

Myelodysplastický syndrom

MUDr. Kissová Jarmila

Oddělení klinické hematologie

FN Brno

Myelodysplázie

- **Myelodysplázie**- přítomnost morfologicky abnormální krvinek, má mnoho příčin

Neklonální příčiny dysplázie

- Deficit B 12 a folátu
- Deficit důležitých prvků (nedostatek mědi)
- Expozice těžkým kovům, zvl. olovo nebo arsenik
- Mnoho běžně užívaných látek (např. Mofetil)
- Kongenitální hematologické poruchy jako kongenitální dyserythropoetická anémie
- Infekce parvovirem B 19
- G-CSF (granulocytární růstový faktor)
- Paroxysmální noční hemoglobinurie

Myelodysplastický syndrom

- skupina klonálních onemocnění krvetvorby charakterizovaných cytopenií, dysplázií v jedné nebo více myeloidních liniích, inefektivní krvetvorbou (nedostatečná produkce adekvátního počtu krevních buněk navzdory buněčnosti dřeně) a zvýšeným rizikem vzniku akutní leukémie
- vznik predominantně u starších dospělých
- příznaky vyplývající z cytopenie- nejčastěji anémie, méně často neutropenie a trombocytopenie

Diagnostika MDS

- Komplexní
- Morfologie je jedna z možností
- Velmi důležitá je cytogenetika

Nicméně

- U 50% pacientů diagnóza závisí na procesu vyloučení jiných příčin změn v KO
- Může být důležité sledování a opakované vyšetření kostní dřeně

WHO klasifikace 2008 - myelodysplastické syndromy

- refrakterní anémie s unilineární dysplázií- RCUD
RA, RN, RT
- refrakterní anémie s prstenčitými sideroblasty (RARS)
- refrakterní cytopenie s multilineární dysplázií (RCMD)
- refrakterní anémie s excesem blastů-1 (RAEB-1)
- refrakterní anémie s excesem blastů-2 (RAEB-2)
- MDS, neklasifikovatelný (MDS-U)
- MDS spojený s izolovanou chromozomální abnormitou del(5q)

WHO podskupina	Nález v periferní krvi	Nález v kostní dřeni
RCUD	anémie (RA) nebo neutropenie (RN) nebo trombocytopenie (RT) <1% blastů	pouze dysplázie v jedné řadě < 5% blastů <15% prsten.sideroblastů
RARS	anémie <1% blastů	<5%blastů >15% prstenčitých siderobl.
RCMD	cytopenie <1% blastů,<1x10 ⁹ /l mono	dysplázie v >10% bb.ve 2 či více ř. <5% blastů,<15% prst.sider.
RCMD-RS	stejně jako RCMD	jako RCMD, ale > 15% prstenč. sideroblastů
RAEB-I	cytopenie, <5% blastů, nepřítomny Auerovy tyče, <1x10 ⁹ /l monocytů	5-9% blastů, nepřítomny Auerovy tyče
RAEB -II	5-19% blastů, Auerovy tyče +/-	10-19% blastů, Auerovy tyče +/-
MDS-U	cytopenie, <1% blastů, nepřít. Auerovy tyče	dysplázie v jedné ř.-mgk či granul. <5% bl., nepřít. Auerovy tyče
5q-syndrom	anémie,<5 blastů, norm. nebo zvýš. trombocyty	<5% blastů, norm. nebo zvýš. počet mgk s hypolobulárními jádry

Morfologie MDS

Morfologická klasifikace MDS je založena na

- určení procentuálního zastoupení blastů v kostní dřeni a periferní krvi (rozpočet na 500 buněk v kostní dřeni, 200 buněk periferní krve)
- určení typu a stupně dysplázie
- přítomnosti prstenčitých sideroblastů

Morfologie MDS

- zhodnocení stupně dysplázie může být problematické v závislosti na kvalitě nátěrů a barvení
- nelze diagnostikovat bez znalostí anamnestických (léky včetně terapie růstovými faktory) či klinických
- cytopenie v nepřítomnosti dysplázie by neměla být interpretována jako MDS
- perzistentní cytopenie bez dysplázie a bez specific. cytogenetických abnormalit – ICUS (idiopathic cytopenia of undetermined significance)

Morfologie MDS

- doporučené procento buněk s manifestní dysplázií je kvalifikované jako signifikantní, je-li nad 10% u erytroidních prekurzorů a granulocytů
- signifikantní dysplázie megakaryocytů definovaná nad 10% na základě hodnocení nejméně 30 megakaryocytů

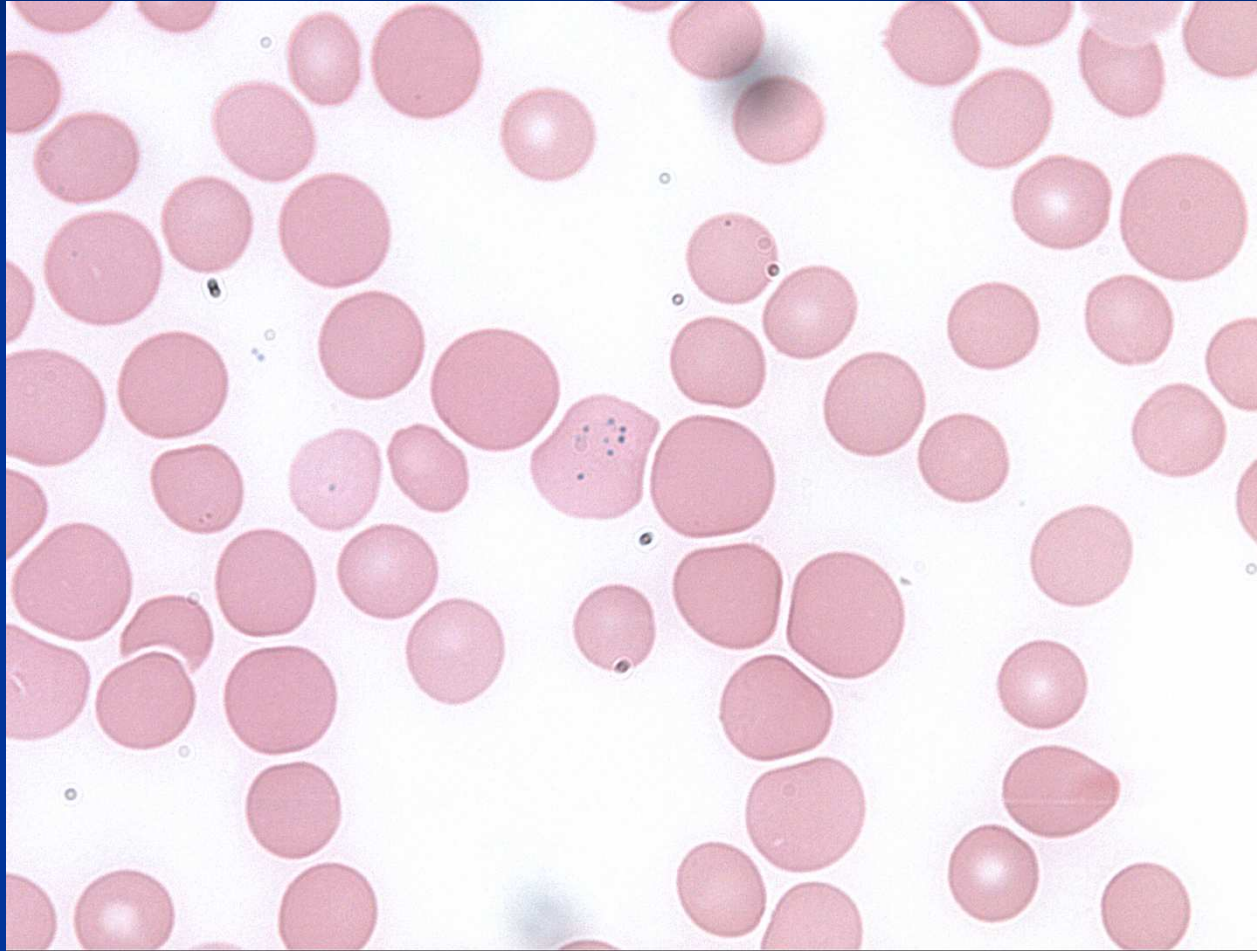
Morfologie MDS - periferní krev

- **erythrocyty**: anizocytóza, poikilocytóza, makrocytóza, zřídka mikrocytóza, fragmentace ery.
- **leukocyty**: získaná Pelger-Hüetova anomálie, hypersegmentace, hypogranulace, přítomnost promonocytů, dvoujaderné granulocyty, blasty, Auerovy tyče
- **trombocyty**: anizocytóza, makrotrombocyty

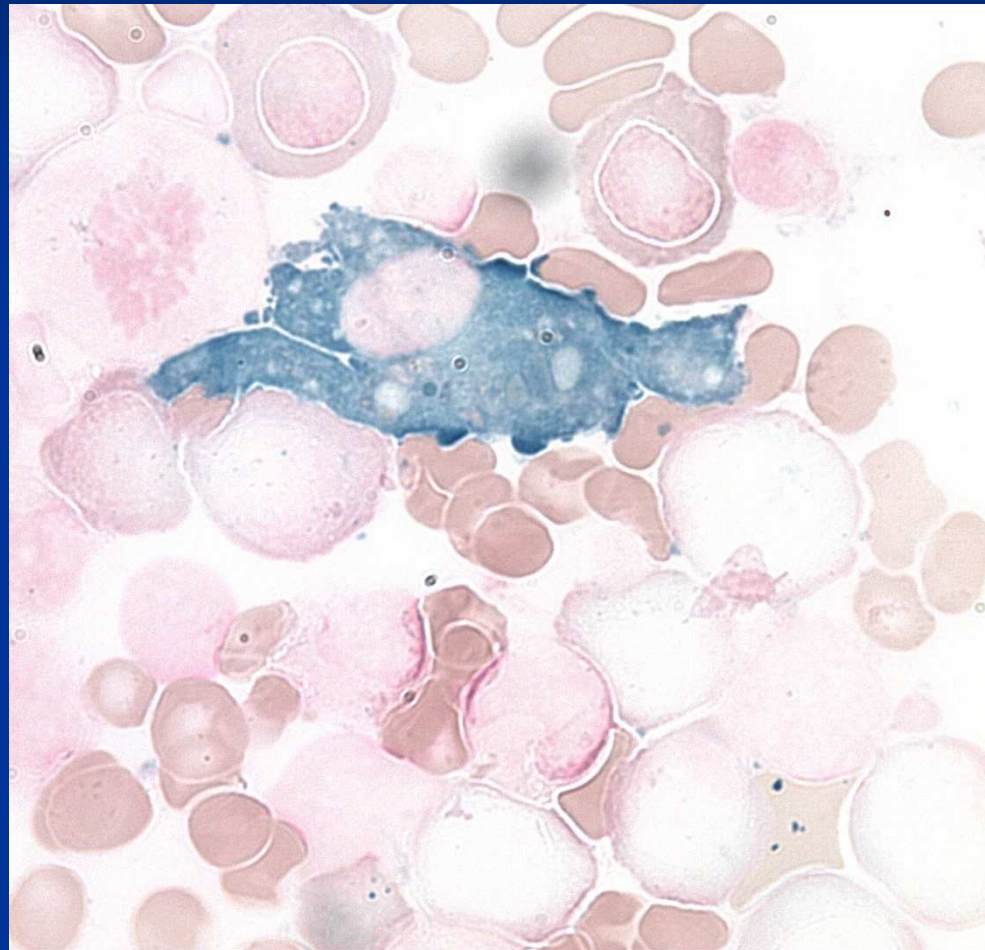
Dyserythropoeza

- **abnormality jádra:** mezijaderné můstky, lobulizace, nepravidelnosti jádra, karyorexe, přítomnost vícejaderných elementů, megaloidní rysy, zneokrouhlení jader, mitózy, bazofilní tečkování, Howell-Jollyho tělíška
- **změny cytoplazmy:** prstenčité sideroblasty (více než 5 granul kolem jádra), vakuolizace, PAS pozitivita- buď difuzní nebo granulární

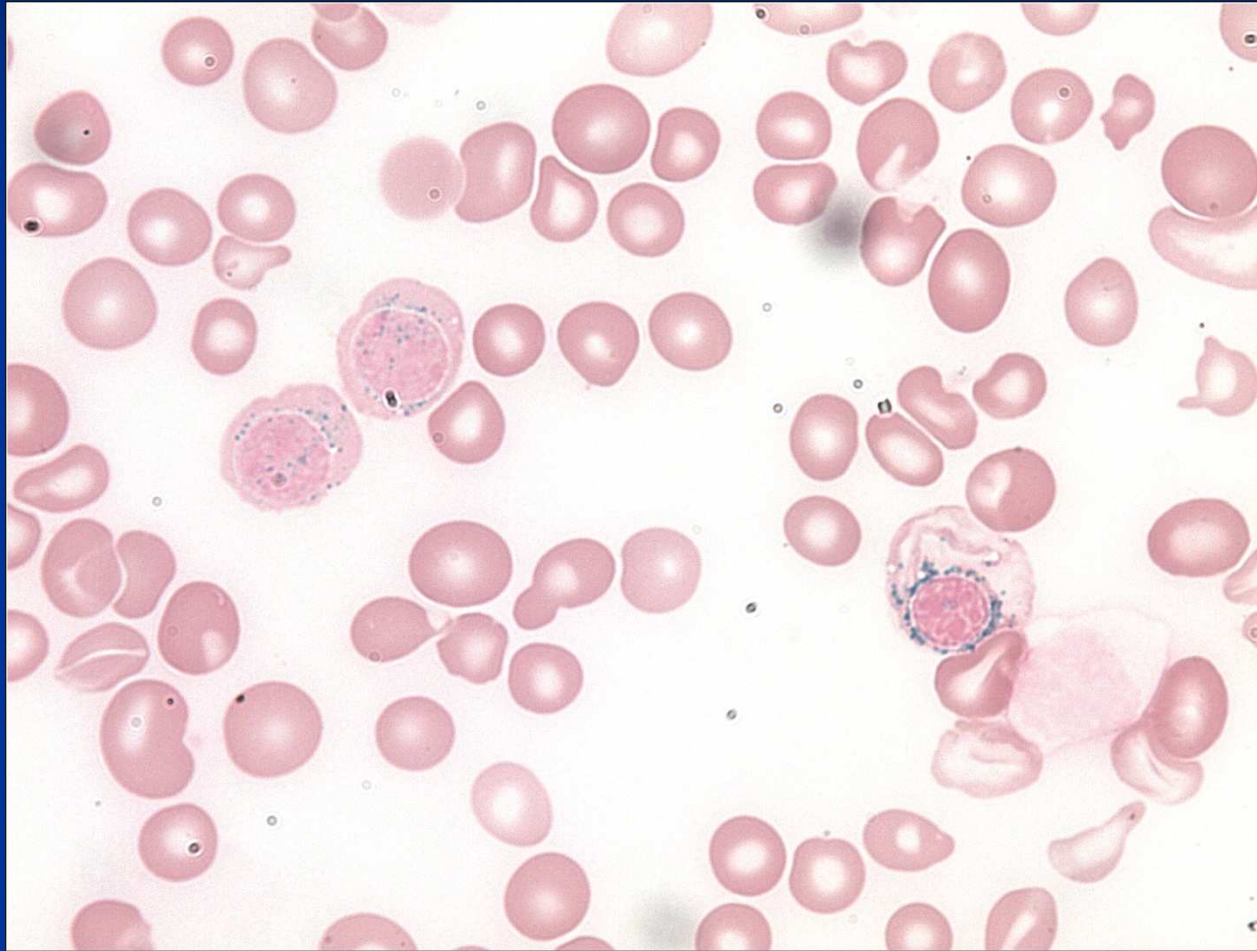
Siderocytty



Zásobní Fe (ACD)



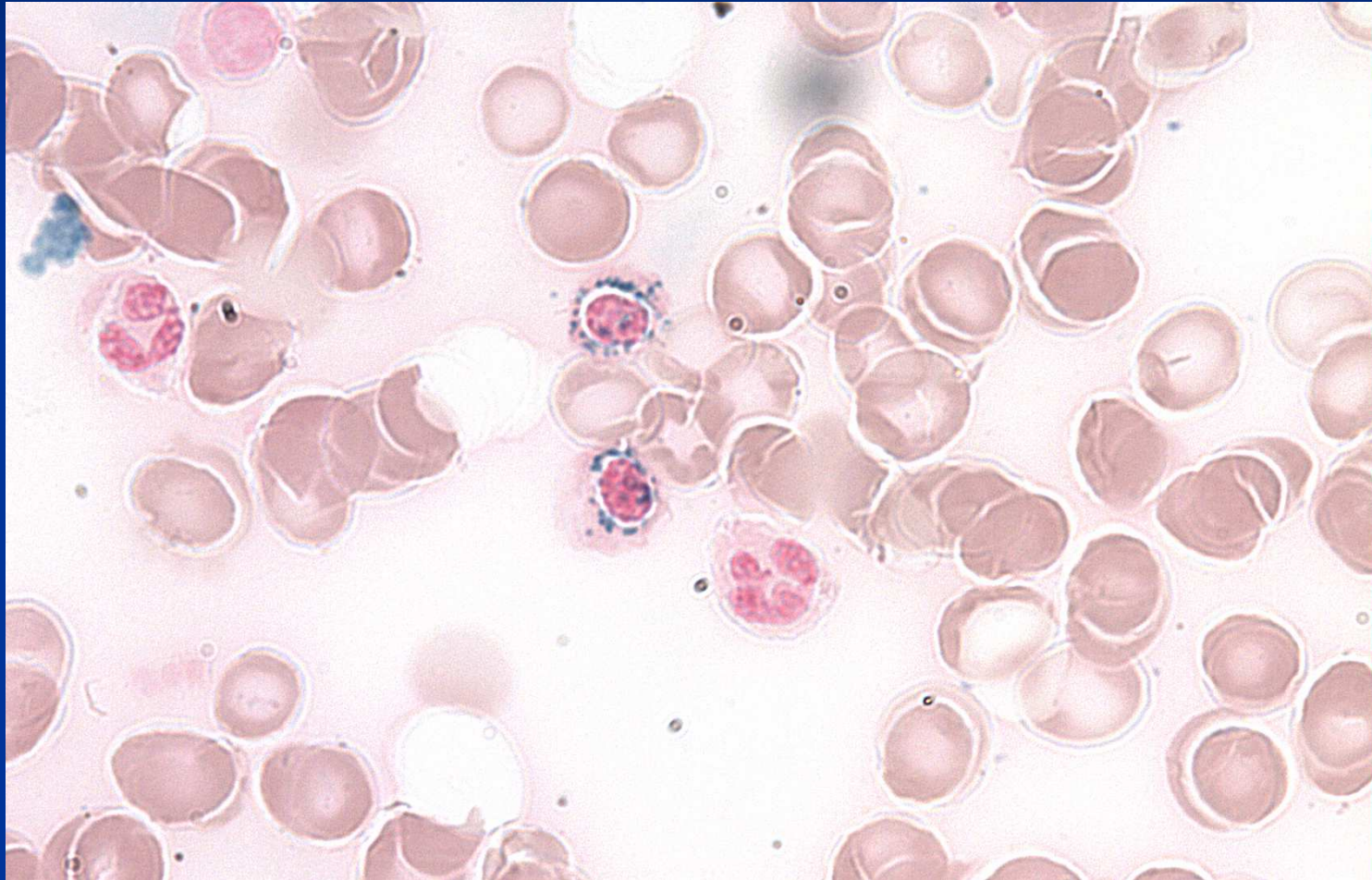
Prstěňčité sideroblasty



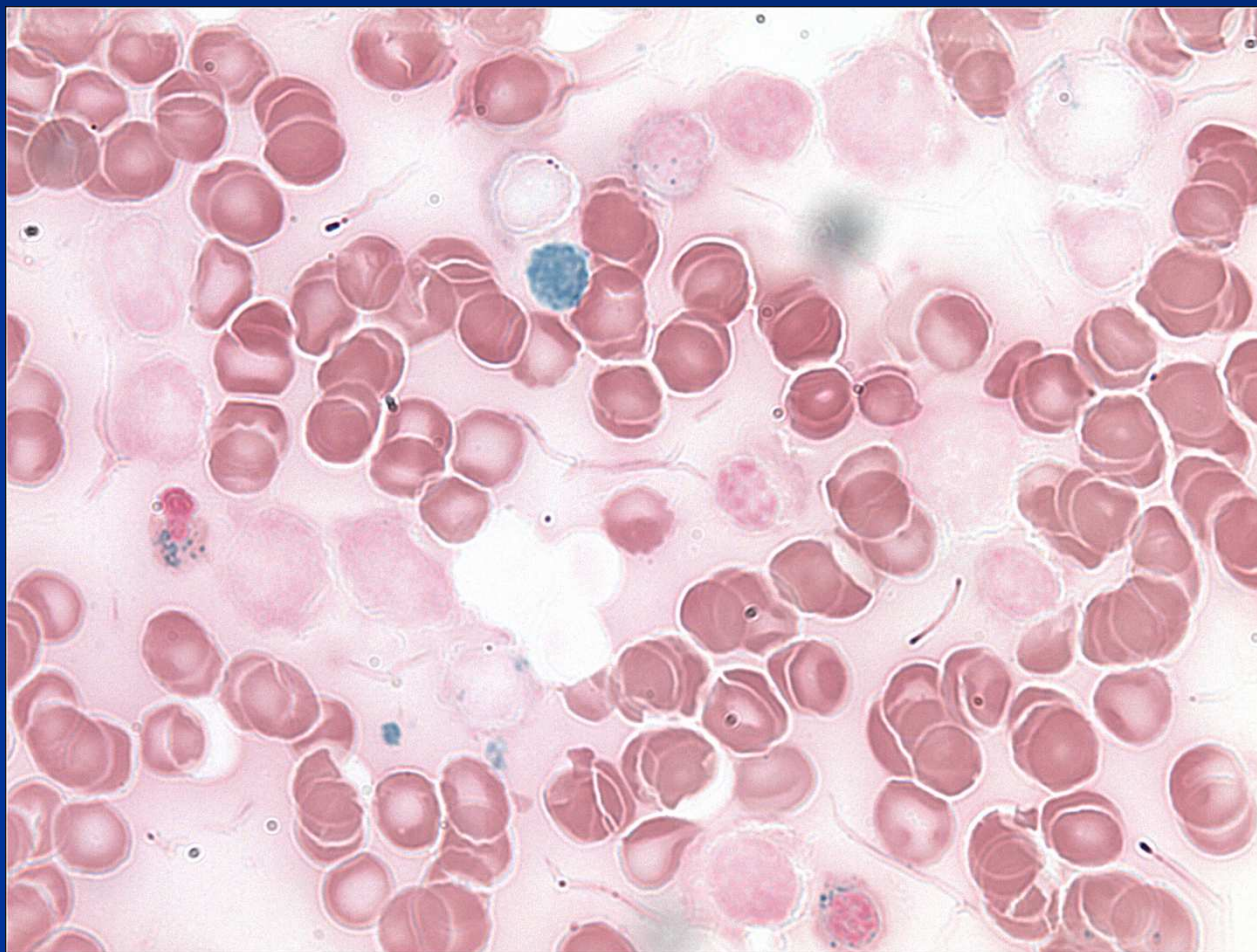
Prstenčité sideroblasty



Prstenčité sideroblasty



Extracelulární Fe



Dysgranulopoeza

- **změny jádra** – změny tvaru, struktury chromatinu (abnormální shlukování chromatinu) a segmentace jádra (hyposegmentace-pseudo Pelger Huetova anomálie, hypersegmentace)
- **změny cytoplazmy**- barvitelnost (nestejněměrné rozložení bazofilie), porucha granulace (hypogranulace, pseudoChediak-Higashiho granula), vakuolizace v cytoplazmě, MPO negativní neutrofily

Dysmegakaryopoeza

- **změna velikosti buněk**- mikromegakaryocyty
- **změny jádra**- separace jader, výskyt mladých jednojaderných megakaryocytů, hypolobulizace, dvoujaderné formy nebo vícejaderné
- **změny cytoplazmy**- nerovnoměrnost zrání, atypická granulace

MDS - histologie kostní dřeně

- kostní dřeň obvykle hypercelulární nebo normocelulární, menšina případů – hypocelulární dřeň
- desorganizovaná architektura včetně **ALIP fenoménu**- abnormální lokalizace nezralých prekurzorů

MDS – chromozomální abnormality

■ trisomie 8	10%
■ -7 nebo delece 7q	10%
■ -5 nebo delece 5q	10%
■ delece 20q	5-8 %
■ -Y	5%
■ abnormality chrom. 17	3-5%
■ -13 nebo delece 13q	3%
■ delece 11q	3%
■ delece 12p	3%
■ delece 9q	1-2%

Refrakterní cytopenie s unilineární dysplázií

- refrakterní anémie (RA)
- refrakterní neutropenie (RN)
- refrakterní trombocytopenie (RT)

Doporučená hranice pro dysplázií je více než 10%.

Doporučená hranice pro definici cytopenie: hb pod 100 g/l, absolutní počet neutrofilů pod 1,8 G/l a počet trombocytů po 100 G/l.

REFRAKTERNÍ ANÉMIE

Periferní krev:

- anémie
- blasty vzácně, pod 1%

Kostní dřeň:

- výhradně erytroidní dysplázie
- < 5% blastů
- < 15% prstenčitých sideroblastů

Refrakterní cytopenie s unilineární dysplázií

REFRAKTERNÍ NEUTROPENIE

- dysplázie – obvykle hypolobulace a hypogranulace
- nutno vyloučit sekundární neutropenii po léčích, při infekci či způsobenou imunitními mechanismy
- ostatní myeloidní řady nevykazují signifikantní dysplázii (pod 10%)

REFRAKTERNÍ TROMBOCYTOPENIE

- nad 10% dysplastických megakaryocytů z nejméně 30 hodnocených megakaryocytů
- ostatní myeloidní řady nevykazují signifikantní dysplázii (pod 10%)

Refrakterní anémie s prstenčitými sideroblasty - RAS

Periferní krev:

- anémie
- blasty vzácně pod 1%

Kostní dřeň:

- nejméně 15% prstenčitých sideroblastů
- výhradně erytroidní dysplázie
- < 5% blastů

Refrakterní cytopenie s multilineární dysplázií - RCMD

Periferní krev:

- bi- nebo pancytopenie
- žádné blasty nebo $< 1\%$, žádné Auerovy tyče
- < 1 G/l monocytů

Kostní dřeň:

- dysplázie v nejméně 10% buněk alespoň ve dvou myeloidních liniích
- $< 5\%$ blastů, žádné Auerovy tyče
- $< 15\%$ prstenčitých sideroblastů

Ke zhodnocení stupně dysplastických změn je doporučováno hodnotit 200 buněk neutrofilní řady, 200 buněk erythropoezy a nejméně 30 megakaryocytů.

Refrakterní cytopenie s multilineární dysplázií s prstenčitými sideroblasty (RCMD-RS)

Naplněna kritéria předchozí skupiny, navíc více než 15 % prstenčitých sideroblastů

Periferní krev:

- bi- nebo pancytopenie
- žádné blasty nebo pod 1%, žádné Auerovy tyče
- < 1 G/l monocytů

Kostní dřeň:

- dysplázie ve více než 10% buněk nejméně dvou myeloidních linií
- nejméně 15% prstenčitých sideroblastů
- < 5% blasty, žádné Auerovy tyče

Refrakterní anémie s excesem blastů I (RAEB I)

Periferní krev:

- bi- nebo pancytopenie
- < 5% blastů, žádné Auerovy tyče
- < 1 G/l monocytů

Kostní dřeň:

- unilineární nebo multilineární dysplázie
- 5-9% blastů, žádné Auerovy tyče

Refrakterní anémie s excesem blastů II (RAEB II)

Periferní krev:

- bi nebo pancytopenie
- 5-19% blastů, mohou být Auerovy tyče
- < 1G/l monocytů

Kostní dřeň:

- unilineární nebo multilineární dysplázie
- 10 - 19% blastů, mohou být Auerovy tyče

*Přítomnost Auerových tyčí v blastech zařazuje MDS do skupiny
MDS RAEB II bez ohledu na procento blastů*

Myelodysplastický syndrom neklasifikovatelný (MDS-U)

- pac. s s nálezy RCUD nebo RCMD, ale s 1% blastů v PK
- případy s unilineární dysplázií, které jsou spojeny s pancytopenií
- pac. s perzistující pancytopenií, s 1% nebo méně blasty v krvi a méně než 5% blasty v KD, s dysplastickými rysy u méně než 10% buněk, s cytogenetickými odchylkami typickými pro MDS

MDS spojený s izolovanou del(5q)

Periferní krev:

- anémie obvykle makrocytární
- normální nebo zvýšený počet trombocytů, může být lehká leukopenie
- < 1% blastů

Kostní dřeň:

- normální až zvýšené megakaryocyty s hypolobulizovanými jádry
- < 5% blastů, žádné Auerovy tyče
- izolovaná cytogenetická abnormita del(5q)

