

论著·临床研究

# 儿童慢性再生障碍性贫血与骨髓异常增生综合征的临床特点比较

郝璿璿 邱奕宁 周东风 肖燕 刘勤 金润铭

(华中科技大学同济医学院附属协和医院儿科,湖北 武汉 430022)

**[摘要]** **目的** 对儿童慢性再生障碍性贫血(CAA)与骨髓异常增生综合征(MDS)的临床特点进行比较分析,探讨两种疾病之间的差异,帮助临床鉴别诊断。**方法** 回顾性分析2007年9月至2010年9月收治的23例CAA患儿和9例MDS患儿的临床资料,对所有病例的血常规、网织红细胞计数、乳酸脱氢酶、血清铁蛋白等水平及骨髓细胞学检查、骨髓CD34<sup>+</sup>计数、骨髓染色体检查、骨髓荧光原位杂交(FISH)检查结果进行对比分析。**结果** MDS组中性粒细胞、网织红细胞、血清铁蛋白、乳酸脱氢酶水平均高于CAA组;MDS组骨髓原始细胞计数及三系血细胞的病态造血现象与CAA组差异有显著性;MDS组骨髓CD34<sup>+</sup>细胞计数水平较CAA组高,FISH异常的检出率亦较CAA组高。**结论** CAA和MDS患儿实验室检查、骨髓细胞形态学、细胞遗传学检查结果存在显著不同,三者联合检测对鉴别CAA与MDS有重要意义。 [中国当代儿科杂志,2011,13(11):867-869]

**[关键词]** 再生障碍性贫血;骨髓异常增生综合征;儿童

**[中图分类号]** R556.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2011)11-0867-03

## Comparisons of clinical features of chronic aplastic anemia and myelodysplastic syndrome in children

HAO Jin-Jin, QIU Yi-Ning, ZHOU Dong-Feng, XIAO Yan, LIU Qin, JIN Run-Ming. Department of Pediatrics, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China (Jin R-M, Email: erke\_xiehe@yahoo.com.cn)

**Abstract: Objective** This study compared the differences in clinical features between chronic aplastic anemia (CAA) and myelodysplastic syndrome (MDS) in children in order to provide a basis for the differential diagnosis of the two diseases. **Methods** A retrospective study of 23 cases of CAA and 9 cases of MDS from September 2007 to September 2010 was performed. The clinical data including routine blood test results, reticulocyte counts, serum lactate dehydrogenase level, serum ferritin level, cytological examination of bone marrow, bone marrow CD34<sup>+</sup> cell counts, bone marrow chromosome and FISH test results were compared between the CAA and MDS groups. **Results** Neutrophils, reticulocytes, and serum ferritin and lactate dehydrogenase levels increased in the MDS group compared with those in the CAA group. There were significant differences in bone marrow blast cell counts and dyshematopoiesis phenomena of three lines blood cells between the CAA and MDS groups. The bone marrow CD34<sup>+</sup> cell counts and the rate of chromosomal abnormalities detected in bone marrow cytogenetic analysis in the MDS group were significantly higher than those in the CAA group. **Conclusions** There are differences in the results of laboratory examinations and morphological and cytogenetic examinations of bone marrow between the children with CAA and MDS. The differences are useful to the differential diagnosis of the two diseases. [Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13 (11):867-869]

**Key words:** Aplastic anemia; Myelodysplastic syndrome; Child

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)是一种以造血功能低下、全血细胞减少为主要特点的造血功能衰竭性疾病。临床上根据病情急缓和严重程度分为急性再障(SAA)和慢性再障(CAA)<sup>[1]</sup>。而骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome,

MDS)是一组骨髓克隆性疾病,以无效造血、造血细胞形态功能异常及向急性髓系白血病的高转化率为特征<sup>[2]</sup>。儿童MDS和AA均为血液系统重症疾病,治疗难度大,预后不良,且近年的发病率有明显增高趋势。

[收稿日期]2011-05-30; [修回日期]2011-07-07

[作者简介]郝璿璿,女,硕士,住院医师。

[通信作者]金润铭,主任医师。

CAA有时呈现骨髓造血活跃,而MDS病态造血表现往往轻重不一,甚至无明显病态造血现象,使两者在临床表现及实验室检查结果上有许多相似之处,给临床鉴别带来很大困难。鉴于该两种疾病的治疗预后明显不同,因此CAA与MDS的鉴别诊断具有重要的临床意义。

本研究对近3年来我科收治的CAA与MDS患儿的临床特点和相关检查指标进行回顾性比较分析,旨在探讨这两种疾病的临床差异性,加深对疾病本质的认识并期望对临床诊断有所帮助。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集本院2007年9月至2010年9月儿科收治的CAA患儿23例,MDS患儿9例。CAA患儿中,男14例,女9例;年龄2~10岁,平均6岁。MDS患儿中,男5例,女4例;年龄2个月至11岁,平均5岁。均为初诊病例。

### 1.2 诊断标准

CAA诊断符合《血液病诊断与疗效标准》<sup>[3]</sup>。MDS患儿诊断依据2003年Hasle等<sup>[4]</sup>参照成人MDS的WHO诊断分型标准提出的儿童MDS相应标准,并符合儿童MDS的最低诊断标准,即满足以下4条中的至少2条:(1)持续性不能解释的血细胞减少(中性粒细胞减少、血小板减少或贫血);(2)至少两系有发育异常的形态学特征;(3)造血细胞存在获得性克隆性细胞遗传学异常;(4)原始细胞增高(≥5%)。

### 1.3 方法

对所有患儿初诊时血常规、网织红细胞计数、乳酸脱氢酶、血清铁蛋白等水平及骨髓细胞学检查、骨髓CD34<sup>+</sup>计数、骨髓染色体检查、骨髓荧光原位杂交技术(FISH)结果进行分析。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 12.0统计软件进行分析,组间比较采用t检验及χ<sup>2</sup>检验,P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 血液检查

9例MDS中,4例全血细胞减少,4例白细胞正常,另1例血小板正常。与CAA患儿比较,MDS患儿中性粒细胞计数、网织红细胞、血清铁蛋白和乳酸脱氢酶水平较高,差异有统计学意义(P<0.05),其

余指标比较差异无统计学意义,见表1。

### 2.2 骨髓细胞形态学检查

与CAA患儿相比,MDS患儿的骨髓细胞学原始细胞比例明显更高(P<0.05)。9例MDS患儿骨髓细胞学检查中,均表现不同程度的病态造血,其中4例表现为三系细胞病态造血,3例有两系病态造血,2例仅红系明显病态造血。而23例CAA患儿中,红系轻度病态造血现象较常见,余两系病态造血均少见。见表1。

### 2.3 骨髓干细胞计数及细胞遗传学检查

MDS患儿骨髓CD34<sup>+</sup>细胞计数较CAA患儿高,差异有统计学意义。MDS患儿有2例出现染色体异常,均为-7;CAA患儿仅1例染色体异常,为47,xx,+8[1]/46,xx[19]。FISH检查提示MDS患儿有2例检出异常结果,与染色体结果相同,均为-7;CAA患儿未见异常FISH结果,其差异有统计学意义,见表1。

表1 9例MDS与23例CAA的检查结果比较

检查项目	CAA组 (n=23)	MDS组 (n=9)	P值
血液检查			
白细胞(G/L)	1.69	2.15	0.68
中性粒细胞(G/L)	0.12	0.75	0.04
血小板(G/L)	38	55	0.97
网织红细胞(%)	0.12	0.48	0.047
血清铁蛋白(μg/L)	45.78	295.82	0.038
乳酸脱氢酶(U/L)	211.91	357.63	0.046
骨髓检查			
原始细胞数(%)	0.6	7.5	0.027
粒系病态造血[n(%)]	1(4)	6(67)	0.0001
红系病态造血[n(%)]	9(39)	5(56)	0.4
巨核系病态造血[n(%)]	2(9)	6(67)	0.001
CD34 <sup>+</sup> 细胞计数(%)	0.44	1.26	0.039
染色体核型异常[n(%)]	1(4)	2(22)	0.119
FISH异常[n(%)]	0	2(22)	0.02

## 3 讨论

MDS与AA均系造血干细胞疾病,前者主要是造血干细胞分化受损,恶性克隆增殖,骨髓造血异常<sup>[5]</sup>;后者主要为损伤造血干细胞增生,造血功能抑制<sup>[6-7]</sup>。儿童MDS的发病过程呈异质性,在一些患儿表现为无症状或仅有贫血症状,呈慢性发病,病程可达数年,数年后突然向急性白血病等恶性疾病转换。而急性发病者病情发展较为迅猛,可与急性白血病相似<sup>[8]</sup>。近年来有文献报道,MDS与AA有相似的病理生理机制,并可相互转换<sup>[9]</sup>。Tichelli等<sup>[10]</sup>发现,AA患者免疫抑制剂治疗后出现病态造血,这对临床鉴别带来更大难度。临床工作中,由于这两种

疾病治疗和预后有明显区别<sup>[11]</sup>,MDS与AA的相互排除及鉴别尤为重要。由于目前缺乏能将两者完全鉴别的诊断标准,寻找两种疾病在实验室检查、骨髓细胞形态学、遗传学等方面的差异对临床工作意义重大。

本研究结果显示,MDS患儿血液中中性粒细胞、网织红细胞计数、血清铁蛋白和乳酸脱氢酶水平较高,与CAA患儿相比差异有显著性。CAA患儿的骨髓虽然可能存在一些代偿性增生的病灶,但总体而言造血功能仍属低下,故网织红细胞水平较低。MDS本质为造血干细胞疾病,存在恶性克隆性增殖,乳酸脱氢酶增高考虑与MDS的病态造血及原位溶血有关。Wimazal等<sup>[12]</sup>报道MDS患者乳酸脱氢酶水平增高,甚至可将乳酸脱氢酶作为MDS的一个预后参考指标。MDS患儿血清铁蛋白升高反映了MDS的恶性疾病性质,MDS又称白血病前期疾病,血清铁蛋白增高可能反映其与白血病的类似性质。由于目前尚不能明确统一这两种疾病在这些指标上的分界值,诊断价值有一定的局限性。

骨髓细胞形态学差异是鉴别MDS与CAA两种疾病的主要诊断依据。本研究结果表明,CAA患儿鲜见原始细胞,病态造血现象亦少见,而病态造血以轻微红系病态造血为主。而MDS患儿有超过五成病例出现不同程度的三系病态造血,表明病态造血现象仍是MDS的特征性骨髓象。同时多部位骨髓穿刺对提高检出率和疾病鉴别有重要意义。Matsui等<sup>[13]</sup>认为,骨髓CD34<sup>+</sup>细胞计数是CAA与MDS的重要鉴别指标,本研究亦显示MDS患儿骨髓CD34<sup>+</sup>细胞计数明显高于CAA患儿。细胞遗传学检查是近年来诊断MDS和CAA的优势性项目。一般认为,尽管MDS染色体畸变缺乏特异性,但只要出现克隆性染色体异常,常被归为MDS。综合相关文献,约50%~60%MDS患者骨髓细胞中存在染色体异常<sup>[14]</sup>。本研究检出率未达到此水平,可能还需扩大病例样本量。文献报道MDS最常见的染色体异常是单体缺失或单臂缺失,导致相关抑癌基因丢失<sup>[15]</sup>。应用更为敏感的FISH后,异常位点的检出率相当。本研究结果显示,MDS患儿中2例染色体核型异常,均为-7;CAA患儿中1例出现染色体异常,为47,xx,+8[1]/46,xx[19],因为患儿骨髓活检结果提示造血组织少见而诊断为CAA,但在FISH检查中CAA患儿未见异常。有报道认为,染色体异常的AA患者易进展或转换为MDS,可能是预后不良的指标<sup>[16]</sup>。本组临床资料仅分析了CAA患儿,考虑CAA患儿总体预后较好,故出现异常核型的可

能性较低。

综上所述,在采用上述两种疾病的诊断标准的基础上,同时参考临床资料、多次骨髓检查,联合分析骨髓细胞形态学、细胞遗传学、分子生物学资料及观察疾病的转归,有利于提高疾病诊断的准确性,减少误诊率,从而为临床治疗提供及时、准确的依据。

### [参 考 文 献]

- [1] Brodsky RA. Biology and management of acquired severe aplastic anemia[J]. *Curr Opin Oncol*, 1998, 10(2): 95-99.
- [2] Delacrétaiz F, Schmidt PM, Piguet D, Bachmann F, Costa J. Histopathology of myelodysplastic syndromes. The FAB classification (proposals) applied to bone marrow biopsy [J]. *Am J Clin Pathol*, 1987, 87(2): 180-186.
- [3] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第3版. 北京:科学技术出版社,2007:20-23.
- [4] Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, Baumann I, Bennett JM, Kerndrup G, et al. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative disease[J]. *Leukemia*, 2003, 17(2): 277-282.
- [5] Koh Y, Lee HR, Song EY, Kim HK, Kim I, Park S, et al. Hypoplastic myelodysplastic syndrome (h-MDS) is a distinctive clinical entity with poorer prognosis and frequent karyotypic and FISH abnormalities compared to aplastic anemia AA [J]. *Leuk Res*, 2010, 34(10): 1344-1350.
- [6] 黄永兰,黄绍良,黄科,蔡耘. 再生障碍性贫血患儿骨髓间充质干细胞体外生物学特性及其与免疫抑制疗效的关系[J]. *中国当代儿科杂志*,2008,10(1):9-13.
- [7] 王西阁,王晓格,栾斌,胡婷婷. 调节性T细胞及Foxp3基因在再生障碍性贫血患儿外周血中的变化及意义[J]. *中国当代儿科杂志*,2010,12(4):241-243.
- [8] Healley ML, Golde DW. Myelodysplasia [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(21): 1649-1660.
- [9] Tamai Y, Takami H, Nakahata R, Nakui Y, Suzuki Y, Akagi T, et al. Hematological characteristics of hypoplastic MDS patients with chromosomal abnormalities, who had been followed for aplastic anemia with normal karyotypes [J]. *Rinsho Ketsueki*, 1997, 38(12): 1243-1248.
- [10] Tichelli A, Gratwohl A, Nissen C, Signer E, Stebler Gysi C, Speck B. Morphology in patients with severe aplastic anemia treated antilymphocyte globulin [J]. *Blood*, 1992, 80(2): 337-345.
- [11] 陈纯,路素英. 再生障碍性贫血的发病机制及治疗[J]. *实用儿科临床杂志*, 2010, 25(15): 1121-1124.
- [12] Wimazal F, Sperr WR, Kundi M, Meidlinger P, Fonatsch C, Jordan JH, et al. Prognostic value of lactate dehydrogenase activity in myelodysplastic syndromes [J]. *Leuk Res*, 2001, 25(4): 287-294.
- [13] Matsui WH, Brodsky RA, Smith BD, Borowitz MJ, Jones RJ. Quantitative analysis of bone marrow CD34 cells in aplastic anemia and hypoplastic myelodysplastic syndromes [J]. *Leukemia*, 2006, 20(3): 458-462.
- [14] van Dijk JP, Knops GH, van de Locht LT, Menke AL, Jansen JH, Mensink EJ, et al. Abnormal WT1 expression in the CD34-negative compartment in myelodysplastic bone marrow [J]. *Br J Haematol*, 2002, 118(4): 1027-1033.
- [15] Bernasconi P. Molecular pathways in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: relationships and distinctions - a review [J]. *Brit J Haematol*, 2008, 142(5): 695-708.
- [16] Kim SY, Lee JW, Cho BS. Clinical implications of abnormal cytogenetics at diagnosis of aplastic anemia [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2006, 108(11): 986.

(本文编辑:徐福兰)