胞学及染色体核型分析,总结对比其与 AML 其他亚型[急性粒细胞白血病部分分化型(M2),急性粒-单核细胞白血病(M4)及急性单核细胞白血病(M5),急性红白细胞白血病(M6)]的白血病细胞数量,形态特征,及异常核型的表达情况,以提高 AML-MRC 临床工作中检出率与准确率,确保患者早期、精准的分类及治疗[由于急性微分化型粒细胞白血病(M0)/急性早幼粒细胞白血病(M3)/急性巨核细胞白血病(M7)形态特殊,不易混淆,因此本文未作比较]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾分析 2009 年 1 月至 2015 年 12 月,就诊于本院血液科 281 例 AML 患者作为研究对象,诊断依据 MICM 分型。纳入标准:初诊,未接受治疗,无其他伴发病(如糖尿病、冠心病、遗传性贫血、特发性血小板减少性紫癜、其他肿瘤等)。281 例患者,其中 AML-M2 60 例,平均年龄(41.56±19.51)岁,男 40 例,女 20 例;AML-M4 68 例,平均年龄(44.46±19.90)岁,男 32 例,女 36 例;AML-M5 54 例,平均年龄(43.89±18.10)岁,男 32 例,女 22 例;AML-M6 51 例,平均年龄(47.22±15.74)岁,男 30 例,女 21 例;AML-MRC 48 例,平均年龄(49.28±21.66)岁,男 40 例,女 20 例。各组年龄及性别行方差分析后,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 行髂后骨髓穿刺,抽取骨髓液涂片,后抽取 2 mL 骨髓液进行染色体培养;骨髓细胞学涂片通过瑞氏染色后显微镜下计数。按 MICM 分型具体分组:AML-M2, AML-M4, AML-M5, AML-M6 及 AML-MRC,各组骨髓涂片检查:有核细胞计数 200 个/片(每份标本分别由 2 位不同的形态学专家计数后取平均值),分别统计原始细胞/白血病细胞个数(原始细胞/原始粒细胞+原始幼稚单核细胞),有核红细胞个数,及各类型病态造血的细胞个数,并进行统计学分析;染色体分析:共纳入 34 例 AML-MRC 患者,通过 R 带显色法,平均计数 2×10^6 个细胞,记录核型表达情况。

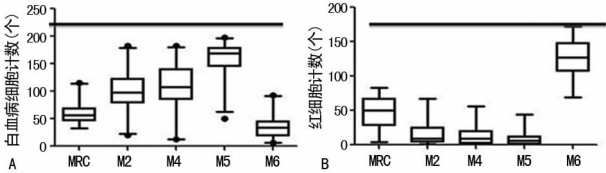
1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,各组间比较采用方差分析,以 $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 骨髓涂片计数 白血病细胞(原始粒细胞或原幼单):MRC(59.39±17.94),M2(99.70±36.11),M4(110.26±40.23),M5(159.77±29.22),M6(35.05±19.70),方差分析差异有统计学意义($F=121.456, P<0.05$);MRC 组与其他各组比较,差异有统计学意义(P 均 <0.05),见图 1A。有核红细胞计数:MRC(47.43±21.21),M2(16.66±17.17),M4(14.15±14.64),M5(9.09±10.62),M6(126.31±27.75),方差分析结果差异有统计学意义($F=309.407, P<0.05$),见图 1B。

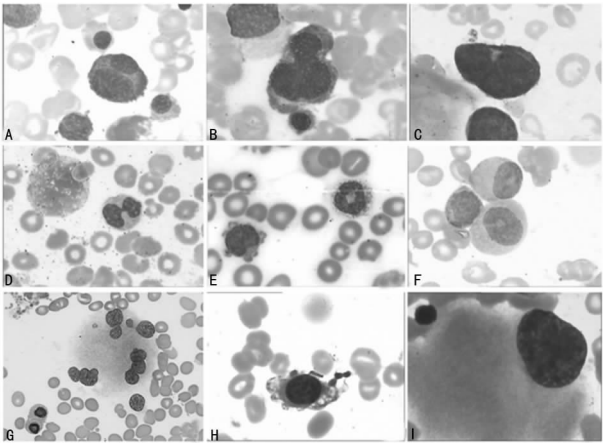
2.2 细胞病态造血现象 分别对粒红巨三系病态造血现象各类型的细胞数进行统计分析,其中,MRC 组病态造血现象细胞

数显著高于 M2,4,5 组($P<0.05$),且异常细胞大于 60%的包括,粒系:假性佩许氏畸形、环状核、异形原始细胞、中晚幼核、S 颗粒缺如或增加;红系:多/奇数核、母子核、巨大畸形核、环状铁粒幼细胞、花瓣;巨核系:小巨核、多核或单核圆核巨核细胞、幼稚产板巨核细胞,见图 2。MRC 与各组间差异无统计学意义($P>0.05$),且均低于 20%的包括,粒系:空泡、核溶解、A 颗粒粗多、S 颗粒粗大、核固缩不佳、分叶过多、类/巨幼样变;红系:核分裂相、芽孢、桥连、类/巨幼样变;巨核系:巨大巨核细胞、核断裂、核丝连呈多分叶。见图 3。



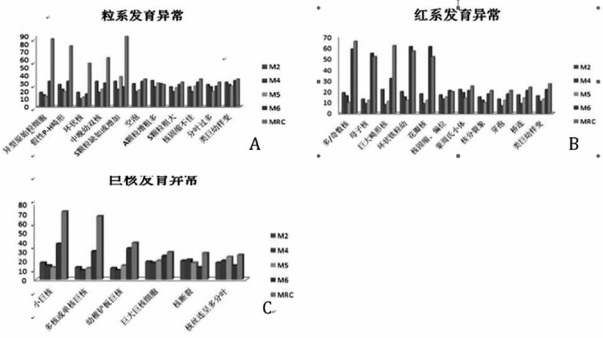
注:A 为白血病细胞个数;B 为红细胞个数

图 1 骨髓涂片计数



注:A 为红系-母子核;B 为红系-巨大畸形核;C 为红系-奇数核;D 为粒系-假性佩许(P-J)畸形;E 为粒系-环形核;F 为核浆发育不平衡;G 为多圆核巨核细胞;H 为小巨核;I 为巨大单圆核巨核细胞

图 2 病态造血



注:A 为粒系各亚型病态造血现象个数;B 为红系各类病态造血现象个数;C 为巨核系各类病态造血现象个数

图 3 三系病态造血亚型计数

表 1 AML-MRC 核型表达情况[n(%)]

项目	n	异常核型 (%)	MDS 相关改变核型	复杂核型
异常核型	34	59	14(41)	6(18)
各类核型占异常核型	20	41	14(70)	6(30)

2.3 核型表达情况 染色体分析共纳入 AML-MRC 34 例,其中核型异常 20 例,包括 MDS 相关改变核型 14 例[$-7/\text{del}(7q)$, $-5/\text{del}(5q)$, $+8$],其他复杂核型 6 例,分布情况见表 1。

3 讨 论

AML-MRC 预后较差,因此,快速、准确分型非常重要^[1-3]。本文首先对 AML-MRC 核型分析发现,并非所有 MRC 染色体核型均出现异常,所以,掌握骨髓细胞形态学特征尤为重要。其次,本文分析总结 AML-MRC 形态学特征,与较易混淆的 AML-M2,4,5,6 亚型对比鉴别,综合提高临床检出率。

3.1 有核细胞计数比较

3.1.1 原始细胞数大于 20% 是诊断 AML 首要条件,AML-M2,4,5 组的原始细胞数呈显著增生(通常大于 50%),甚至更高;而相比之下,AML-MRC 组的原始细胞数相对较少,略高于诊断标准(通常为 20%~30%);AML-M6 组原始细胞数最少,略大于 20%。即原始细胞计数:AML-M2,4,5 组>AML-MRC 组>AML-M6 组。

3.1.2 有核红细胞计数 AML-M2,4,5 组红系通常受抑(小于 10%);AML-MRC 组红系增生较活跃(为 20%~30%);AML-M6 组以红系异常增生为主。即红系有核细胞计数:AML-M2,4,5 组<AML-MRC 组<AML-M6 组。通常急性髓系白血病呈单一的原始细胞弥漫性增生,或 AML-M6 以红系异常增生为突出特征,与之相比,AML-MRC 的骨髓中各系细胞混杂,非单一性,原始细胞、粒系各阶段细胞及红系有核细胞均易见。这一特征,可作为鉴别诊断要点之一。

3.2 病态造血现象 病态造血,可见于良性及恶性血液系统疾病,主要见于红系、粒系及巨核系的畸形变,即粒系的假性佩许畸形,颗粒发育异常,空泡等,红系的花瓣核,母子核,芽孢等,巨核系的小巨核,单圆核等^[4-9]。良性疾病也可出现各系病态造血现象,但根据原始细胞比例可以鉴别。但是当原始细胞大于 20% 的 AML 中,可以出现病态造血现象,本文对比 AML-MRC 与 AML-M2,4,5,6 发现,其中 AML-M2,4,5 多为粒系或巨核系单系病态造血,其他两系异常情况程度较轻,通常小于 20%。研究发现:(1)出现粒系的假性佩许氏畸形,环状核,异形原始细胞,中晚幼双核,S 颗粒缺如或增加,红系的多/奇数核,母子核,巨大畸形核,环状铁粒幼细胞,花瓣,巨核系的小巨核,多核或单核圆核巨核细胞,幼稚产板巨核细胞,且比例明显增高,在 AML-MRC 中具有诊断价值;(2)出现粒系的空泡、核溶解、A 颗粒粗多、S 颗粒粗大、核固缩不佳、分叶过多、类/巨幼样变、红系的核分裂相、芽孢、桥连、类/巨幼样变、及巨核系的巨大巨核细胞、核断裂、核丝连呈多分叶,这类病态造血现象在 AML-MRC 及其他类型白血病中无明显差别,并无鉴别作用,因此不能作为诊断及分类依据。本文及 Linu 等^[8]研究认为,AML-M6 是 AML 中最易出现病态造血现象的亚型,但其多为红系病态造血改变,粒系及巨核系改变较轻,且此两类病态造血现象均可见,但前一类病态造血现象较 AML-MRC 少。

综上所述,AML-MRC 呈多系病态造血现象,且有统计学差异的病态造血现象比例显著高于其他类型白血病,具有诊断

价值;无统计学差异的病态造血现象可同时见于其他亚型白血病^[9]。因此本研究认为,形态学诊断时除了原始细胞数量的差别外,有统计学差异的病态造血现象类型大量出现时,高度提示 AML-MRC。核型分析:本研究发现,核型异常的 AML-MRC 患者约为 59%,其中表达 MDS 相关异常核型约 41%,较低于 Xu 等报道的 53%,复杂核型也较低于其报道,差异可能由检测手段等引起。根据报道, $-5/\text{del}(5q)$ 在 MRC 中最易见,且与预后相关,笔者尚未研究核型异常与患者预后的关系,值得下一步深入探索^[10]。

参考文献

- [1] Xu XQ, Wang JM, Gao L, et al. Characteristics of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes: A retrospective analysis in a cohort of Chinese patients [J]. Am J Hematol, 2014, 89(9): 874-881.
- [2] Ikegawa S, Doki N, Kurosawa S. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant overcomes poor prognosis of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes [J]. Leuk Lymphoma, 2016, 57(1): 76-80.
- [3] Park SH, Chi HS, Park SJ. Clinical importance of morphological multilineage dysplasia in acute myeloid leukemia with myelodysplasia related changes [J]. Korean J Lab Med, 2010, 30(3): 231-238.
- [4] 周以华. 病态造血细胞分析在 MDS 临床诊断中的应用研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(21): 3055-3057.
- [5] 彭澄, 李俊勋, 欧阳涓. 病态造血形态学特征与血液系统疾病相关性研究进展 [J]. 宁波大学学报(理工版), 2014 (4): 108-114.
- [6] Goasguena EE, Bennett JM, Bain BJ, et al. Proposal for refining the definition of dysgranulopoiesis in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes [J]. Leuk Res, 2014, 38(4): 447-453.
- [6] 张聪明, 曾小敏. 细胞形态学检查在鉴别诊断难治性贫血与巨幼细胞性贫血方面的临床价值 [J]. 当代医药论丛, 2016, 14(3): 19-20.
- [8] Linu JA, Udupa MN, Madhumathi DS, et al. Study of clinical, haematological and cytogenetic profile of patients with acute erythroid leukaemia [J]. Ecancermedical-science, 2017(11): 712.
- [9] Tsang HC, Bussell JB, Mathew S, et al. Bone marrow morphology and disease progression in congenital thrombocytopenia: a detailed clinicopathologic and genetic study of eight cases [J]. Mod Pathol, 2017, 30(4): 486-498.
- [10] Jarosova M, Nedomova R, Hubacek J, et al. Rare tetraploidy with large 5q deletion in acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes (AML-MRC) [J]. Leuk Res, 2012, 36(4): e68-70.