

Module n°: workshop BC 202

Title : Dysplasia in MDS

Lecturer : Jan Philippé

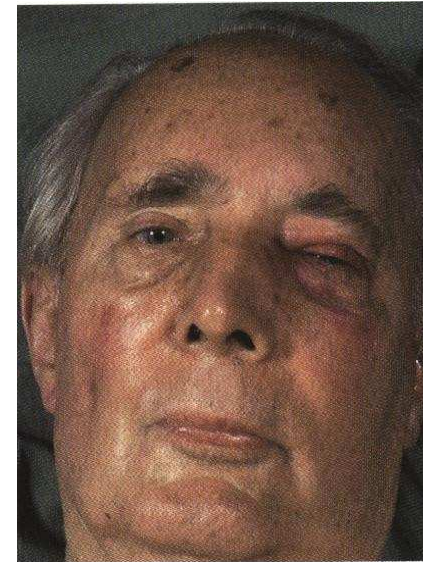


Myelodysplasie (MDS)

- Heterogene groep verworven aandoeningen van de pluripotente stamcel
- Ineffectieve haematopoïese
- Kwantitatieve en kwalitatieve afwijkingen van de 3 hematopoïetische cellijnen
- 'Preleukemie'

Myelodysplasie (MDS)

- (chronische) perifere pancytopenie
 - RR : anemie
 - MR : infecties
 - MK : bloedingen
- Tendens tot AML,
maar meeste patiënten
overlijden aan complicatie





Diagnose MDS

- PBO
- BM
- Botbiopt → architectuur van BM
 - Diagnose bevestigen
 - Diagnose stellen (secundaire MDS)
 - Hypocellulaire MDS
 - MDS met fibrose

⇒ **Belang staalkwaliteit en goede kleuring**



Morfologie MDS

**IS NOG STEEDS
HOEKSTEEN VAN DE DIAGNOSE !**

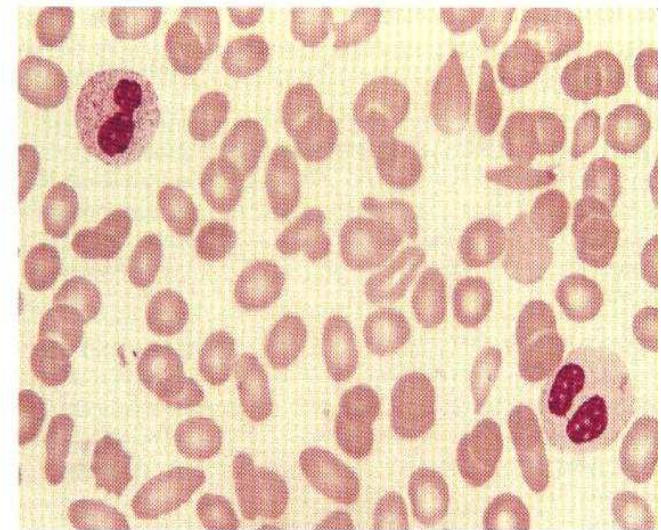
Biologische merker ontbreekt...

Morfologie MDS - PBO

Perifere pancytopenie

Frequent een celrijk BM

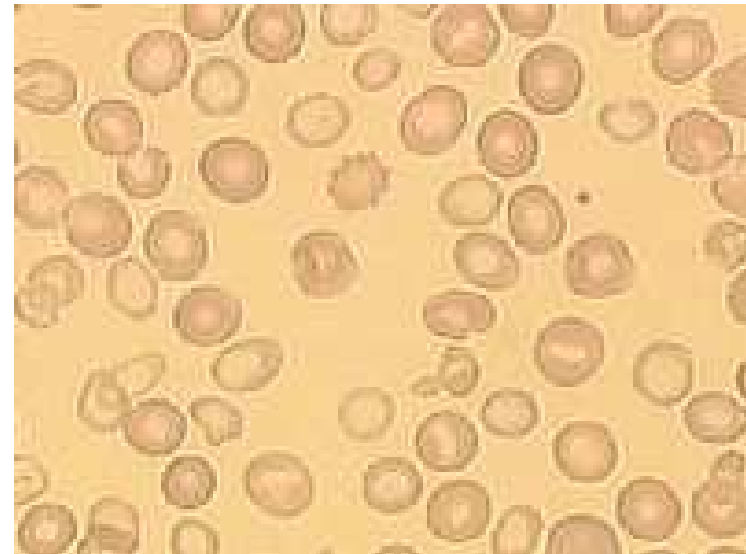
- **Voorwaarde : >10% dysplastische cellen / 1 of meerdere cellijnen**
- RBC
- Granulocyten
- Bloedplaatjes



Morfologie MDS - PBO

Rode reeks

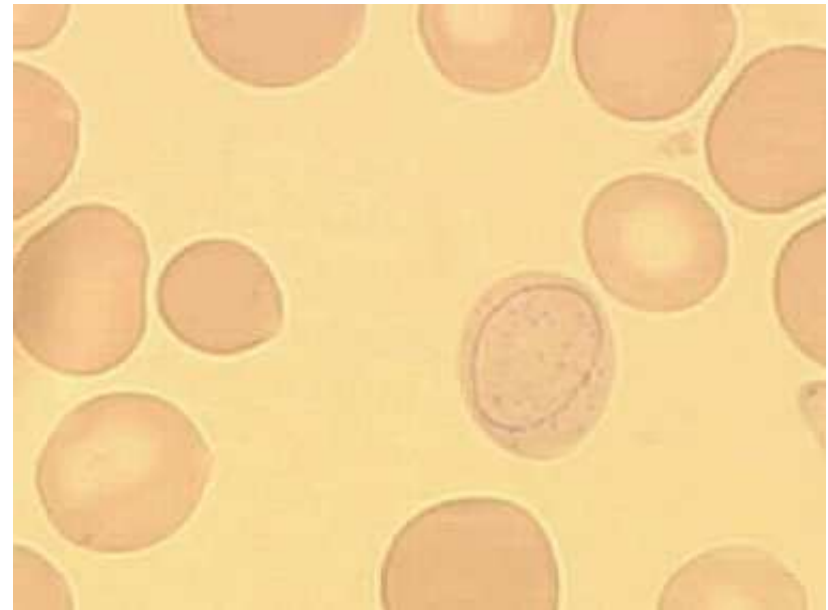
Anisocytose
Macrocytose
Poikilocytose



Morfologie MDS - PBO

Rode reeks

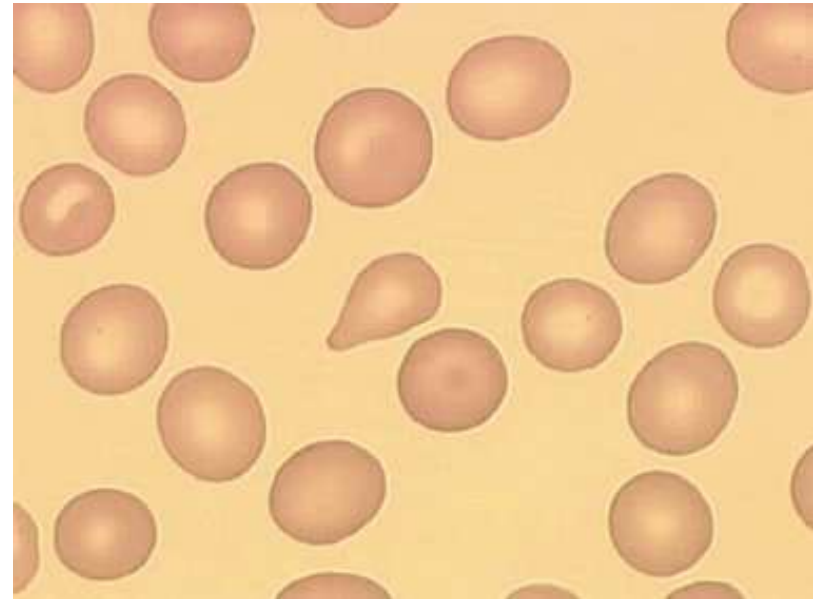
Ring van Cabot:
restanten van de
mitotische spoel



Morfologie MDS - PBO

Rode reeks

traandruppelcellen
Dacryocyten

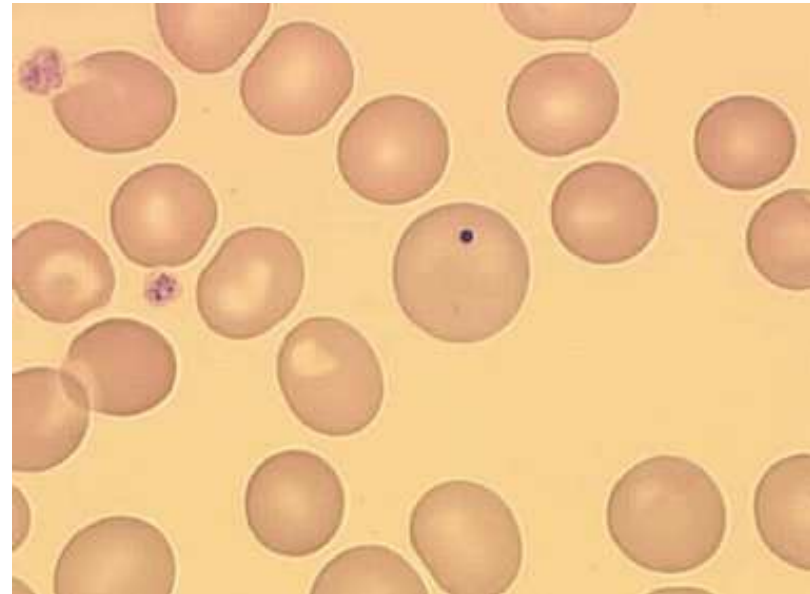


Morfologie MDS - PBO

Rode reeks

Howell Jolly
lichaampjes

DD: splenectomie,
alle vormen van
dyserythropoïese

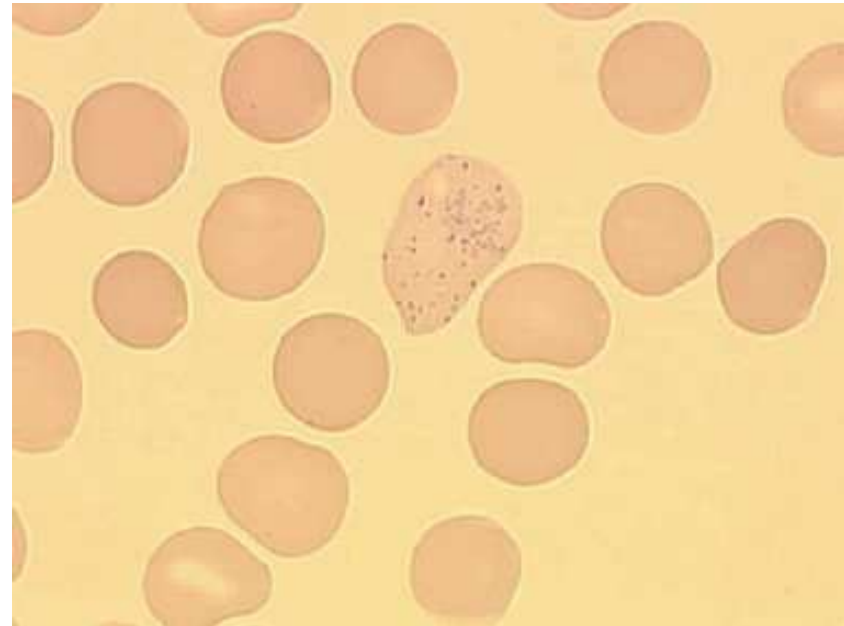


Morfologie MDS - PBO

Rode reeks

Basofiele stippeling
Neerslag van
kernmateriaal

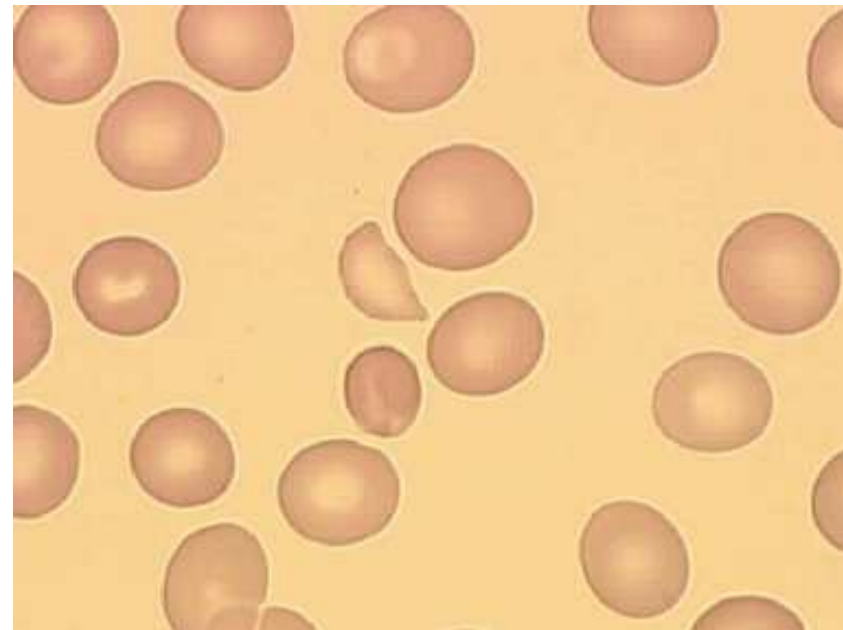
DD: toxische stoffen,
loodvergiftiging



Morfologie MDS - PBO

Rode reeks

Fragmentocyten
Schizocyten (minstens
2 scherpe hoeken)

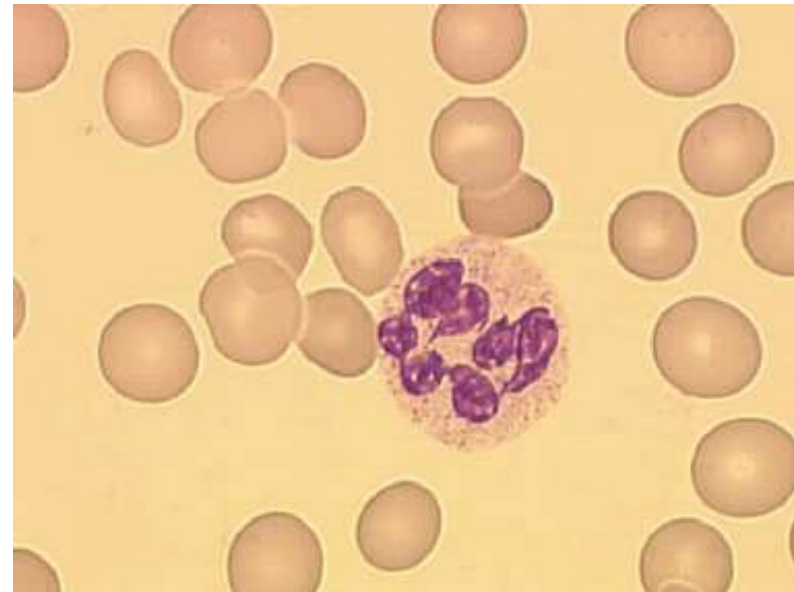


Morfologie MDS - PBO

Granulocyttaire reeks

Hypersegmentatie
(> 5 lobben)

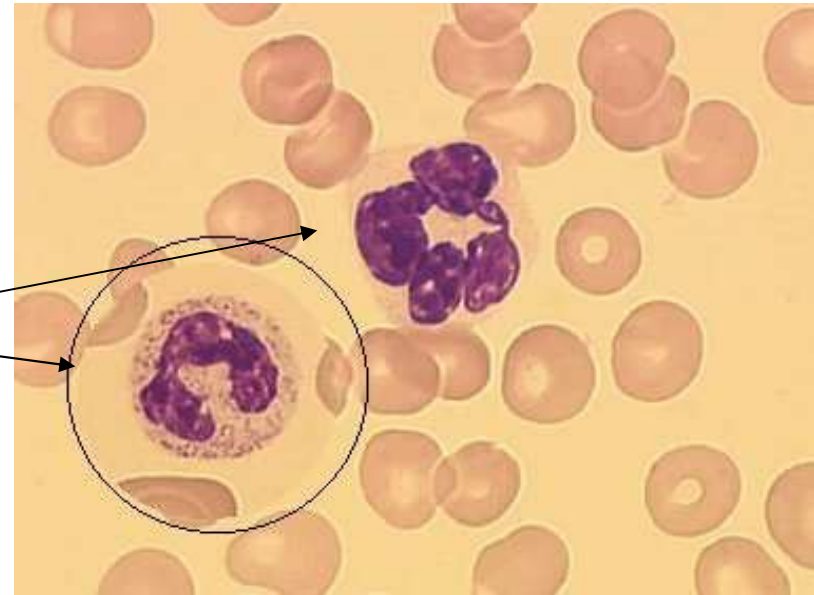
DD: FZ of vit B12 tekort



Morfologie MDS - PBO

Granulocyttaire reeks

Hypogranulatie
(wisselende korreling)



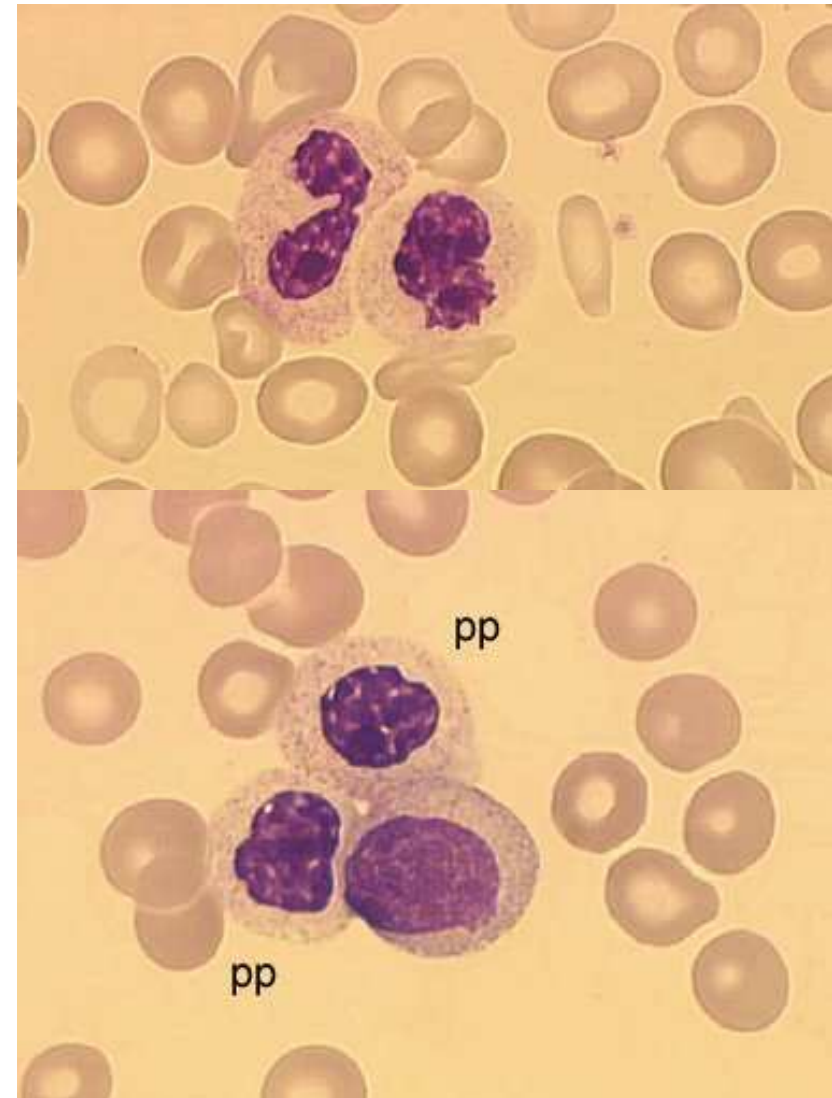
Morfologie MDS - PBO

Granulocyttaire reeks

Hyposegmentatie
Pseudo-Pelgerisatie

Abnormale
chromatinecondensatie

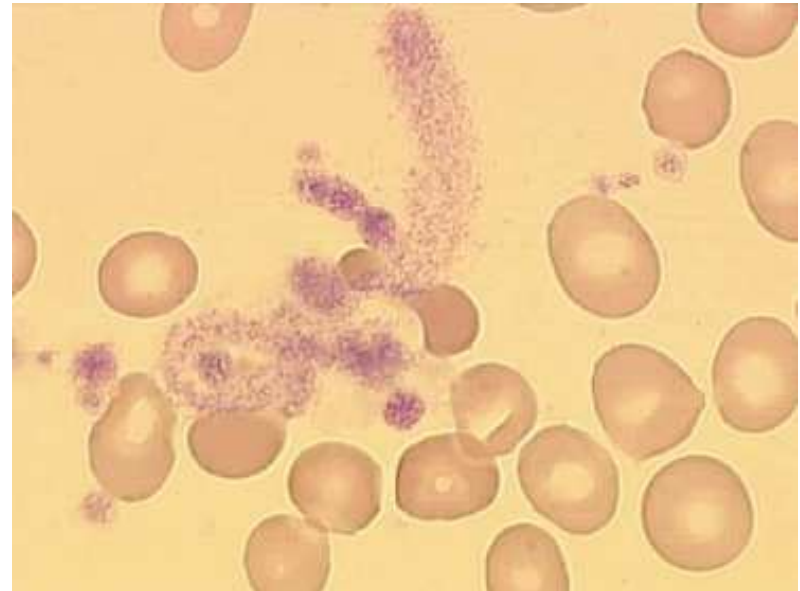
DD: erf. Pelger-Huet
CML, myelofibrose



Morfologie MDS - PBO

megakaryocyttaire reeks

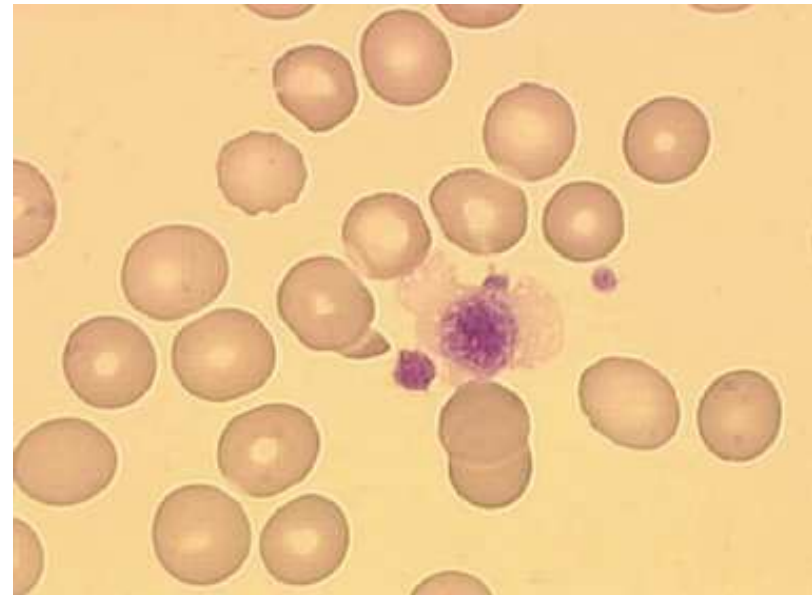
Anisocytose
Poikilocytose van de
bloedplaatjes



Morfologie MDS - PBO

**megakaryocytair
reuks**

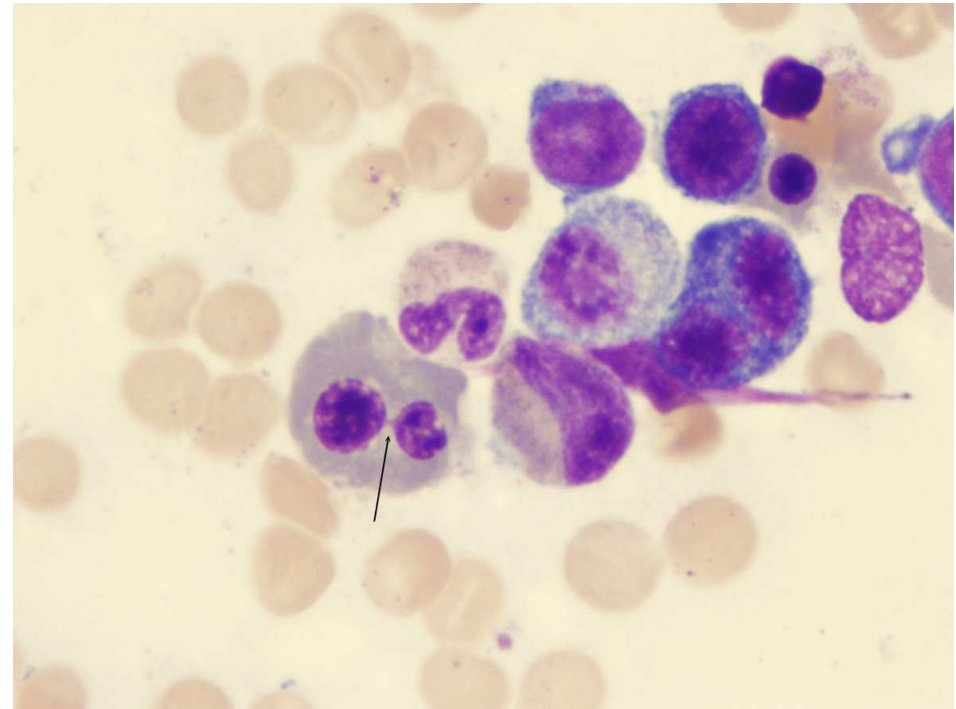
reuzethrombocyten



Morfologie MDS - beenmerg

Rode reeks

Nucleaire bruggetjes



Morfologie MDS - beenmerg

Rode reeks

Ijzerkleuring:

Abnormale sideroblasten



Ringsideroblasten

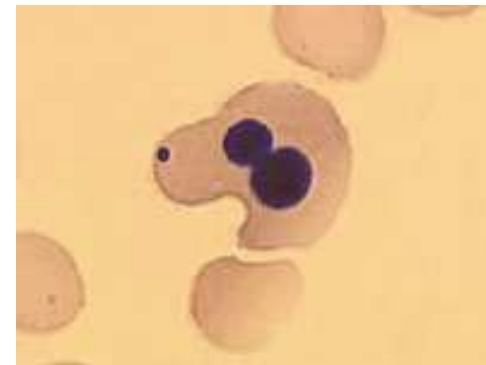
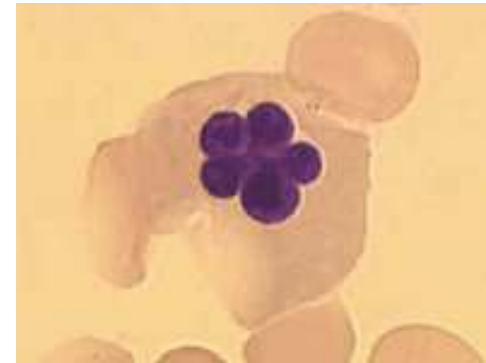


Morfologie MDS - beenmerg

Rode reeks

Karyorrhexis:

Kernfragmentatie bij het
apoptotisch proces

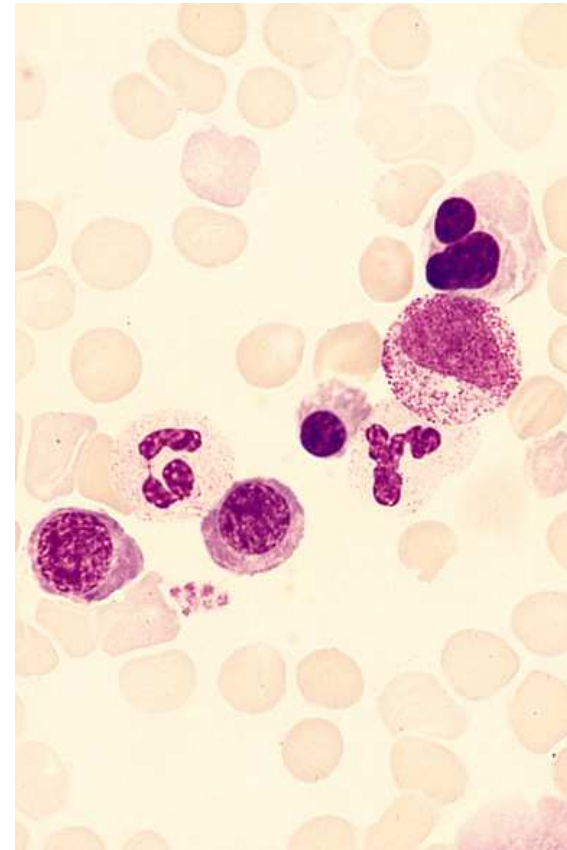


Morfologie MDS - beenmerg

Rode reeks

Gigantisme van NRBC

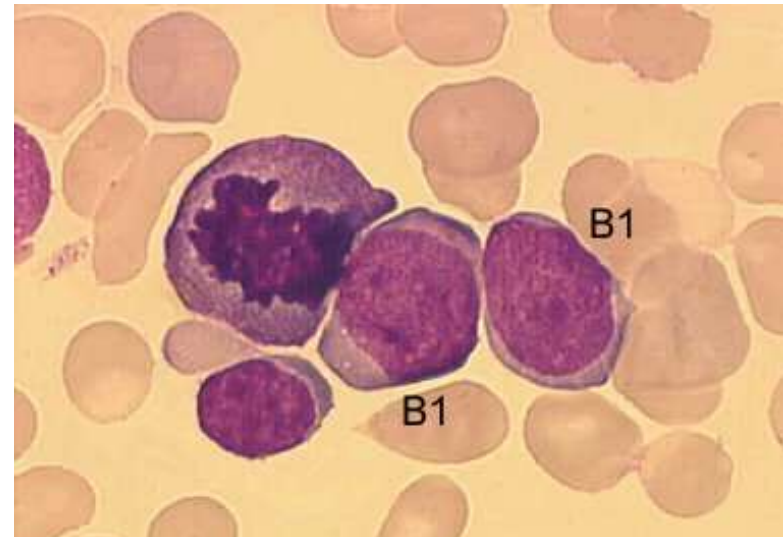
Meerkernige vormen



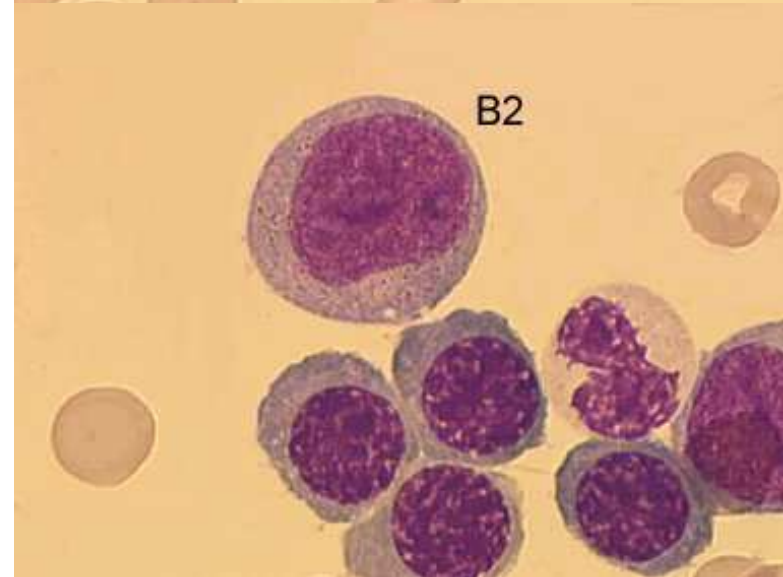
Morfologie MDS - beenmerg

Myeloïde reeks

Myeloblast, type I
(agranulair)



Type II, + granules
(kleinere N/C verhouding en
centraal gelegen kern)

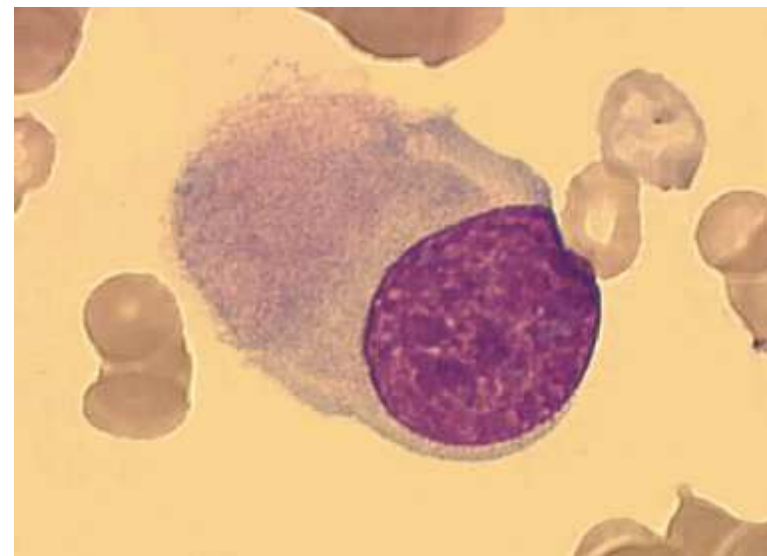
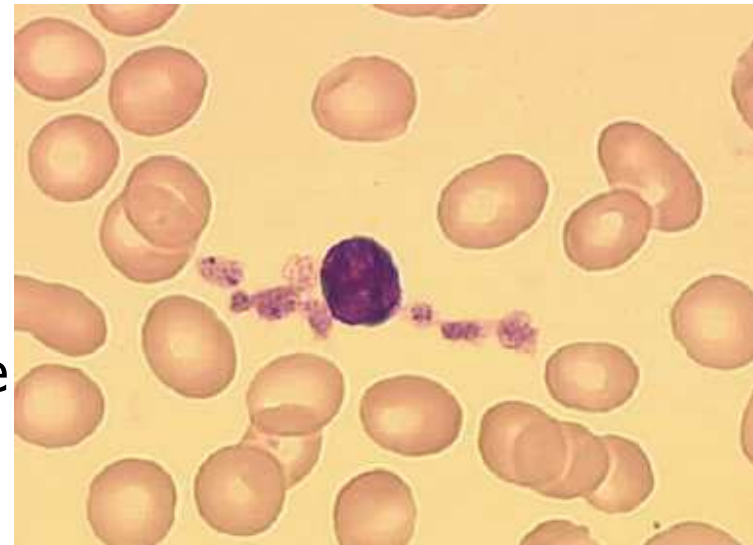


Morfologie MDS - beenmerg

MK reeks

Micromegakaryocyt
Kleine kern (\approx leucocyt)
 \pm Naaktkernig, dens chromatine
en soms met loskomende
plaatjes

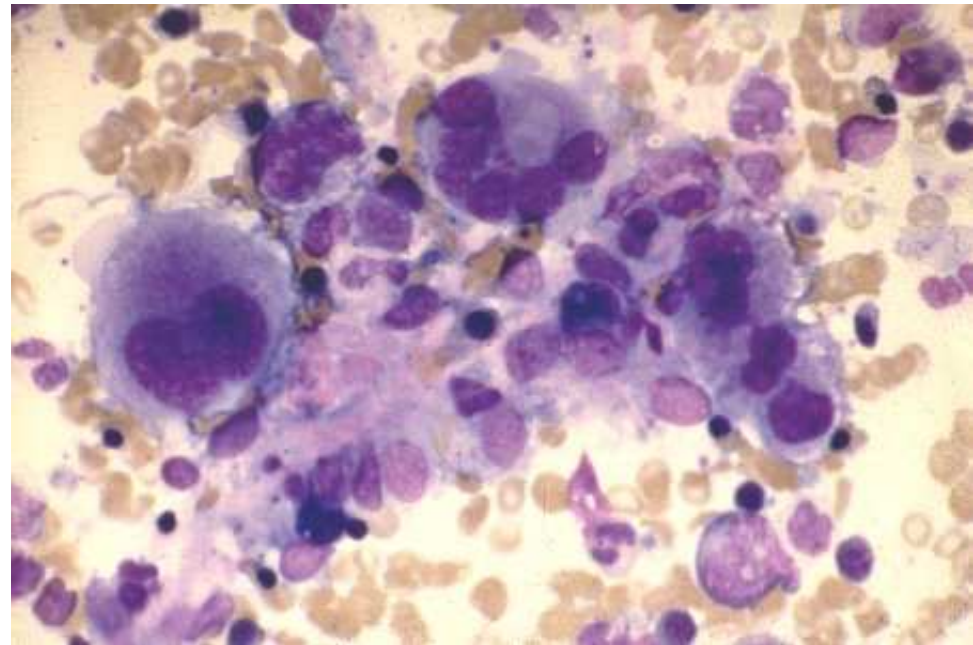
Monolobaire MK,
Normale grootte, met 1
excentrische lob
 \approx 5q- syndroom



Morfologie MDS - beenmerg

MK reeks

MK met losliggende kernlobben





Morfologie niet specifiek voor MDS

- Megaloblastaire anemie
- Congenitale dyserythropoietische anemie
- Blootstelling aan toxines en alcohol
- Cytotoxische therapie of groeifactoren
- HIV, parvovirus B19 infecties
- ...**Voorwaarde :**
 - >10% dysplastische cellen / cellijn**



Waarom klassificatie?

- Prognose
- Therapeutische beslissingen

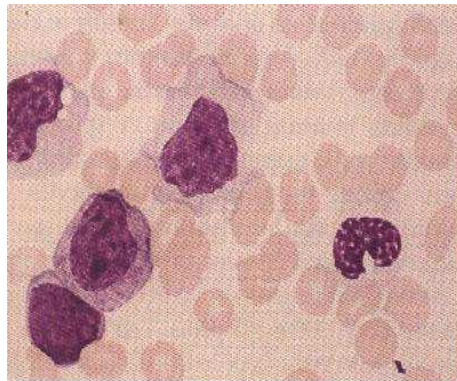
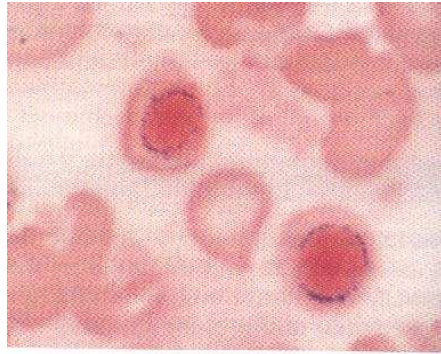


Eisen gesteld aan klassificatie

- Reproduceerbaar
- Biologisch relevant \sim prognose
- Eenvoudig
- Wijd verspreid
- Weinig veranderingen in de tijd

\Rightarrow Interpretatie klinische studies en vergelijkingen in de tijd mogelijk

French-American-British (FAB)



- 1982
- Gebaseerd op :
 - % blasten in PBO/BM
 - Ringsideroblasten
 - # monocyten in PBO
 - Auerstaven

	PBO	BM	Gemiddelde overleving (maanden)
Refractaire anemie (RA)	Blasten < 1%	Blasten < 5%	50
RA met ringsideroblasten (RARS)	Blasten < 1%	Blasten < 5% Ringsideroblasten > 15% van de erytroblasten	50
RA met excess aan blasten (RAEB)	Blasten < 5%	Blasten 5 – 20%	11
RAEB in transformatie (RAEB-t)	Blasten > 5%	Blasten 20 – 30 % of aanwezigheid van Auerstaven	5
Chronische myelomonocytaire leukemie (CMML)	Elke bovenstaande met > 10 ⁹ /l monocyten	Elke bovenstaande met promonocyten	11



Problemen met FAB

'Heterogene' subgroepen

- Variabel aantal cellijnen
- Variabele outcome
- Variabele cytogenetica (o.a. 5q- syndroom)
- CMML eerder myeloproliferatieve aandoening?

⇒ **FAB biologisch relevant??**

FAB vs WHO-2001 (1)

20% blasten i.p.v. 30% voor diagnose
AL

- Zeer ongunstige prognose bij 20 à 30% blasten, 50 – 60% binnen 6 maand AML
Vaak behandeld als AML
- Sommige patiënten als RAEB-t geklassificeerd op basis van aantal blasten zonder iets met MDS te maken te hebben.

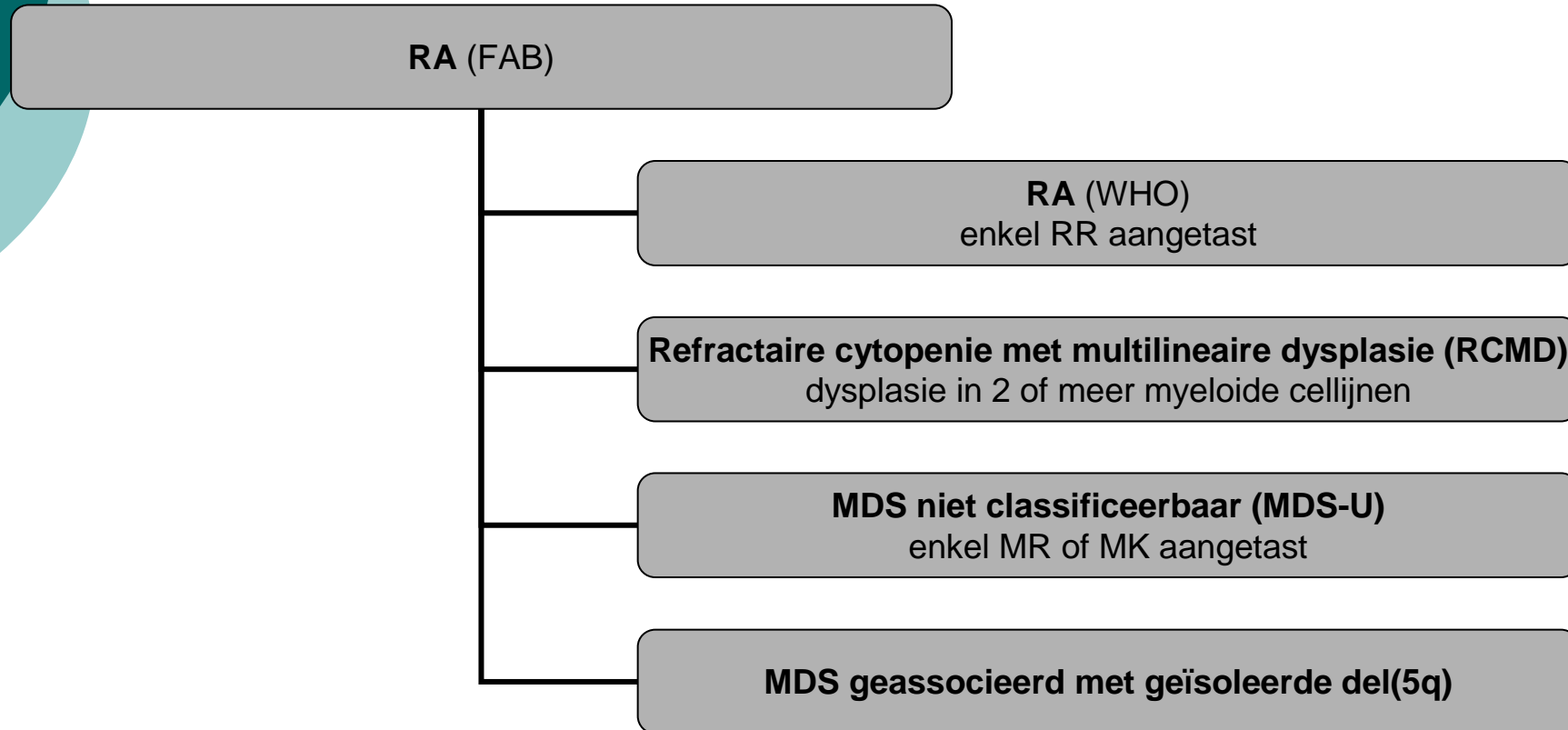


FAB vs WHO-2001 (2)

- # aangetaste cellijnen invloed op de prognose

⇒ **RA en RARS opsplitsen**

FAB vs WHO-2001 (2)



FAB vs WHO-2001 (2)

RARS (FAB)

RARS (WHO)
enkel RR met > 15% RS

RCMD-RS
dysplasie in ≥ 2 myeloide cellijnen en met > 15% RS

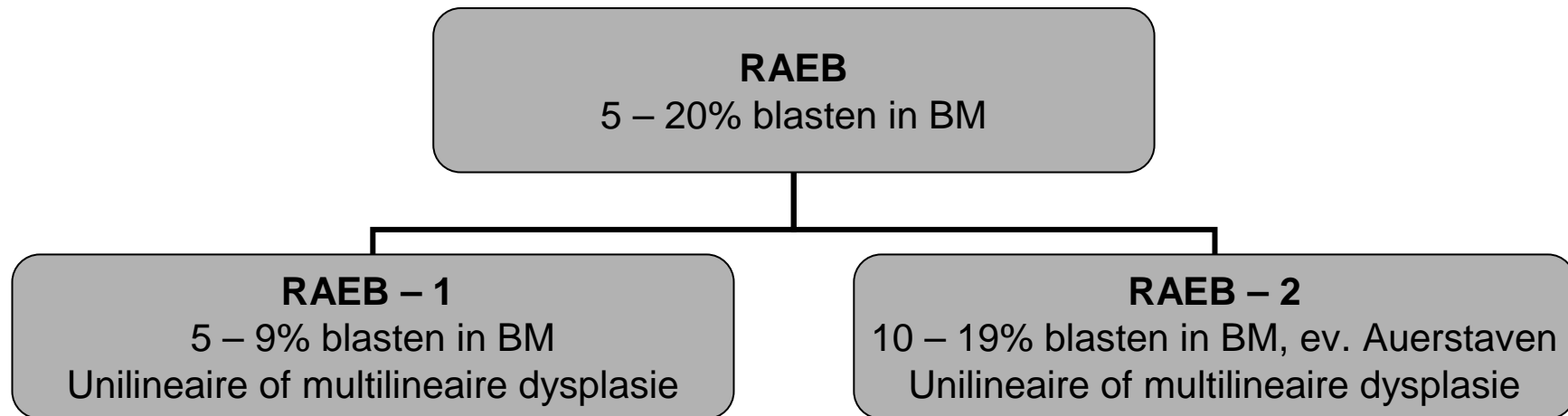
MDS niet classificeerbaar (MDS-U)
enkel MR of MK aangetast

MDS geassocieerd met geïsoleerde del(5q)

FAB vs WHO-2001 (3)

- Vanaf 10% blasten wordt de prognose ongunstiger

⇒ **RAEB opsplitsen**





FAB vs WHO-2001 (4)

- CMMML eerder myeloproliferatieve aandoening ?

⇒ **Myelodysplastische/
myeloproliferatieve
aandoeningen**

- CMMML
- aCML
- Juvenile myelomonocyttaire leukemie



Kritiek op WHO-2001

- Voorwaarde : eenvoudig ?
- Nog steeds geen plaats voor :
 - Hypocellulaire MDS
 - MDS met fibrose



WHO-2008 versus WHO-2001

- 'provisional entity'
Childhood myelodysplastic syndrome:
50%:RAEB of RAEBt
 - 50%:refractory cytopenia of childhood (RCC)
 - < 2% blasten in PB
 - < 5% blasten in BM
 - persisterende cytopenie + dysplasie
 - **frequent hypocellulair BM** (25% normocellulair)
 - Moeilijke DD met
 - Virale infecties
 - Metabole aandoeningen
 - aplastische anemie (geen erythroïde eilandjes, zeldzame verspreide myeloïde cellen, geen dysplasie, geen μ MK)
 - andere vormen van BMfalen (Schwachman-Diamond, Diamond-Blackfan, Fanconi, PNH)
 - Therapie-gerelateerde MDS (cytotoxische therapie)
 - Down syndroom-gerelateerde myeloïde leukemie
 - Bij een normaal cytogenetisch onderzoek → follow-up



WHO-2008 versus WHO-2001

- 'provisional entity'

Childhood myelodysplastic syndrome:

50%:refractory cytopenia of childhood
(RCC)

- Moeilijke DD met

- Virale infecties
- Metabole aandoeningen
- Nutritionele deficiënties

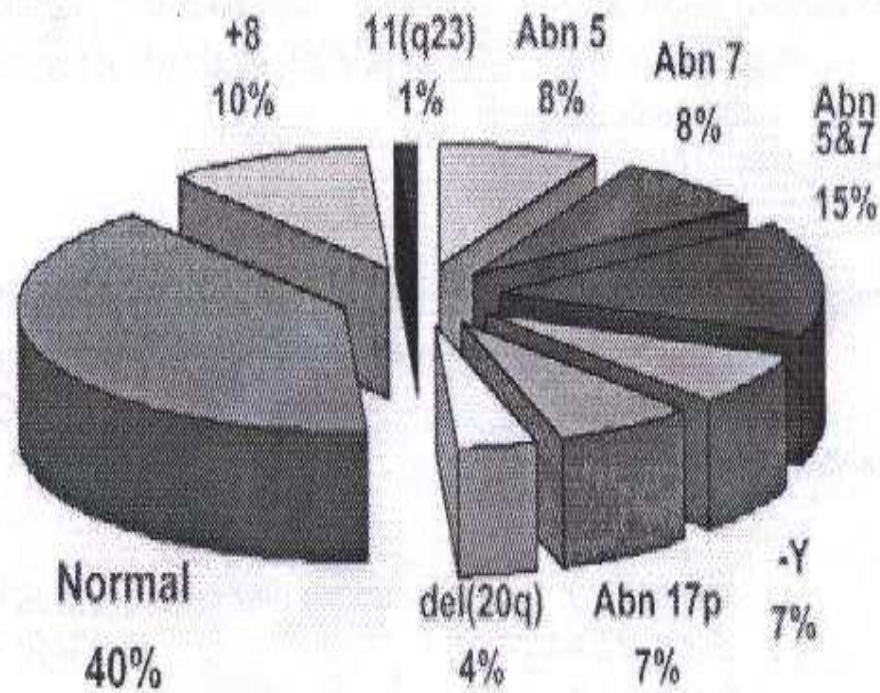


Cytogenetica

- Confirmatie van diagnose
- Prognose / Risico op AML

- Clonale chromosomale afwijkingen :
 - De novo MDS : 40 – 70 %
 - Therapie geïnduceerde MDS : 95 %

Cytogenetica



- Niet specifiek voor MDS of subgroep
- Toch '5q- syndroom' uniek

Cytogenetica

Goede prognose	Slechte prognose	Intermediaire prognose
Normaal -Y Del(5q) Del(20q)	Complex (≥ 3 afwijkingen) Chromosoom 7 afwijkingen	Andere bv. trisomie 8



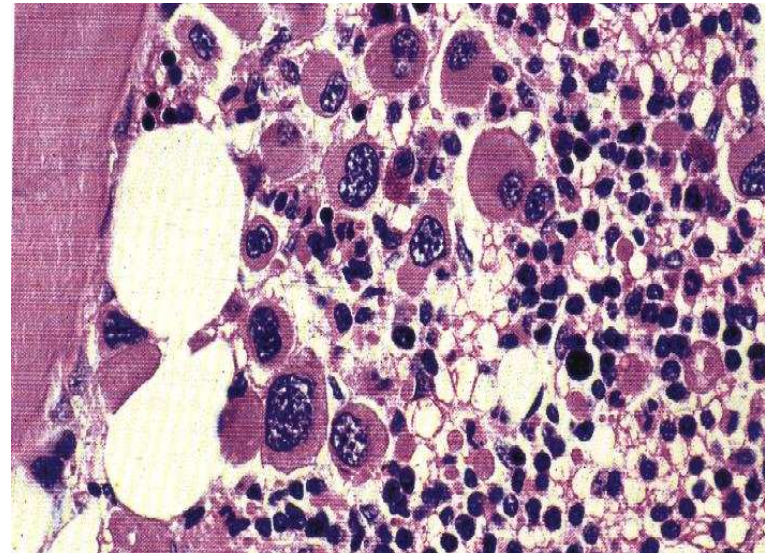
5q- syndroom

- Voorwaarden
 - Geïsoleerde del(5q)
 - < 5% blasten in het BM
 - Kliniek
- Voornamelijk bij oudere vrouwen
- Soms trombocytose en tromboseneiging
- Goede prognose

5q- syndroom

○ Morfologie

- Geen voorwaarde
- Variabele dyserythropoïese
- Gestegen aantal megakaryocyten, micromegakaryocyten, monolobaire vormen





International Prognostic Scoring System (IPSS)

- # Blasten in BM
- Cytogenetica
- # Cytopenieën

⇒ **Score \sim overleving en risico op AML**

⇒ **Therapeutische beslissingen**