



MDS/MPN 分型与诊断新进展



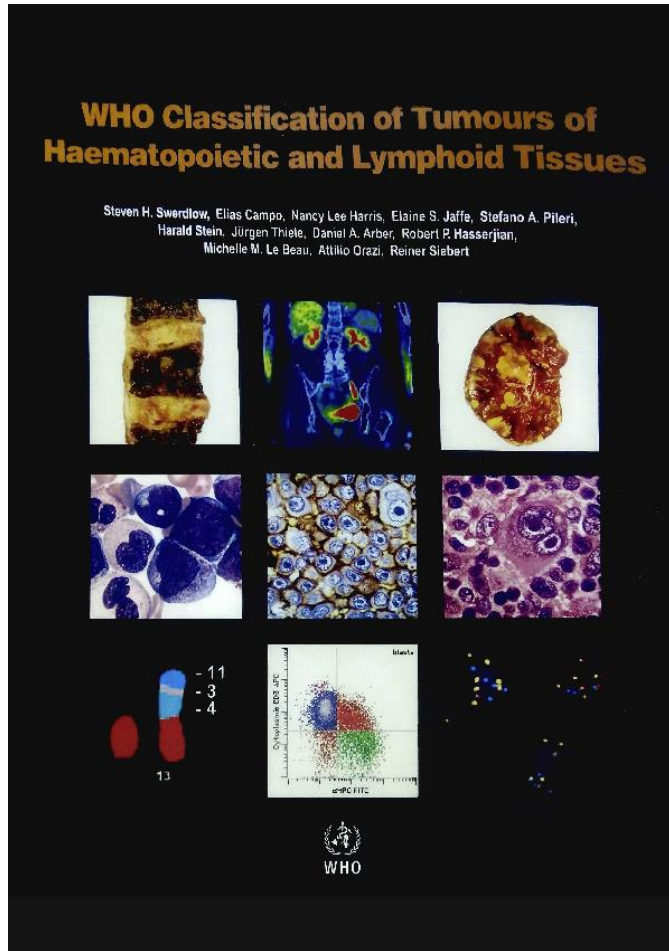
山东省立医院
李元堂

sdliyuantang@sina.com

2017造血与淋巴组织肿瘤WHO分类

2017国际癌症研究机构出版了造血与淋巴组织肿瘤WHO分类（第4版修改），强调血液肿瘤是一类高度异质性的疾病，在MICM分类诊断中，增加了一些新的病种，靶向测序基因突变，发现具有较高的相关性，增加了基因测序和遗传学在诊断中的权重，在某些疾病诊断中，基因、遗传学分析起着非常重要作用。

根据2017 WHO分型，髓系肿瘤被分成四大类



急性髓系白血病 (AML)



骨髓增生异常综合征 (MDS)



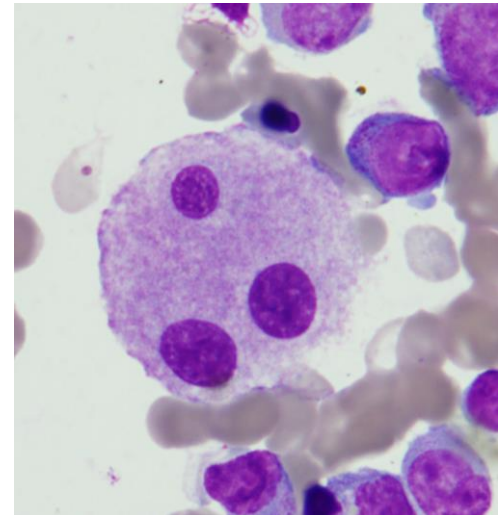
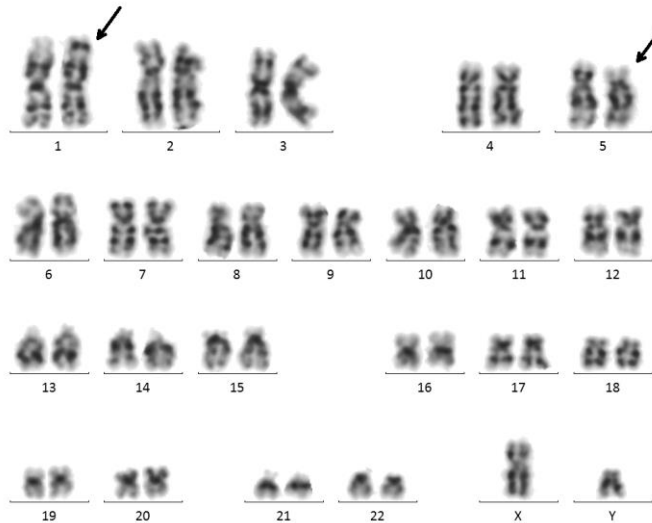
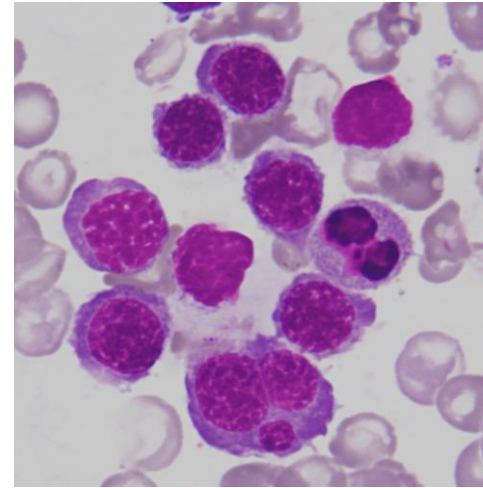
骨髓增殖性肿瘤 (MPN)



骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤 (MDS/MPN)

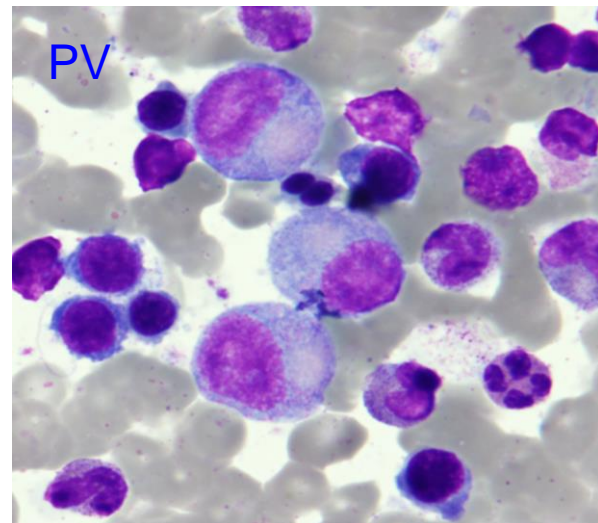
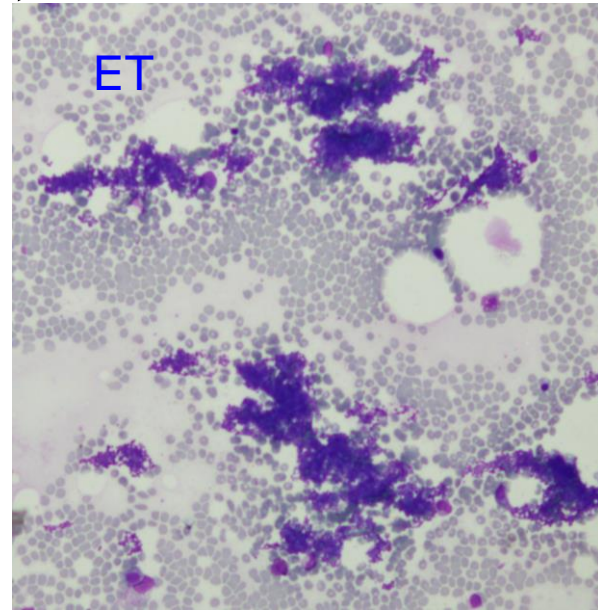
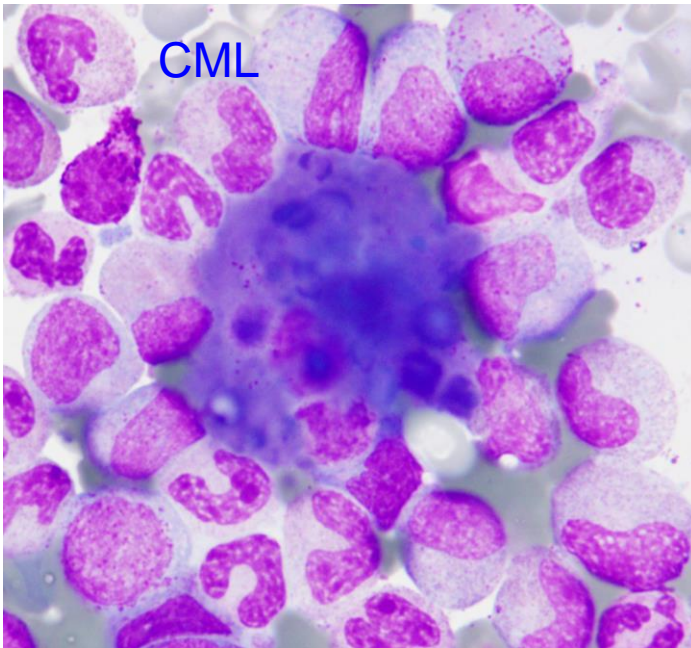
MDS特征

- 1、是一组克隆性造血干细胞肿瘤
- 2、单克隆的干细胞累及1系或多系造血细胞，血细胞数量减少和病态造血
- 3、可伴有重现性遗传学异常
- 4、高风险急性白血病转化（20%-40%）



MPN特征

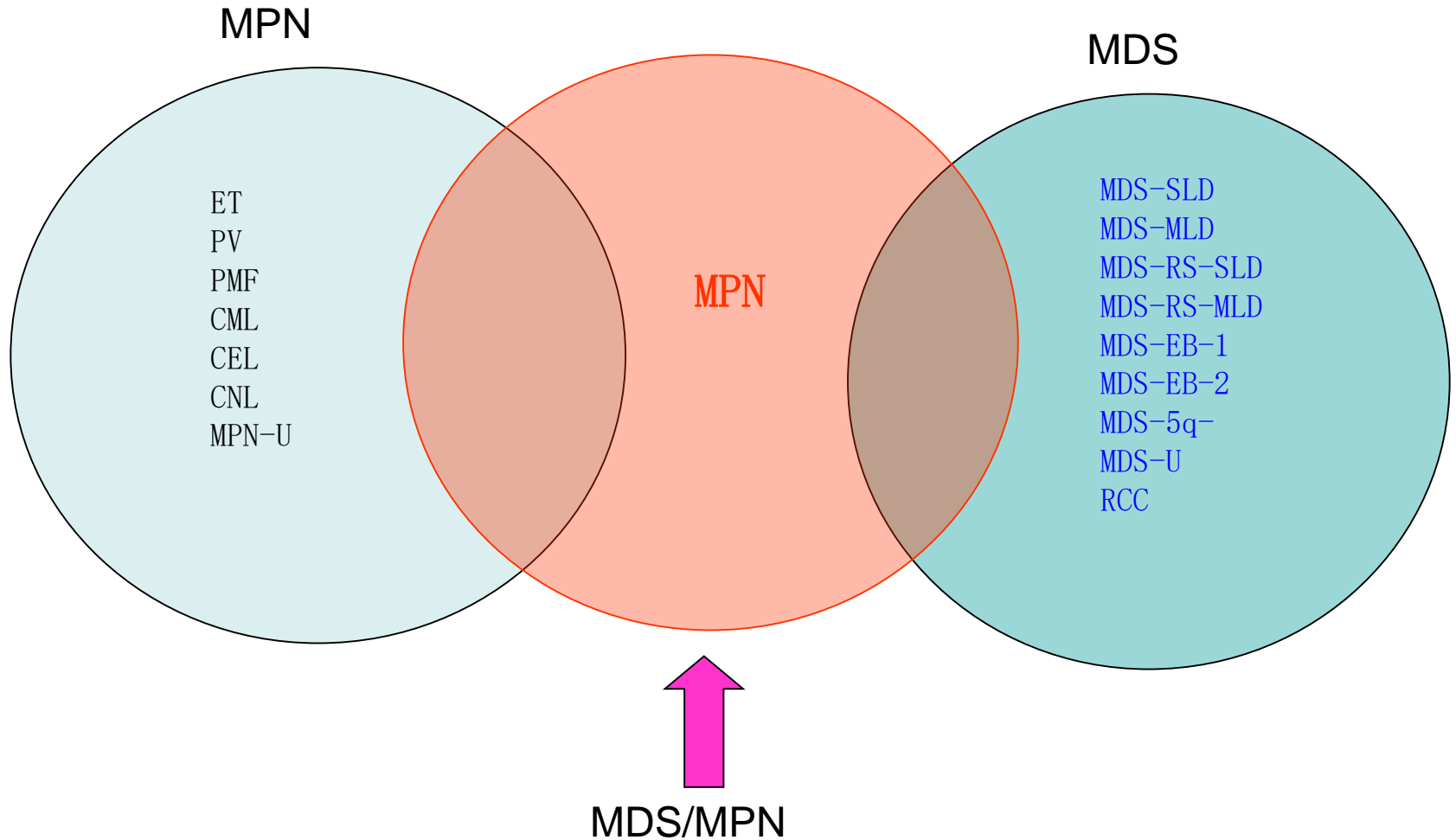
- 1、髓系细胞一系或多系增殖
- 2、临床表现为外周血一种或多种血细胞增多
- 3、常伴有肝、脾大、出血倾向、血栓形成及髓外造血。



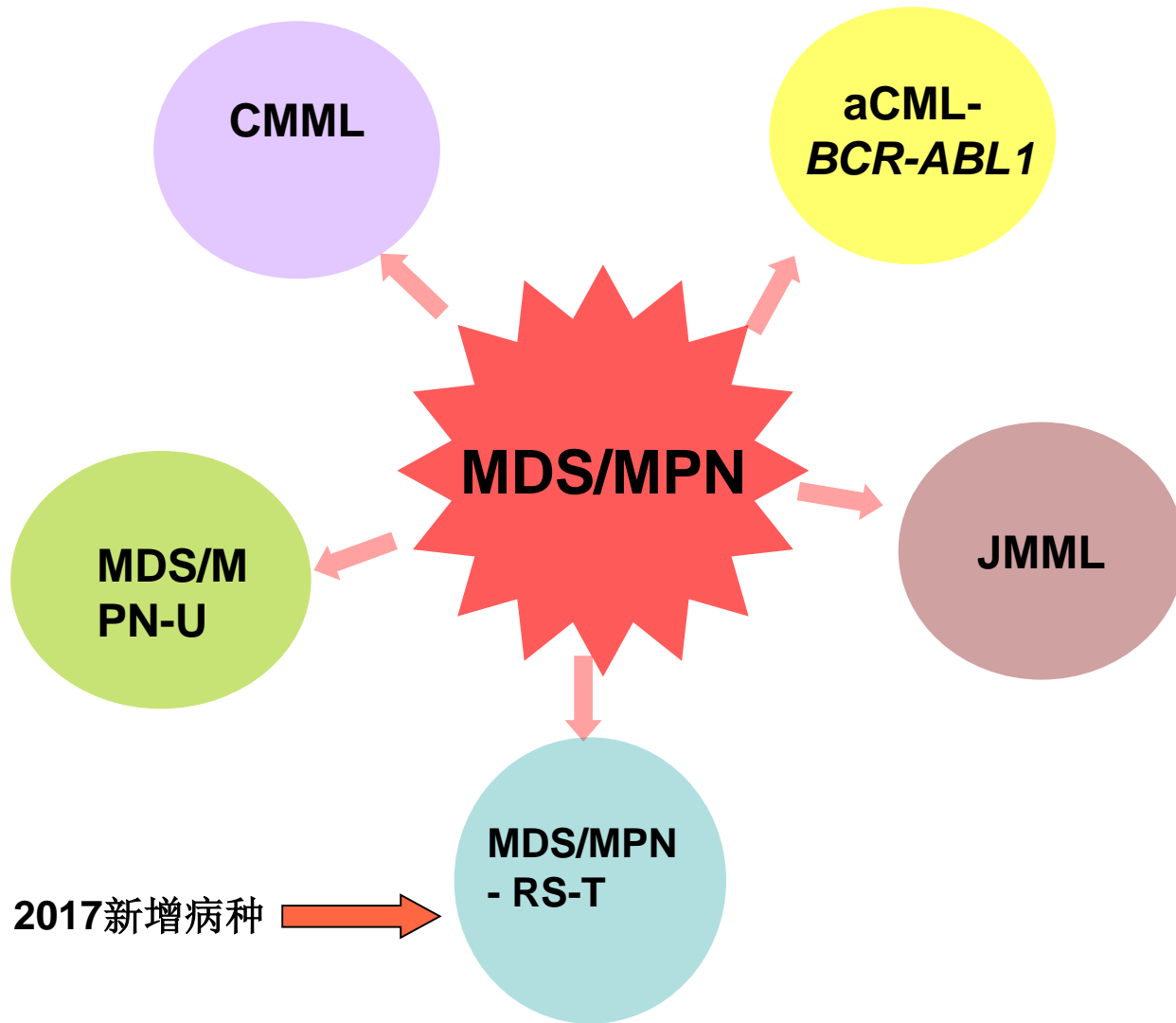
MDS/MPN特点

是一组临床、细胞形态和实验室其他检查，既有骨髓增生异常综合征（MDS）的特征，又有骨髓增殖性肿瘤（MPN）的特征，是一组**相互重叠或复合**的髓系克隆性肿瘤，但又是独立的髓系肿瘤

2017 MDS/MPN分类



2017 MDS/MPN类型

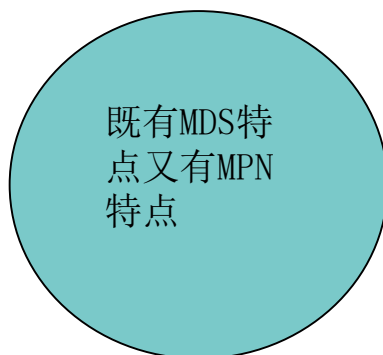


细胞增殖程度与有效造血

MPN



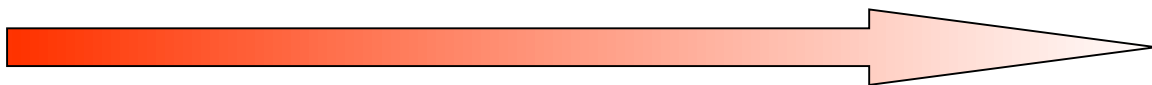
MDS/MPN



MDS



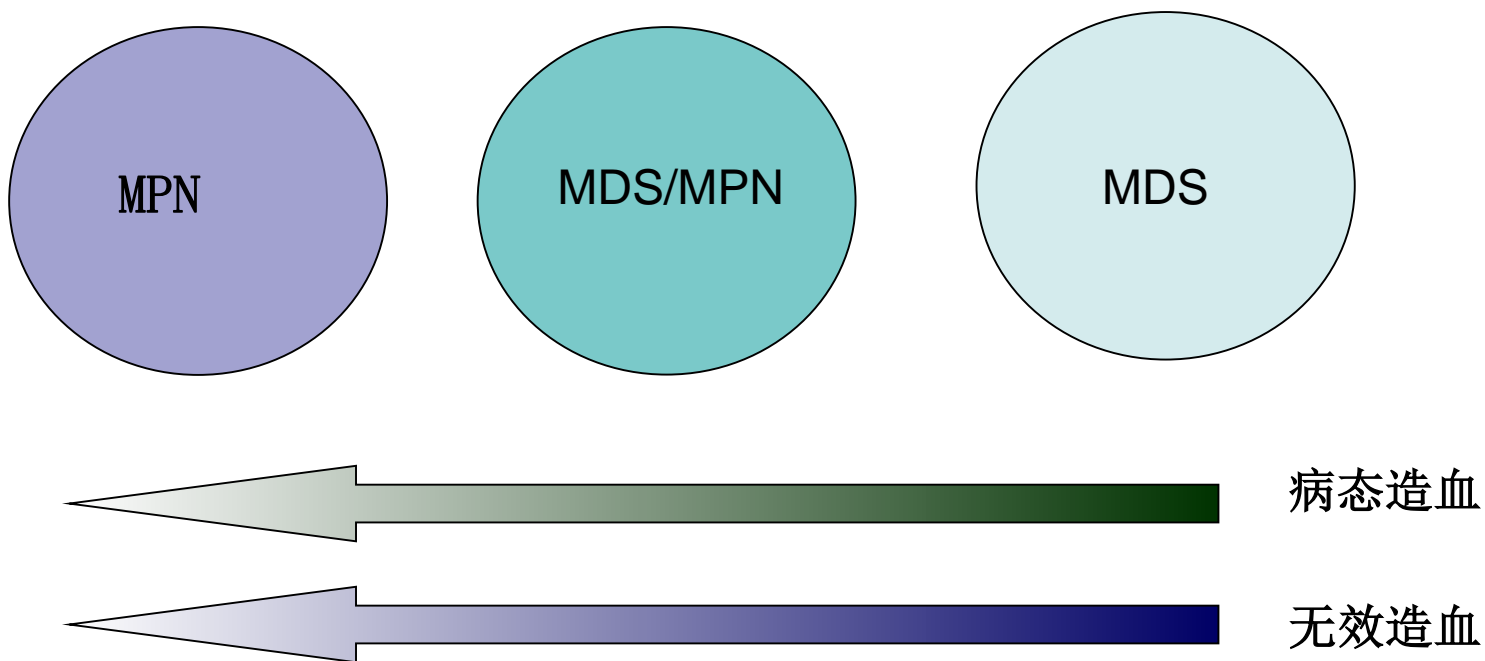
增生程度



有效造血



细胞病态造血与无效造血



MDS/MPN分类 2017更新

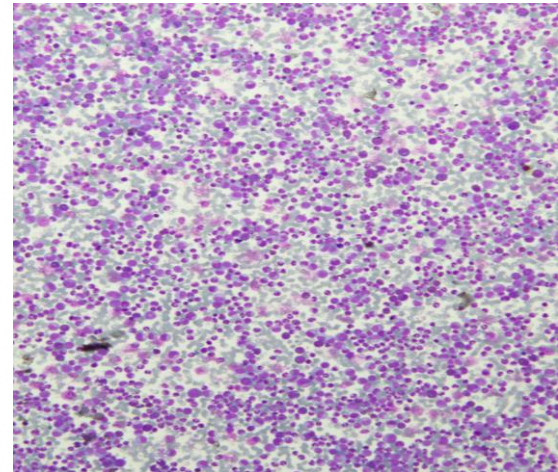
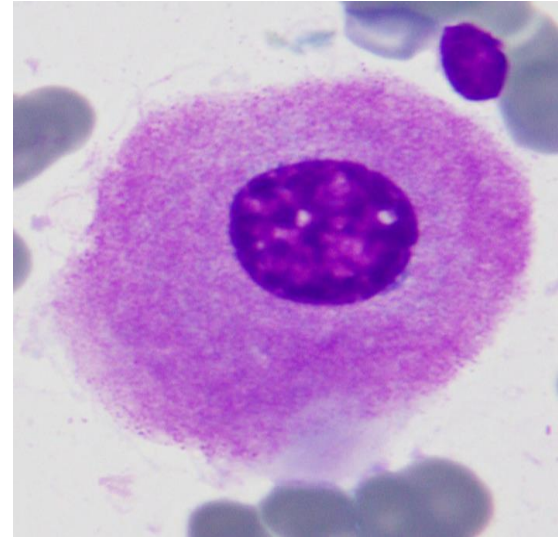
| | |
|---|-------------------------------------------------------------|
| 1 | 增加了1个新病种， MDS-MPN 伴环形铁粒幼细胞和血小板增多（ MDS/MPN-RS-T ） 2008为暂定名 |
| 2 | 慢性粒单细胞白血病（CMML）增加了1个亚型, 2008为2个亚型， 2017为3个 |
| 3 | 对形态学表述和血细胞数量的评估做了完善 |
| 4 | 对基因突变在MDS/MPN诊断和分型中的意义作了说明，提高了基因检测的权重 |
| 5 | 主要依据骨髓增殖、有效造血、无效造血的程度和原始细胞比例来定义亚型，血细胞增多的类型对于MDS/MPN的分型为次要内容 |

MDS/MPN 分类比较

| MDS/MPN ， 2008WHO | MDS/MPN ， 2017WHO |
|-------------------------------------|----------------------------------------|
| 慢性粒单细胞白血病 (CMML) | 慢性粒单细胞白血病 (CMML) |
| 不典型CML， BCR-ABL- | 不典型CML (aCML)， BCR-ABL- |
| 幼年型粒单白血病 (JMML) | 幼年型粒单白血病 (JMML) |
| 难治性贫血，伴环状铁粒幼细胞和血小板增多 (RARS-T) (暂定名) | MDS/MPN， 伴环状铁粒幼细胞和血小板增多 (MDS/MPN-RS-T) |
| MDS/MPN， 未分类 | MDS/MPN， 未分类 |

关于MDS/MPN诊断分类原理

包括一些髓系肿瘤，实验室和形态学特点支持MDS，而其他方面更符合MPN，主要是一系或多系髓系细胞增生，而致骨髓有核细胞过度增殖伴外周血细胞数量增多



MDS/MPN病因

不明， MDS/MPN患者无ph染色体〔 t (9; 22) (q34; q11) 〕或BCR/ABL融合基因。仅发现部分病例有染色体异常。迄今为止，此类疾病的治疗，依然根据个体的骨髓增殖和骨髓发育异常来制定，没有很好的方法。

美国国家综合癌症网络 (NCCN) 指南

目前NCCN指南已提出了基因突变是各类血液肿瘤预后判断的重要依据，MDS、MPN、MDS/MPN、急性淋巴细胞白血病（ALL）、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤（CLL/SLL）中，已经证实了一些具有明确预后意义的突变基因。

MDS/MPN相关基因突变

| | |
|--------------|---------------------------------|
| 类型 | 常发生突变的基因 |
| CMML | TET2、SRSF2、ASXL1、RUNX1、NRAS和CBL |
| JMML | PTPN11、NRAS、CBL和NF1。 |
| aCML | SETBP1和/或ETNK1 |
| MDS/MPN-RS-T | SF3B1和JAK2 ， 共突变 |

MDS/MPN病态造血

MDS/MPN以红系和粒系病态造血为特征，但不像MPN病例那样有有效的骨髓增殖性的证据，它表现为白细胞增高和/或单核细胞增高，换句话说，具有MDS/MPN的患者展现出MDS和MPN的特征。

- 1、有MDS特征性病态造血现象，
- 2、有MPN具备的一系以上的血细胞增多，
- 3、原始细胞 $<20\%$ ，
- 4、无Ph染色体和bcr/abl融合基因
- 5、有或无脾脏大异质性很强一组疾病

病例

张某，女，24岁，双下肢瘀斑5年，口腔溃疡4年，颌下淋巴结肿大，B超示：脾大。

血常规：WBC $4.96 \times 10^9/L$, Hb86g/L, RBC $2.8 \times 10^{12}/L$, PLT $57 \times 10^9/L$ 。

山东省某某医院骨髓穿刺：粒系、红系增生活跃，报告：考虑血小板减少症，按血小板减少治疗未缓解

2019. 2. 15血常规：WBC $3.96 \times 10^9/L$, Hb105g/L, RBC $2.71 \times 10^{12}/L$, PLT $61 \times 10^9/L$, 细胞分类：单核细胞34%。

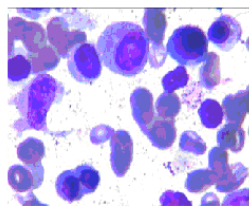
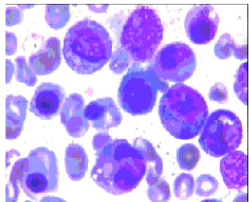
山东省立医院入院，骨髓穿刺：

骨髓报告

山东省立医院检验科
骨髓细胞形态学检查图文报告

姓名: 王某某 病员号: 6443598 采集部位: 骨髓 检验号: 2019-0446
性别: 女 科别: 血液内科 送检医生: 王欣-030518
年龄: 24岁 床号: +3床 临床诊断: 慢性粒单核细胞性白血病

| 细胞名称 | 血片 % | 骨髓片 正常范围(%) | | | |
|----------|----------|----------------|-----------|-----------|---------|
| | | 儿童 | 成人 | | |
| 粒细胞系统 | 原始粒细胞 | 1.00 | 0-1.5 | 0-1.5 | |
| | 单核粒细胞 | 1.00 | 0.4-4 | 0.4-3.9 | |
| | 中幼粒细胞 | 2.00 | 2.2-12.2 | 2.2-12.2 | |
| | 晚幼粒细胞 | 4.00 | 3.5-13.3 | 3.5-13.2 | |
| | 杆状粒细胞 | 14.00 | 15.5-32.1 | 15.4-32.1 | |
| | 分叶粒细胞 | 27.00 | 4.2-21.2 | 4.2-21.2 | |
| | 嗜酸性 | 中幼粒细胞 | | 0-1.4 | 0-1.4 |
| | | 晚幼粒细胞 | | 0-1.8 | 0-1.8 |
| | | 杆状粒细胞 | | 0.2-3.8 | 0.2-3.9 |
| | | 分叶粒细胞 | 1.00 | 0-4.2 | 0-4.2 |
| | 嗜碱性 | 中幼粒细胞 | | 0-0.2 | 0-0.2 |
| | | 晚幼粒细胞 | | 0-0.3 | 0-0.3 |
| | | 杆状粒细胞 | | 0-0.4 | 0-0.4 |
| | | 分叶粒细胞 | | 0-0.2 | 0-0.2 |
| 红细胞系统 | 原始红细胞 | | 0-1.9 | 0-1.9 | |
| | 单核红细胞 | | 0.2-2.6 | 0.2-2.6 | |
| | 中幼红细胞 | | 2.6-10.6 | 2.6-10.7 | |
| | 晚幼红细胞 | | 5.2-17.4 | 5.2-17.5 | |
| | 巨中幼红细胞 | | | 2-4:1 | |
| | 巨晚幼红细胞 | | | 0 | |
| | 粒系、红系 | | 2-4:1 | 2-4:1 | |
| 淋巴细胞系统 | 原始淋巴细胞 | | 0-0.6 | 0-0.4 | |
| | 幼稚淋巴细胞 | | 0-3 | 0-2.1 | |
| | 成熟淋巴细胞 | 23.00 | 8.5-42.7 | 10.7-43.1 | |
| | 异常淋巴细胞 | | | 7.50 | |
| 单核 | 原始单核细胞 | | 0-0.3 | 0-0.3 | |
| | 幼稚单核细胞 | | 0-0.6 | 0-0.6 | |
| | 成熟单核细胞 | 27.00 | 1.0-6.2 | 1.0-6.2 | |
| 浆细胞 | 原始浆细胞 | | 0-0.1 | 0-0.1 | |
| | 幼稚浆细胞 | | 0-0.7 | 0-0.7 | |
| | 成熟浆细胞 | | 0-2.1 | 0-2.1 | |
| 巨核细胞 | 原始巨核细胞 | | | | |
| | 幼稚巨核细胞 | | | | |
| | 颗粒巨核细胞 | | | | |
| | 产血小板巨核细胞 | | | | |
| | 裸核 | | | | |
| 其他细胞 | 组织嗜酸细胞 | | | | |
| | 组织嗜碱细胞 | | 0-0.1 | | |
| | 组织细胞 | | 0-0.1 | | |
| | 脂肪细胞 | | 0-0.1 | | |
| | 内皮细胞 | | 0-0.1 | | |
| | 吞噬细胞 | | 0-0.1 | | |
| 原始细胞 | | | 5.00 | | |
| 花柳病 | | | | | |
| 血小板 | | | | | |
| 血小板数/白细胞 | | 100个 | | | |



分析及特征

- 骨髓片
 - 取材、涂片、染色良好。
 - 骨髓增生活跃，G: E=0.47:1。
 - 粒系增生活跃。
 - 粒系增生活跃，以中、晚幼红细胞为主，可见双核及核畸形幼红细胞，成熟红细胞大小不一。
 - 铁染色: 外铁: (±) 内铁: I型占13%, II型占4%。
 - 淋巴细胞占7.5%。
 - 全片共见巨核91个，其中颗粒巨82个、裸核9个，血小板数在少见。
 - 原始细胞占5%。
- 二、血片
白细胞无明显增减，单核细胞比值增高，可见幼稚粒细胞，分类见左表，成熟红细胞、血小板描述同骨髓。
NAP阳性率: 82% 积分: 114分

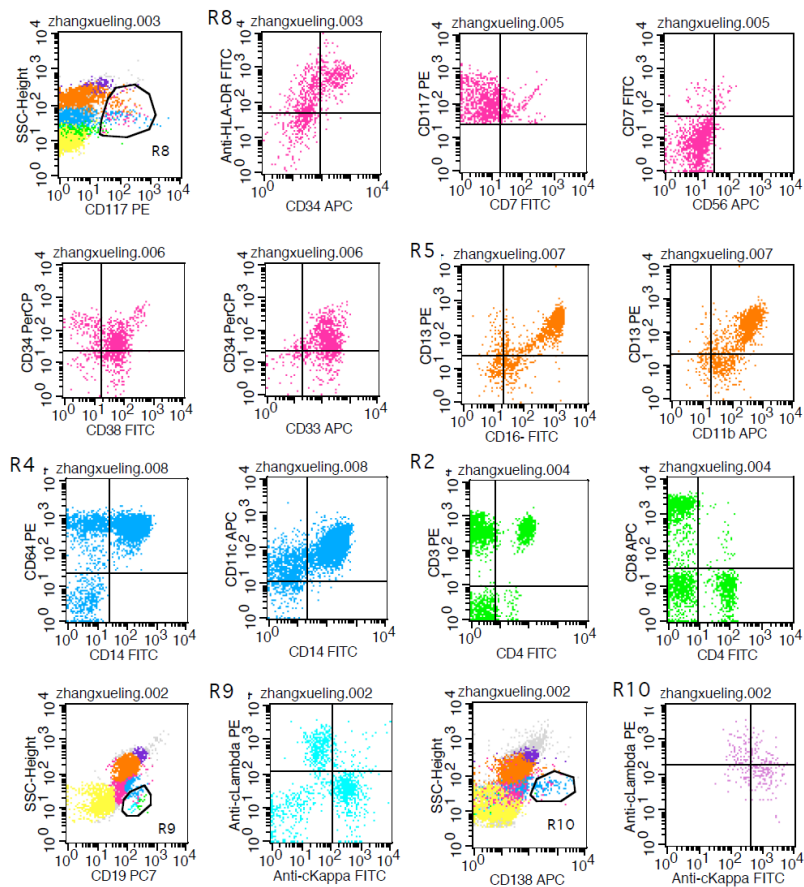
意见:

考虑CMML, 请结合临床及其他实验室检查。

- 1、粒系增生活跃，原始细胞5%
- 2、红系增生活跃，可见双核、核畸形幼红细胞
- 3、单核细胞7.5%
- 4、外周血单核细胞27%

结论: 考虑 CMML

细胞免疫表型



结果:

0.63%细胞, 表达CD34、CD117bri、HLA-DR、CD33bri、CD38dim, 考虑为异常髓系原始细胞; 单核细胞占有核细胞24.02%, 其中幼稚单核细胞占有核细胞3.49%; 粒细胞占有核细胞34.37%, 部分表达CD14, CD64表达增强;

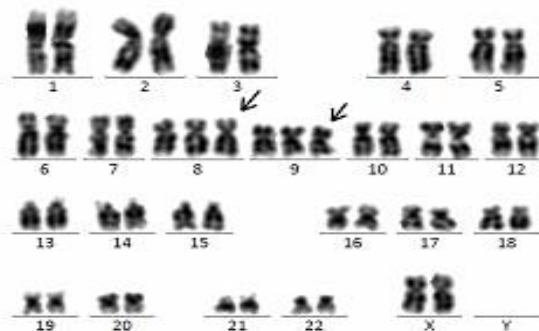
结论:

髓系原始细胞占有核细胞0.63%; 单核细胞比例增高, 其中幼稚单核细胞占有核细胞3.49%, 部分表达CD14, CD64表达增强, 请结合临床及其他实验室检查排除CMML。具体比例请参考形态学。

染色体核型分析

山东省立医院 染色体核型分析报告单

| | |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 姓名: [REDACTED] |  |
| 性别: 女 | |
| 年龄: 24 | |
| 科室: 血液内科 | |
| 送检号: 2019-218 | |
| 住院号: 6443598 | |
| 临床诊断: 考虑MDS | |
| 标本类型: 骨髓 | |
| 采样日期: 2019-02-15 | |
| 患者电话: 15269314688 | |



核型意见: 47, XX, +8[5]/48, idem, +9[12]/46, XX[5]

基因检测

病室: 血液内科病房号: +3床 标本: 血 诊断: 慢性粒细胞白血病
 采集时间: 2019-02-15 10:14:06 送检医生: 王欣-030518
 备注:

检测内容: 骨髓增殖性肿瘤相关基因突变检测

检测方法:

- 提取送检标本中有核细胞DNA。
- 使用BIO RAD CFX96荧光定量PCR仪和白白血病相关检测送检标本中急性白血病相关融合基因的表达。
- 目的基因和内参基因检测灵敏度均为 $5.0E+03$ copies/ml

检测结果:

| | |
|------------------------|----|
| JAK2 (EXON14) V617F | 阴性 |
| JAK2 (EXON12) 缺失 | 阴性 |
| JAK2 (EXON12) K539L1\2 | 阴性 |
| MPL (EXON10) 突变 | 阴性 |
| MPL (EXON10) S505N突变 | 阴性 |
| CALR (Exon9) L367fs*46 | 阴性 |
| CALR (Exon9) K385fs*47 | 阴性 |
| J-M-C内参基因 | 阳性 |
| 空白对照 | 阴性 |
| 阴性对照 | 阴性 |
| 临界对照 | 阳性 |
| 阳性对照 | 阳性 |

注: 以上检验结果仅对所检测标本负责, 供临床医生参考。

结论: 送检标本中骨髓增殖性肿瘤相关基因突变检测均为阴性, 请结合临床及其他实验室检查。

请结合临床及其他实验室检查。

病室: 血液内科病房号: +3床 标本: 血 诊断: 慢性粒细胞白血病
 采集时间: 2019-02-15 10:14:06 送检医生: 王欣-030518
 备注:

检测内容: BCR-ABL混合融合基因定量

检测方法:

- 提取送检标本中有核细胞总RNA。
- 使用BIO RAD CFX96荧光定量PCR仪和血液病基因检测试剂盒, 标本中目的基因和ABL1内参基因的表达量。
- 定量检测结果用目的基因和内参基因拷贝数的校正比值(NQ)表示, 即: $NQ = \frac{\text{目的基因拷贝数}}{\text{ABL1 mRNA拷贝数}}$ (百分比)。
- 目的基因和内参基因的线性范围均为 $5.0E+03$ — $1.0E+08$ copies/ml

检测结果:

| | |
|-------------------|--------------|
| BCR-ABL1 融合基因定量分析 | 0.0000 |
| ABL1内参基因 | $5.5254E+06$ |
| 校正比值 | 0.0000 |
| 空白对照 | 阴性 |
| 阴性对照 | 阴性 |
| 临界对照 | 阳性 |
| 阳性对照 | 阳性 |

注: 以上检验结果仅对所检测标本负责, 供临床医生参考。

结论: 送检标本中BCR-ABL1 基因定量检测结果为0或低于最低检测限, 请结合临床及其他实验室检查。

请结合临床及其他实验室检查。

病室: 血液内科病房号: +3床 标本: 血 诊断: 慢性粒细胞白血病
 采集时间: 2019-02-15 10:14:06 送检医生: 王欣-030518
 备注:

检测内容: 白血病相关43种基因筛查

检测方法:

1. 提取送检标本中有核细胞总RNA。
2. 使用BIO RAD CFX96荧光定量PCR仪和白白血病相关融合基因检测试剂盒, TaqMan探针法检测送检标本中41种白血病相关融合基因的表达。

检测结果:

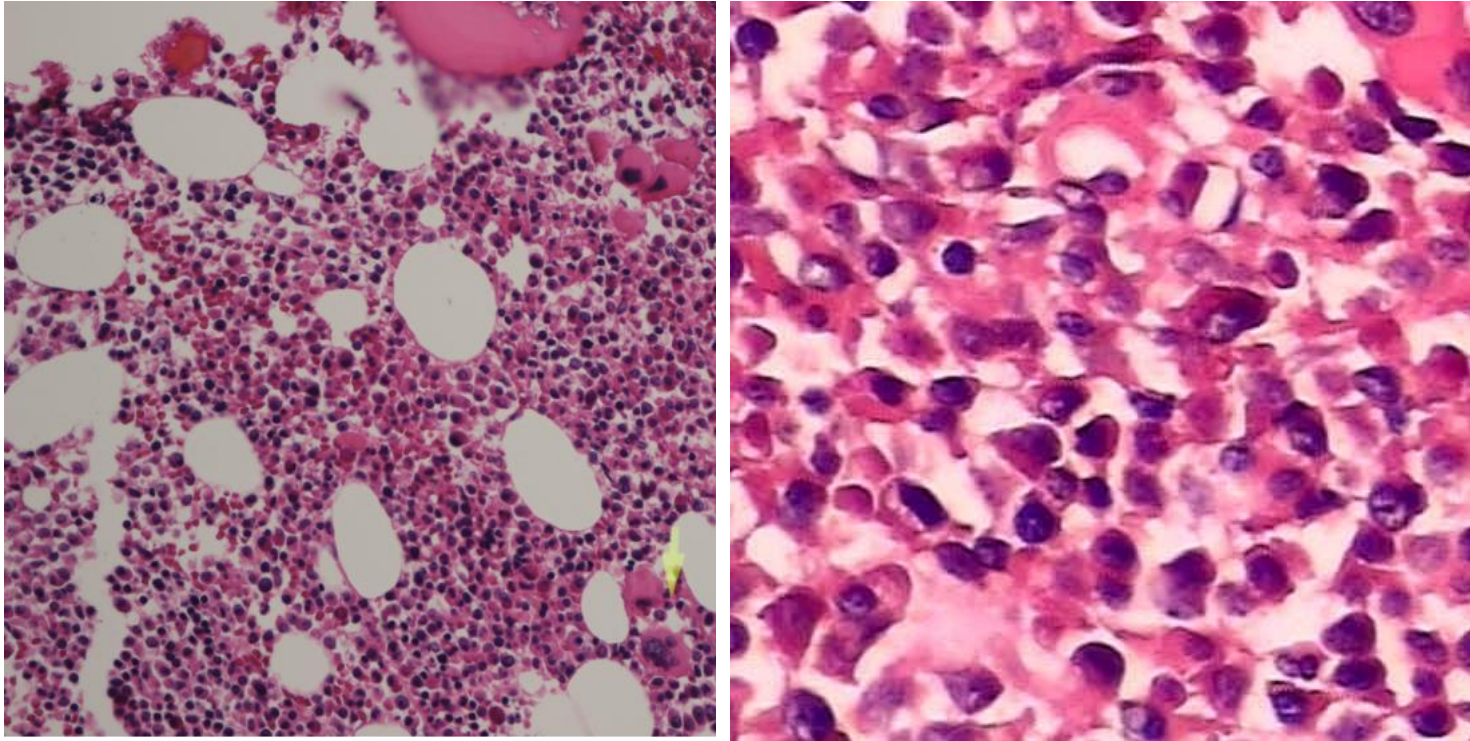
| | | | |
|-------------------------------|----|-------------|----|
| 1 BCR-ABL1 | 阴性 | 26 TLS-ERG | 阴性 |
| 2 SIL-TAL1 | 阴性 | 27 ABL1内参基因 | 阳性 |
| 3 E2A-HLF | 阴性 | 28 空白对照 | 阴性 |
| 4 TEL-AML1 | 阴性 | 29 阳性对照 | 阴性 |
| 5 MLL-AF4 | 阴性 | 30 临界对照 | 阳性 |
| 6 E2A-PBX1 | 阴性 | 31 阳性对照 | 阳性 |
| 7 RUNX1-RUNX1T1 | 阴性 | | |
| 8 MLL-AF9 | 阴性 | | |
| 9 PML-RAR α | 阴性 | | |
| 10 (PLZF、STAT5b)-RAR α | 阴性 | | |
| 11 MLL-(AF6、AF10、ELL) | 阴性 | | |
| 12 NPM-MLF1 | 阴性 | | |
| 13 TEL-PDGFRB | 阴性 | | |
| 14 FIP1L1-PDGFR | 阴性 | | |
| 15 AML1-(MDS1/EVI1、MTG) | 阴性 | | |
| 16 CBF β -MYH11 | 阴性 | | |
| 17 DEK-CAN | 阴性 | | |
| 18 TEL-ABL | 阴性 | | |
| 19 ETV6-PDGFR | 阴性 | | |
| 20 NUP98-HoxA13、HoxC11 | 阴性 | | |
| 21 TEL-JAK2 | 阴性 | | |
| 22 MLL-(AF17、AF1q、AF1) | 阴性 | | |
| 23 (NPM、FIP1L1、PRKAR1) | 阴性 | | |
| 24 NPM-ALK | 阴性 | | |
| 25 SET-CAN | 阴性 | | |

注: 以上检验结果仅对所检测标本负责, 供临床医生参考。

结论: 送检标本中43种白血病相关融合基因定性检测结果均为阴性或低于最低检测限, 请结合临床及其他实验室检查。

请结合临床及其他实验室检查。

骨髓活检



髓系细胞异常增生：粒系、单核系

临床诊断

CMML

2019. 4. 25药浴入仓，其弟异基因造血干细胞骨髓移植，现在临床、血常规、骨髓细胞学都正常。

慢性粒单细胞白血病（CMML）

CMML定义

CMML是一种克隆性造血组织肿瘤，其特征为同时具有MDS和MPN的特点。外周血单核细胞持续增高，骨髓单核细胞增多，无ph染色体及BCR-ABL融合基因。JAK2V617F突变不常见

CMML发病机理

发病机制一直是一个难题，可以有t（5；12）易位，RAS基因突变，可达20-60%。JAK2基因突变在真红、MF、原发性血小板增多症多见，但CMML较少见

临床表现

CMML是一种男性占优的疾病，男女为2:1。常见的体征和症状：

(1) 贫血

(2) 血小板减少

(3) 白细胞增高（约50%患者），单核细胞增加

(4) 脾大、肝大可见

慢性粒单核细胞白血病（CMML）诊断标准

- 1、外周血单核细胞持续增多（ $\geq 1 \times 10^9/L$ ），单核细胞比例 $\geq 10\%$ ，（白细胞计数 $> 13 \times 10^9/L$ ）
- 2、不符合WHO关于*BCR-ABL1*阳性CML、PMF、PV或ET的诊断标准
- 3、无PDGFRA，PDGFRB或FGFR1基因重排，或PCM1-JAK2融合证据（在嗜酸粒细胞增多病例中应予以排除）

- 4、外周血和骨髓中原始细胞比例 $<20\%$
- 5、造血细胞存在获得性克隆性细胞遗传或分子异常，
- 6、单核细胞增多持续3个月以上，并排除导致单核细胞增多的其他原因

CMML诊断要求

原始细胞比例是CMML预后明确相关因素，2017分类中进一步明确的原始细胞的比例

80%患者检出与CMML相关的基因突变，例如TET2，SRSF2，ASXL1，SETBP1，需要注意的是，这些突变可以是与年龄相关或存在亚克隆，在解释这些遗传学结果时需要慎重

在少数病例，形态学、免疫表型支持CMML诊断，但BCR-ABL1阳性，应诊断为CML

慢性粒单细胞白血病（CMML）3个亚型诊断标准

| 亚型 | 外周血 | 骨髓 |
|--------|----------------------|-----------------------|
| CMML-0 | 原始细胞<2% | 原始细胞<5% |
| CMML-1 | 原始细胞2-4% | 原始细胞5-9% |
| CMML-2 | 原始细胞5-19%和（或）有Auer小体 | 原始细胞10-19%和（或）有Auer小体 |

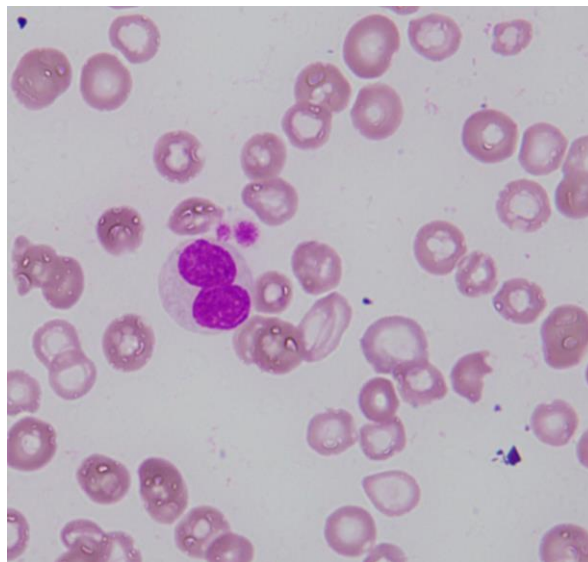
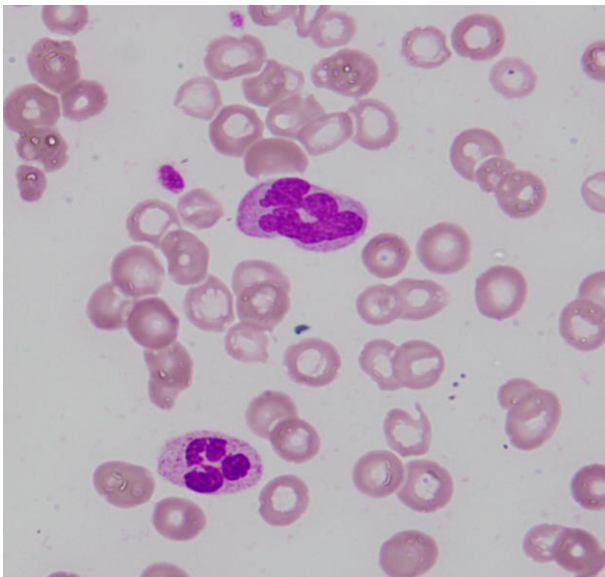
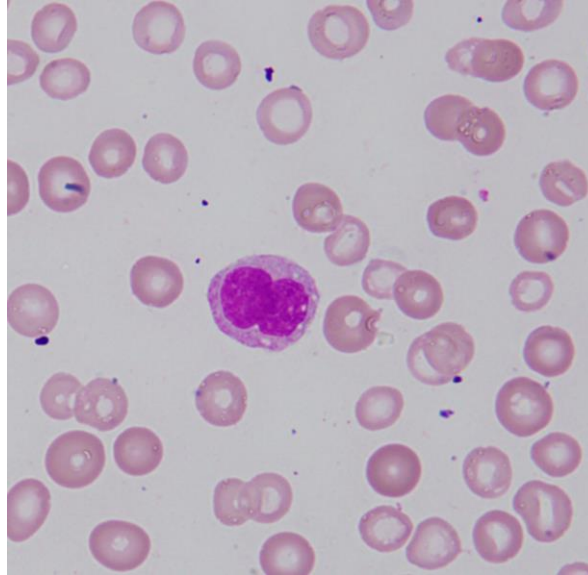
细胞学诊断

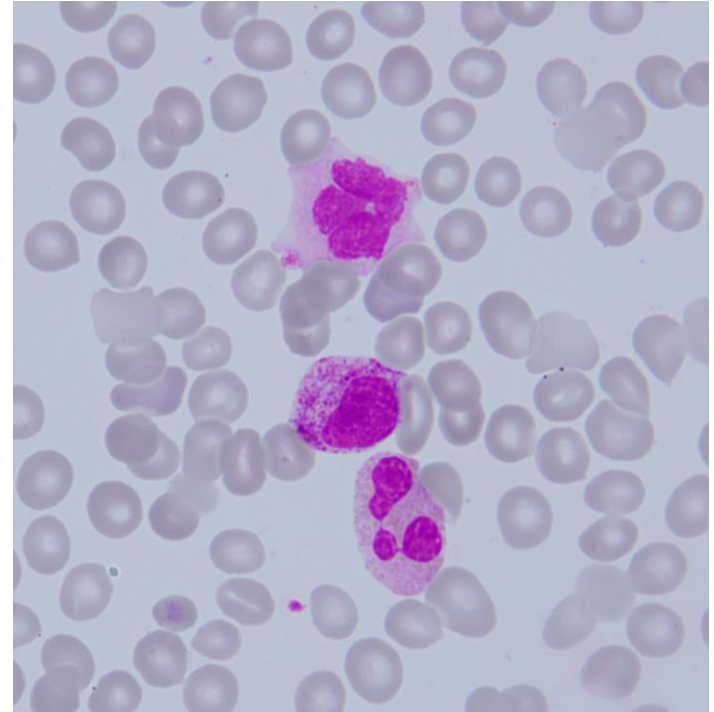
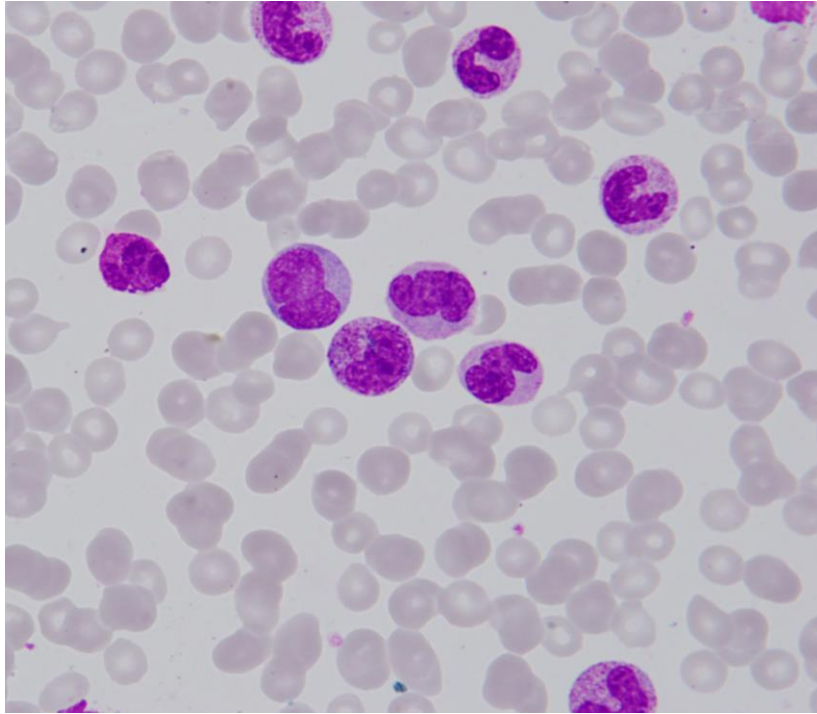
CMML外周血：

- 1、白细胞增多者占50%，
- 2、中性粒细胞常可减少，
- 3、嗜酸性粒细胞常正常或增高，
- 4、嗜碱性粒细胞 $<2\%$ ，
- 5、可见幼稚粒细胞，
- 6、原始细胞（原粒、原单、幼单细胞） $<5\%$ 。
- 7、可有轻度贫血，随病程进展加重

- 8、血小板常减少有不典型巨大血小板。
- 9、最有特征的是单核细胞增多， $>10\%$ ，绝对值 $>1 \times 10^9/L$ ，可 $2 \times 10^9/L-5 \times 10^9/L$ 或更高。
- 10、单核细胞多成熟，但有病态如核分叶、胞质颗粒异常，染色质浓密。
- 11、粒细胞也有病态表现如核分叶减少、不分叶或核分叶过多，胞质颗粒减少或缺如，而有Pelger样畸形

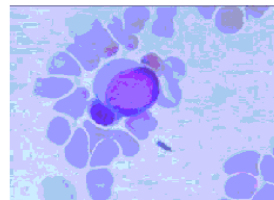
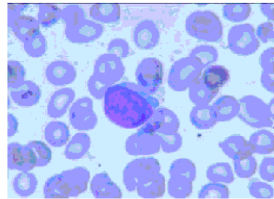
外周血





CMML骨髓象

| 山东省立医院检验科 | | | | | | |
|----------------|-----------------|--------------|----------------|-----------|-----------|------|
| 骨髓细胞形态学检查图文报告 | | | | | | |
| 姓名: [REDACTED] | 病员号: 0004144286 | 采集部位: 髂骨 | 检验号: 2019-1700 | | | |
| 性别: 男 | 科别: 血液内科门诊 | 送检医生: 朱效娟 | | | | |
| 年龄: 65岁 | 床号: | 临床诊断: 全血细胞减少 | | | | |
| 细胞名称 | 血片 % | 骨髓片 | | | | |
| | | 正常范围 (%) | | % | | |
| | | 儿童 | 成人 | | | |
| 粒细胞系统 | 中性 | 原始粒细胞 | 0-1.3 | 0-1.3 | | |
| | | 单核粒细胞 | 0.4-4 | 0.4-3.9 | 1.0 | |
| | | 中幼粒细胞 | 2.2-12.2 | 2.2-12.2 | | |
| | | 晚幼粒细胞 | 3.5-13.3 | 3.5-13.2 | | |
| | | 杆状核粒细胞 | 13.0 | 15.5-32.1 | 15.4-32.1 | 9.2 |
| | 嗜酸性 | 分叶核粒细胞 | 32.0 | 4.2-21.2 | 4.2-21.2 | 18.5 |
| | | 中幼粒细胞 | | 0-1.4 | 0-1.4 | |
| | | 晚幼粒细胞 | | 0-1.3 | 0-1.3 | |
| | | 杆状核粒细胞 | | 0.2-3.5 | 0.2-3.9 | |
| | | 分叶核粒细胞 | 1.0 | 0-4.2 | 0-4.2 | |
| 红细胞系统 | 嗜碱性 | 中幼粒细胞 | | 0-0.2 | | |
| | | 晚幼粒细胞 | | 0-0.3 | | |
| | | 杆状核粒细胞 | | 0-0.4 | | |
| | | 分叶核粒细胞 | 15.0 | 0-0.2 | 0-0.2 | 5.1 |
| | | 原始红细胞 | | 0-1.9 | 0-1.9 | 1.0 |
| | 淋巴细胞系统 | 单核红细胞 | | 0.2-2.5 | 0.2-2.5 | 2.1 |
| | | 中幼红细胞 | 2 | 2.6-10.5 | 2.6-10.7 | 14.4 |
| | | 晚幼红细胞 | 7 | 5.2-17.4 | 5.2-17.5 | 14.4 |
| | | 巨早幼红细胞 | | | 2-4:1 | |
| | | 巨晚幼红细胞 | | | 0 | |
| 粒系: 红系 | | 2-4:1 | 2-4:1 | 1.08 | | |
| 单核 | 原始淋巴细胞 | | 0-0.6 | 0-0.4 | | |
| | 幼稚淋巴细胞 | | 0-3 | 0-2.1 | | |
| | 成熟淋巴细胞 | 17.0 | 8.5-42.7 | 10.7-43.1 | 15.9 | |
| | 异型淋巴细胞 | | | | | |
| 浆细胞 | 原始单核细胞 | | 0-0.3 | 0-0.3 | | |
| | 幼稚单核细胞 | | 0-0.5 | 0-0.5 | | |
| | 成熟单核细胞 | 11.0 | 1.0-5.2 | 1.0-5.2 | 6.2 | |
| 巨核细胞 | 原始浆细胞 | | 0-0.1 | 0-0.1 | | |
| | 幼稚浆细胞 | | 0-0.7 | 0-0.7 | | |
| | 成熟浆细胞 | | 0-2.1 | 0-2.1 | | |
| | 原始巨核细胞 | | | | | |
| 其他细胞 | 幼稚巨核细胞 | | | | | |
| | 颗粒型巨核细胞 | | | | | |
| | 产板型巨核细胞 | | | | | |
| | 裸核 | | | | | |
| | 组织嗜碱细胞 | | | | | |
| 化学染色 | 组织嗜碱细胞 | | 0-0.1 | | | |
| | 组织细胞 | | 0-0.1 | | | |
| | 脂肪细胞 | | 0-0.1 | | | |
| | 内皮细胞 | | 0-0.1 | | | |
| 吞噬细胞 | | | | | | |
| 原始细胞 | 11.0 | | | 12.3 | | |
| 血片共数白细胞 | | 100 个 | | | | |



分析及特征

- 骨髓片: 取材、涂片、染色良好。
 - 骨髓增生尚活跃, G: E=1.08:1。
 - 原始髓细胞占12%。
 - 粒系增生减低, 细胞胞浆内颗粒减少或缺如, 嗜碱性粒细胞占5%。
 - 红系增生尚活跃, 以中、晚幼红细胞为主, 成熟红细胞大小不一。
 - 淋巴细胞占15.5%。
 - 全片共见巨核87个, 其中颗粒巨62个, 产板巨5个, 血小板散在少见。
- 二、血片
白细胞增高, 原始髓细胞占11%, 嗜碱性粒细胞占15%, 分类见左表, 计数100个白细胞可见有核红细胞9个, 成熟红细胞、血小板描述同骨髓。
NAP阳性率: 66% 积分: 98分。

意见:

考虑MDS/MPN, 考虑CMML-II, 请结合临床及其他实验室检查。

骨髓象

骨髓细胞明显增生,

1、约25%增生正常或减低。

2、粒系、红系均可增生,

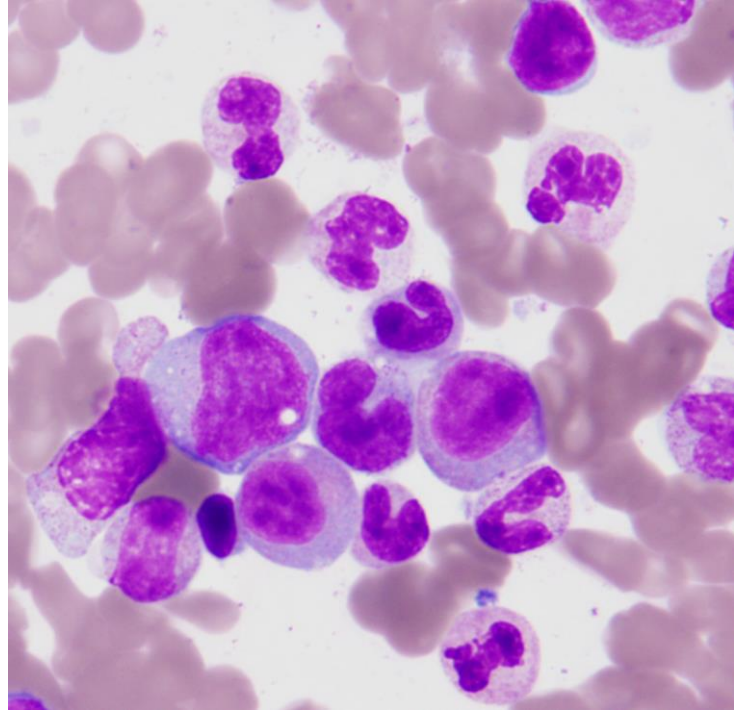
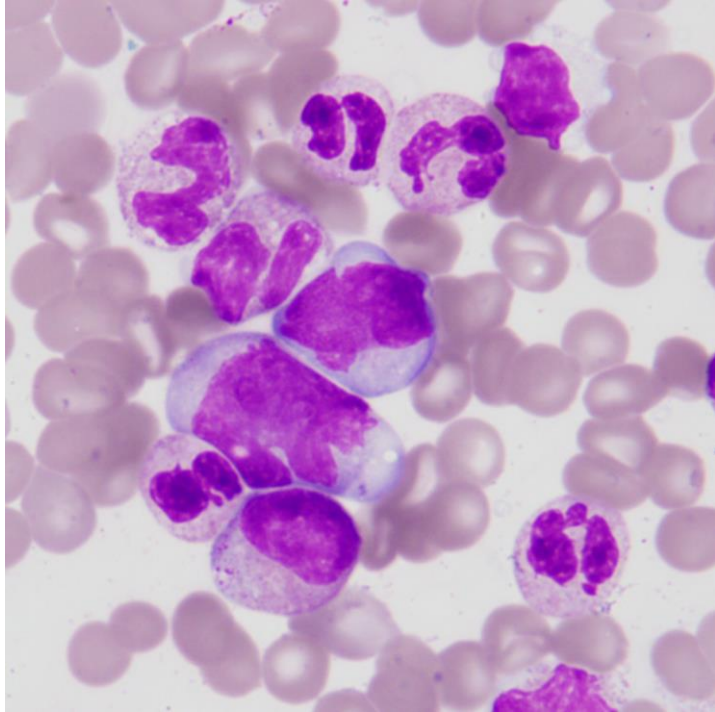
3、单核系增生, 单核细胞增多。

4、三系均可有病态,

5、原始细胞<20% (包括原幼单)

骨髓活检

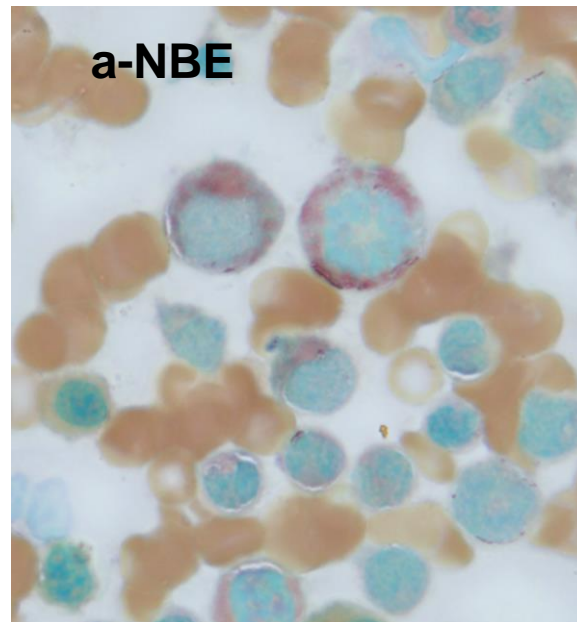
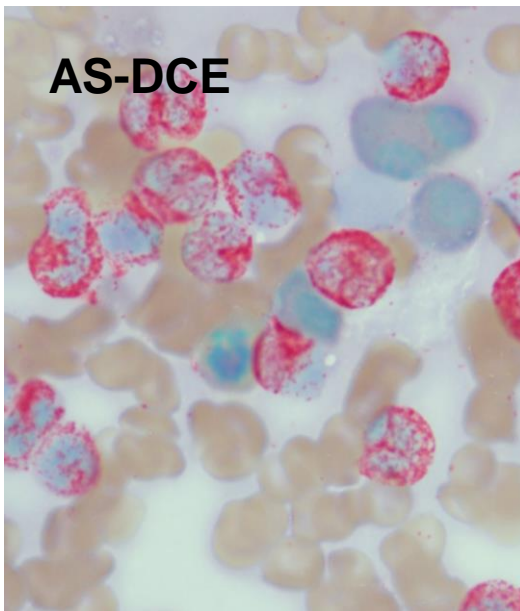
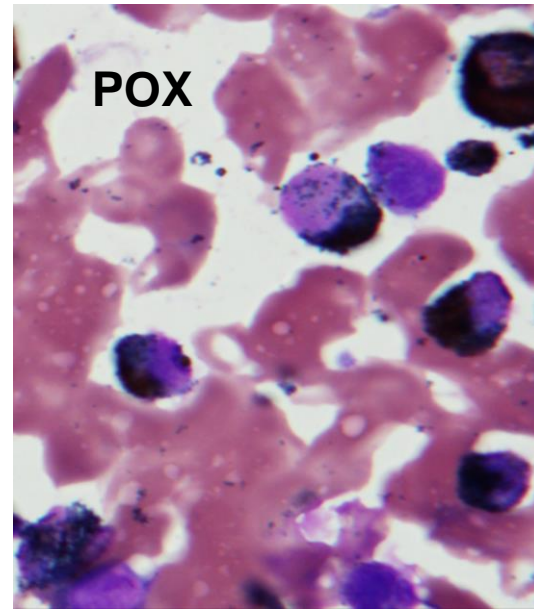
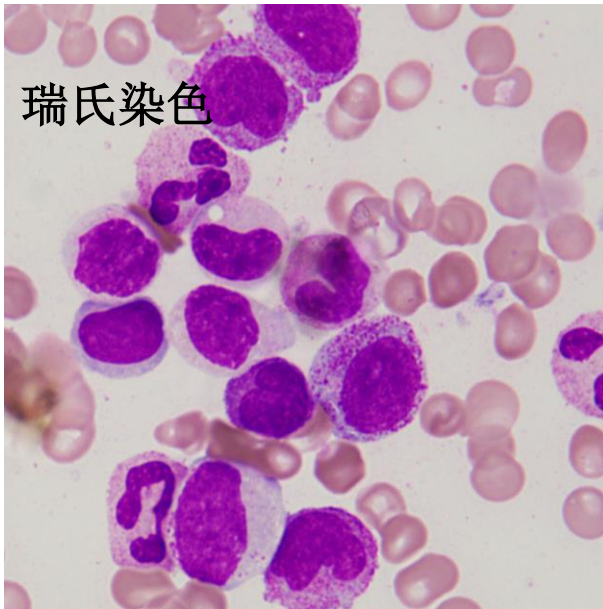
约30%呈不同程度的纤维化



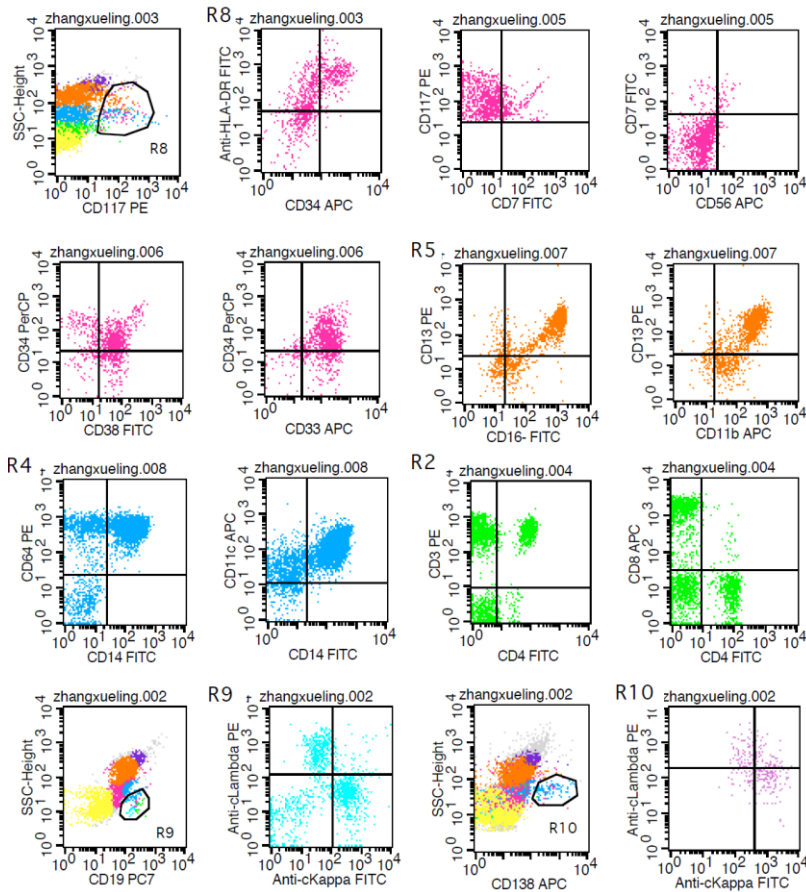
细胞化学染色

- 1、 α -丁酸萘酚酯酶 (α -NBE)
- 2、 α -乙酸萘酚酯酶 (α -NAE) (氟化钠抑制试验)
- 2、氯化醋酸萘酚酯酶 (AS-DCE)
- 3、过氧化物酶 (POX)
- 4、最好双酯酶染色

注：一旦考虑CMML，一定做细胞化学染色



CMML免疫表型



MDS特点+成熟单核增多外周血，
骨髓象甚至更明显
发育模式异常

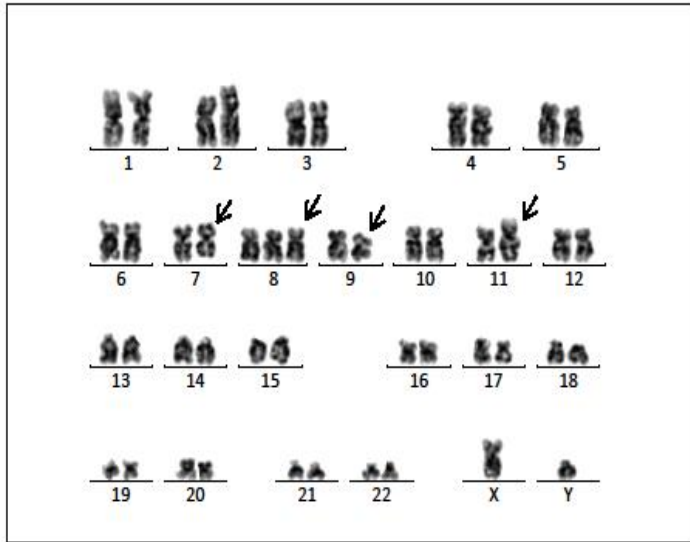
- 1、异常表达为：CD56表达，
CD2异常表达
- 2、CD14、HLA-DR、CD13、
CD15、CD64或 CD36表达
下降
- 3、若CD34⁺细胞增多提示早
期急变

遗传学在CMML诊断与分型中的意义

遗传学异常也是诊断的重要证据，首先进行传统的核型分析，有些患者有遗传学异常，但无重现性。

CMML染色体核型

性别: 男
年龄: 65
科室: 血液
送检号: 2019-796
住院号:
临床诊断: MDS/MPN
标本类型: 骨髓
采样日期: 2019-05-28
患方电话: 15589091213



细胞遗传学

- 1、20-40%患者有遗传学异常，但无特异性
- 2、最常见的是+8、-7/del(7q)

注意：CMML伴嗜酸性粒细胞增多。为CMML的亚型

- 3、无Ph染色体和BCR/ABL融合基因

核型意见: 47, XY, del(7)(q22;q32), +8, del(9)(q22;q34), del(11)t(1;11)(q31;q23)[10]

分子生物学在CMML诊断与分型中的意义

CMML中最常发生突变的基因是

TET2（40-60%）、SRSF2（40-50%）、

ASXL1（40- 50%）、RUNX1（15-20%）、

NRAS（10-20%）和CBL（10-20%）。

上述基因突变不能单独用以诊断，因为还可见于潜质未定的克隆性造血。

基因突变数量、类型与预后相关

在2017分类修订中，将CMML-0纳入新的分类方案，在作出CMML诊断之前，必须排除其他疾病。

- 1、所有病例应排除BCR-ABL1阳性
- 2、有嗜酸粒细胞增多者还需要排除PDGFRA， PDGFRB， FGFR1重排或PCM1-JAK2融合基因。
- 3、还需要排除MPN中的一些类型。
- 4、排除引起单核细胞增多的其他疾病

引起单核细胞增多的原因

1. 血液系统疾病

- (1) AML-M5、JMML均可伴随单核细胞的增多
- (2) 在一些药物所致的粒细胞缺乏症恢复期亦可出现单核细胞短暂性的升高。

2. 感染

- (1) 结核病 (2) 感染性细菌心内膜炎 (3) 布鲁菌病 (4) 立克次体病 (5) 疟疾 (6) 伤寒 (7) 梅毒 (8) 巨细胞病毒。

3. 免疫性疾病

(1) 类风湿关节炎

(2) 系统性红斑狼疮

4. 非造血系统的恶性肿瘤

60%的非造血系统恶性肿瘤患者可出现单核细胞增多症

5. 外源性细胞因子

粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子或白细胞介素-10的应用可引起血液单核细胞数的轻度增多

不典型慢性髓系白血病（aCML）

定义：是有骨髓增生异常和骨髓增殖特点的慢性髓系白血病，其特征是主要累及粒细胞系，同时有病态造血、Ph染色体和BCR/ABL1融合基因阴性的慢性白血病

aCML是一种罕见的MDS/MPN的亚型，见于60-70岁老年患者，在临床和形态学上类似于CML

1/3的aCML患者与SETBP1和（或）ETNK1突变有关。在aCML中，很少见MPN相关驱动型基因突变（JAK2，CALR，MPL）

不典型慢性粒细胞白血病（aCML）诊断标准

外周血白细胞增高，中性粒细胞及其前体细胞（早幼粒细胞，中幼粒细胞，晚幼粒细胞，占白细胞比例 $\geq 10\%$ ）增多

粒细胞生成异常，包括染色质凝集异常

嗜碱性粒细胞绝对数不（明显）增多，嗜碱性粒细胞比例 $< 2\%$

单核细胞绝对数不（明显）增多，单核细胞比例 $< 10\%$

骨髓有核细胞增多，粒细胞增殖和粒系病态造血，伴或不伴有核红细胞和巨核细胞病态造血

外周血和骨髓原始细胞比例 $< 20\%$

无PDGFRA，PDGFRB，或FGFR1重排，或PCM1-JAK2融合的证据

不符合WHO规定的CML，PMF，PV或ET诊断标准

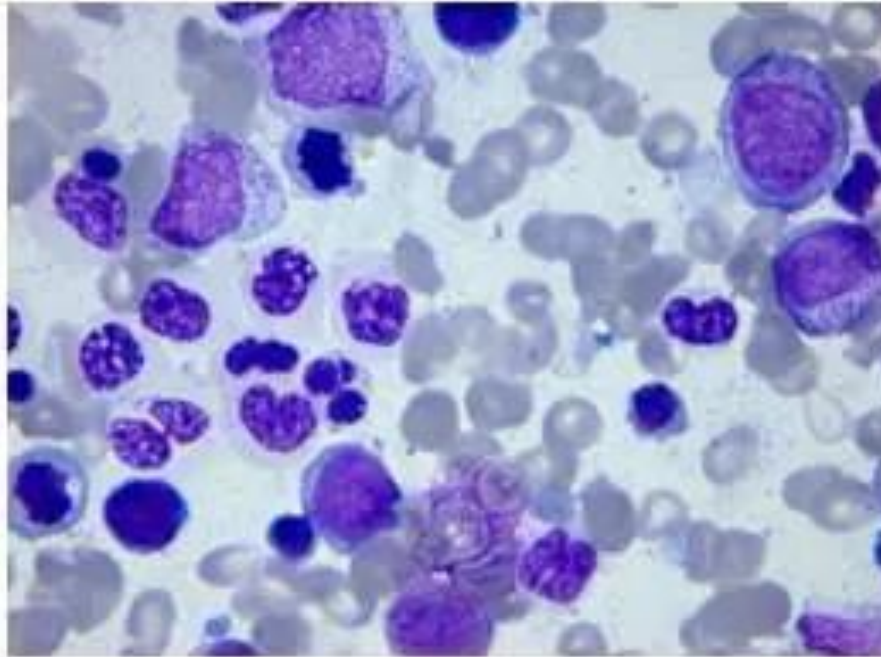
临床表现

大多数患者有贫血和血小板减少症状，
有部分患者可脾大。

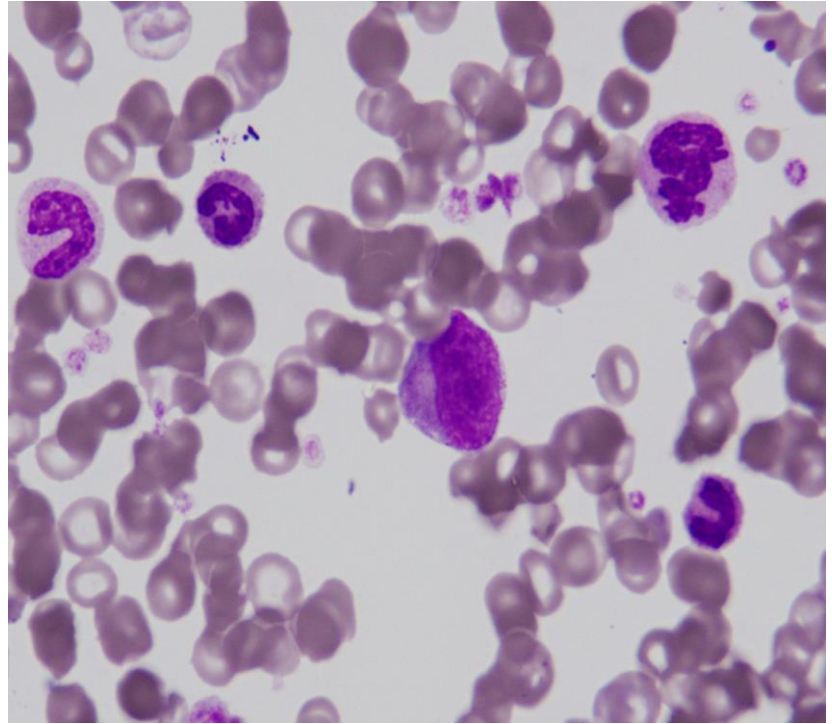
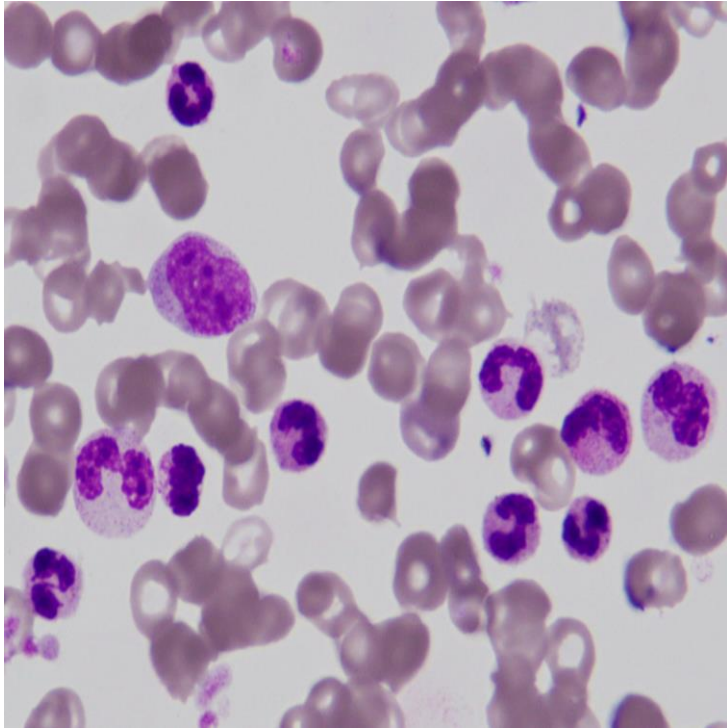
aCML外周血象

- 1、白细胞增高，常在 $\geq 13 \times 10^9/l$ ，
有些患者 $> 300 \times 10^9/l$ ，分类有各期幼稚粒细胞，
- 2、原始细胞常 $< 5\%$ ，并总是 $< 20\%$
- 3、单核细胞可增多 $\geq 3\%$ 而 $\leq 10\%$ ，绝对值 $< 1 \times 10^9/L$ 。
- 4、嗜碱粒细胞可见 $< 2\%$ 。
- 5、主要特征：粒系异常，粒细胞有Pelger样畸形，粒细胞染色质异常聚集（可呈巨大凝块状）、核分叶少，胞质颗粒减少或缺如
- 6、可有贫血，血小板减少。

粒细胞染色质异常聚集



外周血



aCML骨髓象

- 1、骨髓中粒系改变与外周血相似
- 2、原始细胞 $<20\%$,
- 3、粒系发育异常, 即有病态造血, 如双核、Pelger样畸形等, 骨髓象粒系也有染色质异常聚集
- 4、红系增生, ,50%患者有病态
- 5、巨核细胞数可正常、增多或减少, 常有病态

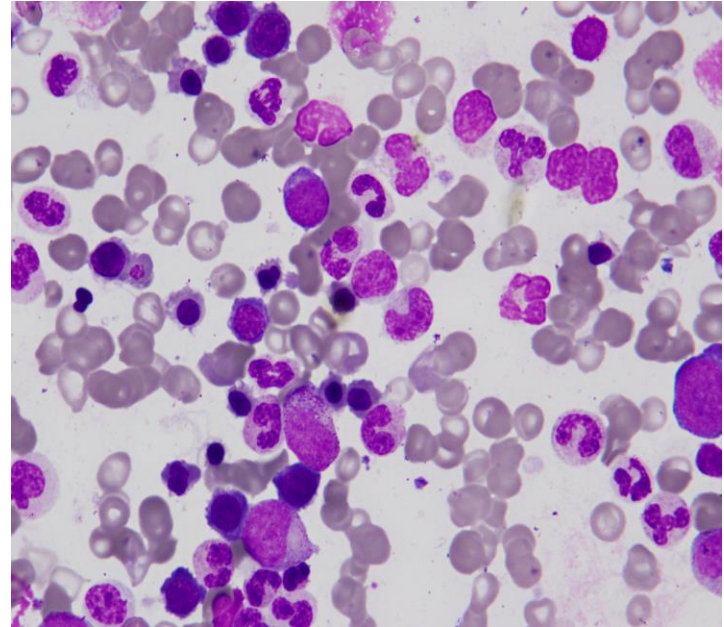
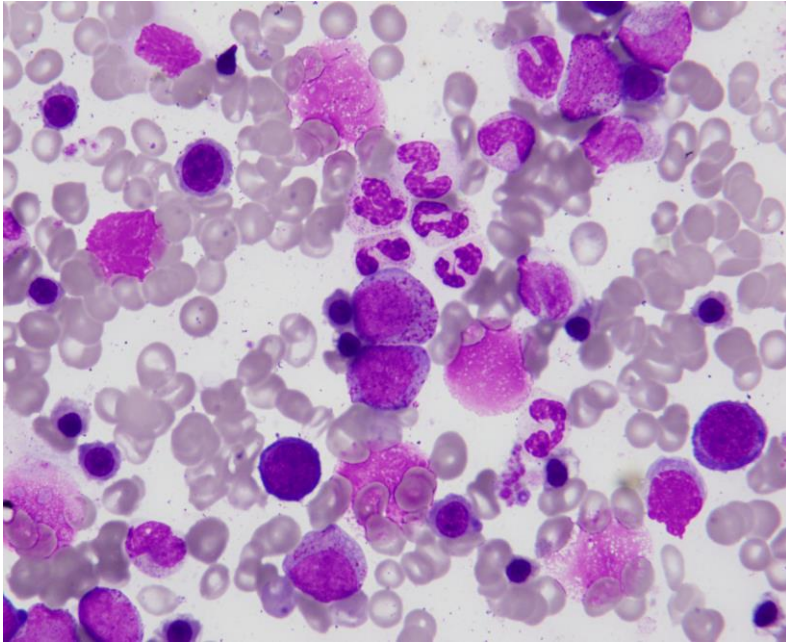
细胞化学染色

1、无特异化学染色

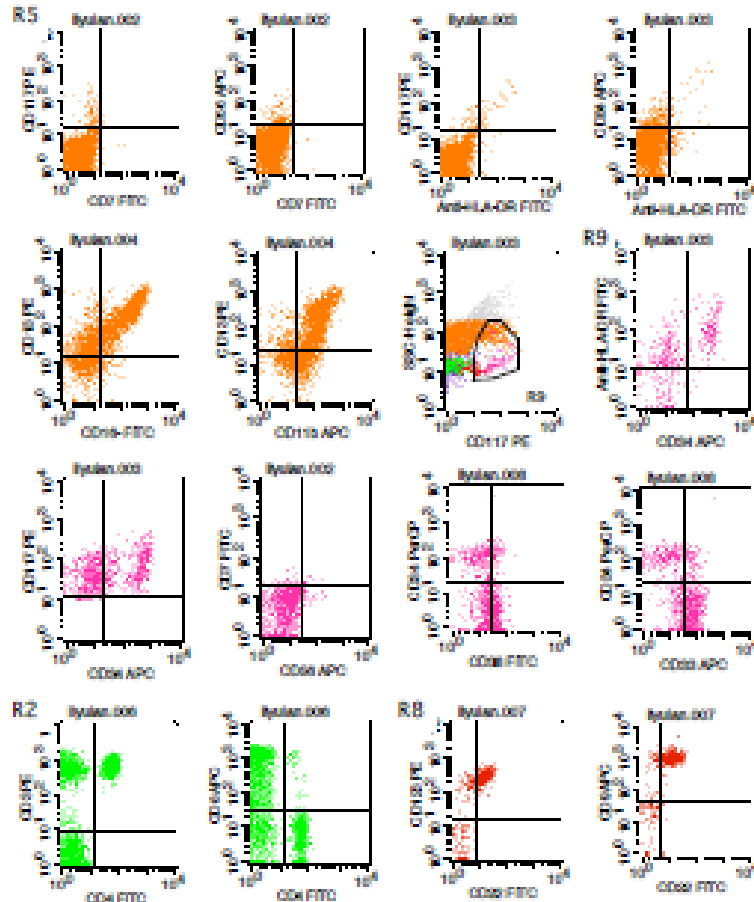
2、a-NBE、AS-DCE可帮助鉴别CMML，但无特异性

3、NAP可正常、减低或增高，无意义。

骨髓



免疫学在aCML诊断中的作用

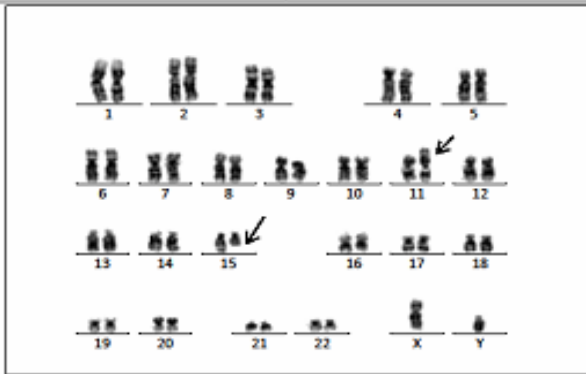


至今未有特异性免疫表型的报道，但活检免疫组化染色CD14、CD68R有助于单核的诊断

aCML细胞遗传学

山东省立医院
染色体核型分析报告单

姓名: [REDACTED]
性别: 男
年龄: 65
科室: 内科门诊
送检号: 2019-296
住院号:
临床诊断:
标本类型: 骨髓
采样日期: 2019-2-28
患者电话: 19943207456



核型意见: 46, XY, + (11:15) (p15;q21) ?c[20]

- 1、80%有染色体异常如+8、+13、del(20q)、del(12p)等,
- 2、无特异性
- 3、Ph染色体和bcr/abl融合基因阴性

aCML预后

25-40%可转化为急性白血病

容易误诊的几种疾病

| | aCML | CMML | CML（慢性期） | CNL | 类白血病反应 （中性粒细胞型） |
|-------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 病因 | 造血干细胞疾病，恶性克隆性增生 | 造血干细胞疾病，恶性克隆性增生 | 造血干细胞恶性疾病 | 克隆性骨髓增值性疾病 | 感染、中毒、肿瘤、出血、休克等 |
| 体征 | 可见脾大 | 肝、脾、淋巴结大 | 脾大或巨脾 | 明显脾大 | 可有肝、脾、淋巴结肿大 |
| 外周血特点 | 白细胞增高，幼粒细胞常 $\geq 10\%$ ，嗜碱性粒细胞 $< 2\%$ ，单核细胞 $< 10\%$ ，原始细胞 $< 20\%$ ，贫血 | 单核细胞持续增多 $\geq 1 \times 10^9/L$ ， > 3 个月单核细胞比例 $\geq 10\%$ | 白细胞明显增高，原始细胞 $< 2\%$ ，嗜酸嗜碱性粒细胞增多，血小板正常或增多，贫血 | 白细胞 $\geq 25 \times 10^9/L$ ，中性杆状核、分叶核 $\geq 80\%$ ，早、中、晚幼粒细胞 $< 10\%$ | 白细胞明显增高，可见各阶段的幼稚粒细胞，原始可见，贫血 |
| 骨髓特点 | 骨髓增生明显活跃，粒系明显活跃，病态造血明显，原始细胞 $< 20\%$ | 骨髓增生活跃，髓系细胞 ≥ 1 系病态造血粒系、单核系增生 | 骨髓增生明显活跃，以粒系为主，嗜酸嗜碱性粒细胞增多，原始细胞 $< 5\%$ ，血小板增高或正常 | 骨髓有核细胞量增多；中性粒细胞增多、比例增高 | 骨髓增生明显活跃，中、晚幼粒细胞比值增高，胞质内颗粒增多增粗 |
| 基因 | 常与SETBP1和/或ETNK1突变有关 | TET2）、SRSF2、ASXL1、RUNX1、NRAS和CBL | BCR/ABL 阳性 | 常与CSF3受体（CSFR）突变相关 | 无异常 |

MDS/MPN诊断要点

- 1、详细询问病史，包括年龄、临床表现等
- 2、细胞形态学方面的改变，包括细胞数量、病态造血、有效造血，骨髓增值是诊断本病的重要依据。
- 3、免疫表型、遗传学、分子生物学都是诊断的重要依据，能够帮助临床医生对患者的病情有一个更准确的判断和个体化的治疗提供依据。

山东省立医院



谢谢

*Thank you for
your attention*