

• 临床检验研究论著 •

19 例骨髓增生异常综合征的染色体分析

邓永丽¹, 辛 熠², 颜 彬³, 杨永平⁴, 王海英¹, 王三斌⁵, 黄卫昆¹, 杨 琨¹

(中国人民解放军四八七医院:1. 检验病理科;2. 五官科, 云南昆明 650000;

3. 中国人民解放军五十九医院, 云南开远 661600;4. 昆明温泉疗养院, 云南昆明 650307;

5. 昆明总医院血液内分泌科, 云南昆明 650032)

摘要:目的 探讨细胞遗传学与骨髓增生异常综合征(MDS)分型、临床和预后的关系。方法 采用骨髓标本短期培养法 G 显带制备染色体进行核型分析, 并对 19 例 MDS 患者的染色体、实验室检查、临床及预后等资料进行讨论。结果 19 例 MDS 患者中, 14 例染色体未见明显异常, 其中 12 例亚型为难治性贫血(MDS-RA), 2 例为环形铁粒幼细胞难治性贫血(MDS-RAS); 5 例染色体出现异常, 核型为 20q- 和三体 8 的患者分型为 MDS-RA; 核型改变为复杂异常的患者分型为转化中的原始细胞过多难治性贫血 2 型(MDS-RAEB-2)。核型正常、20q- 和三体 8 的患者治疗后临床好转; 核型复杂异常的 2 例患者均迅速转白, 预后极差。结论 细胞遗传学对 MDS 的诊断、分型、转白及预后具有重要的参考价值。

关键词:骨髓增生异常综合征; 染色体; 核型; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.20.013

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)20-2669-02

Analysis on chromosome of myelodysplastic syndrome in 19 cases

Deng Yongli¹, Xin Yi², Yan Bin³, Yang Yongping⁴, Wang Haiying¹, Wang Sanbin⁵, Huang Weikun¹, Yang Jun¹

(1. Department of Clinical and Pathology; 2. Department of Ophthalmology and Otorhinolaryngology, 478 Hospital of PLA, Kunming, Yunnan 650000, China; 3. 59 Hospital of PLA, Kaiyuan, Yunnan 661600, China;

4. Kunming Hot Spring Sanatorium, Kunming, Yunnan 650307, China; 5. Department of Blood and Endocrinology,

Kunming General Hospital of PLA, Kunming, Yunnan 650032, China)

Abstract: **Objective** To discuss the relationship between the cytogenetics and the classification, clinical characteristics and prognosis of MDS were investigated. **Methods** Using the short-term culture method to prepare the chromosome of the bone marrow samples and G banding. The data of chromosome karyotype, laboratory examination, clinical and prognosis of 19 MDS patients were analyzed. **Results** In 19 MDS patients, chromosome of 14 cases had no obvious abnormality, including 12 cases of MDS-RA and 2 cases of MDS-RAS. 5 patients have abnormal chromosome changes, 2 cases of 20q- and 1 case of +8 were classified into MDS-RA. They achieved clinical remission after the treatment, 2 cases of complicated chromosome changes were classified into MDS-RAEB-2. They have no remission and rapidly converted to acute myeloid leukemia. **Conclusion** The Cytogenetic has important reference value to the diagnosis, classification, and prognosis of MDS.

Key words: myelodysplastic syndrome; chromosome; karyotype; prognosis

骨髓增生异常综合征(MDS)为一类获得性干/祖细胞疾病,其主要临床特征为无效造血和外周血细胞减少,35%~70%患者有染色体异常^[1]。为深入了解染色体异常与 MDS 临床特征和预后的关系,现将课题组 2012 年所做的 19 例 MDS 患者染色体结果总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 1~12 月前来就诊的 MDS 患者共 19 例进行骨髓染色体分析,其中,男性 8 例,女性 11 例;年龄 32~79 岁,平均 51.74 岁。所有病例在进行染色体检查前未接受过化学药物及放射线治疗。

1.2 仪器与试剂 采用英国 AI 的 CytoVision 细胞遗传分析工作站进行染色体分析,骨髓细胞培养基由广州达辉生物技术有限公司提供。

1.3 方法 全部患者于初诊时无菌采集骨髓 1~2 mL,置于 5 mL 骨髓培养基中,37℃ 恒温培养 24 h,按常规方法制备染色体,采用 G 显带染色,平均分析 20 个中期分裂象。核型描述参照《人类细胞遗传学国际命名体制[ISCN(2005)]》的有关规定。

2 结 果

2.1 染色体及一般检测结果 19 例 MDS 患者中,14 例染色体未见明显异常,占总数的 73.68%;5 例染色体出现异常,占总数的 26.32%,其中,男性 2 例,女性 3 例,包括 20q-、三体 8 和复杂异常。19 例患者中血细胞 1 系减少 4 例,2 系减少 6 例,3 系减少 9 例。1 例染色体复杂异常患者外周血出现原始、幼稚细胞,其原幼细胞占有核细胞总数的 74%。骨髓增生程度极度低下 1 例,低下 3 例,活跃 12 例,明显活跃 3 例。2 例复杂异常患者预后极差,其余 17 例患者经治疗后临床好转。5 例染色体异常患者核型见表 1。编号为 4 和 5 的患者染色体核型见图 1。

2.2 染色体核型与 MDS 亚型的关系 染色体核型正常的 14 例 MDS 患者中 12 例为难治性贫血(RA),2 例为环形铁粒幼细胞难治性贫血(RAS);20q- 和三体 8 的 3 例患者分型为 RA;伴复杂染色体异常的 2 例患者 MDS 亚型为转化中的原始细胞过多难治性贫血 2 型(RAEB-2)。

2.3 染色体核型与 MDS 疾病转归及预后的关系 正常核型、20q- 和三体 8 的患者经过治疗临床均明显好转;而核型复

杂异常的患者 1 例转变为 AML-M5b, 4 个月后死于肺部感染,3 个月后 AML-M6 复发再次入院,预后差。
染;1 例患者转变为 AML-M6,经 DA 方案化疗后骨髓完全缓解

表 1 5 例染色体异常 MDS 患者染色体核型

编号	性别	年龄(岁)	诊 断	染色体核型	预后转归
1	女	39	RA	47,XX,+8 [20]	临床好转
2	女	73	RA	46,XX,del(20q) [20]	临床好转
3	男	79	RA	46,XY,del(20q) [16]/ 46,XY [4]	临床好转
4	男	69	RAEB-2	46,XY,der(4)t(4;6)(p14;q13),der(5)t(4;5)(p14;q13),del(16)(q13) [20]	转变为 AML-M5b, 4 个月后死亡
5	女	37	RAEB-2	42~43,XX,t(1;6)(p12;q11),t(3;5)(q25.1;q34),-4,-7,der(8)(q22),-10,-16,-17,-18,-19,del(20q),+mar1,+mar2,+mar3[14]/84~86,idem×2[6]	转变为 AML-M6,DA 化疗缓解,3 个月后复发



A:编号为 4 的患者;B:编号为 5 的患者。

图 1 编号为 4 和 5 的患者染色体核型

3 讨 论

无论从异常克隆累及系列还是从凋亡的角度分析,都提示 MDS 是一组异质性疾病^[2]。其血液学异常非常复杂,涉及一系或多系血细胞发育异常,各亚型间差异较大;骨髓染色体畸变类型较复杂,以常见+8,-5/5q-、-7/7q-和 20q-为最多见^[3]。本组 19 例 MDS 患者共检出异常核型 5 例,2 例为 20q-,1 例为+8,2 例为复杂异常。染色体异常与病态造血及预后相关。根据核型可将 MDS 分为三个危险组:(1)低危:正常核型、-Y、5q-或 20q-;(2)高危:-7/7q-、复杂异常或核型演变;(3)中危:其他异常。

本研究中,14 例患者染色体核型正常,分型为 RA 或 RAS,临床转归较好。核型改变为 20q-和+8 的 3 例患者均为 RA 亚型。例 12 核型改变为+8,血象表现为 3 系减少,经治疗临床缓解。20q-在 MDS 中的发生率为 1%~5%^[4-5],20q-作为一种单独的核型异常,表现为臂内缺失,并且其缺失片断大小不定,位于 20q11.2~20q13.1 片断内的共同缺失区约 1.7 Mb 大小。有研究表明缺失区内一个或多个基因的改变与 MDS 的发生有关。而缺失的大小和疾病种类之间没有相关性^[6]。国内有研究显示,伴 del(20q)的 MDS 发病年龄较轻,多以贫血、白细胞、血小板减少为主要表现^[7]。具有病态造血程度轻,以红系病态造血为主,大多处于中低危组,生存期长,转白率低的特点。但本组病例中 2 例患者发病年龄都在 70 岁以上,发病年龄较大。例 2 表现为贫血,例 3 表现为白细胞和血小板二系减少,经过治疗都临床好转。

本研究中,2 例 MDS-RAEB-2 患者骨髓染色体出现复杂的核型改变,染色体异常检出率较高,与邱镜滢等^[8]的报道一致。例 4 核型为 46,xy,der(4)t(4;6)(p14;q13),der(5)t(4;5)(p14;q13),del(16)(q13),表现为贫血和血小板减少,白细胞

升高,血片示原始及幼稚细胞占 74%。骨髓增生极度低下,骨髓象结合临床及免疫组化提示由 MDS-RAEB-2 转变为 AML-M5b。融合基因筛查 EVI1 基因阳性,4 个月后死亡。例 5 核型为 42~43,xx,t(1;6)(p12;q11),t(3;5)(q25.1;q34),-4,-7,der(8)(q22),-10,-16,-17,-18,-19,del(20q),+mar1,+mar2,+mar3/84~86,idem×2,为两种复杂核型的嵌合型,血象表现为三系细胞减少。经治疗临床好转出院,3 个月后转变为 AML-M6,化疗后缓解,缓解 3 个月后再次复发。

此外,低增生性 MDS 与慢性再生障碍性贫血鉴别较困难,多数再生障碍性贫血患者染色体正常,而低增生性 MDS 有克隆性异常染色体改变^[9]。因此,细胞遗传学可作为两者的鉴别依据之一。

参考文献

[1] 许文荣,王建中.临床血液学与检验[M].4 版.北京:人民卫生出版社,2007:290.
[2] 秦玲,王椿,秦尤文,等.骨髓增生异常综合征 del(20q)异常细胞克隆在骨髓细胞系列和凋亡细胞中的分布[J].中国实验血液学杂志,2008,16(3):551-554.
[3] 薛永权.白血病细胞遗传学及图谱[M].天津:天津科学技术出版社,2003:67-68.
[4] Asimakopoulos FA,Green AR. Deletions of chromosome 20q and the pathogenesis of myeloproliferative disorders[J]. Br J Haematol,1996,95(3):219.
[5] 薛永权.恶性血液病中的各染色体常见畸变的类型、频率及其临床和生物学意义[J].内科理论与实践,2008,3(2):138.
[6] 李天宇,薛永权.20 号染色体长臂部分缺失和恶性血液病[J].国外医学输血及血液学分册,2005,28(2):129.
[7] 武英伟,张茉莉,谢守军,等.14 例伴 del(20q)的骨髓增生异常综合征血液学和临床特征的分析[J].中国实验诊断学,2011,15(10):1716-1718.
[8] 邱镜滢,赖悦云,柴晔,等.306 例骨髓增生异常综合征染色体核型的研究[J].中国实验血液学杂志,2004,12(4):455-459.
[9] 徐世荣.低增生性骨髓增生异常综合征[J].中华血液学杂志,2000,21(4):219-221.

(收稿日期:2013-04-25)