

ΜΥΕΛΟΔΥΣΤΗΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ (MDS)

Δρ ΜΑΡΙΑ ΓΕΩΡΓΙΑΚΑΚΗ
Δ/ντρια Αιματολογικού Εργαστηρίου
ΓΝΑ «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (MDS) είναι μια ομάδα κλωνικών αιματολογικών νοσημάτων που αφορά το αρχέγονο αιμοποιητικό (stem) κύτταρο και χαρακτηρίζεται από :

- δυσπλασία σε μια ή περισσότερες από τις μυελικές σειρές
- κυτταροπενίες-μη αποδοτική αιμοποίηση
- αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης AML

Σύντομη ιστορική αναδρομή

Chevallier κ συν. 1942

<<odo-leukemia>>

<<προ-λευχαιμία>>

Hamilton - Paterson 1949

<<προλευχαιμική αναιμία>>

Block και συν. 1953

<<έννοια της κυτοπενίας των σειρών

Bessis και Bernard, Paris 1975

<<αιμοποιητική δυσπλασία>>

<<μυελοδυσπλασία>>

FAB classif 1985

μορφολογική

WHO 1995 (REAL class 1994)

μορφολ. - ανοσοφαιν. - κλινική εικόνα

WHO 2001 (3η έκδοση)

1η φορά γεννητικές ανωμαλίες

WHO 2008 (4η έκδοση)

μορφολ. - ανοσοφ. - κλινική εικόνα -
κυτταρογεννητικές ανωμαλίες

Οι τρεις κυτταρικές σειρές χαρακτηρίζονται αντίστοιχα από: δυσερυθροποίηση, δυσκοκκιοκυτταροποίηση και δυσμεγακαρυοποίηση στον μυελό και το περιφερικό αίμα.

Παρατηρούνται :

ΔΥΣΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗ

Στον ΠΥΡΗΝΑ

- εκβλαστήσεις
- διαπυρηνικές γέφυρες
- πολυπυρηνισία
- μεγαλοβλαστοειδείς αλλοιώσεις
- καρυορυξία

Στο ΚΥΤΤΟΠΛΑΣΜΑ

- κοκκία σιδήρου
- κενोटόπια
- διάχυτη ή στικτή χρώση PAS

ΔΥΣΚΟΚΚΙΟΚΥΤΤΑΡΟΠΟΙΗΣΗ

- ελάττωση κοκκίων ουδετεροφίλων κυτταροπλάσματος
- ελαττωμένη λόβωση πυρήνα (ψευδο-Pelger) ή υπερκατάτμητος πυρήνας
- κενोटόπια πρωτοπλάσματος

ΔΥΣΜΕΓΑΚΑΡΥΟΠΟΙΗΣΗ

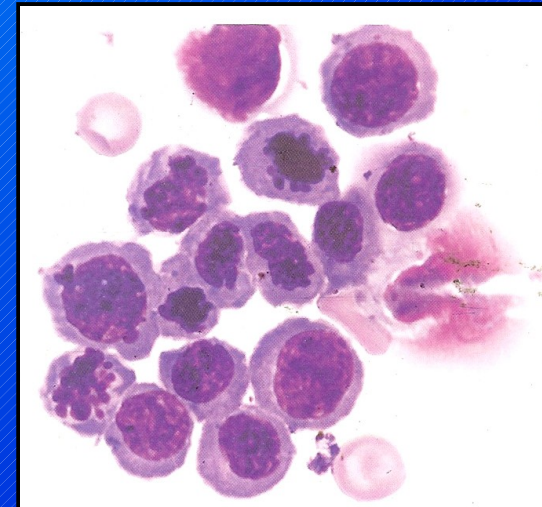
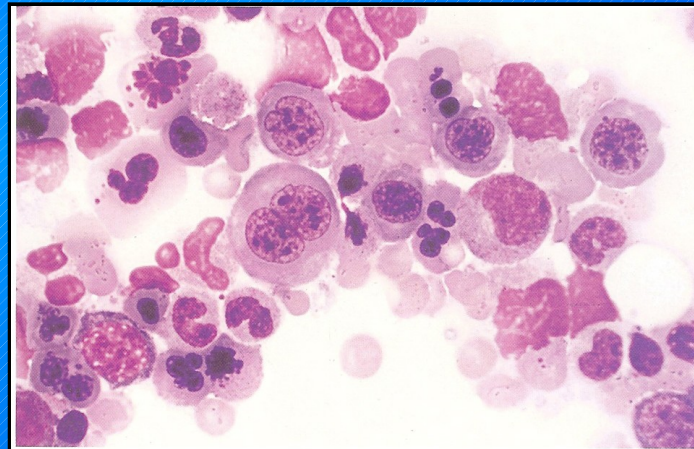
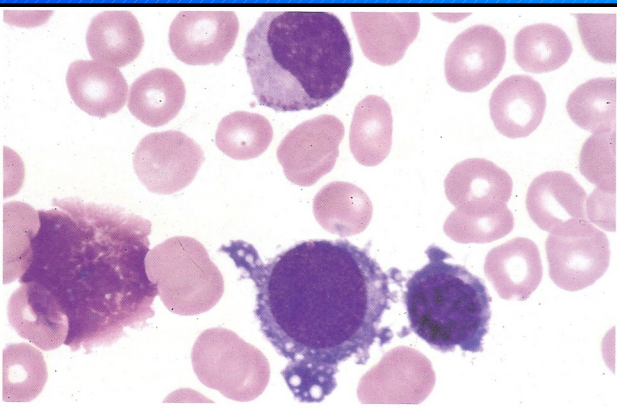
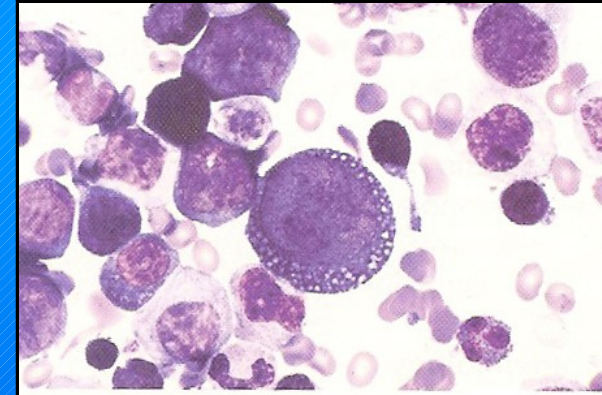
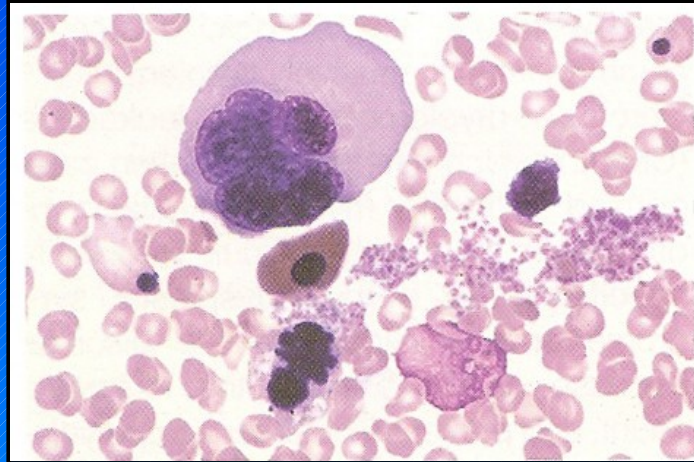
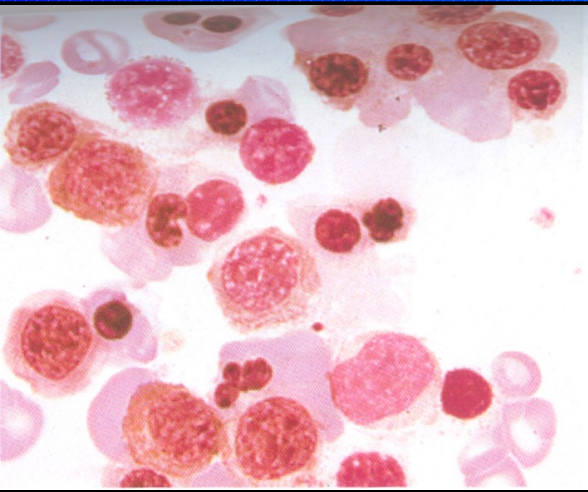
Στο ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΑΙΜΑ

- Μεγάλα αιμοπετάλια

Στο ΜΥΕΛΟ των ΟΣΤΩΝ

- υπολοβωμένα μικρομεγακαρυοκύτταρα
- μη λοβωμένο πυρήνα σε μεγακαρυοκύτταρα όλων των μεγεθών
- μεγάλοι πολλαπλοί διαχωρισμένοι πυρήνες σε απόσταση μεταξύ τους

Εικόνες δυσπλασίας των τριών σειρών σε παρασκευάσματα περιφερικού αίματος και μυελού οστών.
Βαφή με χρώση May-Grunwald- Giemsa.



Το IPSS συστήνει όρια κυτταροπενίας για τα MDS

Hb < 10 gr/dL

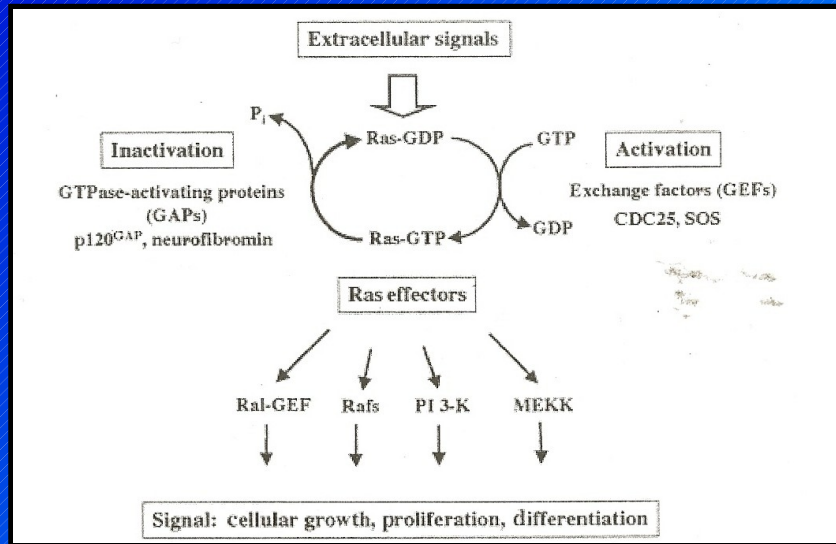
WBCs < 1.8×10^9 /L

Plts < 100.000×10^9 /L

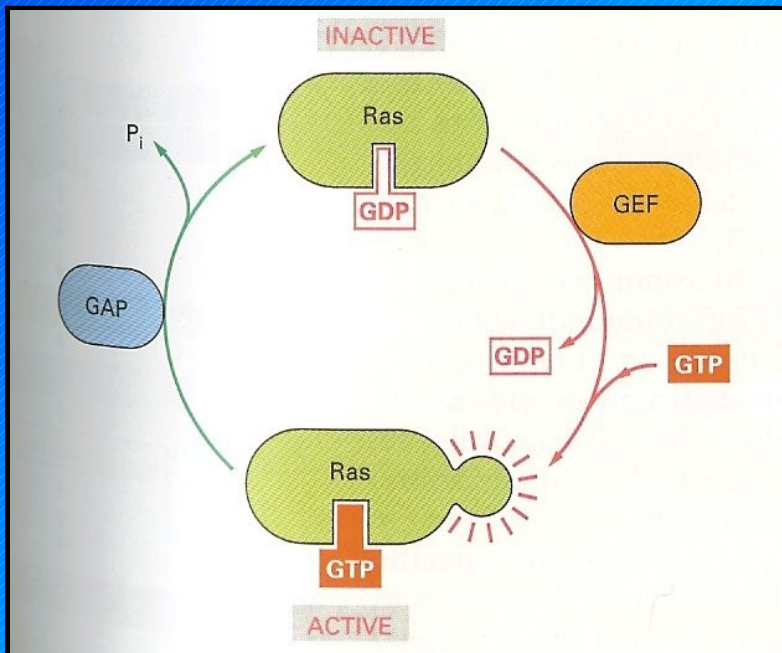
Η δυσπλασία μπορεί να συνοδεύεται από αύξηση των βλαστικών κυττάρων το Π.Α. και Μ.Ο. $\leq 20\%$ που είναι και το όριο για την διάγνωση της AML.

Το όριο 20% βλαστικών κυττάρων συνυπολογίζεται με την ηλικία, προηγούμενο ιστορικό MDS, χρόνο εμφάνισης νόσου και γενική κλινική κατάσταση, για την θεραπεία των MDS ή AML.

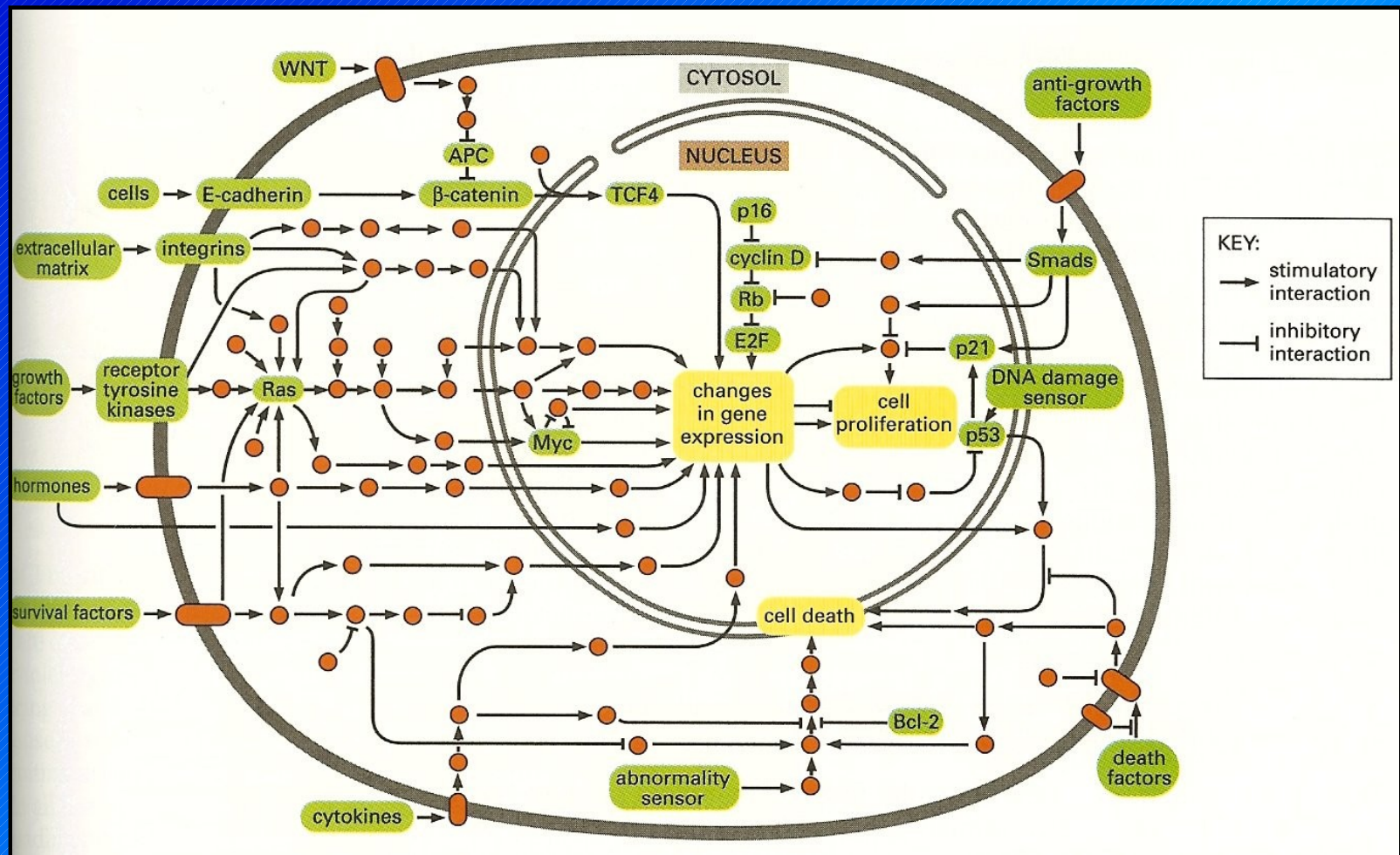
Παθοφυσιολογία MDS



Το εξωτερικό σήμα ενεργοποιεί τα γονίδια της οικογένειας Ras και μέσω διαφόρων μηχανισμών προωθείται η αύξηση, ο πολλαπλασιασμός κι η διαφοροποίηση των κυττάρων.



Μορφές ενεργοποιημένης και αδρανούς πρωτεΐνης Ras



Σχηματική εικόνα κυττάρου. Τα σήματα του περιβάλλοντος μέσω της μεμβράνης και των ενδοπλασματικών προϊόντων των διαφρων γονιδίων, επηρεάζουν τη λειτουργία του πυρήνα και καθοδηγούν το κύτταρο για θάνατο, ή συνέχιση, ή τροποποίηση της φυσιολογικής λειτουργίας του.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Αφορά ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας μέσος όρος 70 ετών και συχνότητα

- 3/100.000 ετησίως ~ 70 γ
- 20/100.000 ετησίως > 70 γ
- sMDS 10-15%, σαν αποτέλεσμα θεραπειών άλλων κακοήθων νόσων.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Διακρίνονται σε:

A: Πρωτοπαθή ή de novo MDS

Πιθανές αιτίες θεωρούνται: ιοί, έκθεση σε βενζόλιο, σύνδρομο Fanconi

B: Δευτεροπαθή MDS

Είναι αποτέλεσμα χημειοθεραπείας με αλκυλιούντες παράγοντες ή ακτινοθεραπείας μετά από άλλη πρωτοπαθή νόσο ή επίσης μπορεί να υπάρχει ιστορικό έκθεσης σε ακτινοβολία.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Συμπτώματα που έχουν σχέση με κυττοπενίες. Εμφανίζεται με :

- **αναιμία (85%)**
Είναι Μακροκυτταρική ή Σιδηροβλαστική. Τα εμπύρηννα κύτταρα στο περιφερικό αίμα είναι περίπου 10% ενώ συχνή είναι η παρουσία επίκτητης HbF και Hb H
- **ουδετεροπενία (50%) – μονοπυρήνωσις**
Συχνές είναι οι λοιμώξεις και εμπύρετο χωρίς λοιμώξεις. Είναι μειωμένη η αλκαλική φωσφατάση (LAP) και η μυελουπεροξειδάση (MPO) των λευκών καθώς και τα αντιγόνα (CDs) επιφανείας αυτών.
Η λειτουργικότης των ουδετεροφίλων είναι μειωμένη και εμφανίζουν μείωση στην χημειοταξία και φαγοκυττάρωση.
Η δραστικότης της λυσοζύμης (Lys) είναι αυξημένη.
- **Θρομβοπενία (25%)**
Εκδηλώνεται με αιμορραγικές διαθέσεις. Το PFa είναι μειωμένο (λειτουργικά ανώμαλα αιμοπετάλια)
- **ήπατο- σπληνομεγαλία (5-10%)**
- **αρθραλγίες**
- **σπάνια :** συμπτώματα λύκου – διαβήτης – δερματίτις με διήθηση από ουδετερόφιλα
- Το LDH και το ουρικό οξύ ορού είναι αυξημένα

Δ/Δ MDS

- Φλεγμονές (κυτταρομεγαλοϊός, ιός έρπητος, παρβοϊός B19, σπλαχνική λεϊσμανίαση)
- Έλλειψη βιταμινών (π.χ. Βιταμίνη B12, φυλλικό οξύ, βιταμίνη E)
- Μεταβολικές νόσοι (π.χ. Έλλειψη μεβαλονικής κινάσης)
- Ρευματικές νόσοι
- Αυτοάνοσοι λεμφοϋπερπλαστικές νόσοι (π.χ. Έλλειψη FAS)
- Μιτοχονδριακές ελλείψεις (σύνδρομο Pearson)
- Κληρονομικές νόσοι με μυελική έκπτωση (π.χ. αναιμία Fanconi, συγγενής δυσκεράτωση, σύνδρομο Shwachman-Diamond, αμεγακαρυοκυτταρική θρομβοκυτοπενία, κλπ)
- PNH
- Επίκτητη απλαστική αναιμία, κατά την διάρκεια αιματολογικής ανάκαμψης

Υποπλαστικό MDS

≈ 10% των MDS έχουν υποπλαστικό Μ.Ο.

Πρέπει να γίνει Δ/Δ από απλαστική αναιμία, επίσης από τοξικό μυελό και αυτοάνοσα νοσήματα.

MDS με μυελοϊνωση

≈ 10% των MDS έχουν Μ.Ο. με μυελοϊνωση. Οι περισσότερες περιπτώσεις έχουν περίσσεια βλαστών και επιθετική κλινική εικόνα.

Συχνά είναι ανεπαρκές το υλικό παρακέντησης και χρειάζονται σε υλικό βιοψίας μελέτη ανοσοϊστοχημική για CD34 βλαστικά κύτταρα.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ MDS

κατά FAB

Τύπος FAB	Συχνότης %	Βλάστες Μ.Ο. %	Δακτυλιοειδείς Σιδηροβλάστες %	Μονοκύτταρα
RA	35	< 5	< 15	σπάνια
RARS	20	< 5	= 15	σπάνια
RAEB	20	= 5 < 20	ποικίλει	σπάνια
RAEB-T	15	21 - 30	ποικίλει	ποικίλει
CMML	15	1 - 20	ποικίλει	> 1 X 10 ³ /μL

κατά WHO

Ανθεκτική Αναιμία (RA)

I. Με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (RARS)

II. Χωρίς δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες

Ανθεκτική Κυτταροπενία (Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο), με δυσπλασία πολλών σειρών (RCMD)

Ανθεκτική Αναιμία (Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο), με περίσσεια βλαστών (RAEB):

I. RAEB I

II. RAEB II

Σύνδρομο 5q-

Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο αταξινόμητο (MDS-U)

Νέα Κατάταξη MDS (WHO 2008)

Νόσοι

Ευρήματα περιφερικού αίματος

Ευρήματα μυελού οστών

Ανθεκτική κυτταροπενία με δυσπλασία μιας σειράς (RCUD) • ανθεκτική αναιμία (RA) • ανθεκτική ουδετεροπενία (RN) • ανθεκτική θρομβοκυτοπενία (RT) Ανθεκτική αναιμία με δακτυλιοειδείς ερυθροβλάστες (RARS)	Κυτταροπενία μιας σειράς ή δυο σειρών Βλάστες όχι ή <1%	Δυσπλασία μιας σειράς ≥10% των κυττάρων Βλάστες <5% Δακτυλιοειδείς ερυθροβλάστες <15%
Ανθεκτική κυτταροπενία με δυσπλασία πολλών σειρών (RCMD)	Κυτταροπενία /ες Βλάστες όχι ή <1% Auer όχι Μονοκύτταρο < 1x10 ⁹ /L	Δυσπλασία ≥10% των κυττάρων σε ≥2 μυελικές σειρές (ουδετερόφιλα κ/ή ερυθράς κ/ή μεγακαρυοκύτταρα) <5% βλαστικά μυελού Auer όχι + 15% δακτυλιοειδείς ερυθροβλάστες
Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών-1 (RAEB-1)	Κυτταροπενία /ες Βλάστες <5% Auer όχι Μονοκύτταρο < 1x10 ⁹ /L	Δυσπλασία μιας ή περισσότερων σειρών Βλάστες 5-9% Auer (-)
Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών-2 (RAEB-2)	Κυτταροπενία /ες Βλάστες 5-19% Auer (±) Μονοκύτταρο < 1x10 ⁹ /L	Δυσπλασία μιας ή περισσότερων σειρών Βλάστες 10-19% Auer (±)
Μυелоδυσπλαστικό σύνδρομο αταξινόμητο	Κυτταροπενίες Βλάστες ≤1%	Δυσπλασία <10% των κυττάρων σε μια ή περισσότερες σειρές όταν φέρουν κυτταρογεν ανωμαλίες MDS Βλάστες < 5%
Μυелоδυσπλαστικό σύνδρομο με del(5q)	Αναιμία Plts κ.φ ή ↑ Βλάστες όχι ή <1%	Φυσιολογικά ή αυξημένα ΜΓΚ με υπολοβωμένο πυρήνα Βλάστες <5% - Auer όχι - del (5q)

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΣΕΙΡΩΝ ΣΤΑ MDS

ΚΥΤΤΑΡΟΠΕΝΙΕΣ	ΔΥΣΠΛΑΣΙΕΣ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ MDS
Μονο-κυτοπενία Δι-κυτοπενία	Μιας σειράς	RCUD (RA- RN- RT) Ανθεκτική αναιμία ανθεκτική ουδετεροπενία ανθεκτική θρομβοπενία RARS
Μονο-κυτοπενία Δι-κυτοπενία	Μιας σειράς ≥ 15% δακτυλοειδείς σιδηροβλάστες	Ανθεκτική αναιμία με δακτυλοειδείς ερυθροβλάστες
Παν-κυτοπενία	Μιας σειράς	MDS-U αταξινόμητο
Μονο-κυτοπενία Δι-κυτοπενία Παν-κυτοπενία	Πολλών σειρών ≥ 2 κυτταρικών σειρών	RCMD Ανθεκτική κυτταροπενία με δυσπλασία πολλών σειρών
Μονο-κυτοπενία Δι-κυτοπενία Παν-κυτοπενία	Πολλών σειρών ≥ 15% δακτυλοειδείς σιδηροβλάστες	RCMD Ανθεκτική κυτταροπενία με δυσπλασία πολλών σειρών

Ανθεκτική κυτταροπενία με μονογραμμική δυσπλασία (RCUD)

- Η RCUD περιλαμβάνει τα MDS: RA-RN-RT.
RA : **μονογραμμική** δυσπλ. ερυθράς
RN : **μονογραμμική** δυσπλ. κοκκιώδους
RT : **μονογραμμική** δύσπλ. μεγακαρυοκυτταρικής

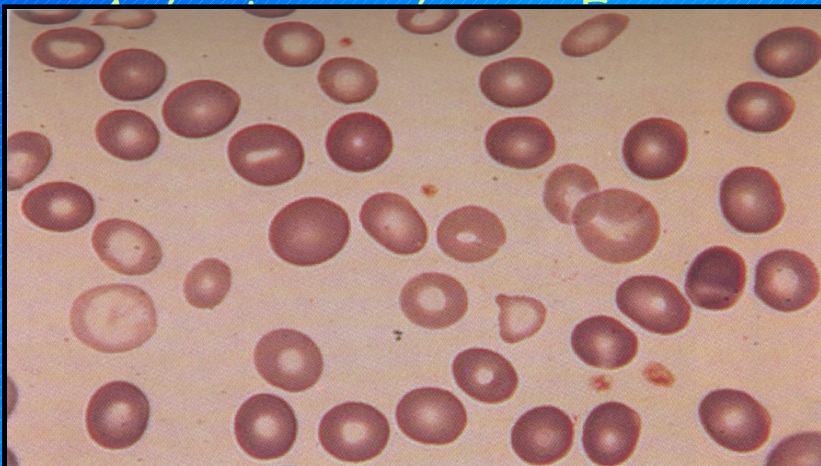
Η RARS που χαρακτηρίζεται από **μονογραμμική** δυσπλασία χαρακτηρίζεται σαν ιδιαίτερη οντότητα από μόνη της.

- Πιθανή η κυτταροπενία δύο σειρών
- Η δυσπλασία των σειρών αφορά $\geq 10\%$ των κυττάρων των κυτταρικών σειρών που εμπλέκονται.
Hb<10 gr/dL, WBCs< $1.8 \times 10^9/L$, PLTs< $100.000 \times 10^9/L$ αλλά και υψηλότερες τιμές δεν αποκλείονται εάν υπάρχουν μορφολογικά και κυτταρογενετικά ευρήματα.

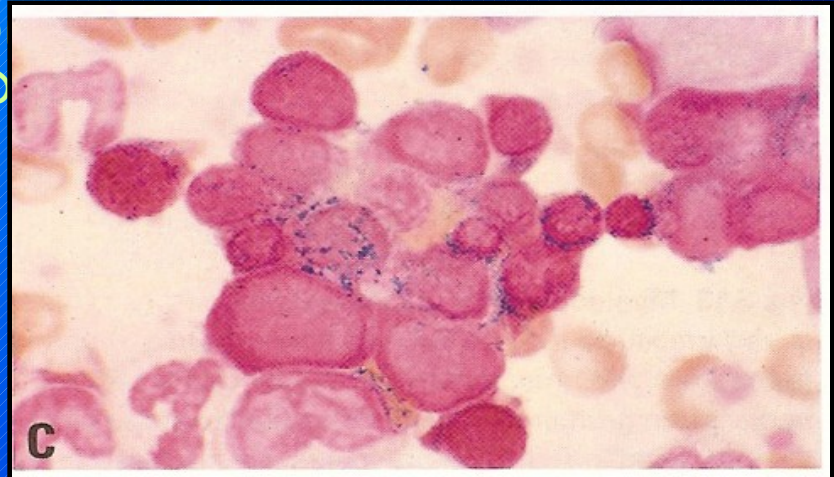
Ανθεκτική αναιμία με δακτυλοειδείς σιδηροβλάστες ($\approx 60-75 \gamma$) (RARS)

Είναι ένα MDS που χαρακτηρίζεται από αναιμία, μορφολογικές αλλοιώσεις της ερυθράς σειράς και δακτυλοειδείς ερυθροβλάστες $> 15\%$ στον Μ.Ο.

- Δυσπλασία μόνο στην ερυθρά σειρά
- Δεν υπάρχει δυσπλασία στις άλλες μυελικές σειρές.
- Βλαστικά
 - $< 1\%$ στο περιφερικό αίμα
 - $< 5\%$ στον μυελό των οστών



χρόνιο
αιμικό D



C

Ανθεκτική κυτταροπενία με δυσπλασία πολλών σειρών (≈ 70 γ) (RCMD)

Αφορά τον τύπο του MDS όπου εμφανίζονται : δυσπλαστικά στοιχεία σε **δύο ή περισσότερες μυελικές σειρές**: ερυθρά, κοκκιώδης, μεγακαρυοκυτταρική και κυτταροπενίες σε **μια ή περισσότερες** κυτ. σειρές.

Βλαστικά < 1% στο περιφερικό αίμα
< 5% στον μυελό των οστών

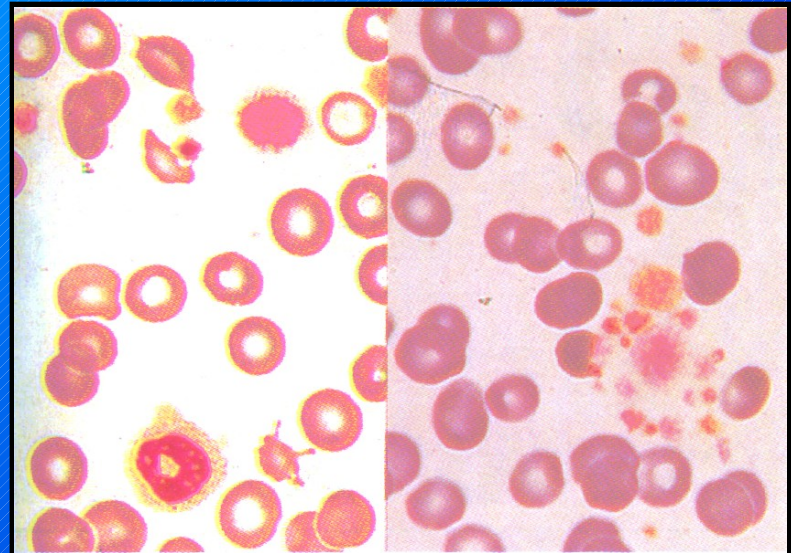
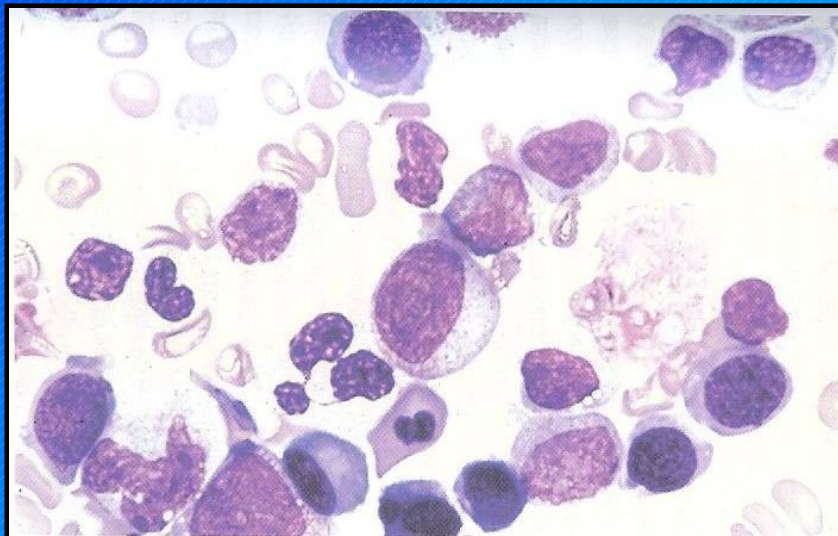
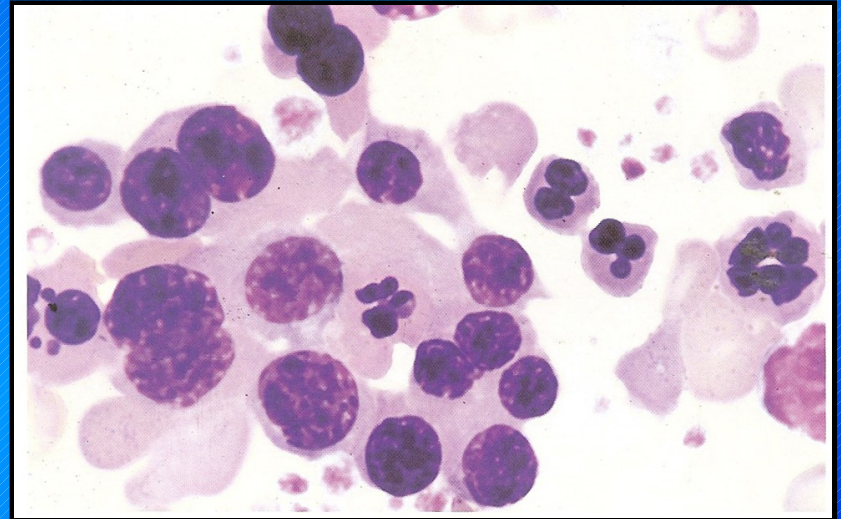
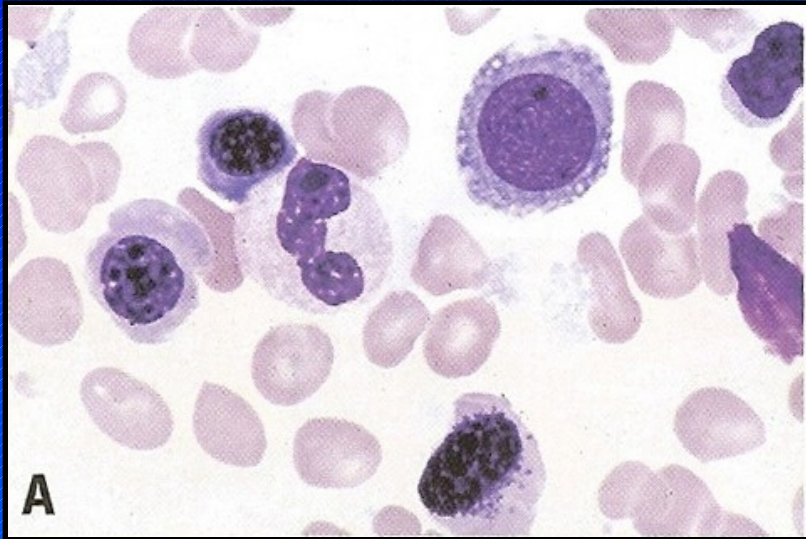
Ραβδία Auer Απουσιάζουν

Μονοκύτταρα < $1 \times 10^9/L$

Όριο δυσπλασίας > 10% των κυττάρων εκάστης κυτταρικής σειράς.

Δακτυλοειδείς ερυθροβλάστες $\pm 15\%$

RCMD. Δυσπλασία δύο ή περισσότερων
σειρών περιφερικού αίματος και μυελού
οστών.



Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών. (RAEB)

Δυσπλασία **μιας ή περισσότερων σειρών**
Κυτταροπενία **μιας ή περισσότερων σειρών**

Διακρίνεται σε: RAEB I και RAEB II.

RAEB I

Στο περιφερικό αίμα τα βλαστικά κύτταρα είναι 1-5% και τα μονοκύτταρα <1.000 ενώ στο μυελό των οστών τα βλαστικά είναι 5-10%.

RAEB II

Στο περιφερικό αίμα οι βλάστες μπορεί να είναι 6-19% αλλά και 1-5%. Τα μονοκύτταρα <1.000 / mm³ ενώ ο μυελός φέρει βλαστικά 11-19% και πιθανώς ραβδία Auer.

Κλινική εικόνα

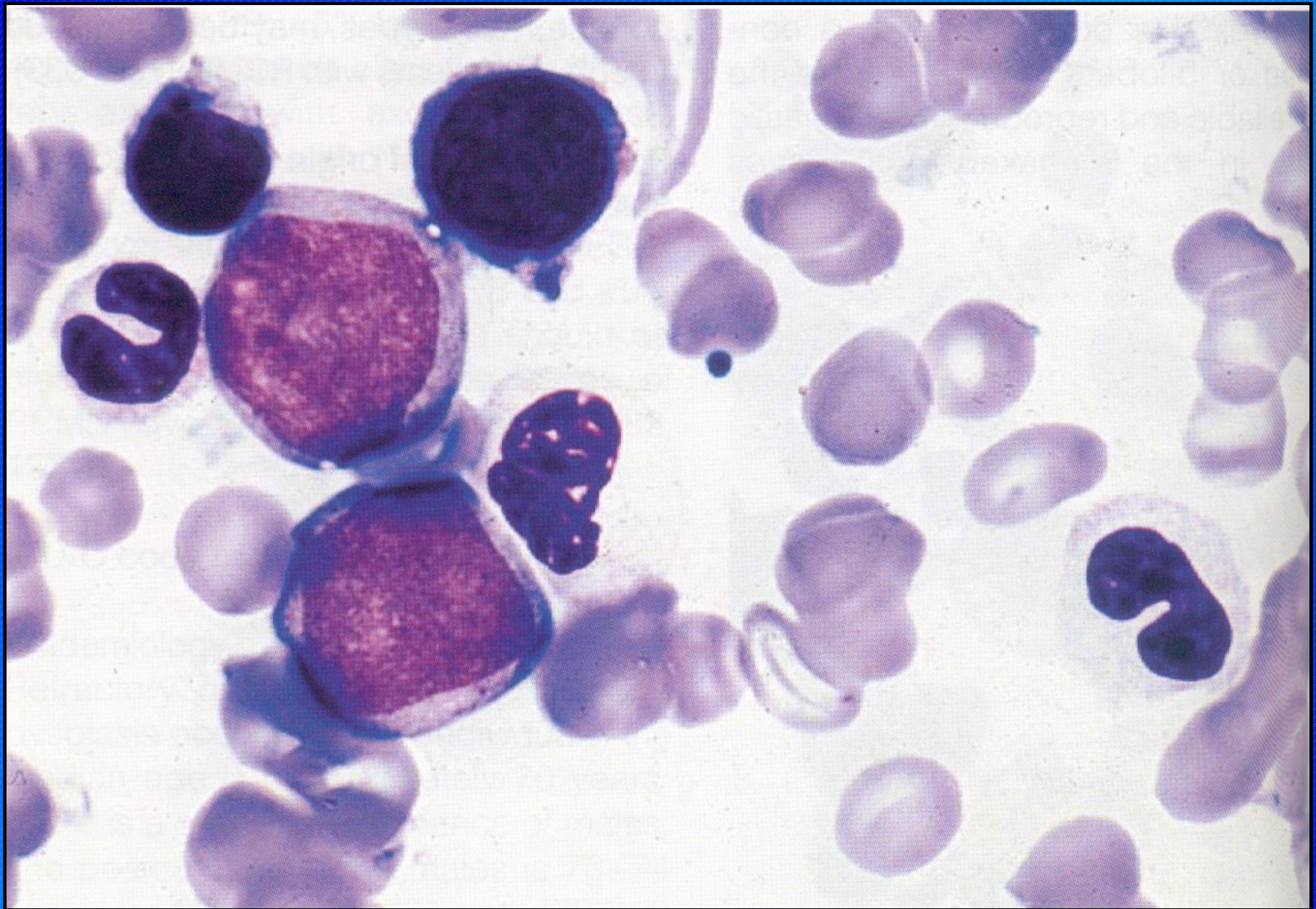
Λόγω της προοδευτικής μυελικής έκπτωσης οι κυτταροπενίες εκδηλώνονται αναλόγως, με αναιμία, ή/και ουδετεροπενία, ή/και θρομβοπενία.

•Σημείο ALIP (διαταραγμένη χωροταξική κατανομή αώρων κυττάρων)

Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών.

(RAEB-F) Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών και ίνωση

- $\approx 15\%$ των ασθενών με RAEB παρουσιάζουν ίνωση
- Δ/Δ από: MDS μετά θεραπεία, μυελοπάθεια του HIV, μυελοϋπερπλαστικά κλπ
- Ανοσοϊστοχημεία για CD34+

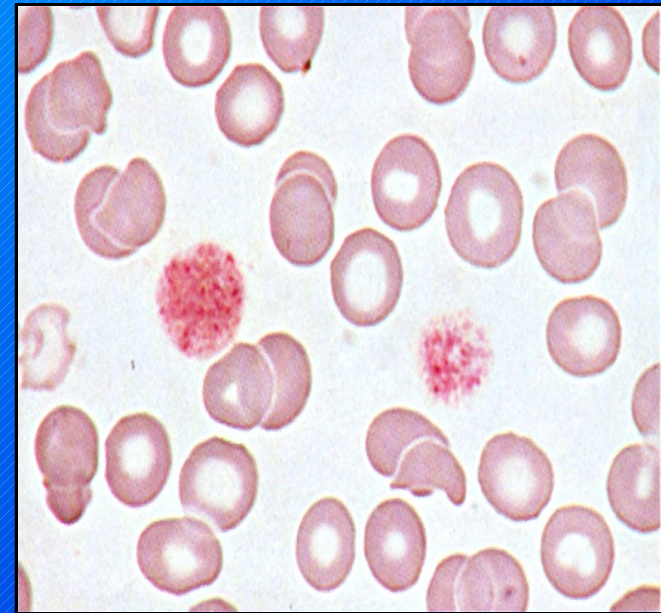
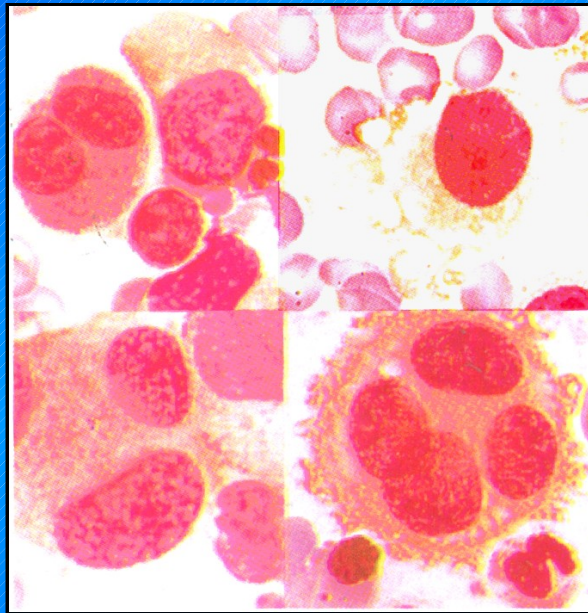
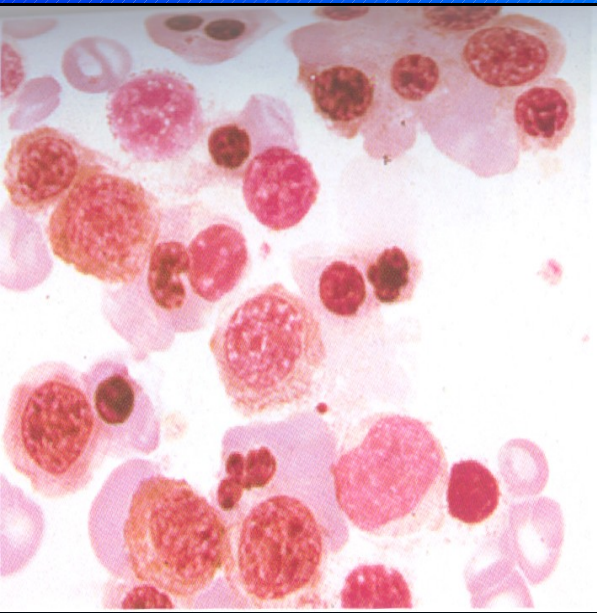


MDS 5q- (γυναίκες ≈ 67 γ)

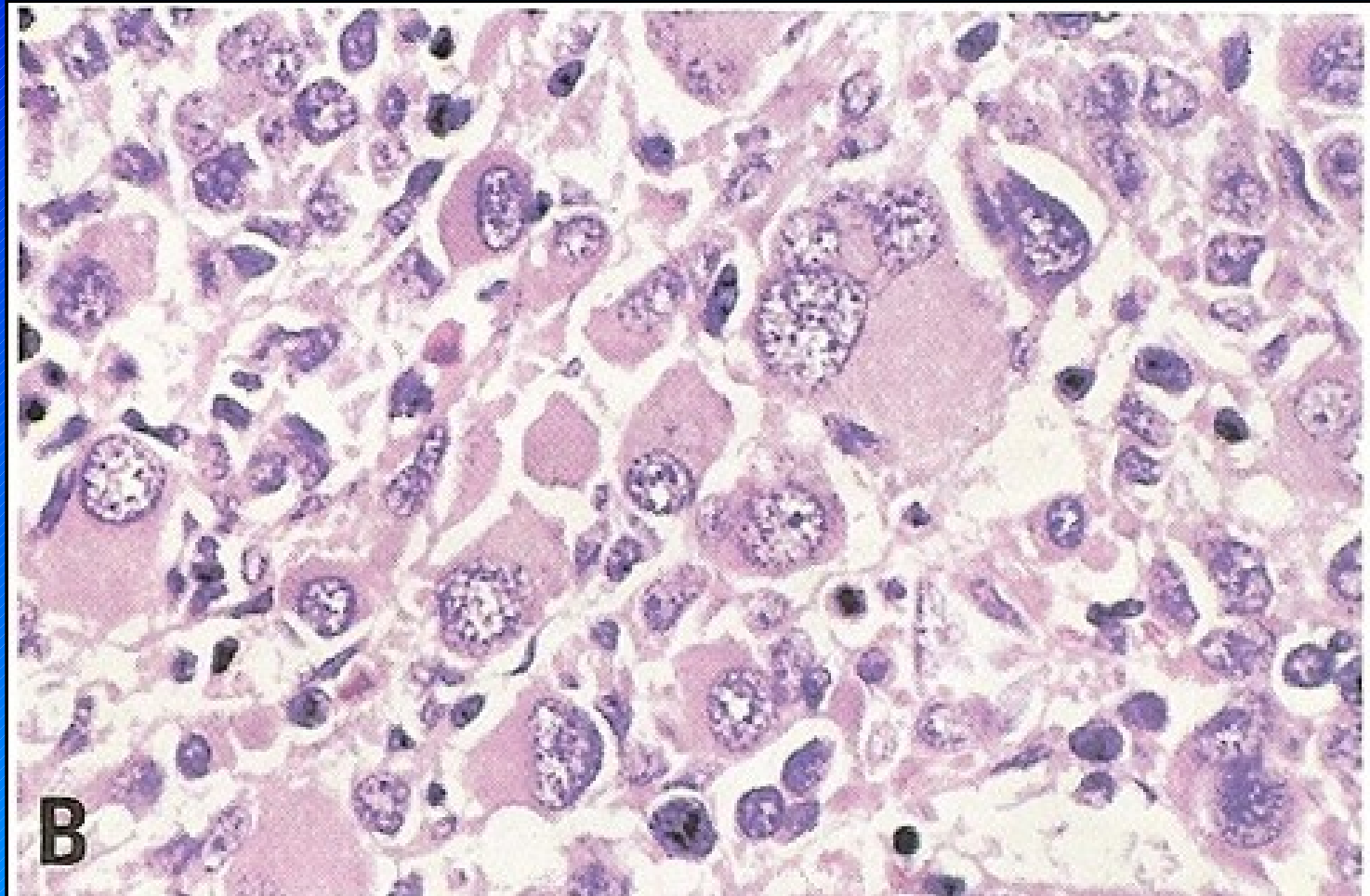
Δυσπλασία **δύο σειρών**

Χαρακτηρίζεται από την ανωμαλία 5q- , αναιμία, με ή χωρίς κυτοπενίες και/ή θρομβοκυττάρωση.

Βλάστες < 1% στο Π.Α.
< 5% στο Μ.Ο.



MDS 5q-. Άφθονα μικρομέγακαρουκύτταρα στον μυελό



MDS αταξινόμητο

Ανήκει ο τύπος του MDS που δεν δύναται να καταταγεί σε μια από τις προηγούμενες κατηγορίες.

Γενικά σε MDS-U συμπεριλαμβάνονται οι κάτωθι κατηγορίες:

- Ασθενείς με RCUD ή RCMD με βλάστες 1% στο Π.Α.
- Ασθενείς με RCUD και πανκυτοπενία
(Η RCUD επιτρέπει μόνο μία ή δυο κυτοπενίες)
- Ασθενείς με επίμονη κυτοπενία ή κυτοπενίες, βλαστικά < 1% στο Π.Α. και < 5% στο Μ.Ο. και ξεκάθαρη δυσπλασία < 10% των κυττάρων μιας ή περισσότερων μυελικών σειρών, που φέρουν κυτταρογεννετικές ανωμαλίες που υποδηλούν MDS.

Παρακολουθούνται προσεκτικά και συχνά για την πιθανότητα μετάπτωσης σε κάποιον πιο ειδικό τύπο MDS.

MDS των παιδιών < 5% των αιμοποιητικών νεοπλασμάτων < 14 ετών

Ασυνήθεις τύποι MDS στα παιδιά: RARS - de 5q - RA

Πιο συχνά:

- RN και RT και υποκυτταρικοί μυελοί
- RAEB χωρίς διαχωρισμό σε τύπο 1 και 2

	N	%	Incidence ²
ALL	815	79	38.5
AML ¹	115	11	5.4
MDS ¹	38	4	1.8
Myeloid leukaemia of DS	19	2	0.9
JMML	25	2	1.2
CML	13	1	0.6
PV/ET	3	0	0.1
Unclassified	3	0	0.1
Total	1031	100	48.7

Ανθεκτική κυτταροπενία των παιδιών (RCC)

- Είναι ένα MDS που χαρακτηρίζεται από επίμονη κυτοπενία, με βλάστες <2% στο Π.Α. και <5% στο Μ.Ο.
Συχνά συνοδεύεται από υποκυτταρικό μυελό και επομένως η **βιοψία μυελού είναι απαραίτητη** για την διάγνωση.

Κλινική εικόνα

Κακουχία - αιμορραγία - πυρετός - φλεγμονές

Υποκυτταρικός μυελός και άφθονο λίπος δυσκολεύουν την διάγνωση



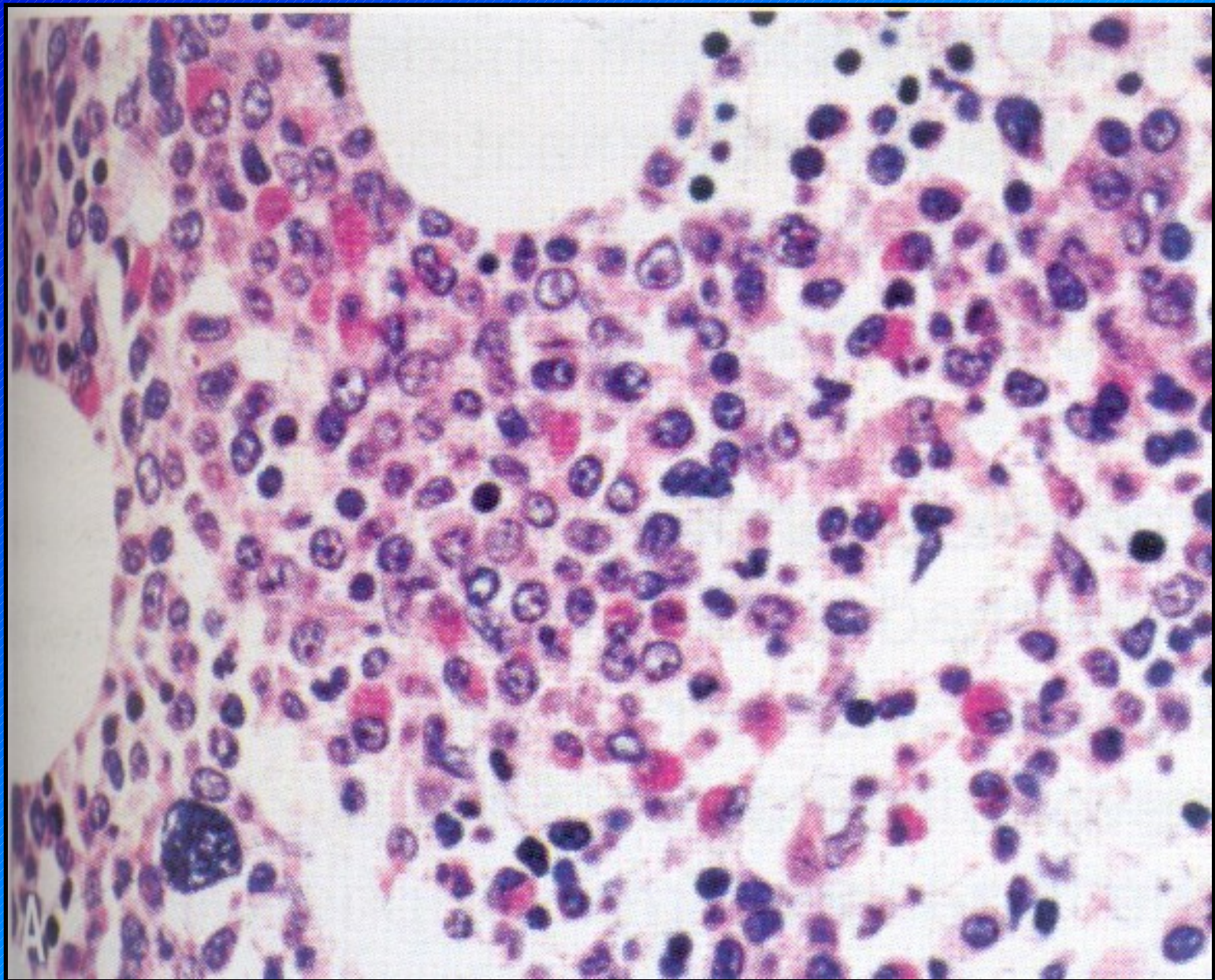
Από: Ιογενείς λοιμώξεις, μεταβολικές νόσους που δίδουν δευτεροπαθή μυελοδυσπλασία, επίκτητη απλαστική αναιμία, νόσους με συγγενή μυελική έκπτωση, PNH κλπ, σύνδρομο Fanconi, συγγενής δυσκεφάτωσης, σύνδρομο Shwachmann - Diamond

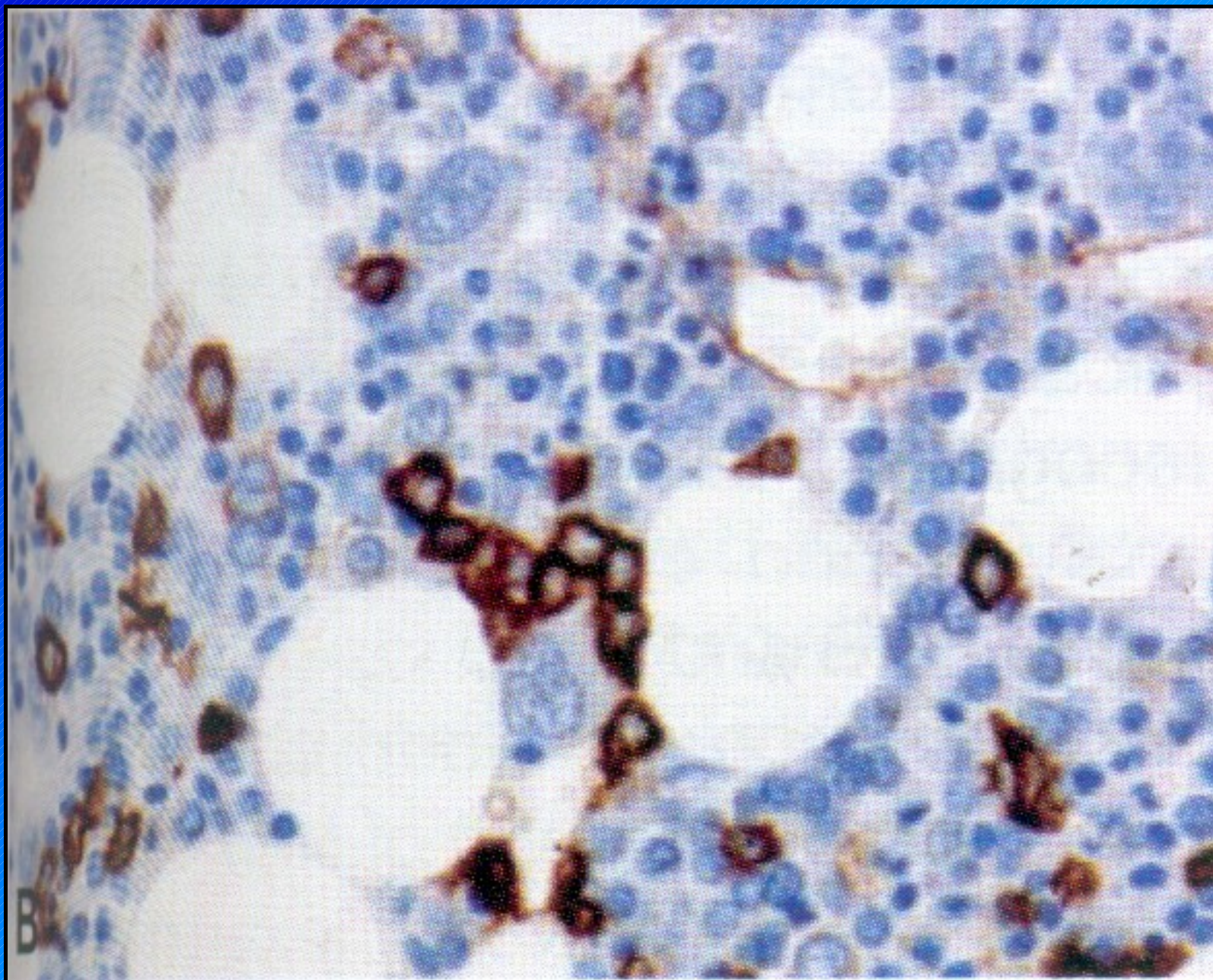
Refractory cytopenia of childhood

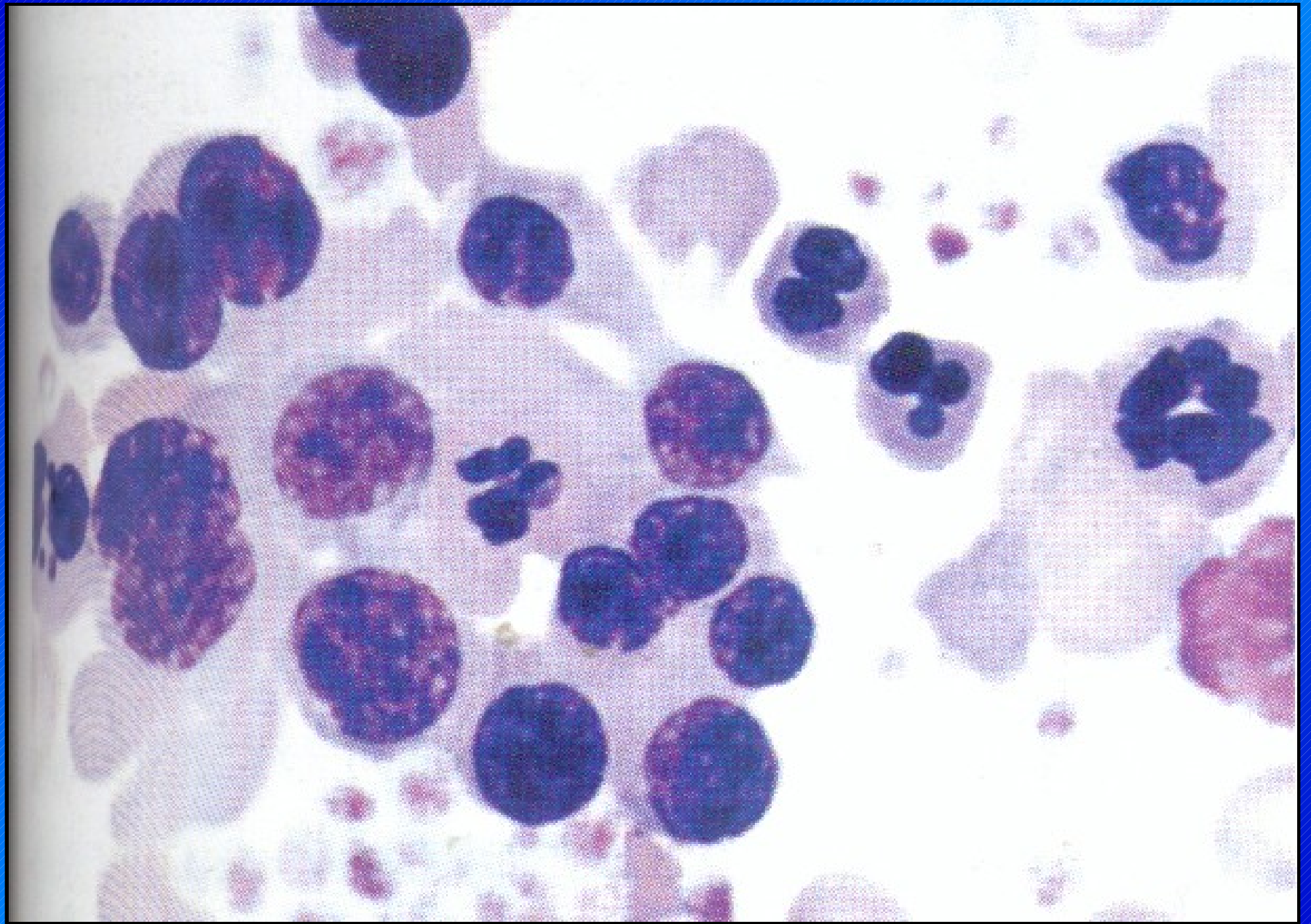
	<i>Bone marrow biopsy</i>	<i>Bone marrow aspirate cytology</i>
Erythropoiesis	Patchy distribution Left shift Increased mitoses	Nuclear lobulation Multinuclearity Megaloblastoid changes
Granulopoiesis	Marked decrease Left shift	Pseudo-Pelger-Huët anomaly Agranulation of cytoplasm Hypogranulation of cytoplasm Nuclear-cytoplasmic maturation defects
Megakaryopoiesis	Marked decrease Dysplastic changes Micromegakaryocytes	Micromegakaryocytes Multiple separated nuclei Small round nuclei
Lymphocytes	May be increased focally or dispersed	May be increased
CD34+ cells	No increase	

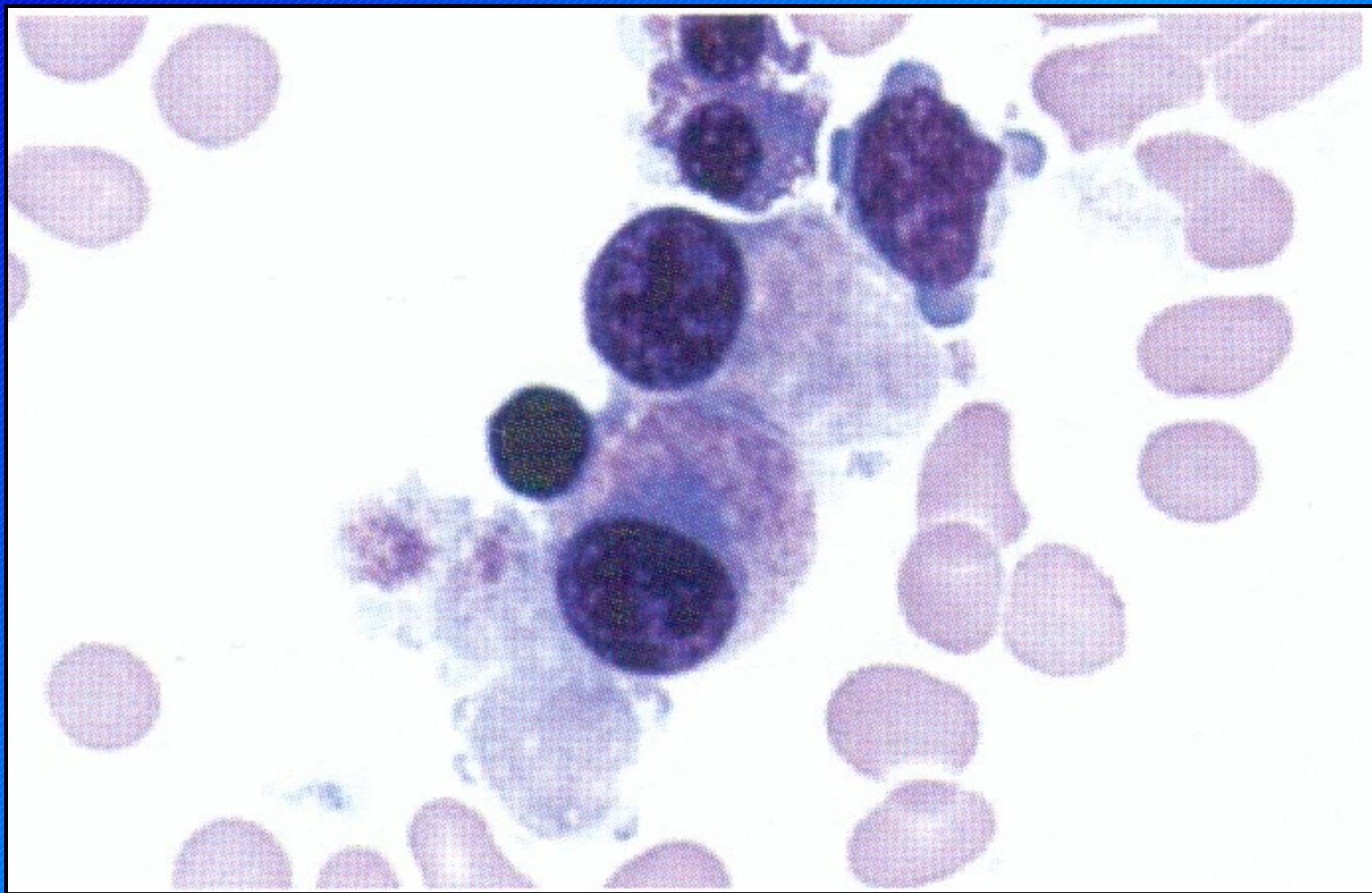
Aplastic anaemia in childhood

	<i>Bone marrow biopsy</i>	<i>Bone marrow aspirate cytology</i>
Erythropoiesis	Lacking or single small focus with less than 10 cells with maturation	Lacking or very few cells, without dysplasia or megaloblastoid change
Granulopoiesis	Lacking or marked decrease, very few small foci with maturation	Few maturing cells with no dysplasia
Megakaryopoiesis	Lacking or very few, no dysplastic megakaryocytes	Lacking or few non-dysplastic megakaryocytes
Lymphocytes	May be increased focally or dispersed	May be increased
CD34+ cells	No increase	

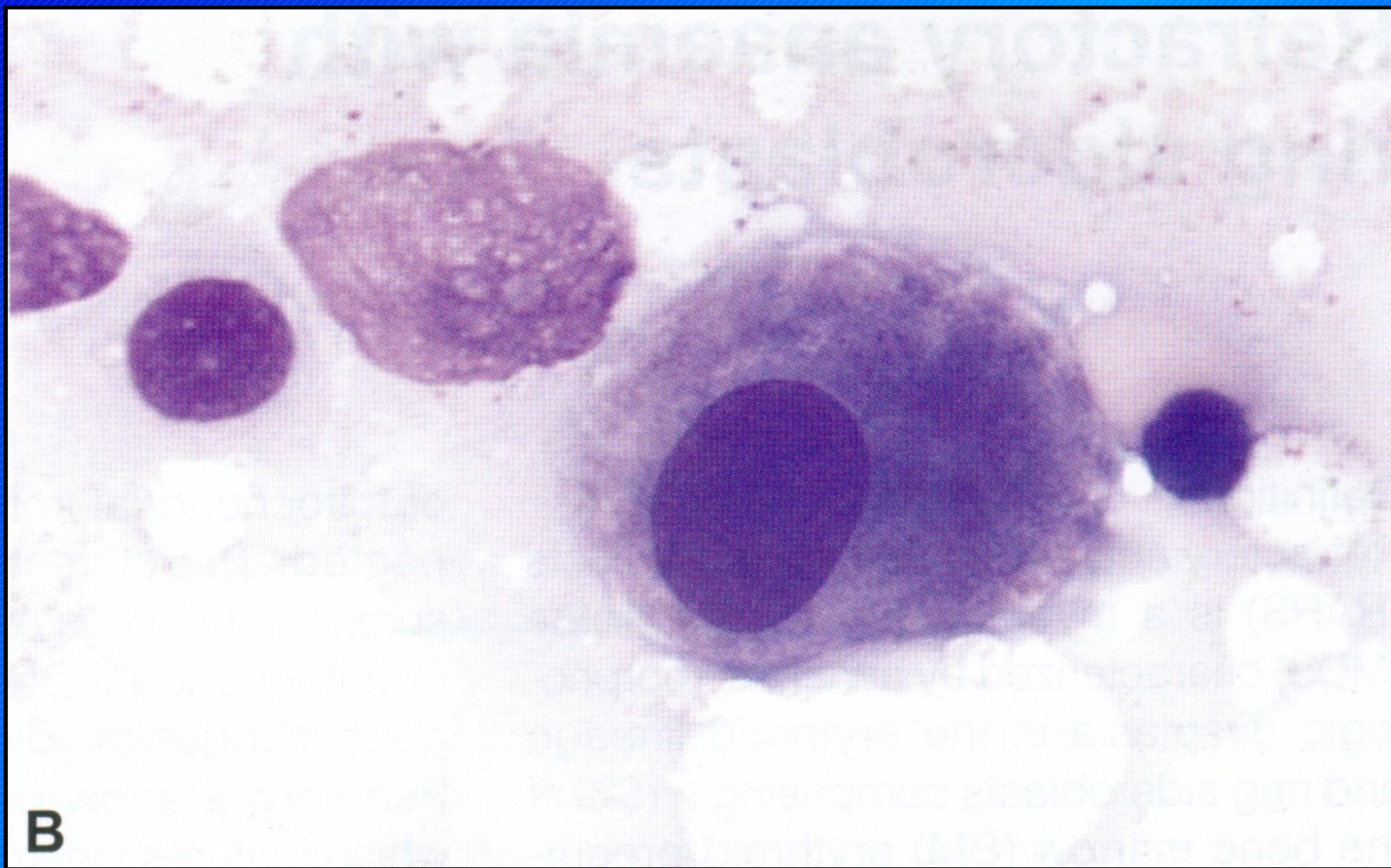


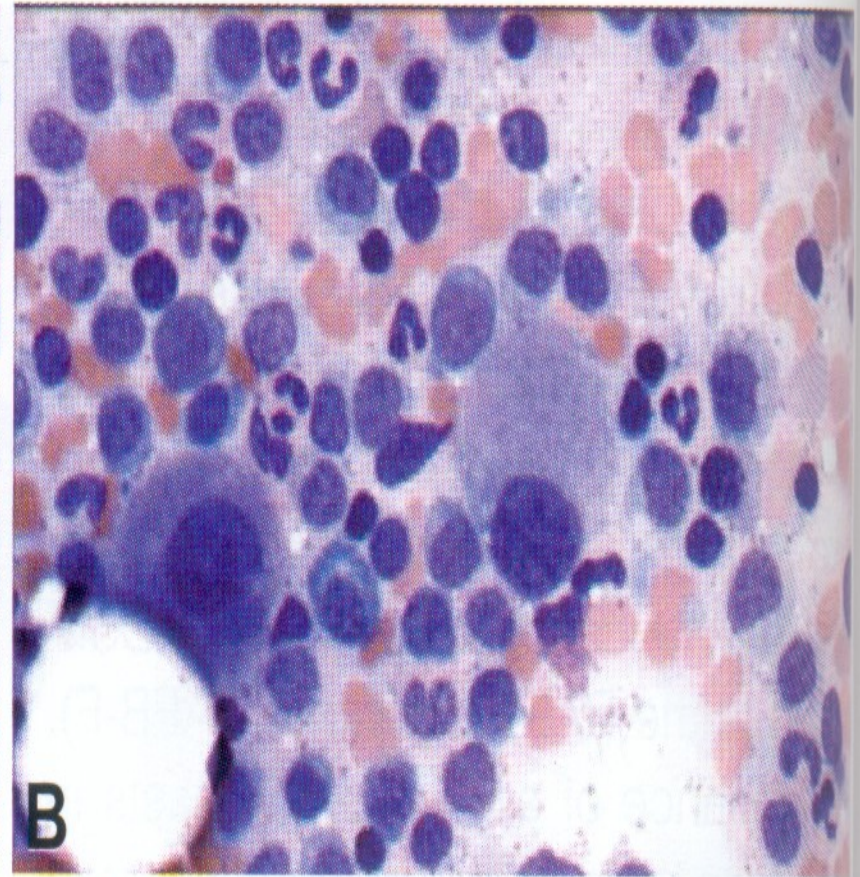
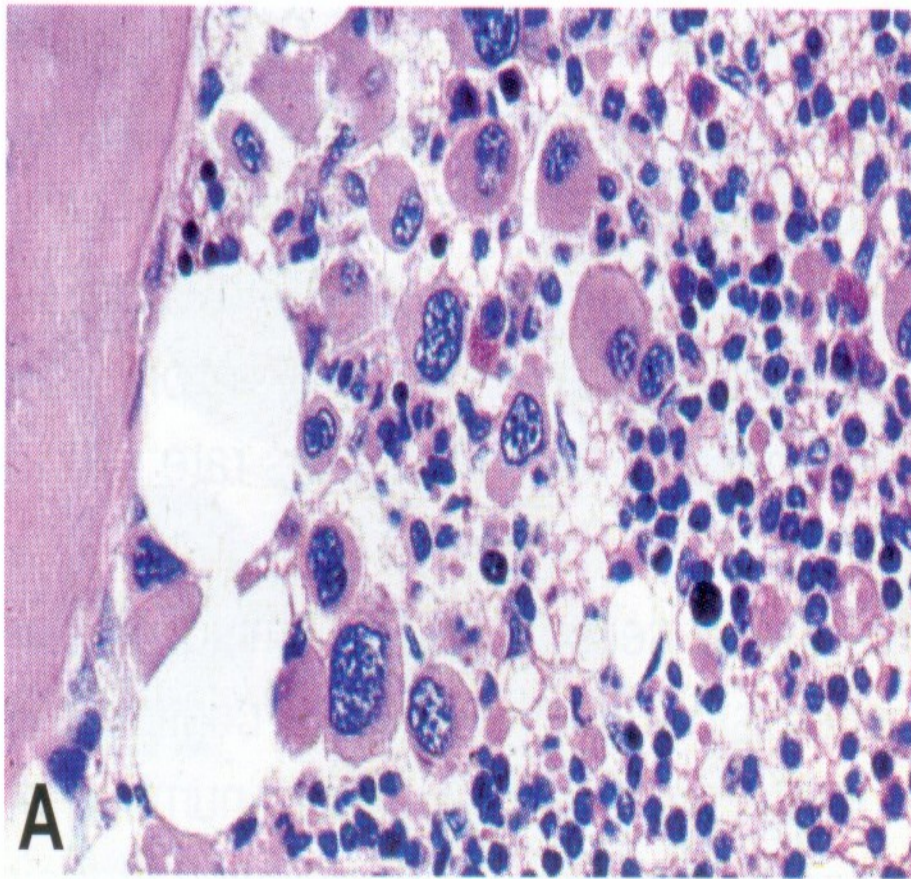




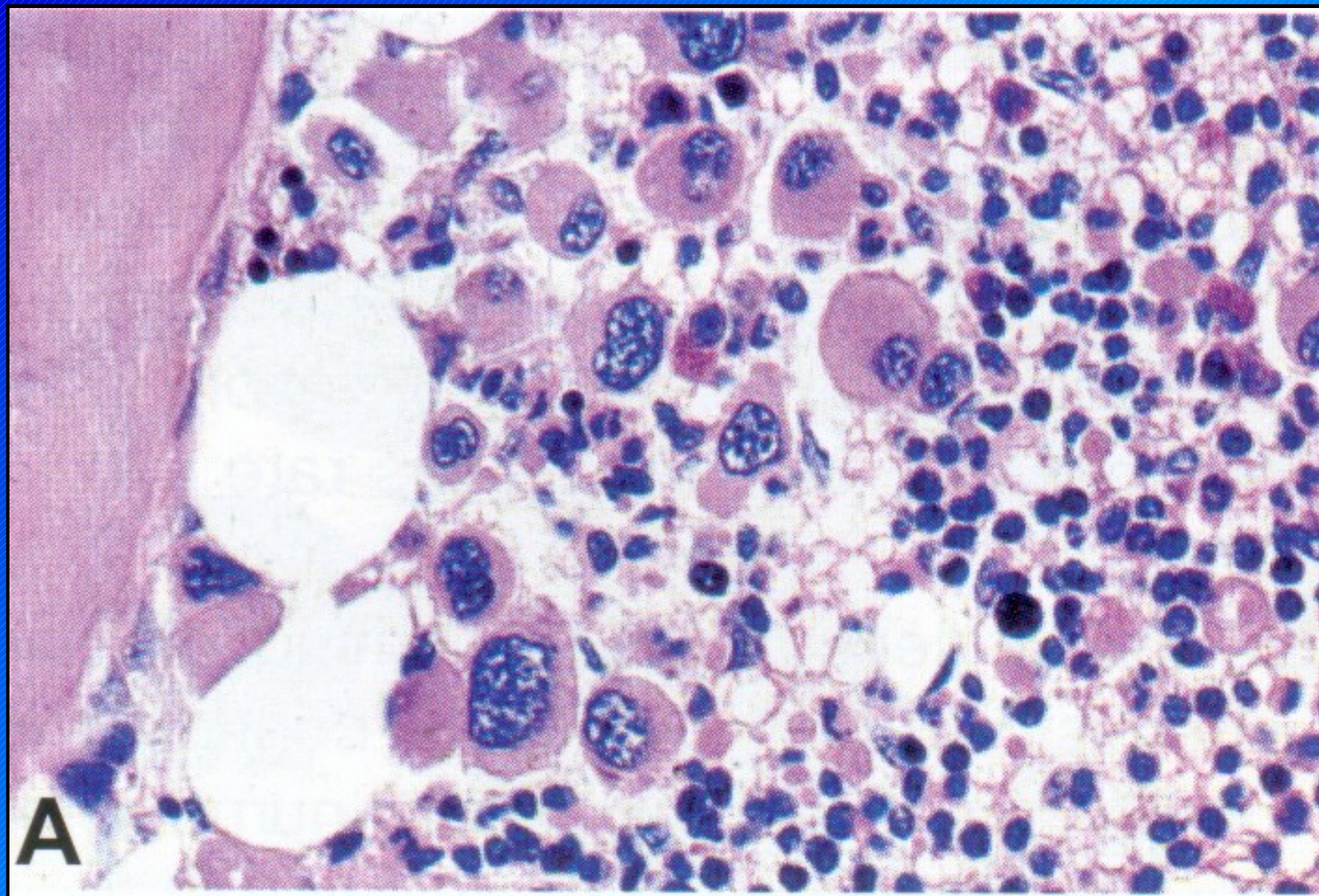


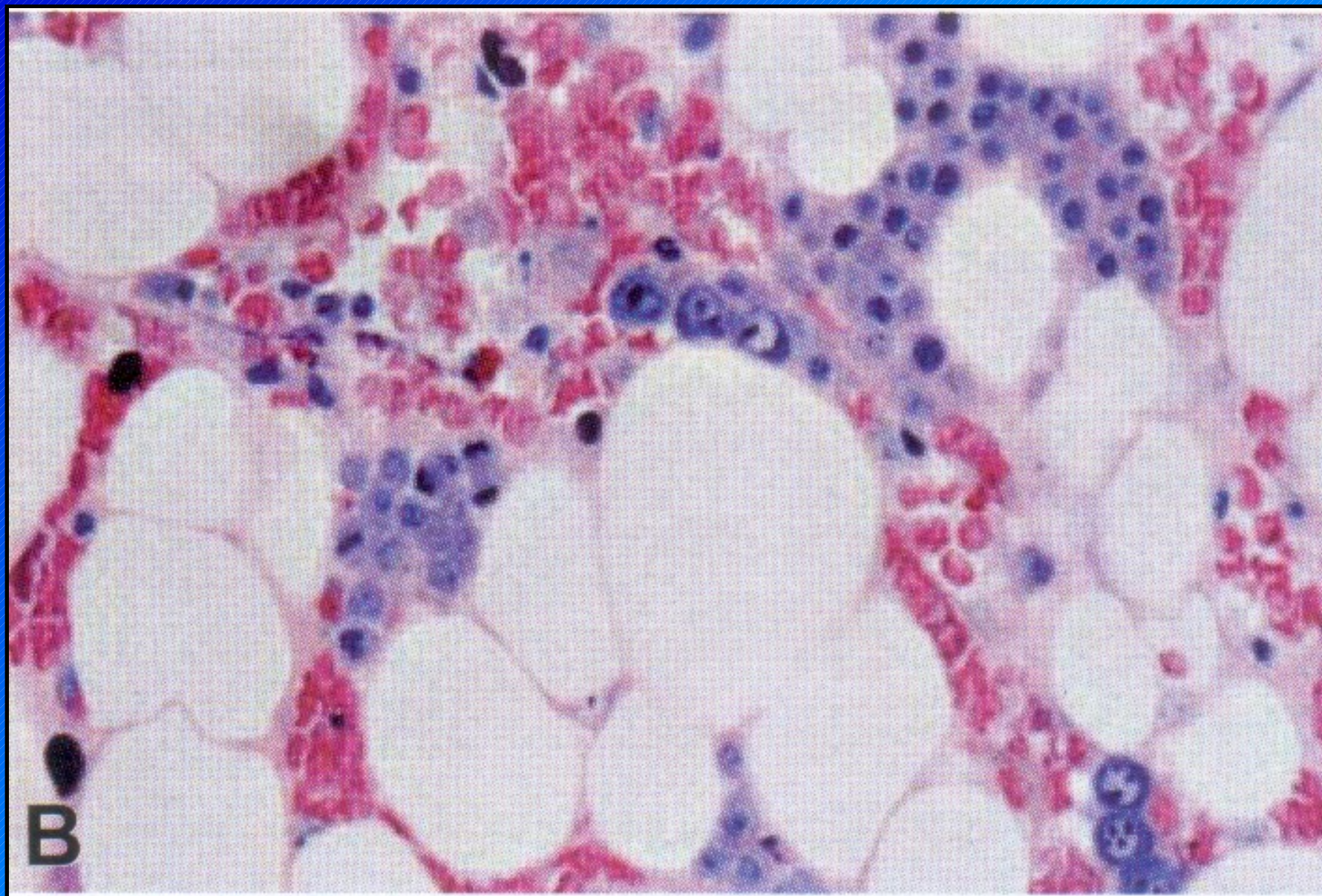


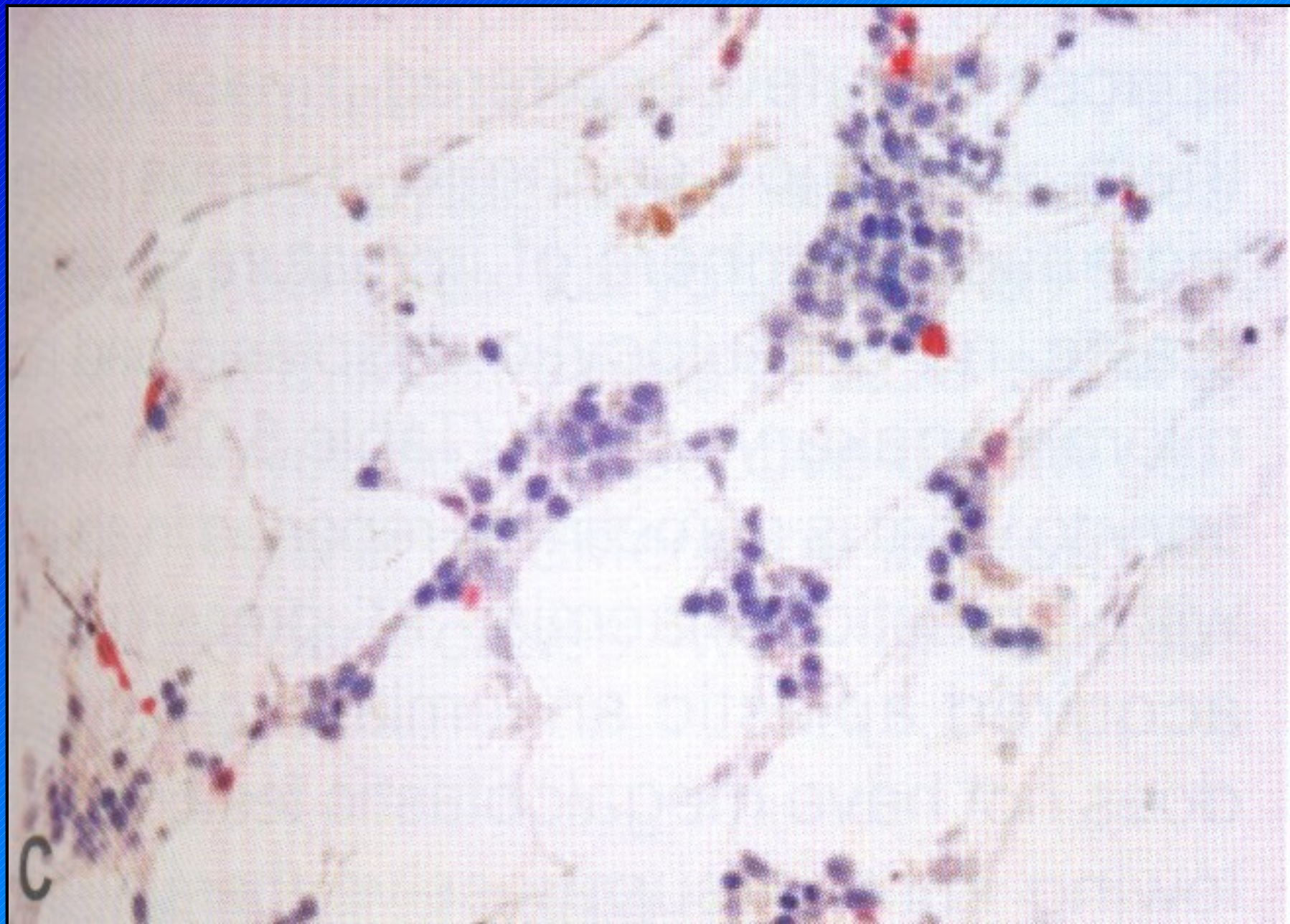


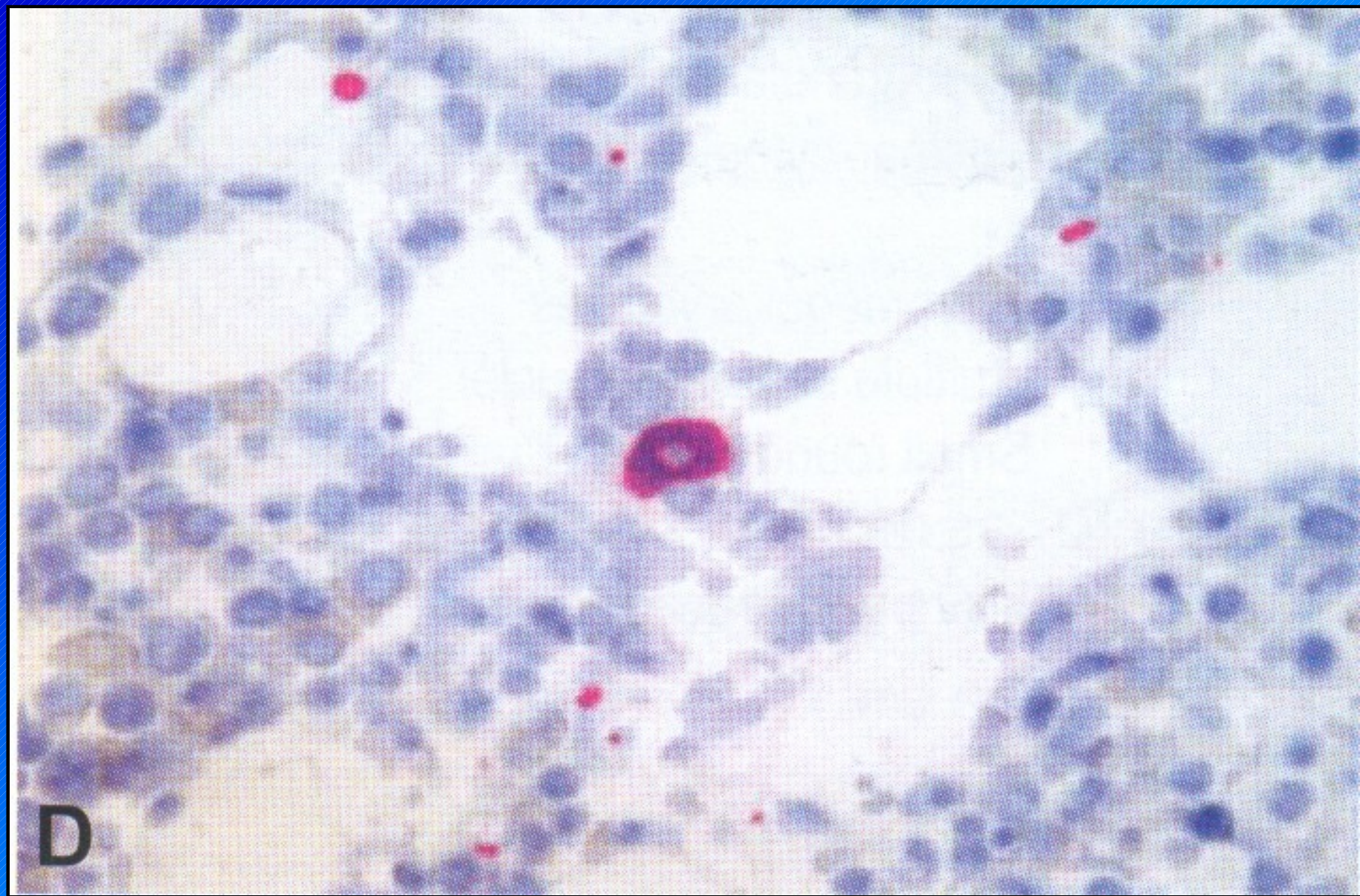


Myelodysplastic syndrome with isolated del(5q). **A** Bone marrow section. Numerous megakaryocytes of various sizes are present. Several have hypolobated nuclei. **B** Bone marrow aspirate smear. Two megakaryocytes with hypolobated, rounded nuclei are present.









ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ

Η διάγνωση των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων (MDS) θα τεθεί:

- Από τη μορφολογία των κυττάρων και των αριθμό των βλαστών του περιφερικού αίματος και του μυελού των οστών.
- Από τη βιοψία του μυελού των οστών:
 - α) CD 34+ κύτταρα (>5% CD 34+ κύτταρα ενισχύει την διάγνωση ανθεκτικής αναιμίας RA με αυξημένο κίνδυνο μετάπτωσης και την διαφορική διάγνωση μεταξύ MDS και απλαστικής αναιμίας η οποία χαρακτηρίζεται από μειωμένα CD 34+ κύτταρα),
 - β) ALIP (διατάξεις με 3-5 άωρα κύτταρα με διαταραχή της χωροταξικής τους κατανομής) που δείχνει αυξημένο κίνδυνο μετάπτωσης σε οξεία λευχαιμία.
- Η κυτταρομετρία δεν αποτελεί την πιο ενδεδειγμένη εξέταση για τη διάγνωση των MDS.
 - α) ↓ CD71 στους glykophorin-A ερυθροβλάστες,
 - β) ασύγχρονη έκφραση CD45 έναντι CD71,
 - γ) ↓ CD16 και CD16+CD13 στην κοκκιώδη σειρά,
 - δ) ↑ του Fas και Fas ligand στα CD34+ κύτταρα

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ

Ο καρυότυπος και το FISH (φθορίζων in situ υβριδισμός).

- Οι συνηθέστερες χρωμοσωμιακές αλλοιώσεις που ανιχνεύονται: 5q-, -5, -7q-, -7, 17p-, -17, P53, τρισωμία 8.
- Η μοριακή βιολογία (με την τεχνική RT-PCR) ανιχνεύει διαταραχές γονιδίων που ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό, διαφοροποίηση και απόπτωση των κυττάρων όπως: σημειακές μεταλλάξεις των γονιδίων της οικογένειας Ras που συνδέεται με μεγαλύτερη εξέλιξη σε οξεία λευχαιμία.
- Επίσης 5q- σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή MDS με εμπλεκόμενα γονίδια EGR-1, IRF-1, FMS κλπ τα οποία λείπουν επειδή έχει χαθεί το τμήμα του χρωμοσώματος (το σκέλος q) πάνω στο οποίο ανευρίσκονται.

Abnormality	MDS	t-MDS
-------------	-----	-------

Unbalanced

+8*	10%	
-7 or del(7q)	10%	50%
-5 or del(5q)	10%	40%
del(20q)*	5-8%	
-Y*	5%	
i(17q) or t(17p)	3-5%	
-13 or del(13q)	3%	
del(11q)	3%	
del(12p) or t(12p)	3%	
del(9q)	1-2%	
idic(X)(q13)	1-2%	

Balanced

t(11;16)(q23;p13.3)		3%
t(3;21)(q26.2;q22.1)		2%
t(1;3)(p36.3;q21.2)	1%	
t(2;11)(p21;q23)	1%	
inv(3)(q21q26.2)	1%	
t(6;9)(p23;q34)	1%	

* The presence of these abnormalities as the sole cytogenetic abnormality in the absence of morphologic criteria is not considered definitive evidence for MDS. In the setting of persistent cytopenias of undetermined origin, the other abnormalities shown are considered presumptive evidence of MDS in the absence of definitive morphologic features.

Πρόγνωση

- RCUD και RARS
ομάδα χαμηλού κινδύνου
- RCMD με ή χωρίς σιδηροβλάστες
RAEB-1
ομάδα ενδιάμεσου
κινδύνου
- RAEB-2
ομάδα υψηλού κινδύνου
- Ασθενείς <60 ετών
καλύτερη πρόγνωση

Πρόγνωση

Διεθνές προγνωστικό σύστημα των MDS

Score	0	0.5	1	1.5	2
Prognostic variables					
% bone marrow blasts	<5%	5–10%		11–19%	20–30%*
Karyotype**	Good	Intermediate	Poor		
Cytopenias***	0–1	2–3			
*This group is recognized as AML in the WHO classification. **Karyotype: Good = normal, -Y, del(5q), del(20q); Poor = complex (≥ 3 abnormalities) or chromosome 7 anomalies; Intermediate = other abnormalities ***Cytopenias: Hgb <10g/dL Neutrophils <$1.8 \times 10^9/L$ Platelets <$100 \times 10^9/L$					

Θεραπευτικός αλγόριθμος σε ασθενείς με ΜΔΣ

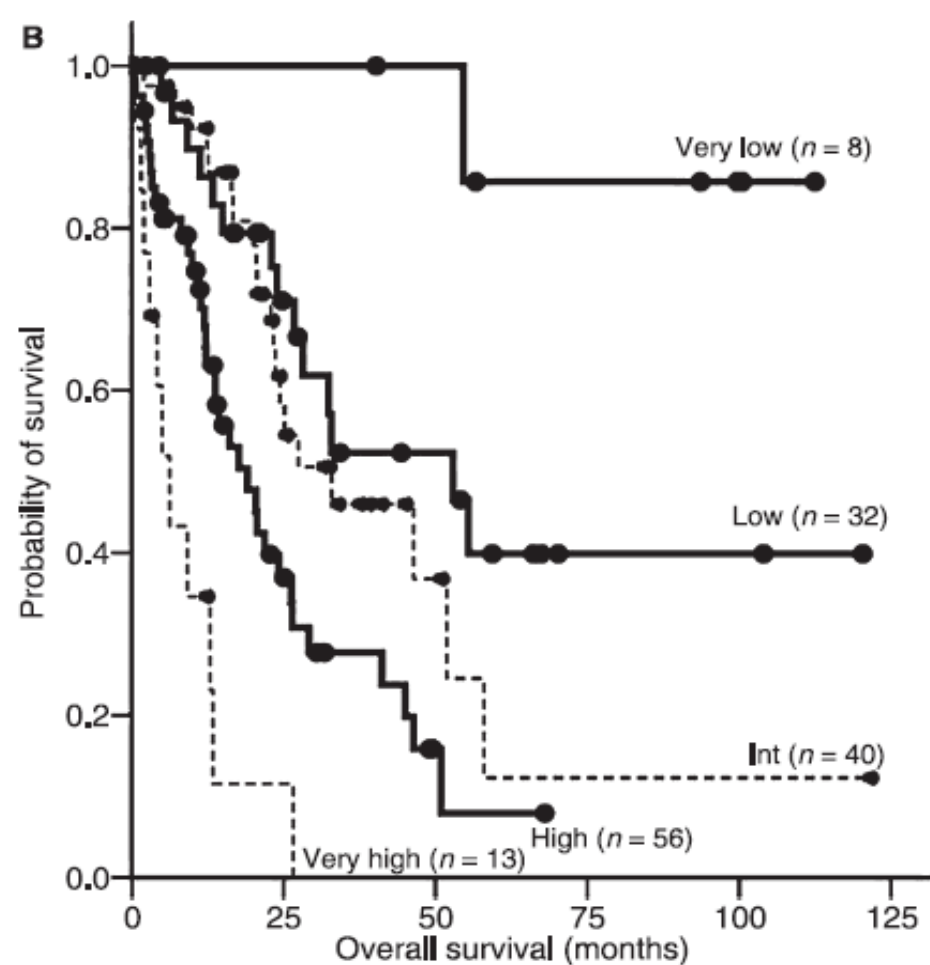
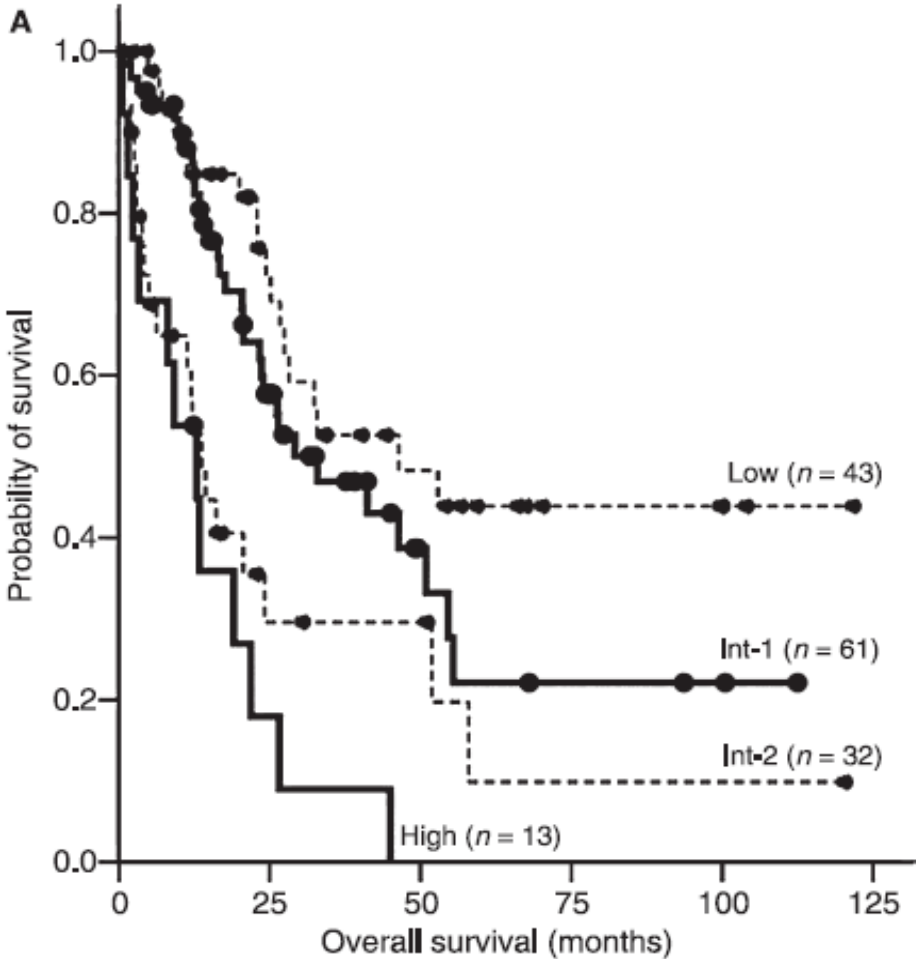
Α. Αλγόριθμος Θεραπείας συμπτωματικών ασθενών με χαμηλού κινδύνου ΜΔΣ (low and Int-1 risk)

- Μεταγγίσεις και Θεραπεία αποσιδήρωσης
- Εκτίμηση ασθενών με RA για πιθανή ανοσοκατασταλτική Θεραπεία
- Εκτίμηση ενδείξεων για αλλογενή μεταμόσχευση (για ασθενείς με Int-1 risk)
- Ασθενείς με ύπαρξη del5q: χορήγηση Λεναλιδομίδης
- Χορήγηση Epo+G-CSF ανάλογα με τα Θεσπισμένα κριτήρια ανταπόκρισης. Εναρξη με Epo σαν μονοθεραπεία και επανεκτίμηση σε 8 εβδομάδες για προσθήκη G-CSF, επί μη ανταπόκρισης

Θεραπευτικός αλγόριθμος σε ασθενείς με ΜΔΣ

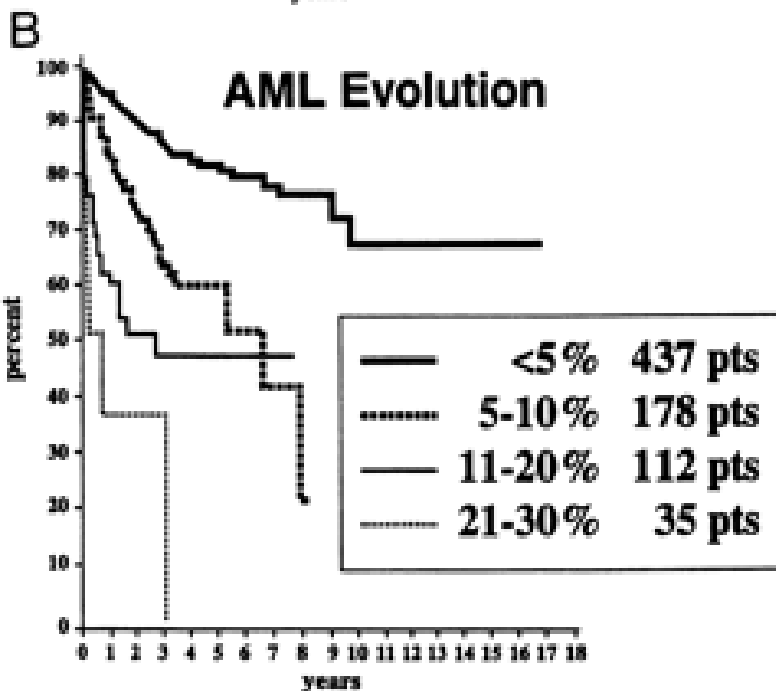
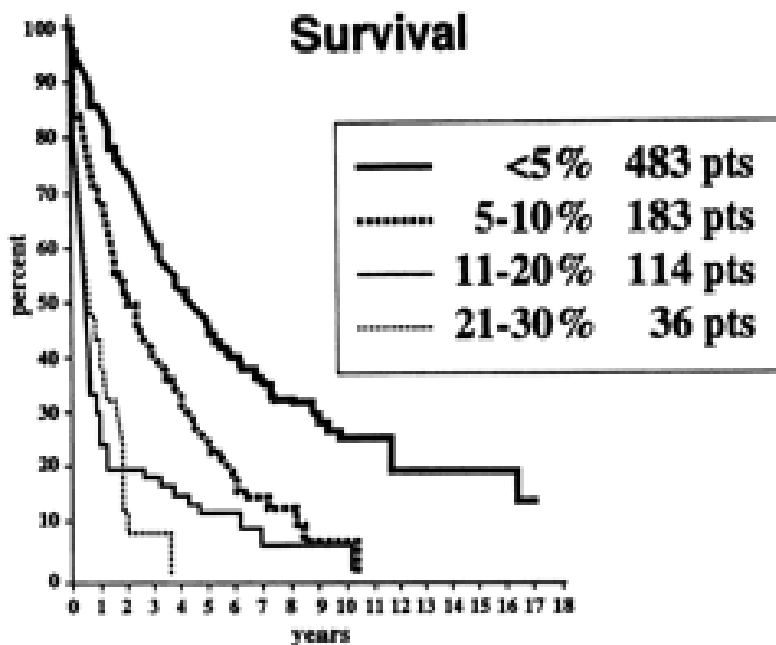
Β. Αλγόριθμος Θεραπείας ασθενών με Int-2 και high-risk ΜΔΣ

- Εκτίμηση για δυνατότητα αλλογενούς μεταμόσχευσης
- Απομεθυλιωτικοί παράγοντες
- Εκτίμηση για ενδείξεις ένταξης σε ερευνητικά θεραπευτικά πρωτόκολλα
- Εκτίμηση για έναρξη συστηματικής χημειοθεραπείας
(βάσει της γενικής κατάστασης ικανότητας και πιθανότητας ανταπόκρισης)
- Εκτίμηση χορήγησης χαμηλών δόσεων χημειοθεραπείας



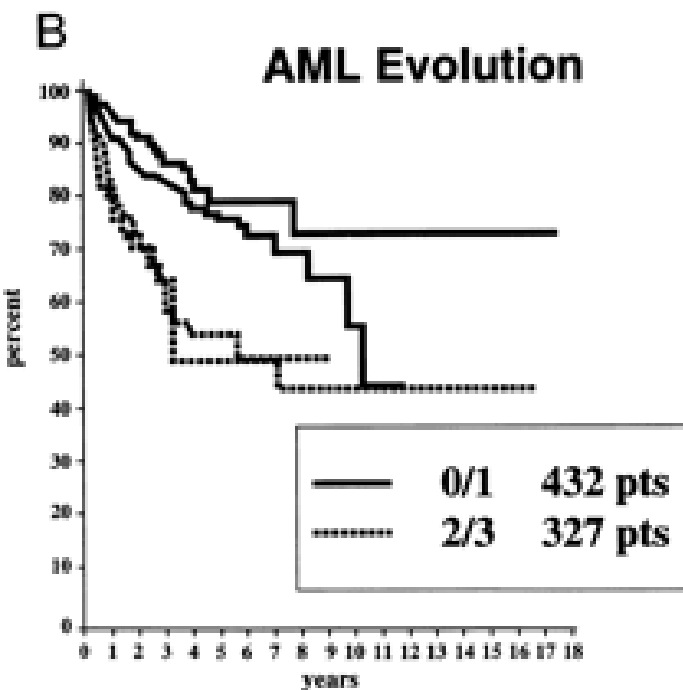
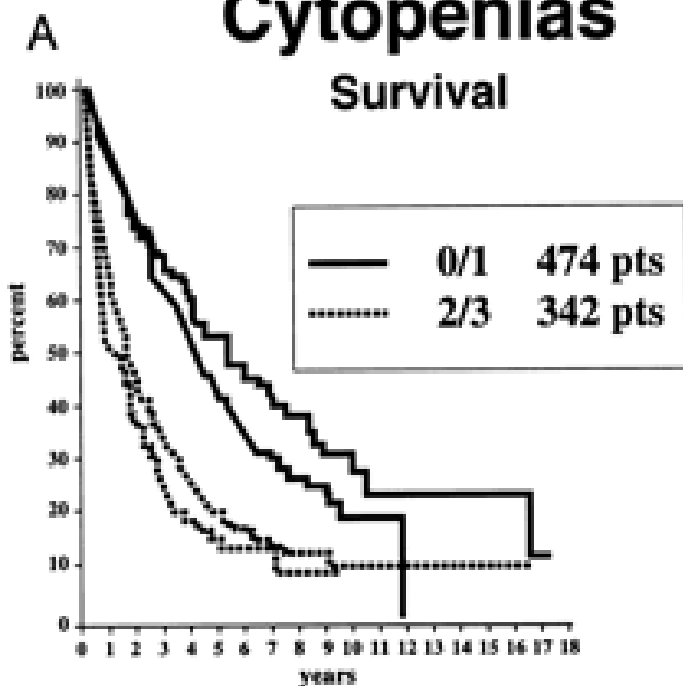
Σχήμα 1. Ολική επιβίωση σύμφωνα με το IPSS (A) και με το WPSS (B). Το σύστημα WPSS με 5 ομάδες κινδύνου δημιουργεί καλλίτερη προγνωστική ταξινόμηση σε σχέση με IPSS, το οποίο ορίζει 4 ομάδες κινδύνου, ιδιαίτερα σε χαμηλού κινδύνου ομάδες. Η διάμεση επιβίωση της ομάδας χαμηλού κινδύνου με IPSS και με WPSS ήταν 46.3 μήνες και περισσότερο από 110 μήνες, αντίστοιχα

A Marrow Blasts



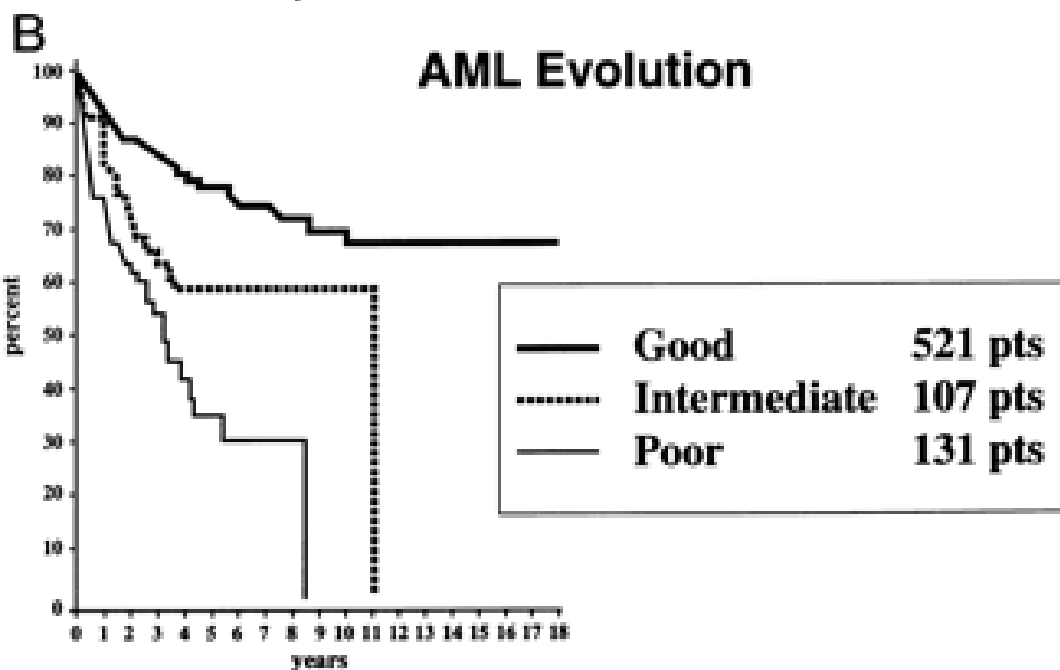
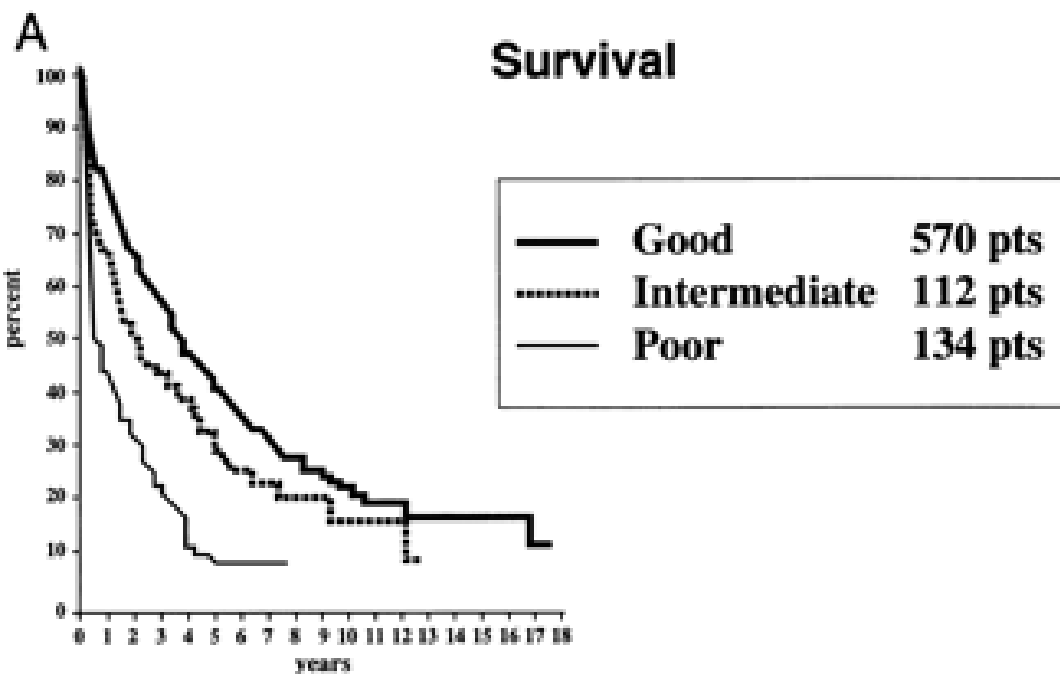
Σχήμα 1. Επιβίωση και διάστημα ελεύθερο εκτροπής προς ΟΜΛ ασθενών με ΜΔΣ ανάλογα του αριθμού βλαστών μυελού (καμπύλη Kaplan-Meier)

Cytopenias



Σχήμα 2. Επιβίωση και διάστημα ελεύθερο εκτροπής προς ΟΜΛ ασθενών με ΜΔΣ ανάλογα του αριθμού κυτταροπενιών (καμπύλη Kaplan-Meier)

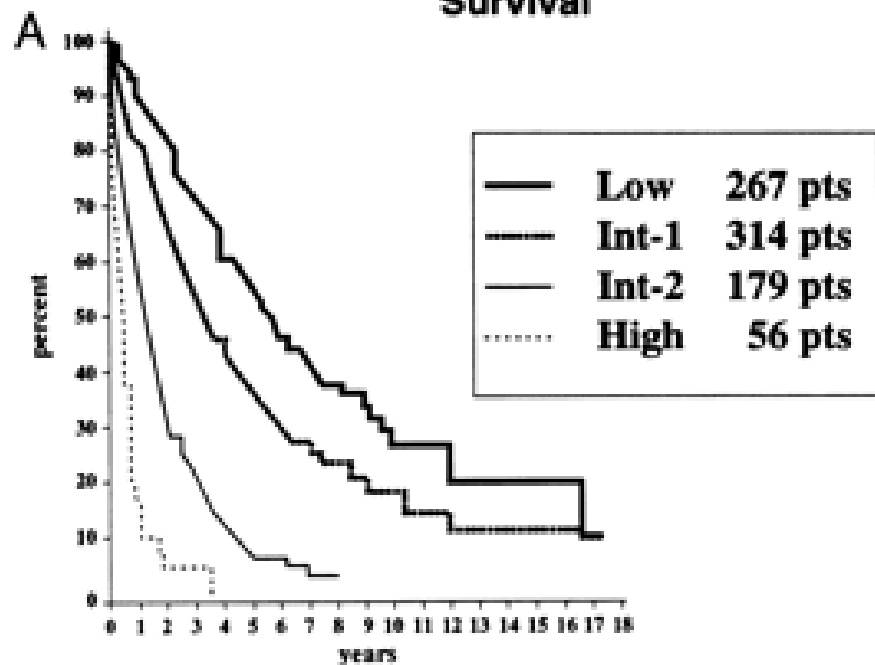
Cytogenetic Risk Groups



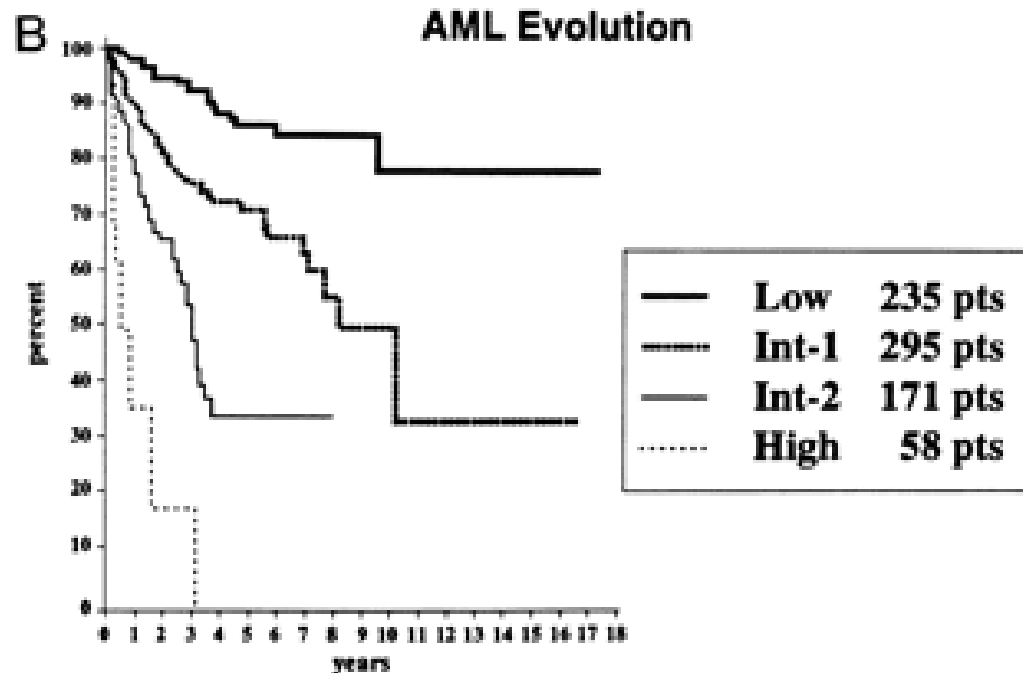
Σχήμα 3. Επιβίωση και διάστημα ελεύθερο εκτροπής προς ΟΜΛ ασθενών με ΜΔΣ ανάλογα του καρυοτύπου (καμπύλη Kaplan-Meier)

International MDS Risk Classification

Survival

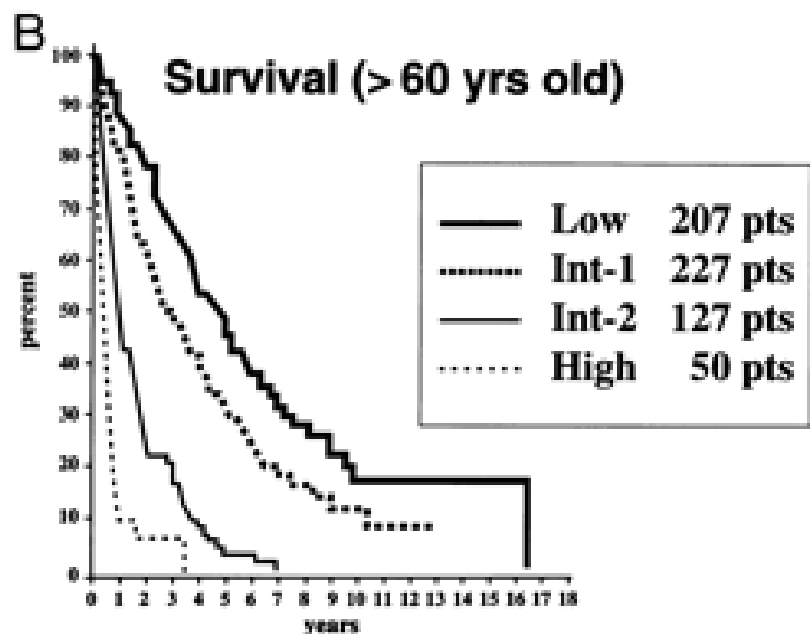
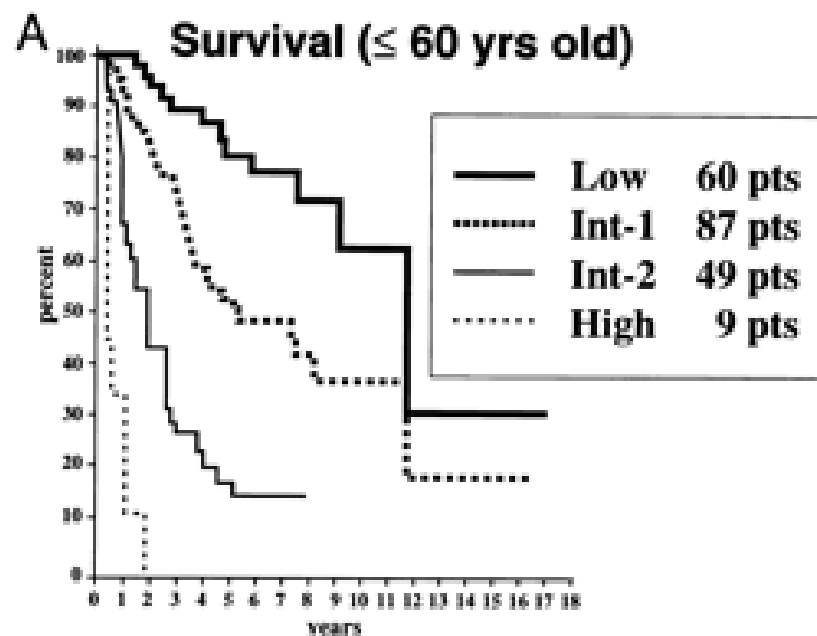


AML Evolution



Σχήμα 4. Επιβίωση και διάστημα ελεύθερο εκτροπής προς ΟΜΛ ασθενών με ΜΔΣ ανάλογα της ταξινόμησης βάσει του IPSS (καμπύλη Kaplan-Meier)

International MDS Risk Classification



Σχήμα 5. Επιβίωση βάσει της ηλικίας ≤ 60 (A) ν > 60 ετών (B) ασθενών με ΜΔΣ ταξινομημένους με το σύστημα IPSS για ΜΔΣ

ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ !