

骨髓增生异常综合征

(Myelodysplastic Syndrome, MDS)

南方医科大学第二临床学院：涂三芳

email: doctortutu@163.com ; tel :13430200803



概念

骨髓增生异常综合征（MDS）是一组起源于造血干细胞，以血细胞病态造血、血细胞减少、高风险向急性白血病转化为特征的难治性血细胞质、量异常的**异质性疾病**。好发于老年人。



病因和发病机制

一.病因

- 原发性：病因不明
- 继发性：烷化剂、拓扑异构酶抑制剂、放射线、有机毒物(苯等) 密切接触。



二.发病机制

- 起源于造血干细胞的**异常克隆**细胞在骨髓中分化，成熟障碍，出现病态造血和无效造血，细胞凋亡（T细胞激活，死亡蛋白分泌，凋亡途径bc1-2的变化等）。
- **基因异常**可能也参与了MDS的发生和发展。
- **骨髓造血微环境**的改变（造血生长因子相对不足，抑制因子增加等）。

与端粒长度的缩短和抑癌基因P53和P15^{INK4b}失活相关， P15^{INK4b}是细胞周期依赖性蛋白激酶的抑制剂，38% - 50% MDS患者出现P15^{INK4b}的5' CpG岛高甲基化可能与MDS增殖相关, 为去甲基化治疗的基础。**血管新生**亦有一定作用。



分型

一. FAB协作组分型

1. 难治性贫血
(Refractory Anemia, RA)
2. 环形铁粒幼细胞性难治性贫血
(RA with ring sideroblasts, RAS)
3. 难治性贫血伴原始细胞增多
(RA with excess of blasts, RAEB)
4. 难治性贫血伴原始细胞增多转变型
(RAEB in transformation, RAEB-T)
5. 慢性粒-单细胞白血病
(chronic myelomonocytic leukemia, CMML)



FAB分型标准

| 亚 型 | 原始细胞(%) | | 骨 髓 | 外周血 | Auer |
|-------|---------|-----|-------|------------------|------------------|
| | 骨髓 | 外周血 | 环铁粒%* | 单核细胞($10^9/L$) | 小体 |
| RA | <5 | <1 | <15 | 不定 | (-) |
| RAS | <5 | <1 | >15 | 不定 | (-) |
| RAEB | 5~20 | 1~5 | 不定 | <1X | (-) |
| RAEBT | 20~30 | >5 | 不定 | 不定 | (+) [#] |
| CMML | 5~20 | 1~5 | 不定 | >1X | (-) |

* 占红系细胞的%； #见到Auer 小体，无其他条件也可诊断RAEB-T

表7 WHO(2016)MDS修订分型

| 疾病类型 | 发育异常 | 血细胞减少 | 环状铁粒幼红细胞 | 骨髓和外周血原始细胞 | 常规核型分析 |
|-----------------------------|------|-------|-----------|-----------------------------|------------------------------------|
| MDS伴单系血细胞发育异常(MDS-SLD) | 1系 | 1~2系 | <15%或<5%* | 骨髓<5%,外周血<1%,无Auer小体 | 任何核型,但不符合伴单纯del(5q)MDS标准 |
| MDS伴多系血细胞发育异常(MDS-MLD) | 2~3系 | 1~3系 | <15%或<5%* | 骨髓<5%,外周血<1%,无Auer小体 | 任何核型,但不符合伴单纯del(5q)MDS标准 |
| MDS伴环状铁粒幼红细胞(MDS-RS) | | | | | |
| MDS-RS-SLD | 1系 | 1~2系 | ≥15%或≥5%* | 骨髓<5%,外周血<1%,无Auer小体 | 任何核型,但不符合伴单纯del(5q)MDS标准 |
| MDS-RS-MLD | 2~3系 | 1~3系 | ≥15%或≥5%* | 骨髓<5%,外周血<1%,无Auer小体 | 任何核型,但不符合伴单纯del(5q)MDS标准 |
| MDS伴单纯del(5q) | 1~3系 | 1~2系 | 任何比例 | 骨髓<5%,外周血<1%,无Auer小体 | 仅有del(5q),可以伴有1个其他异常[-7或del(7q)除外] |
| MDS伴原始细胞增多(MDS-EB) | | | | | |
| MDS-EB-1 | 0~3系 | 1~3系 | 任何比例 | 骨髓5%~9%或外周血2%~4%,无Auer小体 | 任何核型 |
| MDS-EB-2 | 0~3系 | 1~3系 | 任何比例 | 骨髓10%~19%或外周血5%~19%或有Auer小体 | 任何核型 |
| MDS,不能分类型(MDS-U) | | | | | |
| 外周血原始细胞1% | 1~3系 | 1~3系 | 任何比例 | 骨髓<5%,外周血=1%*,无Auer小体 | 任何核型 |
| 单系血细胞发育异常伴全血细胞减少 | 1系 | 3系 | 任何比例 | 骨髓<5%,外周血<1%,无Auer小体 | 任何核型 |
| 伴有诊断意义核型异常 | 0系 | 1~3系 | <15%* | 骨髓<5%,外周血<1%,无Auer小体 | 有定义MDS的核型异常 |

注:MDS:骨髓增生异常综合征;血细胞减少定义为血红蛋白<100g/L、血小板计数<100×10⁹/L、中性粒细胞绝对计数<1.8×10⁹/L,极少情况下MDS可见这些水平以上的轻度贫血或血小板减少,外周血单核细胞必须<1×10⁹/L; *如果存在SF3B1突变; *外周血=1%的原始细胞必须有两次不同时间检查的记录; *若环状铁粒幼红细胞≥15%的病例有明显红系发育异常,则归类为MDS-RS-SLD

临床表现



➤ 症状：贫血表现

出血倾向

发热和感染

➤ 体征：肝、脾、淋巴结肿大。

实验室检查



一.血象和骨髓象

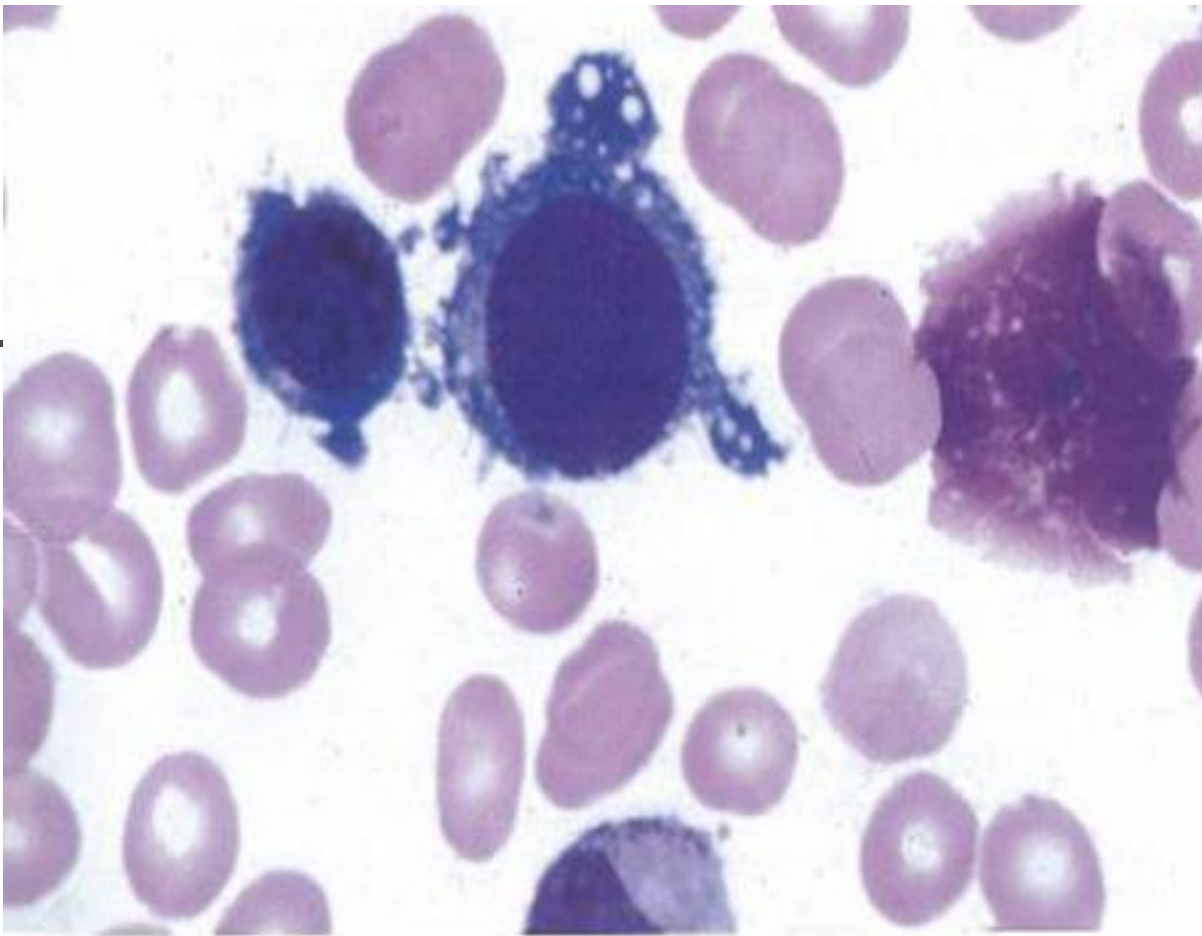
50%—70%的患者为全血细胞减少。
一系减少少见，多为红细胞减少。骨髓增生多活跃以上，少部分增生减低。外周血和骨髓常见病态造血如下表：

表3 发育异常的形态学改变(WHO,2008年)

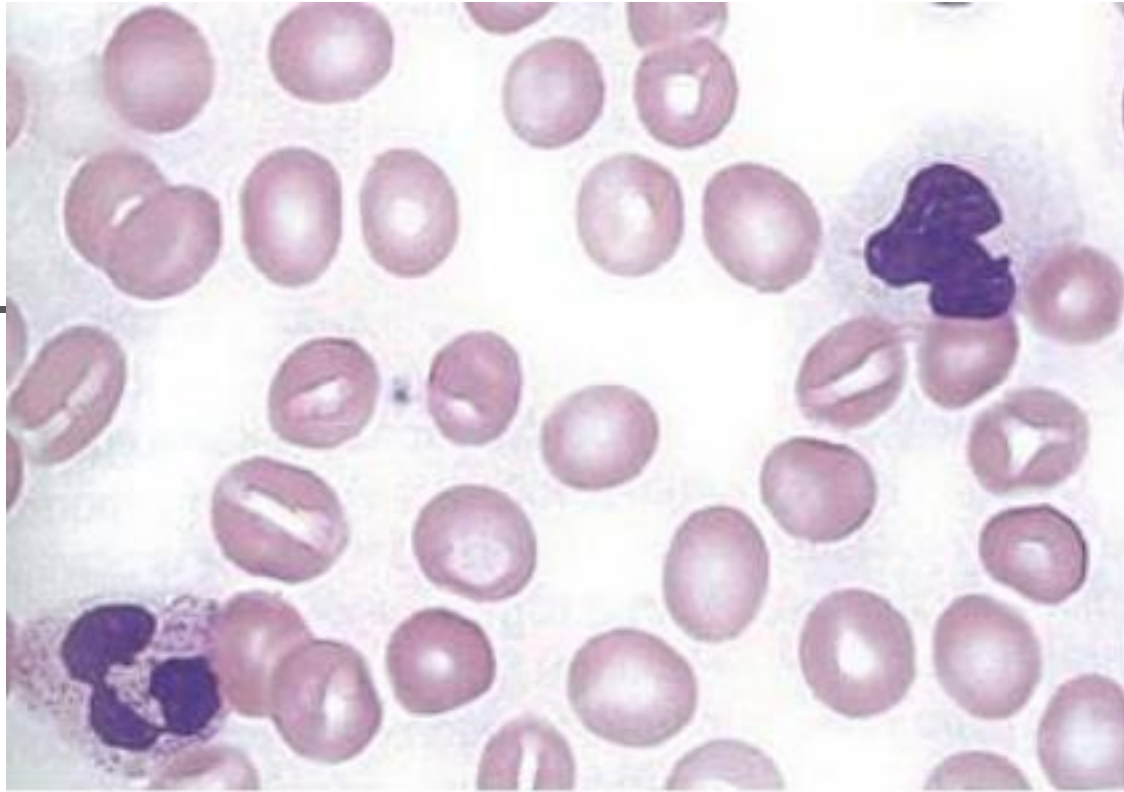
| 系别 | 细胞核 | 细胞质 |
|-----|--|--|
| 红系 | 核出芽、核间桥、核碎裂、多核、核多分叶、巨幼样变 | 环状铁粒幼红细胞、空泡、PAS染色阳性 |
| 粒系 | 核分叶减少(假 Pelger-Huët; pelgeriod);不规则核分叶增多 | 胞体小或异常增大、颗粒减少或无颗粒、假 Chediak-Higashi 颗粒、Auer 小体 |
| 巨核系 | 小巨核细胞、核少分叶、多核(正常巨核细胞为单核分叶) | |

巨幼样变中幼红(MDS)

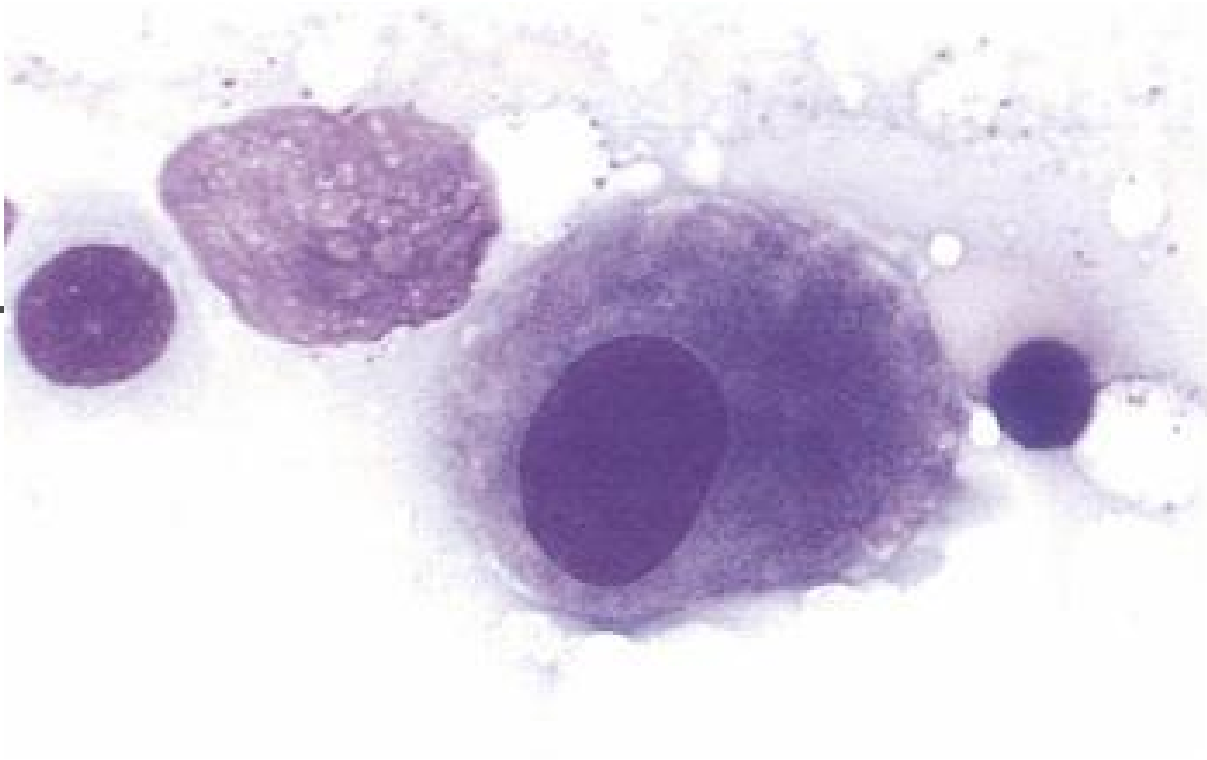




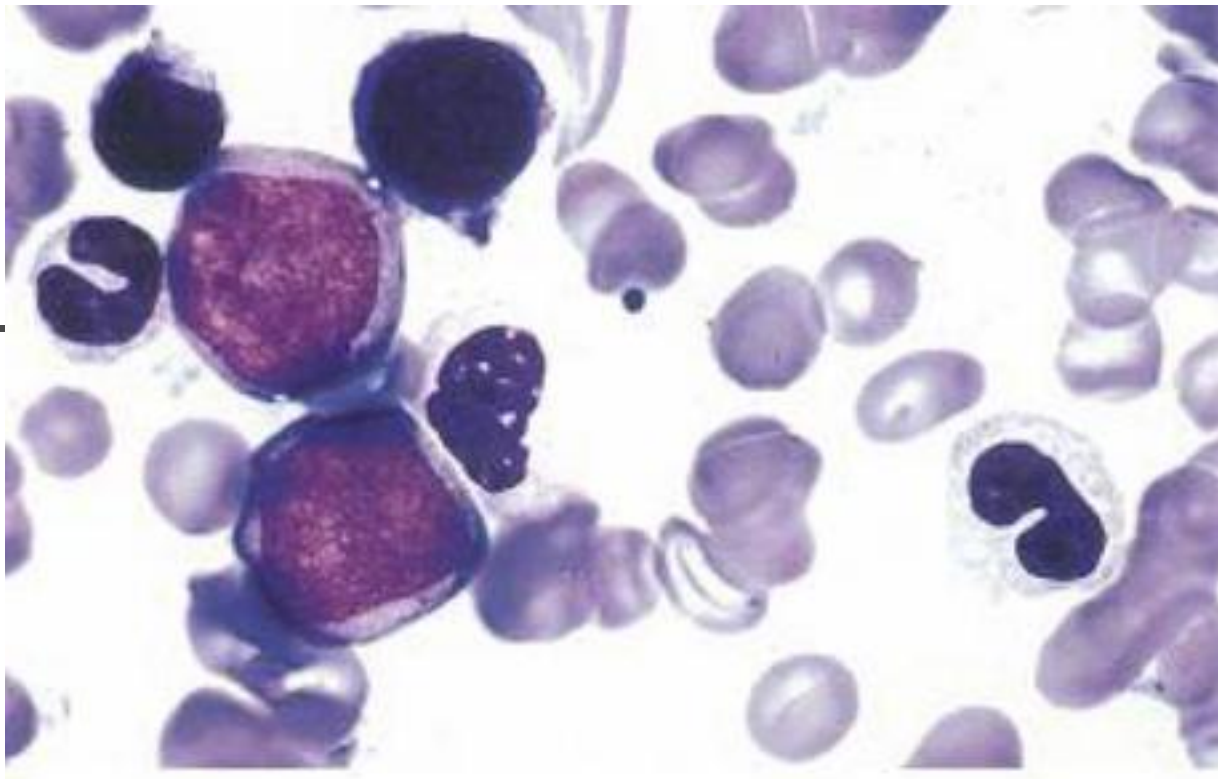
难治性贫血（RA）骨髓涂片---仅见红系前体细胞发育异常，偶见原始红细胞胞质有空泡，胞核稍有巨幼样变。



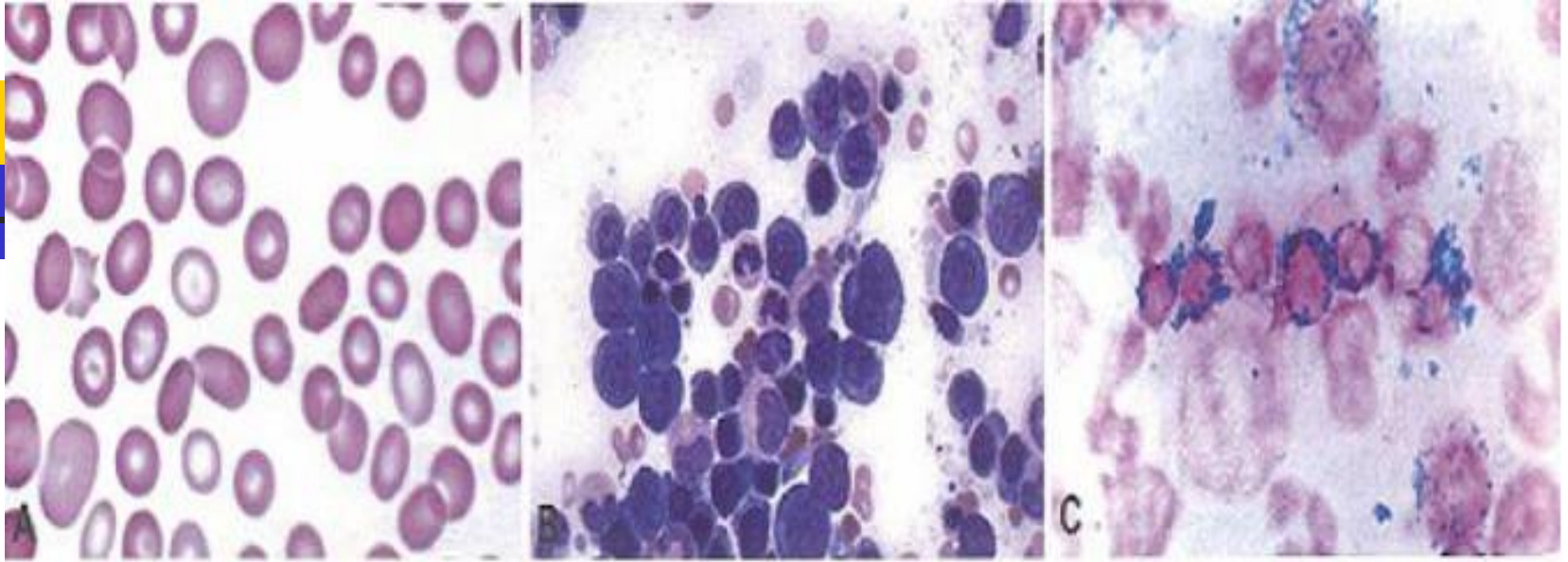
难治性中性粒细胞减少(RN) ----左下角中性粒细胞的胞浆颗粒及胞核分叶正常；右上角中性粒细胞发育异常，伴有中等程度胞浆中颗粒减少，和偶然出现的Dohle小体，胞核发育迟缓。



难治性血小板减少（RT）



难治性贫血伴原始细胞增多I型（RAEB-I）
---成熟中性粒细胞核分叶少（假Pelger-Huet核）胞质内颗粒减少。



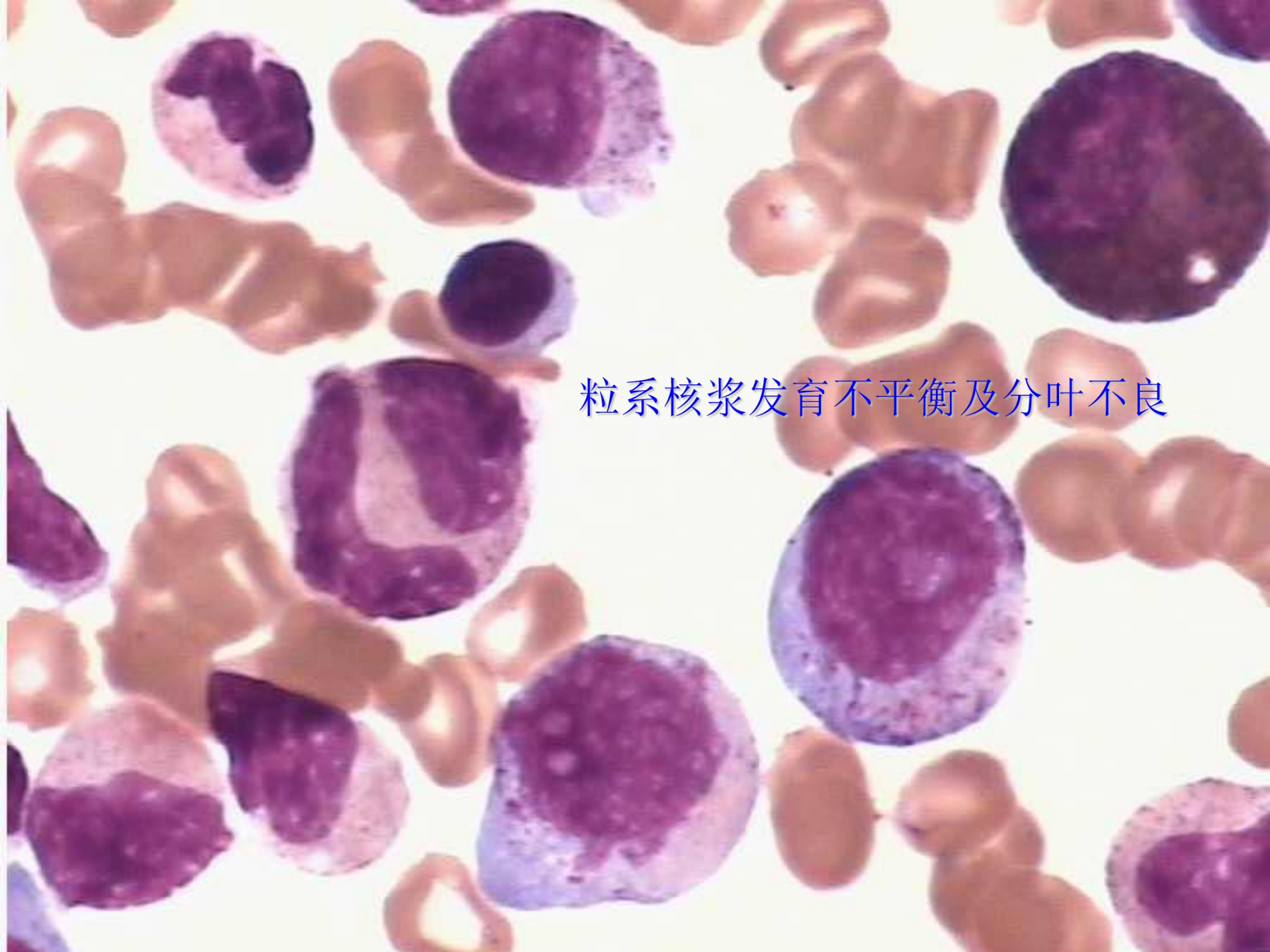
难治性贫血伴环形铁粒幼细胞（RARS）---A. 血涂片中可见两形红细胞和巨大红细胞。B. 骨髓涂片来自图A病例，红系细胞明显发育异常。C. 来自A和B病例，骨髓涂片铁染色示大量环形铁粒幼红细胞。



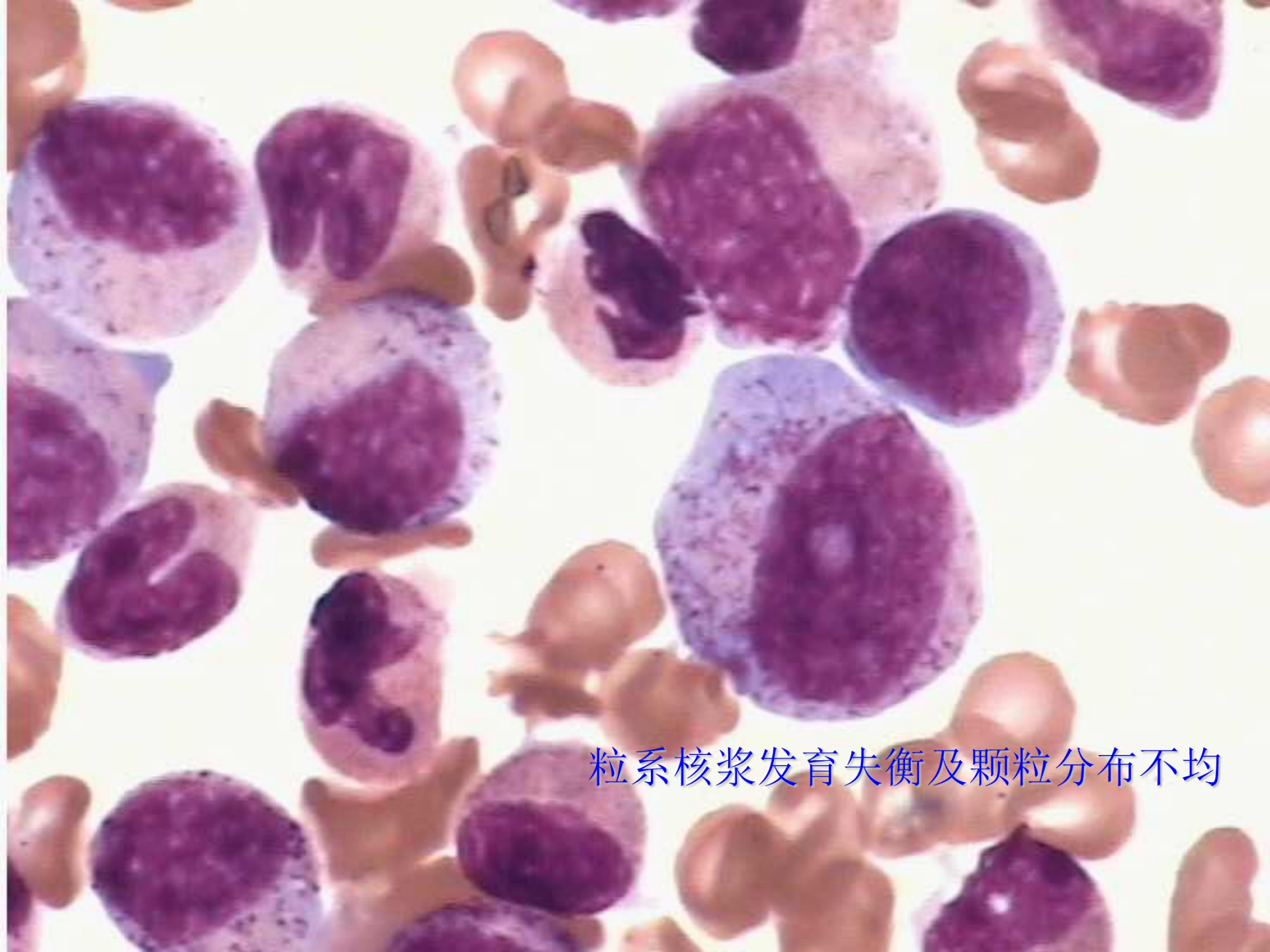
三核红 (MDS)

巨大红细胞 (MDS)





粒系核浆发育不平衡及分叶不良

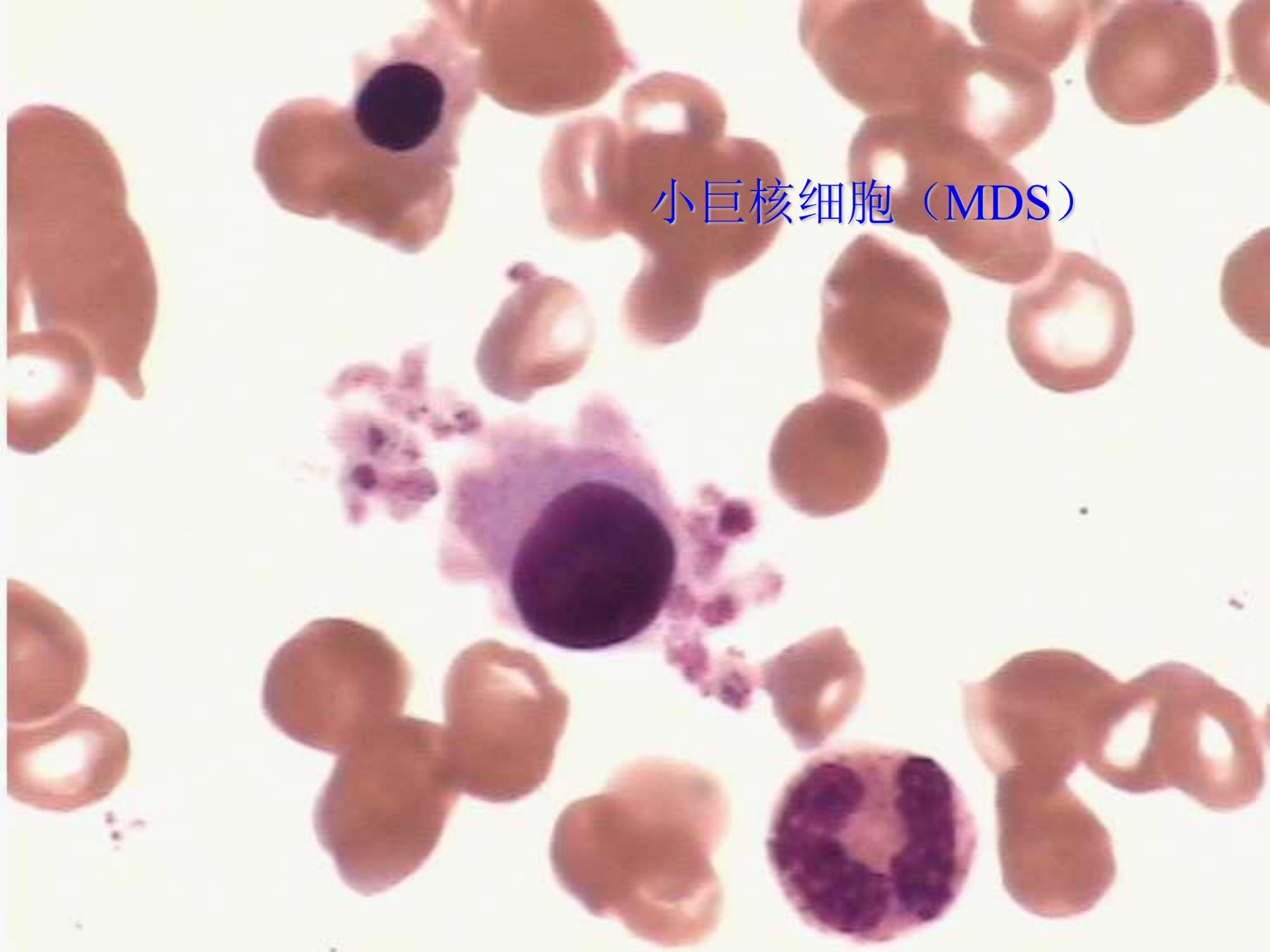


粒系核浆发育失衡及颗粒分布不均

巨大血小板 (MDS)

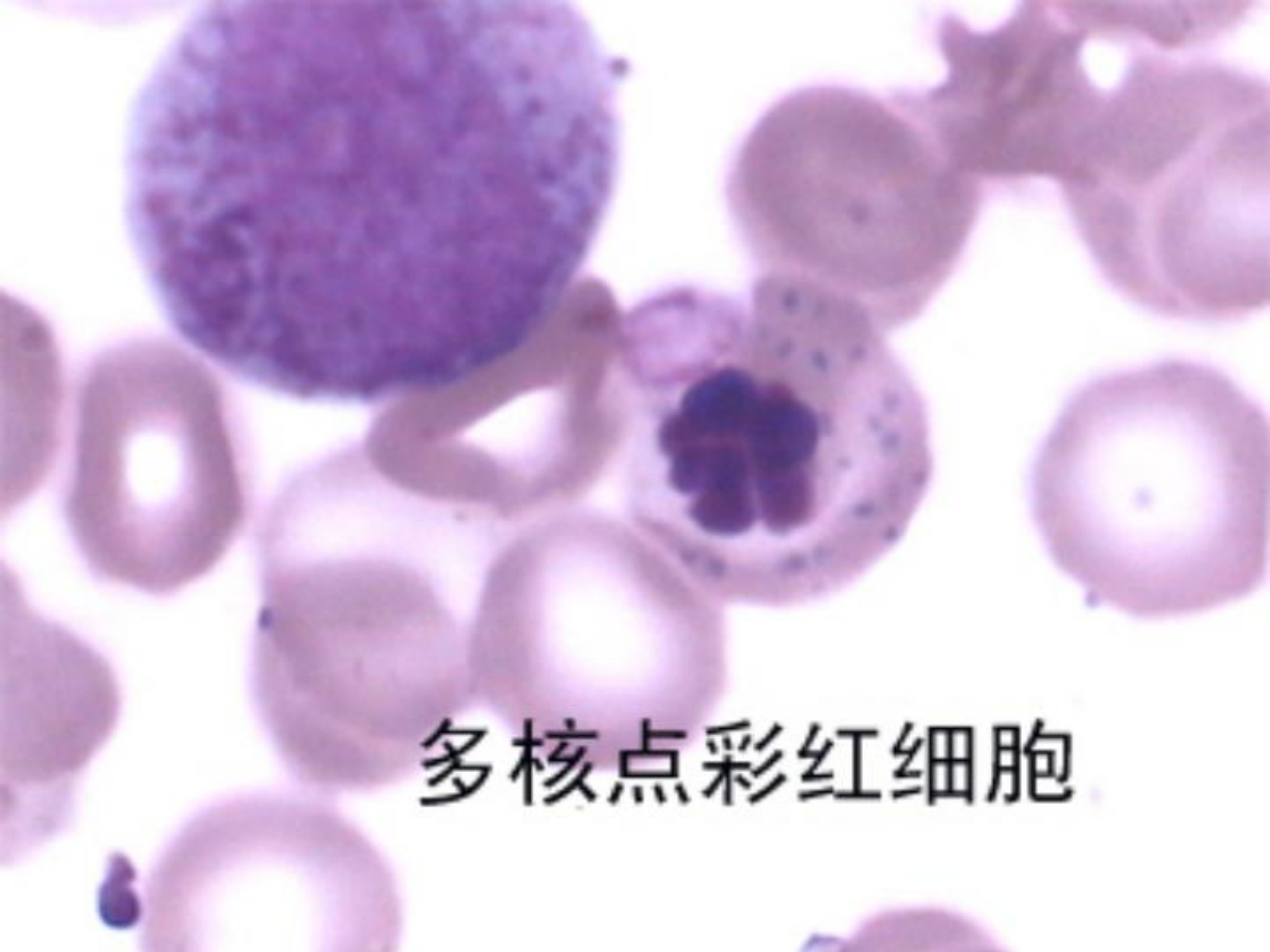


小巨核细胞 (MDS)

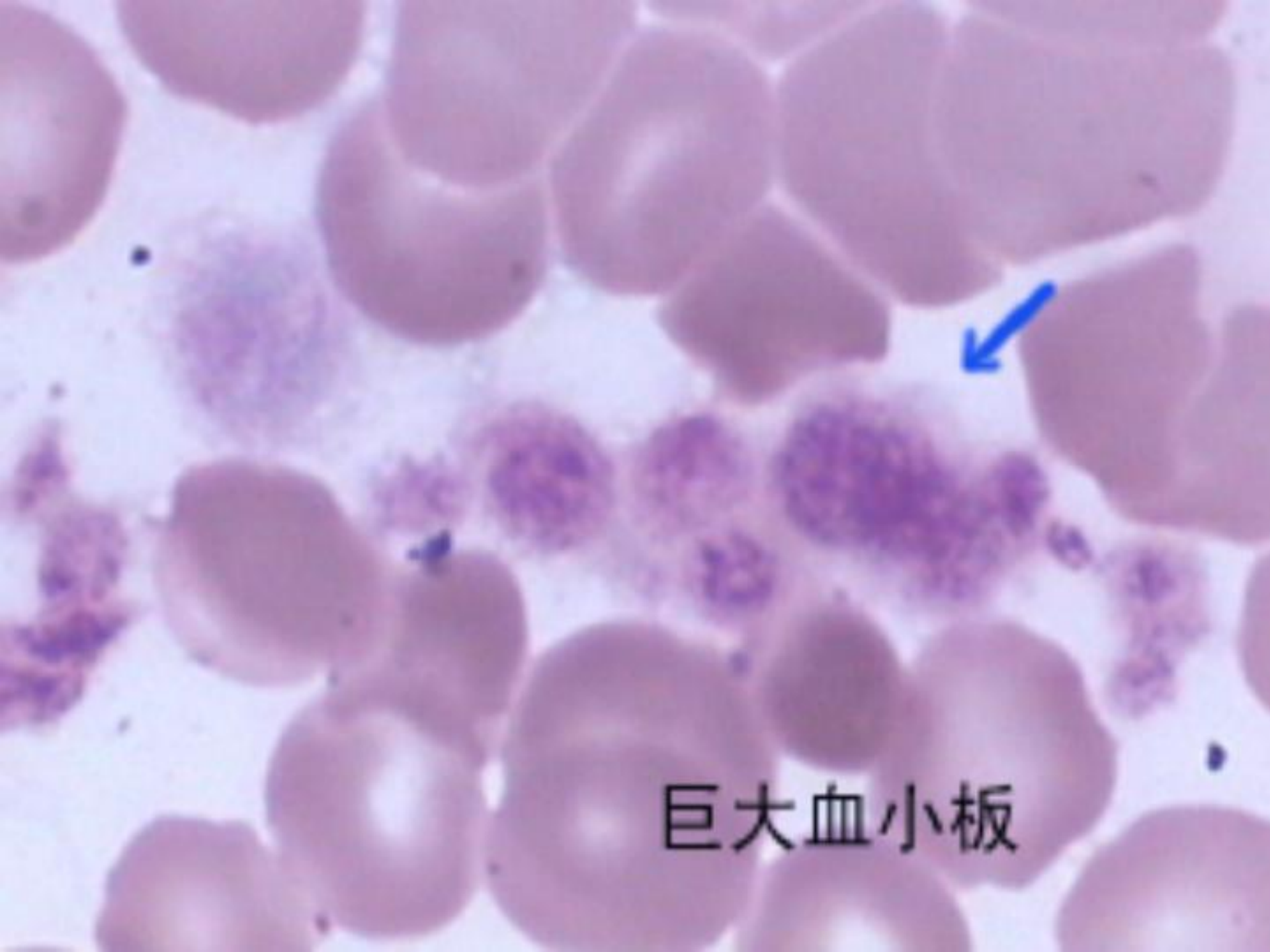


Pelger-Huët 畸形

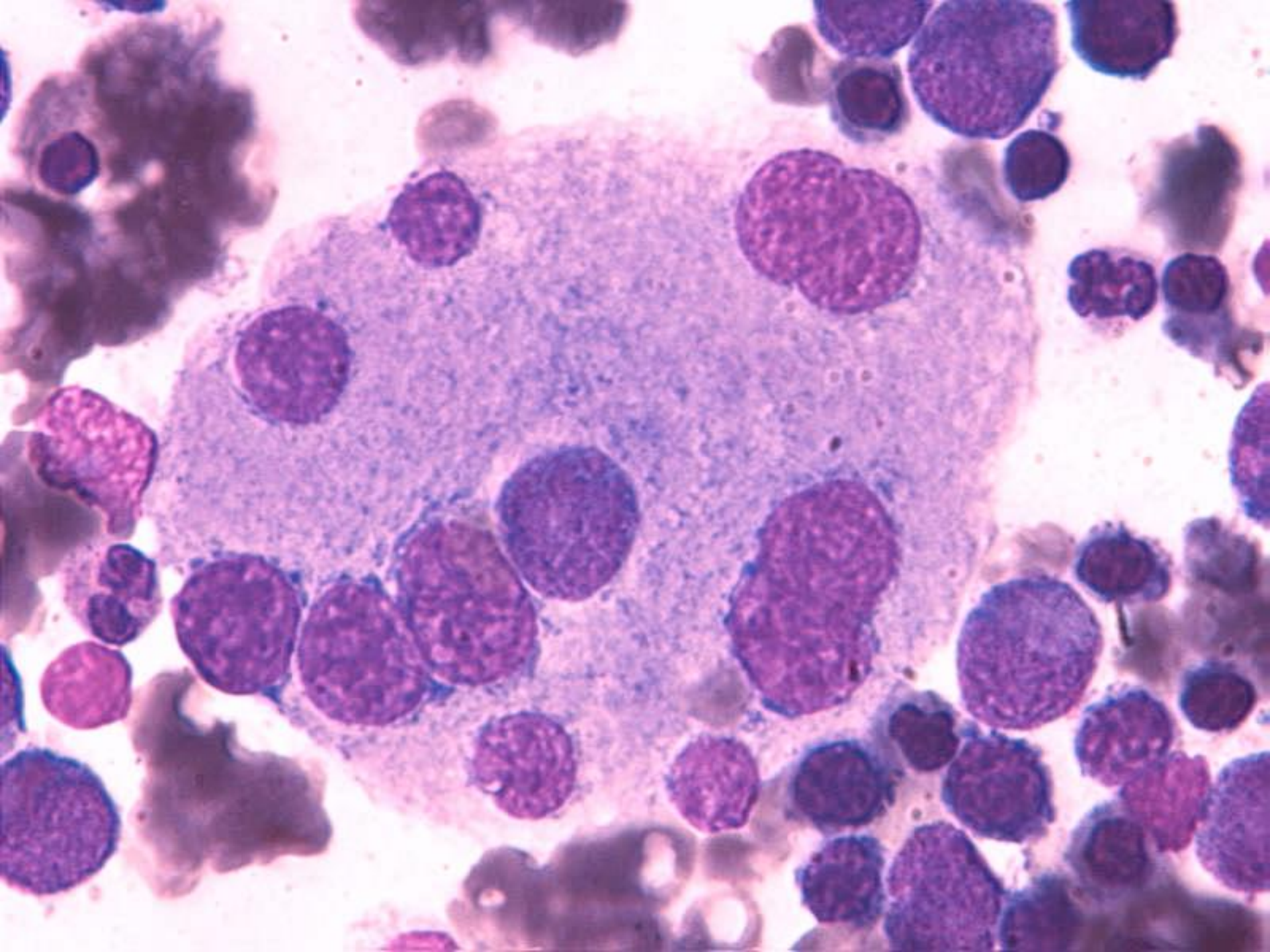


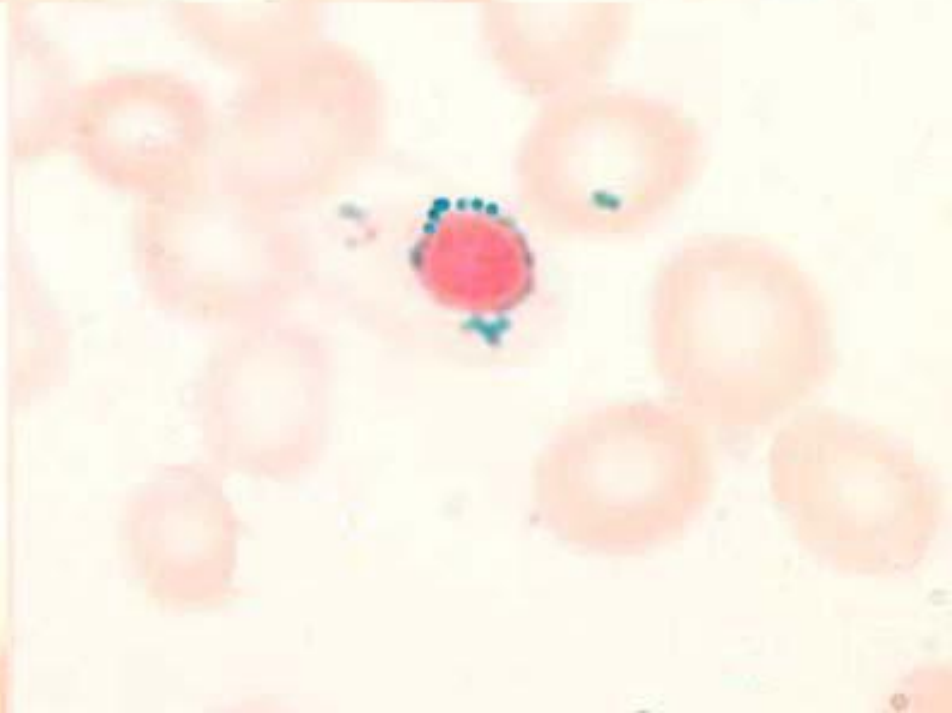
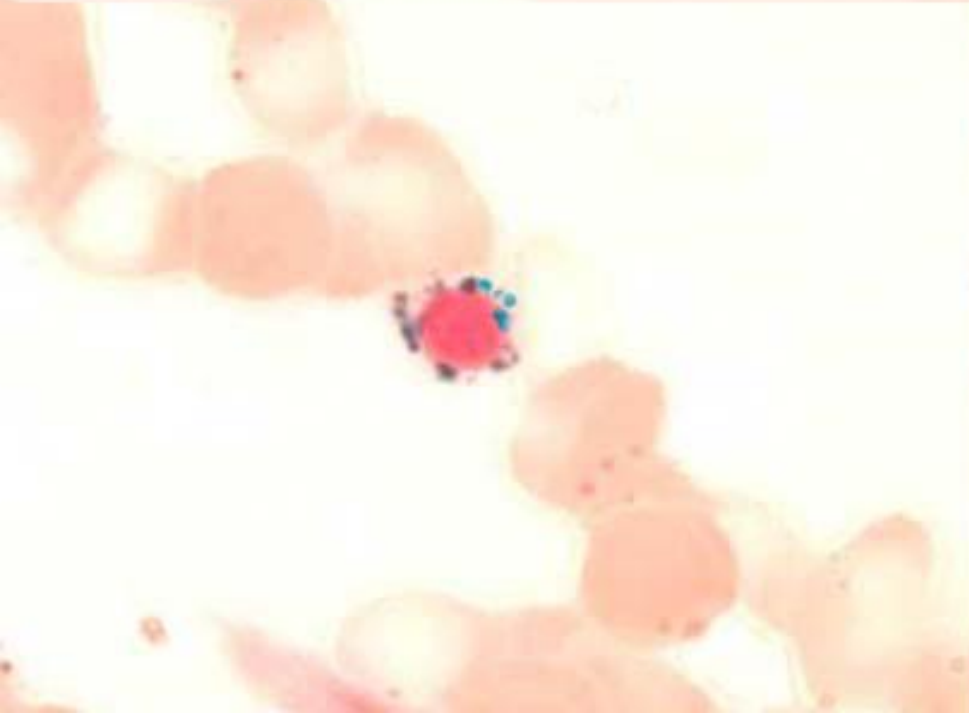
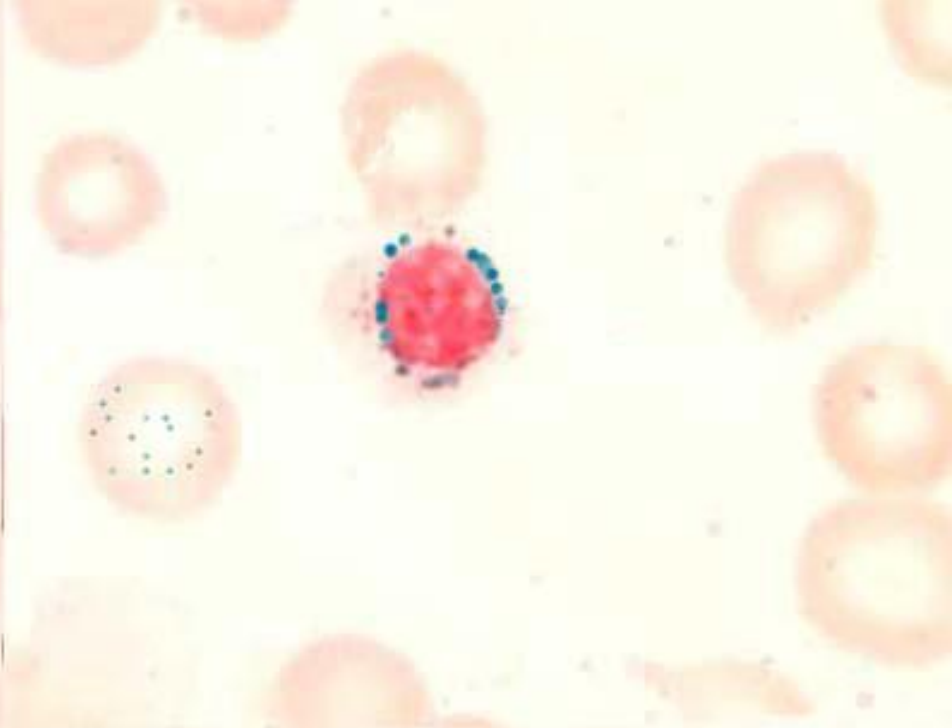
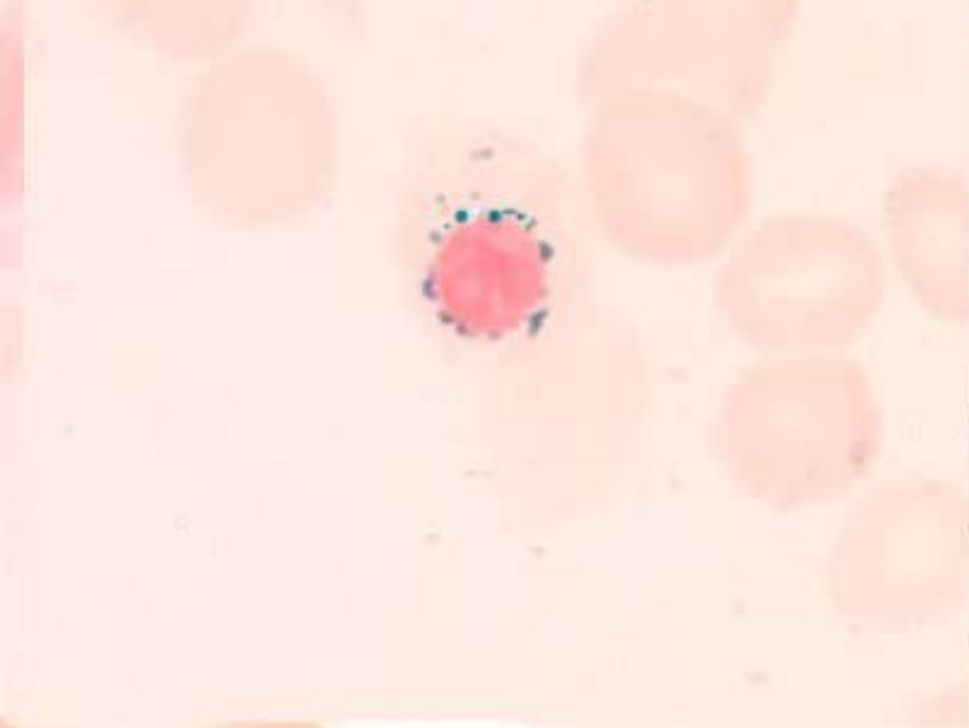


多核点彩红细胞



巨大血小板





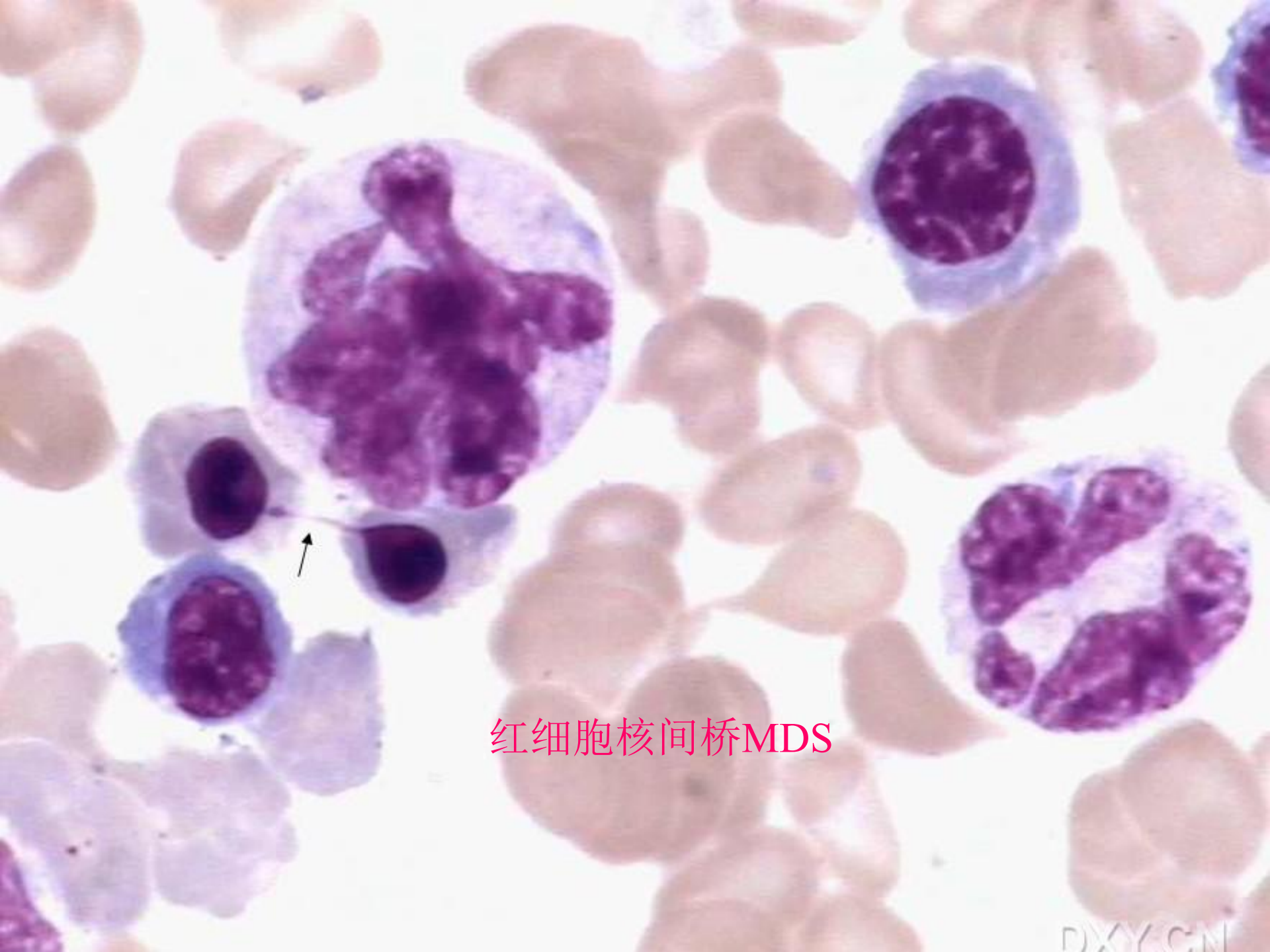
MDS患者骨髓涂片-红细胞花瓣样核



MDS患者骨髓涂片-环型核粒细胞

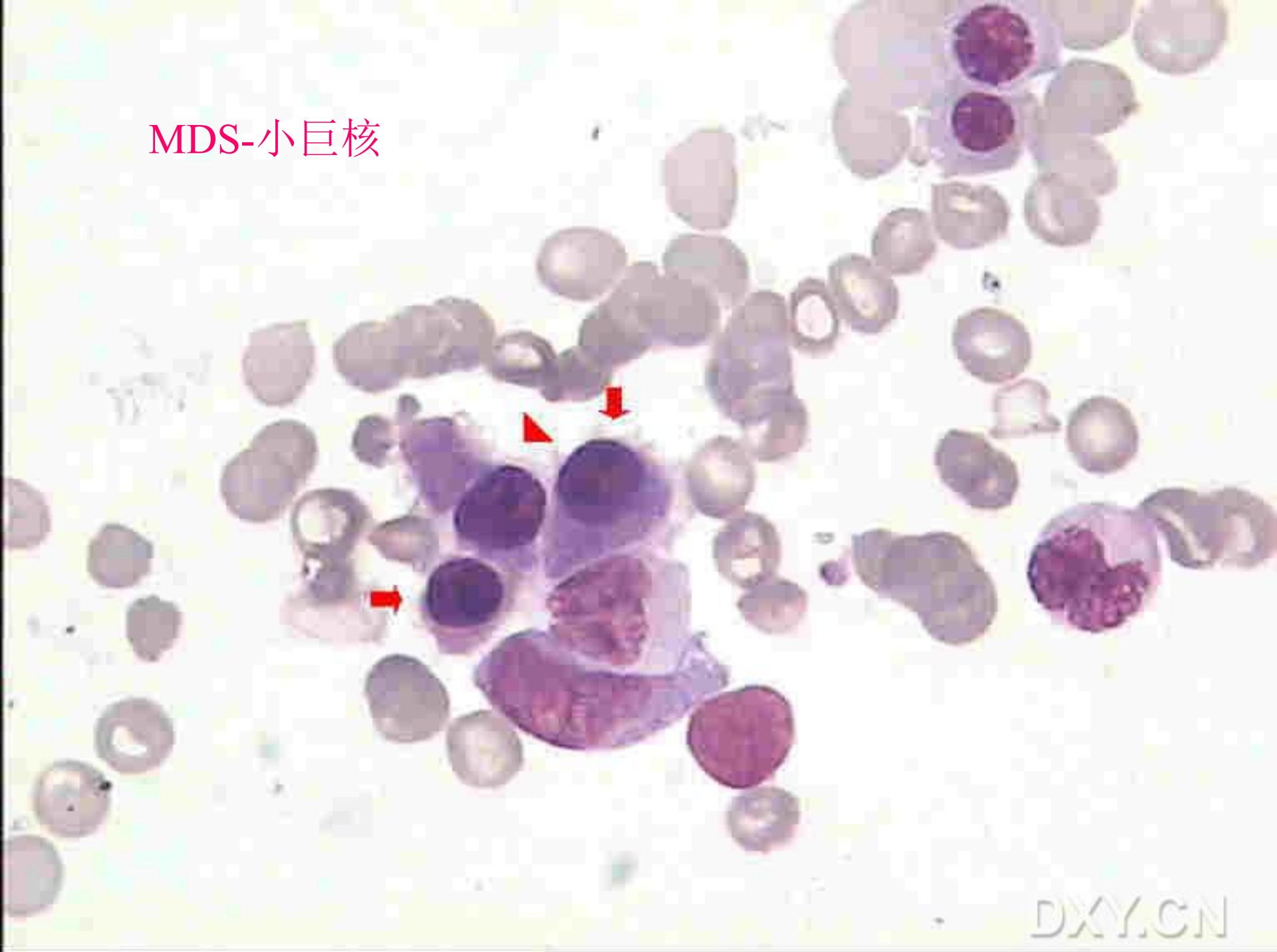


DX.Y.CN



红细胞核间桥MDS

MDS-小巨核



二. 细胞遗传学改变（染色体异常）

- 克隆性染色体异常的检出率 40%-70%
- 常见异常核型 $-5/5q$ 、 $-7/7q-$ 、 $11q-$ 、 $20q-$ 、 $+8$ 等
- 预后良好（正常核型、 $-y$ 、 $5q-$ 、 $20q-$ 、 $12P-$ ）
- 预后中等： $+8$ ， $del(7q)$ ， $i(17q)$ ， $+19$ 及其他一个或2个独立克隆染色体异常。
- 预后不良（复杂异常=3种异常、 $-7/7q-$ ， $inv(3)/t(3q)/del(3q)$ ）
- 预后极差：复杂异常（3个以上）

表 4 初诊骨髓增生异常综合征(MDS)患者重现性染色体异常及频率

| 染色体异常 | 频率 | |
|---|---------|-----------|
| | MDS 总体 | 治疗相关性 MDS |
| 不平衡 | | |
| +8* | 10% | |
| -7/del(7q) | 10% | 50% |
| del(5q) | 10% | 40% |
| del(20q) | 5% ~ 8% | |
| -Y | 5% | |
| i(17q)/t(17p) | 3% ~ 5% | 25% ~ 30% |
| -13/del(13q) | 3% | |
| del(11q) | 3% | |
| del(12p)/t(12p) | 3% | |
| del(9q) | 1% ~ 2% | |
| idic(X)(q13) | 1% ~ 2% | |
| 平衡 | | |
| t(11;16)(q23.3;p13.3) | | 3% |
| t(3;21)(q26.2;q22.1) | | 2% |
| t(1;3)(p36.3;q21.2) | 1% | |
| t(2;11)(p21;q23.3) | 1% | |
| inv(3)(q21.3;q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2) | 1% | |
| t(6;9)(p23;q34.1) | 1% | |

注：*缺乏形态学诊断依据，伴单纯的+8、del(20q)和-Y不能诊断为MDS；原因不明的持续性血细胞减少，伴表中的其他异常可作为MDS的诊断依据

表5 骨髓增生异常综合征中常见基因突变

| 基因突变 | 涉及通路 | 频率 | 预后意义 |
|-----------|---------|-----------|--------|
| SF3B1* | RNA 剪切 | 20% ~ 30% | 好 |
| TET2* | DNA 甲基化 | 20% ~ 30% | 中性或不明确 |
| ASXL1* | 组蛋白修饰 | 15% ~ 20% | 差 |
| SRSF2* | RNA 剪切 | ≤15% | 差 |
| DNMT3A* | DNA 甲基化 | ≤10% | 差 |
| RUNX1 | 转录因子 | ≤10% | 差 |
| U2AF1* | RNA 剪切 | 5% ~ 10% | 差 |
| TP53* | 肿瘤抑制因子 | 5% ~ 10% | 差 |
| EZH2 | 组蛋白修饰 | 5% ~ 10% | 差 |
| ZRSR2 | RNA 剪切 | 5% ~ 10% | 中性或不明确 |
| STAG2 | 黏连蛋白复合物 | 5% ~ 7% | 差 |
| IDH1/IDH2 | DNA 甲基化 | ≤5% | 中性或不明确 |
| CBL* | 信号转导 | ≤5% | 差 |
| NRAS | 转录因子 | ≤5% | 差 |
| BCOR* | 转录因子 | ≤5% | 差 |

注：*该类基因也在健康人群的克隆性造血中有报道

表 8 骨髓增生异常综合征的国际预后积分系统(IPSS)

| 预后变量 | 积分 | | | | |
|----------------------|-----|------|---|-------|-------|
| | 0 | 0.5 | 1 | 1.5 | 2 |
| 骨髓原始细胞(%) | <5 | 5~10 | - | 11~20 | 21~30 |
| 染色体核型 ^a | 好 | 中等 | 差 | | |
| 血细胞减少系列 ^b | 0~1 | 2~3 | | | |

注：^a预后好核型：正常，-Y，del(5q)，del(20q)；预后中等核型：其余异常；预后差核型：复杂(≥3个异常)或7号染色体异常。^b中性粒细胞绝对计数 < $1.8 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 < 100 g/L，血小板计数 < $100 \times 10^9/L$ 。IPSS 危险度分类：低危：0分；中危-1：0.5~1分；中危-2：1.5~2分；高危：≥2.5分



三. 骨髓组织病理学

- 骨髓涂片的必要补充，髂后取至少**1.5cm**
- 造血细胞空间定位紊乱，不成熟前体细胞异常定位（**abnormal localization of immature precursors, ALIP**）
- 低增生性：造血组织面积 **<30%**（**60岁以下**）
造血组织面积 **<20%**（**60岁以上**）
- 所有怀疑**MDS**者均应行免疫组化标志检测

表 4 骨髓增生异常综合征(MDS)病理活检推荐组化抗体

| 标志 | 细胞类型 |
|-------------------------|--------------------|
| 最低组合 | |
| CD34 ^a | 原始细胞、祖细胞、内皮细胞 |
| CD31、CD42 或 CD61 | 巨核细胞 |
| 类胰蛋白酶 ^a | 肥大细胞、嗜碱粒细胞、髓系祖细胞 |
| 附加组合 | |
| CD3 | T 细胞 |
| CD15 | 单核细胞、粒细胞 |
| CD20 | B 细胞 |
| CD25 | T 和 B 细胞亚群、不典型肥大细胞 |
| CD38 | 浆细胞 |
| CD68、CD68R ^b | 单核细胞、巨噬细胞、髓系细胞 |
| 溶菌酶 ^b | 单核细胞、巨噬细胞 |
| CD117 ^a | 祖细胞、肥大细胞 |
| 2D7、BB1 | 嗜碱粒细胞 |

注：^a 极少数 MDS 患者原始细胞的 CD34 阴性，但 CD117 阳性，原始细胞类胰蛋白酶反应很弱或阴性；^b 单核/巨噬细胞用于鉴别不成熟单核细胞和原始细胞（如用于慢性粒-单核细胞白血病和急性髓系白血病的鉴别）



四. 骨髓细胞体外培养

MDS患者的体外集落培养常出现“流产”，形成的集落少或不能形成集落。粒-单系祖细胞培养常出现集落减少而集簇增多，集簇/集落比值增高。



五、流式细胞术检测

目前尚未发现特异性的**MDS**相关性抗原标志，但在反应性与克隆性鉴别有一定意义。

二、流式细胞术检测的 MDS 表型异常

1. CD34⁺髓系祖细胞：在 CD34⁺细胞群中绝对和相对增加；表达 CD11b 和（或）CD15；CD13、CD33 或 HLA-DR 表达缺失；表达淋系抗原：CD5、CD7、CD19 或 CD56；CD45 表达下降；CD34 密度异常增高或下降；CD38 表达下降。
2. CD34⁺B 系祖细胞 (CD34⁺/CD10⁺)：CD34⁺/CD10⁺细胞在 CD34⁺细胞群中绝对和相对下降。
3. 成熟髓系细胞（中性粒细胞）：无颗粒中性粒细胞（中性粒细胞散射角降低）；髓系抗原间表达关系模式异常；成熟不同步；表达 CD34；表达淋系抗原；CD45 表达下降。
4. 单核细胞：HLA-DR、CD11b、CD13、CD14、CD33 抗原间表达关系模式异常；CD13、CD14、CD64 或 CD33 表达缺失；表达 CD34；表达淋系抗原（不包括 CD4）。
5. 红系前体细胞：CD45 表达异常；表达 CD34；CD71、CD117、CD235a 表达异常。



诊断要点

- 多见于老年人
- 外周血一系、二系或全血细胞减少，可见病态造血现象
- 骨髓有病态造血现象
- 细胞遗传学异常
- 病理学改变
- 体外造血祖细胞集落培养结果
- 充分维生素B₁₂、叶酸、维生素B₆治疗无效
- 除外其他引起病态造血的疾病

1. 诊断流程：见表 1

表 1 骨髓增生异常综合征(MDS)的诊断流程

| 项目 | 内容 |
|---------------------------------|--|
| 病史 | 三系血细胞减少相应症状;化疗/放射线、化学毒物接触史;MDS/AML 家族史及其他病史 |
| 体检 | 贫血、出血、感染体征,部分脾脏肿大 |
| 外周血细胞计数及涂片检查 | 含网织红细胞计数 |
| 血清铁蛋白、VitB ₁₂ 、FA 水平 | |
| EPO 水平 | 尽量在输血前检查 |
| 骨髓涂片 | 形态、铁染色、有核红细胞 PAS、髓系细胞 POX 检查 |
| 骨髓活检 | 组织病理及免疫病理 |
| 骨髓流式细胞术检查 | MDS 免疫表型 |
| 骨髓细胞遗传学分析 | 染色体核型检测、FISH 检测 |
| 基因检测 | 怀疑 MDS/MPN 者检测 JAK2 突变、PDGFR α / β 基因重排等 |
| 排除反应性发育异常 | 酒精中毒、HIV 感染、巨幼细胞贫血、PNH、LGL、溶血、自身免疫性疾病、甲状腺疾病、肿瘤、药物、化疗、生长因子等 |

注:AML:急性髓系白血病;VitB₁₂:维生素 B₁₂;FA:叶酸;EPO:红细胞生成素;PAS:过碘雪夫酸染色;POX:过氧化酶;FISH:荧光原位杂交;
MPN:骨髓增殖性肿瘤;PDGFR:血小板衍生生长因子受体;PNH:阵发性睡眠性血红蛋白尿症;LGL:大颗粒淋巴细胞白血病

2. 诊断标准：建议参照维也纳诊断标准。MDS 诊断需要满足 2 个必要条件和 1 个确定标准。

(1) 必要条件：①持续 (≥ 6 个月) 一系或多系血细胞减少：红细胞 (HGB <110 g/L)、中性粒细胞 [中性粒细胞计数 (ANC) $<1.5 \times 10^9/L$]、血小板 (PLT $<100 \times 10^9/L$)；②排除其他可以导致血细胞减少和病态造血的造血及非造血系统疾患。

(2) 确定标准：①骨髓涂片中红细胞系、中性粒细胞系、巨核细胞系中任一系至少 10% 有发育异常；②环状铁粒幼红细胞占有核红细胞比例 $\geq 15\%$ ；③原始细胞：骨髓涂片中达 $5\% \sim 19\%$ ；④染色体异常 (表 2)。

(3) 辅助标准：用于符合必要标准，未达确定标准，而且表现其他方面的典型临床特征的患者。①流式细胞术检查结果显示骨髓细胞表型异常，提示红细胞系和 (或) 髓系存在单克隆细胞群；②单克隆细胞群存在明确的分子学标志：人类雄激素受体 (HUMARA) 分析，基因芯片谱型或点突变 (如 RAS 突变)；③骨髓和 (或) 外周血中祖细胞的 CFU 集落 (± 集簇) 形成显著和持久减少。

当患者未达到确定标准，如不典型的染色体异常，发育异常细胞 $<10\%$ (发育异常的形态学改变见表 3)，原始细胞比例 4% 等，而临床表现高度疑似 MDS，如输血依赖的大细胞性贫血，应进行 MDS 辅助诊断标准的检测，符合者基本为伴有骨髓功能衰竭的克隆性髓系疾病，此类患者诊断为高度疑似 MDS。若辅助检测未能进行，或结果呈阴性，则对患者进行随访，或暂时归为意义未明的特发性血细胞减少症 (idiopathic cytopenia of undetermined significance, ICUS)，定期检查以明确诊断。

鉴别诊断



MDS的诊断尚无“金标准”，是一个除外性诊断，常与以下疾病鉴别：

- 慢性再生障碍性贫血
- 阵发性睡眠性血红蛋白尿
- 巨幼细胞贫血
- 慢性粒细胞白血病

预后分组

表8 骨髓增生异常综合征的国际预后积分系统(IPSS)

| 预后变量 | 积分 | | | | |
|----------------------|-----|------|---|-------|-------|
| | 0 | 0.5 | 1 | 1.5 | 2 |
| 骨髓原始细胞(%) | <5 | 5~10 | - | 11~20 | 21~30 |
| 染色体核型 ^a | 好 | 中等 | 差 | | |
| 血细胞减少系列 ^b | 0~1 | 2~3 | | | |

注：^a预后好核型：正常，-Y，del(5q)，del(20q)；预后中等核型：其余异常；预后差核型：复杂(≥3个异常)或7号染色体异常。^b中性粒细胞绝对计数 < $1.8 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 < 100 g/L，血小板计数 < $100 \times 10^9/L$ 。IPSS 危险度分类：低危：0分；中危-1：0.5~1分；中危-2：1.5~2分；高危：≥2.5分



治疗

MDS尚无满意的治疗方法，目前倾向于支持治疗为基础。

低危组（如RA、RAS、5q-、20q-、正常核型等）采用促造血，诱导分化和生物调节等治疗；

高危组MDS(如RAEB、RAEB-t、-7/7q-、复杂染色体异常等)采用联合化疗方案或造血干细胞移植。



MDS一般治疗原则：

- * 支持治疗：必要时输红细胞和血小板，防治感染等。
- * 刺激造血：雄激素（康力龙、丹那唑），少数有效。细胞因子（EPO、G-CSF、GM-CSF、IL-3、IL-2、TPO）。
- * 诱导分化：全反式维甲酸、维生素D3。
- * 生物反应调节剂：干扰素、血管新生抑制剂等。
- * 联合化疗：年龄小于60岁、一般状况良好的高危患者可考虑使用联合化疗，如DA方案。
- * 造血干细胞移植：这是目前唯一能治愈MDS的疗法。

2. 免疫抑制治疗 (IST): ATG 单药或联合环孢素进行 IST 选择以下患者可能有效: 无克隆性证据、 ≤ 60 岁的低危或中危-1 患者, 或者骨髓增生低下, HLA-DR15 或伴有小的 PNH 克隆。不推荐原始细胞 $> 5\%$, 伴染色体-7 或者复杂核型者使用 IST。采用抑制 T 细胞功能的治疗需慎重。

3. 免疫调节治疗: 常用的免疫调节药物包括沙利度胺 (thalidomide) 和来那度胺 (lenalidomide) 等。

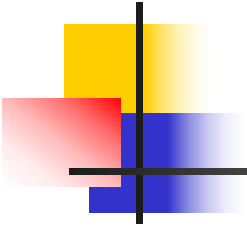
沙利度胺治疗患者后血液学改善以红系为主, 疗效持久, 但中性粒细胞和血小板改善罕见。尚未能证实剂量与反应率间的关系, 长期应用耐受性差。

来那度胺对染色体 5q-异常者效果很好, 但是标准剂量 (来那度胺 10 mg/d, 共 21 d) 骨髓抑制比例较高。对于复杂染色体异常和伴 p53 基因突变者, 使用来那度胺会导致疾病进展。建议 Sq-综合征患者先使用 EPO, 无效后换用来那度胺。在使用来那度胺前和使用过程中检测染色体和 p53 基因的突变情况。

4. 表观遗传学修饰治疗：5-阿扎胞苷（Azacitidine, AZA）和 5-阿扎-2-脱氧胞苷（Decitabine, 地西他滨）可降低细胞内 DNA 总体甲基化程度，并引发基因表达改变。两种药物低剂量时有去甲基化作用，高剂量时有细胞毒作用。AZA 和地西他滨在 MDS 治疗中的具体剂量方案仍在优化中。高危 MDS 患者是应用去甲基化药物的适宜对象；低危并发严重血细胞减少和（或）输血依赖患者也是去甲基化药物治疗的适宜对象。疗程增加可提高 AZA 或地西他滨治疗的有效率。

(1) AZA: MDS 中高危患者应用 AZA 75 mg/m^2 皮下注射或静脉输注共 7d, 28 d 为 1 个疗程为目前推荐方案。AZA 可明显改善患者生活质量，减少输血需求，明显延迟高危 MDS 患者向 AML 转化或死亡的时间。即使患者未达完全缓解，AZA 也能改善生存。在毒性能耐受及外周血常规提示病情无进展的前提下，AZA 治疗 6 个疗程无改善者，换用其他药物。

(2) 地西他滨：地西他滨推荐方案为 $20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉输注，共 5d, 4 周为 1 个疗程。多数患者在第 2 个疗程结束起效，并且在同一时间点达到最佳效果。通常足量应用地西他滨 3~4 个疗程无效再考虑终止治疗。



谢谢

