

114 例骨髓增生异常综合征的染色体核型与预后分析

安 利^{1, 2}, 江 明^{1*}

(1. 新疆医科大学第一临床医学院血液科, 新疆 乌鲁木齐 830054; 2. 新疆维吾尔自治区人民医院血液病科, 新疆 乌鲁木齐 830001)

摘 要:【目的】研究骨髓增生异常综合征(MDS)患者的细胞遗传学之间的关系和临床意义。【方法】采用直接法、短期培养法和 RHG 显带技术制备染色体, 进行核型分析。【结果】114 例 MDS 中 49 例检出异常染色体核型, 占 42.98%, 其中难治性贫血伴原始细胞增生异常(RAEB)-I、II 型染色体核型异常所占比例较高。单纯数目异常核型改变+8 检出频率最高, 随访 68 例中有 14 例转白血病, 转化率为 20.59%, 核型异常者及 IPSS 评分高危组向白血病转化几率明显高于核型正常者及 IPSS 积分低危组($P < 0.05$)。【结论】骨髓增生异常综合征的染色体核型异常, 各亚型之间有一定的差异, 细胞遗传学在 MDS 的诊断、病情发展和预后判断中有着至关重要的作用。

关键词:骨髓增生异常综合征; 染色体核型; 核型异常; 预后积分系统

中图分类号: R55

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2014)03-0575-04

Karyotype and Prognosis Analysis of 114 Cases of Myelodysplastic Syndrome

AN Li^{1,2}, JIANG Ming^{1*}

(1. Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; 2. The People's Hospital, Xinjiang Uyghur Autonomous Region, Urumqi 830001, China)

Abstract: 【Objective】To explore the implication of karyotype analysis in diagnosis and prognosis of myelodysplastic syndrome (MDS). 【Methods】The chromosomes were prepared with direct method, brief culture of cells and R-banding techniques, and then the karyotypic analysis was performed. 【Results】Forty-nine out of 114 patients (42.89%) showed karyotypic abnormalities, including the numeral abnormalities of chromosomes and structural alterations. The most common chromosomal aberrations were +8. The rate of abnormal karyotype in RAEB I, II were much higher than others MDS. The patients with abnormal karyotype or higher IPSS scores had a higher risk of transformation into acute leukemia than the patients with normal karyotype or lower IPSS scores ($P < 0.05$). 【Conclusion】MDS is a highly heterogeneous disorder and karyotype analysis is helpful for its diagnosis and prognosis estimation.

Key words: myelodysplastic syndrom; chromosome karyotype; abnormal karyotype; prognostic scoring system

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2014, 35(4):575-578]

骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 是一种恶性的、克隆性造血干细胞的疾病, 它具有高度的异质性。临床上, 以无效造血和外周血细胞的减少为主要特征表现。MDS 具有发展成急性白血病的高度危险倾向, 是一种基于基因突变或染色体核型异常改变所引起的血细胞在造血阶段恶性改变的复杂的疾病过程。染色体核型的异常在 MDS 的发生、发展过程中起着重要的

作用, 异常检出率在 40%~60%, 并且与骨髓增生异常综合征的诊断及其病情进展密切相关。2008 年骨髓增生异常综合征 WHO 诊断标准, 根据外周血象和骨髓象形态学病态造血及染色体遗传学改变, 提出了关于 MDS 诊断的新的分型标准: 难治性的血细胞减少伴单系增生异常 (refractory cytopenia with unilineage dysplasia, RCUD)、难治性的贫血伴有环形铁粒幼细胞 (refractory anemia with

收稿日期: 2013-11-29

作者简介: 安利, 硕士生, E-mail: 598935279@qq.com; * 江明, 通信作者, 教授, 研究方向: 血液病

ring sideroblasts, RARS)、难治性的血细胞减少伴多系增生异常(refractory cytopenia with multilineage dysplasia, RCMD)、难治性的贫血伴原始细胞增多 I 型(refractory anemia with excess blasts of type I, RAEB-I)、难治性贫血伴原始细胞增多 II 型(refractory anemia with excess blasts of type II, RAEB-II)、未归类的 MDS(ungrouped MDS, MDS-U)、5q-综合征[MDS associated with isolated del(5q-)]^[1]。本研究通过对我院 114 例就诊的 MDS 患者,按照 2008 年的 WHO 关于 MDS 的诊断标准进行诊断分型,对每一位患者均进行了血常规、骨髓细胞形态学、骨髓活检、骨髓细胞遗传学和相关的临床资料分析,旨在探讨我地区 MDS 患者的临床分型与染色体核型改变分布情况及染色体核型改变与患者白血病转化间的关系。

1 材料与方法

1.1 材料

114 例 MDS 患者均为 2008 年 1 月-2012 年 6 月在我院门诊就诊或住院的患者,2008 年前患者采用回顾性的方法进行 WHO 标准临床分类。其中男 64 例,女 50 例。年龄最大的为 83 岁,中位年龄 52 岁,均为初诊患者,其中 MDS-RCUD 19 例,占 16.7%(RA 7 例, RN 11 例, RT 1 例), MDS-RARS 7 例,占 6.1%, RCMD 17 例,占 14.9%, MDS-RAEB-I 39 例,占 34.2%, MDS-RAEB-II 27 例,占 23.7%, MDS-U 2 例, 5q- 3 例。诊断和疗效标准参照《血液学诊断及疗效标准》^[2]及《血液肿瘤骨髓诊断图谱》^[3]。收纳患者的治疗方案均采用本院的常规治疗方案。

1.2 方法

1.2.1 形态学的方法 常规骨穿,对照 2008 年 WHO 分型标准分型诊断。

1.2.2 染色体标本制备及分析 抽取新鲜骨髓细胞进行 24 h 的短期培养,运用 R 显带技术进行常规染色体分析。核型分析和异常克隆描述按 ISCN, 1995《人类细胞遗传学国际命名体制》进行。所分析的中期分裂相涉及 1~2 条染色体克隆性畸变为简单畸变;涉及 3~5 条的染色体克隆性畸变为复杂核型改变。对于培养失败及诊断有疑问患者辅以间期荧光原位杂交技术进一步明确有无核型异常改变。

1.2.3 随访及评分 自患者确诊之日起进行随

访。死亡的患者随访至死亡日终止,存活的患者随访至 2012 年 6 月 31 日,生存期是自确诊之日起到死亡之日止或者至 2012 年 06 月 31 日即本研究的随访截止日。骨髓异常综合征的国际预后积分系统(IPSS)将细胞遗传学核型改变和外周三系血细胞减少的系列数目、原始细胞所占的百分比三者一起列为评价 MDS 预后的主要危险因素^[4-6]。根据核型可将 MDS 分为 3 种不同的预后亚型:①低危,正常核型、-Y、5q-、20q-;②高危,7 号染色体异常-7 及 7q-、复杂异常及核型演变;③中危,其他异常如+8 等。根据 IPSS 积分的不同,将 MDS 患者分为高中低危组:①低危,0 分;②中危 1, 0.5~1.0 分;③中危 2, 1.5~2.0 分;④高危, ≥2.5 分。

1.2.4 统计学处理 对随访结果结合临床资料应用 SPSS 17.0 软件统计分析,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 染色体结果分析

染色体异常核型分布及与 MDS 各亚型间的关系如表 1。114 例 MDS 患者,检出 49 例有异常的染色体核型,染色体核型异常的发生率为 42.98%, RAEB-I、II 型染色体核型异常比例较高且伴有复杂染色体异常核型。异常核型中,单纯数目异常者 22 例,占 44.90%,包括三体 8、11、7、12、21 以及 7、21、Y 染色体的丢失;单纯结构异常者 17 例占 34.69%;+8 检出率最高,9 例,占 18.37%, 5q- 检出少见仅仅 3 例,占 6.12%;染色体平衡易位少见仅仅 4 例,占 8.16%;复杂染色体核型 10 例占 20.40%。

表 1 MDS 患者染色体核型分布

Table 1 Complex karyotype of MDS patients according to subtypes

Subtype	n (%)	Abnormal karyotype (%)	Complex abnormal karyotype
MDS-RCUD	19(16.7)	3(6.12)	1
MDS-RARS	7(6.1)	2(4.08)	1
MDS-RCMD	17(14.9)	9(18.37)	2
MDS-RAEB-I	39(34.2)	32(71.4)	6
MDS-RAEB-II	27(23.7)		
5q-	3(2.6)	3(6.12)	0
Total	114	49(42.98)	10

2.3 染色体核型改变及 IPSS 评分

114 例患者中除去造血干细胞移植患者, 共随访了 68 例, 随访时间 6~67 月, 中位时间 27 月, 其中, 有 37 例 MDS 患者为正常染色体核型, 31 例为异常的核型, 68 例 MDS 中有 14 例患者病程中转为急性髓系白血病, 转化率为 20.59%, 急性白血病以 M2 及 M4 多见, 14 例中 4 例为正常核型, 10 例为异常核型, 转化后平均生存期仅仅为 4 个月。本研究对随访的 68 例 MDS 患者的急性白血病转化率及 IPSS 评分和染色体核型分类进行统计分析(表 2)。经 χ^2 检验得出结果显示: 根据染色体核型的不同分组, MDS 的急性白血病的转化率存在不同($P = 0.003$), IPSS 评分不同危险组患者其急性白血病的转化率也存在不同($P = 0.001$)。IPSS 高危/中危 2 组较低危组及中危 1 组患者转化为急性白血病风险增高, 病情进展快, 相对预后差。

表 2 随访 68 例 MDS 患者染色体核型 IPSS 积分及转化率比较

Table 2 Transformative rate of 68 cases with AML followed up and IPSS score

Classification and score		n	AML transformative rate (%)	P
Complex karyotype	Normal	37	3/37(8.11)	0.003
	Simple abnormal	22	9/22(40.90)	
	Complex abnormal	9	2/9(22.22)	
IPSS score	0	9	0/9(0.00)	0.001
	0.5~1.0	29	2/29(6.90)	
	1.5~2.0	13	6/13(46.15)	
	≥2.5	17	6/17(35.29)	

3 讨 论

MDS 是一组造血干细胞的克隆性疾病, 表现多样具有异质性, 随着对 MDS 疾病的认识不断深入, 诊断标准也在不断完善中, 2007 年公布的维也纳诊断标准认为: 骨髓形态学病态造血及血细胞发育异常对于 MDS 的诊断仍然是重要的, 是诊断的基础, 但已经不是诊断 MDS 的前提条件, 染色体核型分析对于 MDS 诊断有一定的重要性。本组研究病例均按之后的 WHO 标准进行诊断分期, 初诊时对疑似 MDS 者, 病态造血不明显, 染色体核型正常或检测失败时, 进行 FISH 检测进一步验证

遗传学有无异常, 包括: 5q31、CEP7、7q31、CEP8、20q、CEPY 和 p53 避免漏诊, 并完善 MDS 相关流式细胞术免疫表型检测评价 CD34+造血祖细胞(原始细胞)、成熟髓系细胞及单核细胞的流式细胞参数显示出血细胞质和量的异常, 为诊断 MDS 提供帮助。

MDS 细胞遗传学异常几乎可发生于任何一条染色体。本组患者有染色体核型异常的病例占细胞遗传学分析组的 42.89% (49/114), 国外报道 MDS 患者染色体核型异常率为 38.8%~60.2%, 与本组结果接近。单纯数目异常 22 例 (22/49 44.90%), 单纯结构异常 17 例 (17/49 34.69%)。发生频率较高的染色体畸变依次为 +8, -20, -Y, -7/7q-, 易位型, +9, 检出的常见异常核型类型与文献报道基本一致。+8 是 MDS 最常见的异常核型, 本研究中检出 +8 频率最高, 在 FAB 各亚型中均有分布, RAEB-I、II 型染色体核型异常所占比例较高, 且伴有复杂染色体异常核型。

本研究中 5q- 检出率不高 (3/114), 与西方报道不符。2005 年有研究报道我国部分地区 MDS 患者 -5/5q-, -7/7q- 的发生频率低于西方国家, 我国 2.2%, 西方 7.8% ~ 42.5%^[6], 2009 年肖志坚^[7]研究认为我国 MDS 患者染色体异常 5/5q- 的发生率低于西方。另报道日本 MDS 患者中 5q- 综合征患者少于德国 (3/102 vs. 39/199)^[8]。还有另外一些亚洲国家 (如韩国和泰国)^[9, 11]报道认为东方和西方的 MDS 患者存在细胞遗传学染色体核型改变上的差异, 均支持不同地域及种族存在细胞遗传学的差异。本研究也提示此点差异的存在。

染色体易位在 MDS 患者中较少见, 本研究中检出 4 例易位型染色体异常, 回顾既往确诊病人中有 3 例具有白血病特异性染色体易位, t (8; 21) (q22; q22) 修正诊断为 M2 未纳入本文数据。

MDS 的发展与 AML 密切相关有 30% 左右的患者可转化成急性白血病 (AL)。目前 MDS 向急性白血病转化的机制尚不清楚。有学者认为克隆性核演变可能是 MDS 转化成急性白血病的主要原因之一。De Souza 等^[12]报道 127 例 MDS 患者的核型分析, 其中 24% 转化成急性白血病, 8 例患者在转化为白血病时有染色体核型演变。MDS 国际预后积分系统 (IPSS) 将核型和细胞减少的细胞系列的数目、原始细胞的百分比一起列为评价 MDS 预后的主要危险因素, 使临床上 MDS 分层诊治及预

后判断提高到遗传学水平。本文获得随访资料的 68 例 MDS 患者中 31 例患者检出染色体核型异常,其中 14 例转化为急性白血病,本组结果也验证了核型异常者及 IPSS 评分高危组向白血病转化率明显高于核型正常及 IPSS 低危组 (P 值 <0.05),IPSS 高危组及中危 2 组病情进展恶化快,预后差。

综上所述,骨髓增生异常综合征的染色体核型异常,各亚型之间有较大的差异,细胞遗传学在 MDS 的诊断、病情发展和预后判断中有着至关重要的作用。

参考文献

- [1] 何广胜,邵宗鸿.骨髓增生异常综合征维也纳诊断标准解读[J].中国实用内科杂志,2008,28(11):994-996.
He GS, Shao ZH. Standard interpretation of the Vienna diagnosis of myelodysplastic syndrome[J]. Chin J Practic Med, 2008, 28(11): 994-996.
- [2] 张之南.血液学诊断及疗效标准[M].3版.北京:北京科技出版社,2007:157-163.
Zhang ZN. The hematology diagnostic and treatment standards [M]. 3rd ed. Beijing: Beijing Science Publishing House, 2007: 157-163.
- [3] 熊树民.血液肿瘤骨髓诊断图谱[M].上海:上海科技出版社,2003:74-75.
Xiong SM. The Diagnostic map of tumor blood marrow [M]. Shanghai: Shanghai Science Publishing House, 2003: 74-75.
- [4] 隗佳,陈燕.63例骨髓增生异常综合征患者预后的积分分析[J].中国实验血液学杂志,2008,16(2):305-307.
Wei J, Chen Y. Scoring analysis on prognosis of 63 patients with melodysplastic syndrome [J]. J Exp Hematol, 2008, 16(2): 305-307.
- [5] 张玉生.骨髓增生异常综合征 26 例临床分析[J].中国实用医刊,2008,35(19):28-30.
Zhang YS. Clinical analysis of 26 patients with melodysplastic syndrome[J]. Chin J Practic Med, 2008, 35(19): 28-30.
- [6] 万军.骨髓增生异常综合征 FAB 与 WHO 分型的比较分析[J].广西医学,2007,29(4):551-552.
Wang J. Comparative Analysis of the FAB and WHO genotyping with melodysplastic syndrome [J]. Guangxi Med, 2007, 29(4): 551-552.
- [7] Chen B, Zhao WL, Jin J, et al. Clinical and cytogenetic features of 508 Chinese patients with myelodysplastic syndrome and comparison with those in Western countries[J]. Leukemia, 2005, 19(5): 767-775.
- [8] 李麟,秦铁军,肖志坚,等.原发性骨髓增生异常综合征染色体核型异常特征及其预后意义的研究 [J].中华血液学杂志,2009,30(4):217-222.
Li L, Qing TJ, Xiao ZJ, et al. Research the feature of abnormal karyotype and the significance of prognostic with the primary myelodysplastic syndromes[J]. Chin J Hemat, 2009, 30(4): 217-222.
- [9] Matsuda A, Germing U, Jinnai L, et al. Difference in clinical features between Japanese and German patients with refractory anemia in myelodysplastic syndromes[J]. Blood, 2005, 106(8): 2633-2640.
- [10] Lee JH, Lee JH, Shin YR, et al. Application of different prognostic scoring systems and comparison of the FAB and WHO classifications in Korean patients with myelodysplastic syndrome [J]. Leukemia, 2003, 17(2): 305-313.
- [11] Intragumtornchai T, Prayoonwiwat W, Swasdikul D, et al. Myelodysplastic syndromes in Thailand: a retrospective pathologic and clinical analysis of 117 cases[J]. Leuk Res, 1998, 22(5): 453-460.
- [12] De Souza FT, Omellas MH, Otero DC, et al. Chromosomal alterations associated with evolution from myelodysplastic syndrome to acutemyeloid leukemia[J]. Leuk Res, 2000, 24(10): 839-848.

(编辑 孙慧兰)