



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.03.014

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.03.014

· 论著 ·

意义未明特发性血细胞减少症 26 例的实验室检查特点及转归

成圆圆 张丽君 洪俊 李雯 叶柏新 高清平 王琮玉

【摘要】 目的 探讨意义未明特发性血细胞减少症(ICUS)的实验室检查特点及转归。**方法** 对 26 例 ICUS 患者的血常规、骨髓细胞学检查、染色体核型及基因测序结果进行分析。**结果** 26 例患者中,血细胞三系减低 14 例(53.8%),两系减低 10 例(38.5%),一系减低 2 例(7.7%)。26 例患者的血红蛋白水平均降低。骨髓细胞学检查结果显示,17 例可见病态造血,3 例可见环形铁粒幼红细胞(均 < 15%)。26 例 ICUS 患者治疗后基本治愈 6 例(23.1%),部分缓解 13 例(50.0%),无效 7 例(26.9%)。2 例患者最终由 ICUS 转归为白血病,其中 1 例最终转归为急性粒-单核细胞白血病,另一例首先转归为骨髓增生异常综合征(MDS),再转归为急性粒-单核细胞白血病。**结论** 部分 ICUS 可能最终进展为 MDS、白血病等,而骨髓细胞学检查、染色体核型分析及基因测序等对 ICUS 的诊断具有重要意义。

【关键词】 意义未明特发性血细胞减少症; 骨髓增生异常综合征; 白血病; 骨髓细胞学检查; 染色体核型分析; 基因测序

【中图分类号】 R559

【文献标识码】 A

意义未明特发性血细胞减少症(ICUS)为一类不明确病因、暂无法归类的全血细胞减少症,其诊断需要完善充分的血液学和非血液学系统检查,以排除骨髓

增生异常综合征(MDS)、再生障碍性贫血(AA)、阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)、自身免疫性疾病及肿瘤等血液和非血液系统疾病所导致的血细胞减少。本研究通过观察我院 26 例 ICUS 患者的血常规、流式免疫分型及骨髓细胞学检查结果,试图对 ICUS 的骨髓细胞组成特性及患者预后进行分析。

作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院血液科(成圆圆、张丽君、李雯、叶柏新、高清平、王琮玉),检验科(洪俊)

通讯作者:王琮玉, E-mail: wangqiongyu@whu.edu.cn

参 考 文 献

- [1] 祁春艳, 齐晓光, 蔡少华. 血清维生素水平与肺腺癌转移的相关性[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(9): 605-607.
- [2] Arthur RS, Kirsh VA, Rohan TE, et al. Dietary B-Vitamin Intake and Risk of Breast, Endometrial, Ovarian and Colorectal Cancer among Canadians[J]. Nutr Cancer, 2019, 71(7): 1067-1077.
- [3] Jain A, Tiwari A, Verma A, et al. Vitamins for Cancer Prevention and Treatment: An Insight[J]. Curr Mol Med, 2017, 17(5): 321-340.
- [4] Markotic A, Langer S, Kelava T, et al. Higher Post-Operative Serum Vitamin D Level is Associated with Better Survival Outcome in Colorectal Cancer Patients[J]. Nutr Cancer, 2019, 71(7): 1078-1085.
- [5] Dou R, Ng K, Giovannucci EL, et al. Vitamin D and colorectal cancer: molecular, epidemiological and clinical evidence[J]. Br J Nutr, 2016, 115(9): 1643-1660.
- [6] Clinckspoor I, Verlinden L, Mathieu C, et al. Vitamin? D in thyroid tumorigenesis and development[J]. Prog Histochem Cytochem, 2013, 48(2): 65-98.
- [7] 周小戈, 周思君, 杨戈戈. 慢性肾脏病患者维生素 D 水平与结肠癌的相关性研究[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(1): 47-49.
- [8] Zhang L, Wang S, Che X, et al. Vitamin D and lung cancer risk: a comprehensive review and meta-analysis[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 36(1): 299-305.
- [9] Budhathoki S, Hidaka A, Yamaji T, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D

- concentration and subsequent risk of total and site specific cancers in Japanese population: large case-cohort study within Japan Public Health Center-based Prospective Study cohort. Japan Public Health Center-based Prospective Study Group[J]. BMJ, 2018, 3(7): k671.
- [10] Pan Z, Chen M, Hu X, et al. Associations between VDR gene polymorphisms and colorectal cancer susceptibility: an updated meta-analysis based on 39 case-control studies[J]. Oncotarget, 2018, 9(16): 13068-13076.
- [11] Mondul AM, Weinstein SJ, Layne TM, et al. Vitamin D and Cancer Risk and Mortality: State of the Science, Gaps, and Challenges[J]. Epidemiol Rev, 2017, 39(1): 28-48.
- [12] de La Puente-Yagüe M, Cuadrado-Cenzual MA, Ciudad-Cabañas MJ, et al. Vitamin D: And its role in breast cancer[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2018, 34(8): 423-427.
- [13] Tao MH, Dai Q, Chen S, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and lung cancer incidence among postmenopausal women in the Women's Health Initiative[J]. Lung Cancer, 2017, 110(8): 42-47.
- [14] Brasky TM, White E, Chen CL. Long-Term, Supplemental, One-Carbon Metabolism-Related Vitamin B Use in Relation to Lung Cancer Risk in the Vitamins and Lifestyle(VITAL) Cohort[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(30): 3440-3448.

(收稿日期: 2020-03-18)

(本文编辑: 周三凤)

对象与方法

1. 对象:2017 年 1 月~2019 年 1 月于我院就诊的 ICUS 患者 26 例,其中男 8 例,女 17 例,年龄 20~80 岁。ICUS 的诊断标准^[1-2]:(1)一系或多系髓性细胞持续减少时间>6 个月;(2)血细胞减少标准为血红蛋白<110 g/L、中性粒细胞计数<1.5×10⁹/L、血小板计数<100×10⁹/L;(3)不符合 MDS 最低诊断标准;(3)除其他血液系统和非血液系统疾病导致的血细胞减少。所有患者均于在院期间行流式免疫分型及骨髓细胞学检查确诊。所有患者及家属均知情同意。

2. 方法:所有患者在全无菌操作下骨髓穿刺,行骨髓细胞学检查,观察血细胞形态,必要时进行铁染色、过氧化物酶(POX)等组织化学染色。骨髓涂片观察项目包括:(1)计数血细胞形态有无异常改变;(2)有无原始细胞(I 型+II 型)及其所占百分比;(3)造血细胞增生程度;(4)红系、粒系和巨核系有无发育异常或其所占百分比是否≥10%;(5)细胞内铁及外铁分布情况;(6)有无环状铁粒幼红细胞及其所占百分比。骨髓病理检查需评估患者骨髓内细胞增生程度、巨核细胞数量、各系细胞所占百分比、造血组织分布[有无灶性白细胞分化抗原 34(CD34)细胞分布等]、骨髓纤维化、幼稚细胞簇及实体肿瘤骨髓转移等信息。

3. 统计学处理:计数资料以例和百分比表示。

结 果

1. 血液学结果:26 例患者中,血细胞三系减低 14 例(53.8%),两系减低 10 例(38.5%),一系减低 2 例(7.7%)。26 例患者的血红蛋白水平均降低。

2. 骨髓细胞学结果:26 例患者均在院期间行骨髓细胞学检查,其中 17 例可见病态造血,3 例可见环形铁粒幼红细胞(均<15%)。1 例染色体核型分析中染色体为 46,XY,dup(4)(q31,q35),最终转归为 MDS。1 例(例 2)基因突变分析中存在基因突变,DNMT3A 基因检测到一个错义突变[c. 2645G>A(p. Arg882His)(杂合,突变频率 42.44%)],IDH2 基因错义突变[c. 419G>A(pArg140Gln)(杂合,突变频率 40.42%)],SRSF2 基因错义突变[c. 284C>T(p. Pro59Leu)(杂合,突变频率 40.06%)]。16 例患者流式免疫分型中的原始细胞水平降低,9 例正常,1 例增高。

3. 治疗情况:26 例 ICUS 患者经治疗后,基本治愈 6 例(23.1%),部分缓解 13 例(50.0%),无效 7 例(26.9%)。26 例 ICUS 患者中有 17 例均应用升白细

胞、升血小板等中成药(如升白胶囊、升血小板胶囊等)、注射促红细胞生成素及输注红细胞、血小板等常规治疗,其中 11 例患者在治疗 0.5~2 个月后部分缓解,其余 6 例无效;6 例患者在给予上述常规治疗同时给予环孢素治疗,0.5~2 个月后基本治愈;1 例患者在给予上述常规治疗同时给予丙种球蛋白治疗,2 周后部分缓解;1 例患者在给予上述常规治疗同时给予激素冲击治疗,2 周后部分缓解;1 例患者在给予常规治疗及沙利度胺、地西他滨等治疗后对治疗无反应。

4. 转归:7 例无效者根据疾病转归分为转归组 3 例和无转归组 4 例。转归组中有 2 例最终由 ICUS 转归为白血病,例 1 进展为急性粒-单核细胞白血病(图 1,3),例 2 经过 MDS 中间阶段最终转为急性粒-单核细胞白血病(图 2,4),还有 1 例进展为难治性血细胞减少伴多系病态造血(MDS-RCMD)。无转归组中 4 例患者目前仍诊断为 ICUS。

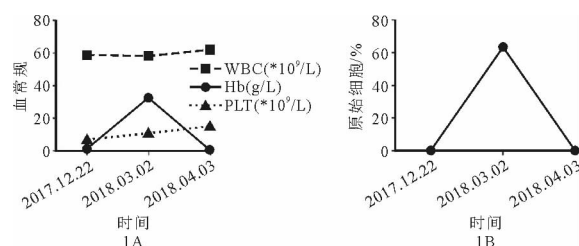


图 1 例 1 最终转归为急性粒-单核细胞白血病(A:由 ICUS 转为急性粒-单核细胞白血病再缓解过程中血常规指标的变化;B:由 ICUS 转为急性粒-单核细胞白血病再缓解过程中原始细胞水平的变化)

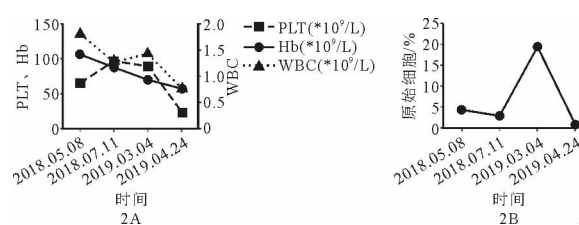


图 2 例 2 首先转归为 MDS,再转归为急性粒-单核细胞白血病(A:由 ICUS 转归为 MDS,再转归为急性粒-单核细胞白血病,最终缓解过程中血常规指标的变化;B:由 ICUS 转归为 MDS,再转归为急性粒-单核细胞白血病,最终缓解过程中原始细胞水平的变化)

讨 论

本研究收集的 26 例 ICUS 患者血红蛋白水平均降低,由此可见 ICUS 患者以三系血细胞减低为主,其中 2 例患者最终从 ICUS 转变为白血病。例 1 为 2017 年 12 月第 1 次来我院住院,查血常规结果提示三系减低,行骨髓穿刺结果未见原始细胞,最终未找到具体导致患

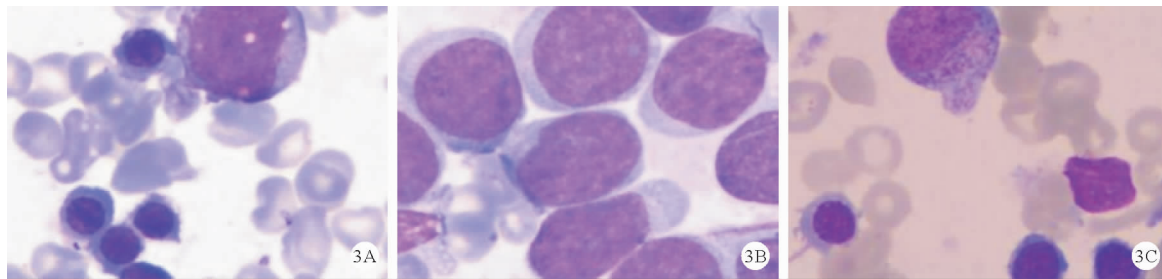


图3 例1骨髓细胞染色结果(A;2017年12月22日患者ICUS阶段骨髓细胞染色结果,其中主要可见成熟的红细胞、晚幼红细胞以及中幼粒细胞;B;2018年3月2日患者急性粒-单核细胞白血病阶段骨髓细胞染色结果,其中主要可见白血病细胞;C;2018年4月3日患者病情缓解阶段骨髓细胞染色结果,其中主要可见成熟红细胞、晚幼红细胞及中幼粒细胞;瑞氏-姬姆萨染色,×1 000)

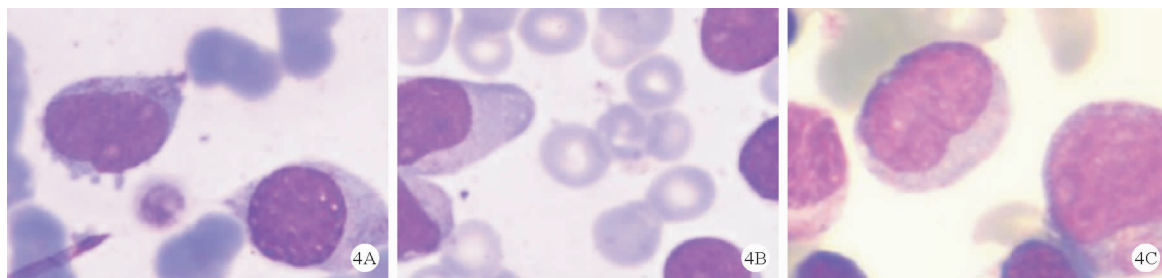


图4 例2骨髓细胞染色结果(A;2018年7月11日患者MDS阶段骨髓细胞染色结果,其中主要可见成熟红细胞、晚幼粒细胞以及分叶核细胞;B;2019年3月4日患者急性粒-单核细胞白血病阶段骨髓细胞染色结果,其中主要可见白血病细胞;C;2019年4月24日患者病情缓解阶段骨髓细胞染色结果,其中主要可见晚幼粒细胞和晚幼红细胞;瑞氏-姬姆萨染色,×1 000)

者三系减低的原因,因此出院时诊断为ICUS。2018年3月该患者再次来我院就诊,复查血常规结果提示WBC水平升高,为 $32.75 \times 10^9/L$,再次行骨髓穿刺检查结果提示原始粒细胞12%,原始单核细胞51.5%,考虑急性白血病象或急性单核细胞白血病骨髓象或急性粒-单核细胞白血病骨髓象,行基因及染色体检查未发现有关基因突变或染色体异常,此时不能将该患者诊断为ICUS,而是明确诊断为急性粒-单核细胞白血病。例2于2018年5月第1次来我院住院,查血常规结果提示三系均减低,行骨髓穿刺检查结果未见原始细胞,该患者在住院期间一直未明确导致三系减低的原因,因此出院时亦诊断为ICUS。2018年7月该患者再次就医,复查血常规结果仍提示三系减低,行骨髓穿刺结果提示原始细胞2.5%,考虑MDS骨髓象,并行基因检测结果提示DNMT3A:c.2645G>A(p.Arg882His)(VAF 42.44%),IDH2:c.419G>A(p.Arg140Gln)(VAF 40.42%),SRSF2:c.284C>T(p.Pro59Leu)(VAF 40.06%)。此时考虑患者已从ICUS转变为MDS,经治疗后出院。2019年3月该患者再次入院,行血常规检查结果仍提示三系减低,再次行骨髓穿刺结果提示原始细胞19.5%,考虑急性原始粒细胞白血病部分分化型骨髓象或急性粒-单核细胞白血病骨髓象,此时最终明确诊断该患者为急性粒-单核细胞白血病。

既往研究结果发现,部分ICUS患者存在自身免

疫功能紊乱,环孢素A(CsA)、糖皮质激素及丙种免疫球蛋白等对其治疗有效^[3]。CsA是特异性免疫抑制剂,对造血组织几乎无不良反应,针对T淋巴细胞亚群起选择性抑制作用,可以有效抑制辅助性T淋巴细胞、B淋巴细胞的活性。CsA的主要机制是抑制静止期辅助性T淋巴细胞(Th细胞)的分化、增殖和人类白细胞抗原-II(HLA-II)的表达,从而减少Th细胞释放淋巴因子的合成与分泌,间接影响B细胞。CsA可与细胞内免疫嗜素亲环蛋白结合,从而抑制Th细胞的活化,降低对白细胞介素-2的反应性,进一步影响B淋巴细胞的分化,抑制由其介导的免疫反应的发生,对细胞和体液免疫均有较好的抑制作用,所以CsA可同时作用于细胞和体液免疫。本研究中两例由ICUS转归为白血病的患者在一开始进行治疗时,均未使用CsA、糖皮质激素或丙种球蛋白治疗。而其他患者中有2例除常规治疗外加用了激素冲击或丙种球蛋白治疗,还有5例患者除常规治疗外加用了CsA,经治疗后7例患者血常规均明显改善,说明其病情可能与免疫功能紊乱相关,在后续随访中该7例患者均未发现有转归为MDS、AA、白血病的情况。虽然目前对ICUS多采用CsA治疗,但对其疗效仍存在疑虑。既往研究结果报道了2例ICUS患者虽加用CsA治疗,血常规并无明显好转,病情持续但亦无进行性加重^[3]。大部分患者接受CsA治疗后可延缓病情,但也仍有部分患者治疗

效果欠佳,病情未得到明显改善,CsA 对 ICUS 是否为一个“治本”的治疗,是否可以延缓患者病情发展、最终改变其转归还需要今后进一步研究探讨。目前对 ICUS 的精准治疗仍存在巨大的挑战。

两例最终由 ICUS 转归为白血病的患者最初并未明确 MDS 或白血病的诊断,而只归类为 ICUS,可能是存在以下两方面原因:(1)这两例患者初次入院时可能处于白血病、MDS 发展的早期阶段,未表现出白血病的实验室检查特点,行血液检查及骨髓检查均不能将其归类为已知的任何一种血液疾病,因此只能暂归入 ICUS,但随着时间的推移,白血病的实验室检查特点及临床表现开始逐渐表现出来,因此再次行骨髓检查等一系列检查后,最终明确了白血病的诊断;(2)这两例患者开始确实是 ICUS,但经过治疗,如应用环孢素免疫抑制剂治疗后,抑制了其机体免疫力,导致患者出现新的异常克隆,从而导致 MDS 或白血病的发生。

既往在研究血液系统疾病的过程中,MDS 曾一度被作为一类不能被明确诊断的血细胞减少症的“回收站”,ICUS 与 MDS 的鉴别诊断存在一定困难,有学者提出 ICUS 与不能分类的 MDS 的鉴别要点主要在于骨髓中是否存在一系或多系细胞的发育异常^[4]。近年来 WHO 为了更加规范 MDS 的诊断,提出了 MDS 最低诊断标准(维也纳标准):(1)至少 1 系(红细胞、粒细胞或血小板)持续(>6 个月)出现明显减少;(2)具有 1 项或 1 项以上的 MDS 特异性骨髓特征(一系或多系增生异常的细胞 $\geq 10\%$ 、环形铁幼粒细胞 $\geq 15\%$ 、原始单核细胞 $\geq 5\%$ 或具有 MDS 相关的核型);(3)排除其他导致血细胞增生异常和减少的造血系统和非造血系统性疾病^[5]。除白血病、AA、MDS、PNH 等血液系统疾病外,还存在未被认知的血细胞减少症,因此有学者提出了 ICUS 这个新的概念,将那些处于疾病早期、骨髓检查中没有显著的病态造血或原始细胞增多,但外周血中已存在血细胞减少、怀疑患有 MDS 但尚未达到 MDS 最低诊断标准的患者归为 ICUS^[5]。在 2008 年 WHO 相关内容的更新中,就包含了 ICUS,推荐定义为:(1)一系或多系髓系细胞(红细胞、中性粒细胞和血小板)持续(>6 个月)减少,血细胞减少的标准为血红蛋白 $< 110\text{ g/L}$ 、中性粒细胞计数 $< 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 、血小板计数 $< 100 \times 10^9/\text{L}$;(2)不符合 MDS 的最低诊断标准,即不典型的染色体异常、发育异常细胞 $< 10\%$ 、原始细胞比例 $\leq 4\%$ 等;(3)除外其他血液系统和非血液系统疾病导致的血细胞减少^[6]。

为明确 ICUS 诊断,临床上需认真细致进行鉴别诊断工作及反复的血液学、骨髓细胞学等检查。本研究通过对 26 例患者进行分析,发现一部分 ICUS 患者后期

可能会发展成 MDS 或 AML,提示 ICUS 患者具有潜在的肿瘤特性^[1,2,6],支持 ICUS 是 MDS 的早期或前期观点^[7];而另一部分 ICUS 患者可自发地缓解或可能最终被确定为由非髓系肿瘤或非肿瘤性疾病引起^[7],所以 ICUS 的提出具有重大意义,包括以下 3 项:(1)承认目前还有未被认知的血细胞减少症;(2)承认以往诊断的全血细胞减少症(特别是 MDS)中有可能存在误诊(混有 ICUS);(3)将 ICUS 分离出来,有利于保障其他血细胞减少症诊断的正确性^[7],从而有助于后期患者的治疗及恢复。因此这类被诊断为 ICUS 的患者更需要被医生长期密切关注随访,必要时需多次复查骨髓细胞学,也许可以早期发现 ICUS 向其他恶性血液病转归的趋势,对这类患者进行二次更为细致的分类。ICUS 虽然存在向 MDS、白血病转归的趋势,但其是否从本质上同属恶性单克隆疾病,还是仅在临床表现上有交集而本质却为不同种类疾病仍需我们今后研究探讨。另外对于诊断为 ICUS 的患者,尽早使用免疫抑制剂是否可以延缓或阻止 ICUS 向 MDS、AA、白血病等疾病的发展,都是值得血液科医生继续探讨及研究的课题。

总之,ICUS 的提出给这类无法做出明确诊断的血细胞减少症患者提供了一个临时“归宿”,也使 MDS 诊断更加明确。但为了使患者可以得到更早、更有效、更有针对性的治疗,我们仍需对归为 ICUS 的一类不明确病因、暂无法归类的全血细胞减少症进行更加深入的研究分析,以明确其真实的致病性改变,也许会给血细胞减少症的临床诊断带来新的认识,从而将 ICUS 进行更为细致的分类。

参 考 文 献

- [1] Friedrich W, Christa F, Renate T, et al. Idiopathic cytopenia of undetermined significance(ICUS) versus low risk MDS:the diagnostic interface[J]. Leuk Res,2007,31(11):1461-1468.
- [2] Peter V, Hans-Peter H, John MB, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference[J]. Leuk Res,2007,31(6):727-736.
- [3] 叶柏新,王琼玉,李雯,等.意义未明特发性血细胞减少症五例临床分析[J].临床内科杂志,2018,35(1):43-45.
- [4] 李秋柏.认识意义未明特发性血细胞减少症[J].国际输血及血液学杂志,2010,33(3):199-200.
- [5] 王化泉,付蓉,邵宗鸿.意义未明的特发性血细胞减少研究进展[J].中国实用内科杂志,2010,30(4):317-319.
- [6] Valent P, Horny HP. Minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes and separation from ICUS and IDUS: update and open questions[J]. Eur J Clin Invest,2009,39(7):548-553.
- [7] David PS, Rafael B, Siddhartha J, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes[J]. Blood,2015,126(1):9-16.

(收稿日期:2019-07-24)

(本文编辑:余晓曼)