

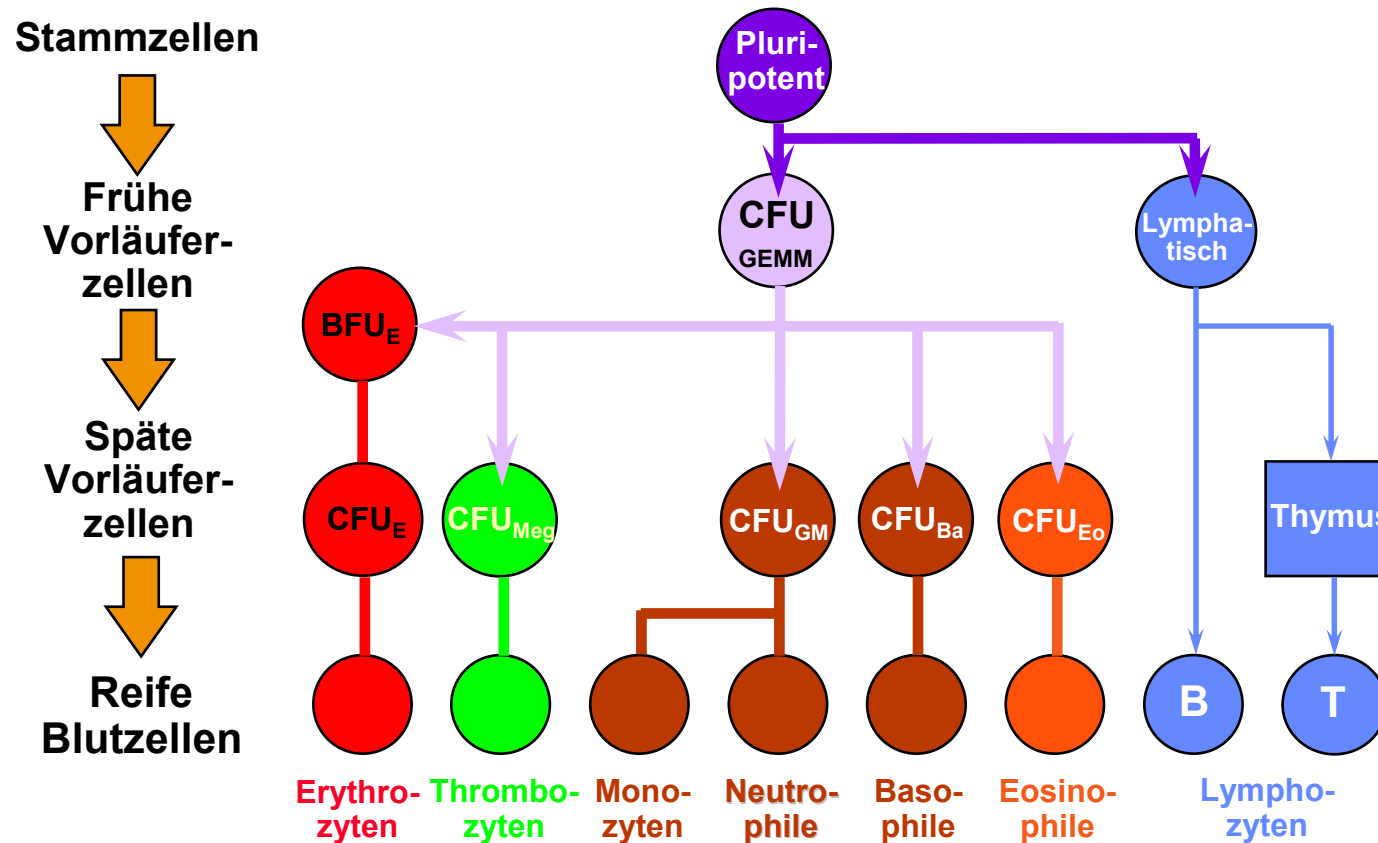
Myelodysplastische Syndrome

Weiterbildung Labmed
8.11.2007

Dr. Luzius Schmid
Leitender Arzt für Hämatologie, IKCH
luzius.schmid@ikch.ch

Allgemeines

Hämopoietische Stamm- und Vorläuferzellen



Myelodysplastische Syndrome

Definition

- **Klonale Erkrankung der hämopoietischen Vorläuferzellen**
- **Ineffektive und dysplastische Hämopoiese**
- **Selten eine, meistens 2 oder mehr myeloische Zelllinien betroffen**
- **Meistens Panzytopenie im Blut bei zellreichem Knochenmark (in 10 % der Fälle zellarm)**
- **Blastenanteil maximal 20 %**
- **Synonyme:**
 - **Hämopoietische Dysplasie**
 - **Dysmyelopoietische Syndrome**
 - **Präleukämische Syndrome**
 - **Oligoblastäre Leukämie**

Myelodysplastische Syndrome

Einteilung nach WHO

Prognose

- Myelodysplastisches Syndrom mit isolierter Deletion (5q)
- Refraktäre Anämie (RA)
- Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)
- Refraktäre Zytopenie mit Multilinien-dysplasie (RCMD)
- Refraktäre Zytopenie mit Multi-liniendysplasie und Ringsideroblasten (RCMD-RS)
- Refraktäre Anämie mit Blastenvermehrung Grad 1 (RAEB – 1)
- Refraktäre Anämie mit Blastenvermehrung Grad 2 (RAEB – 2)
- Unklassifizierbares myelodysplastisches Syndrom (MDS – U)

Balstenanteil

Epidemiologie

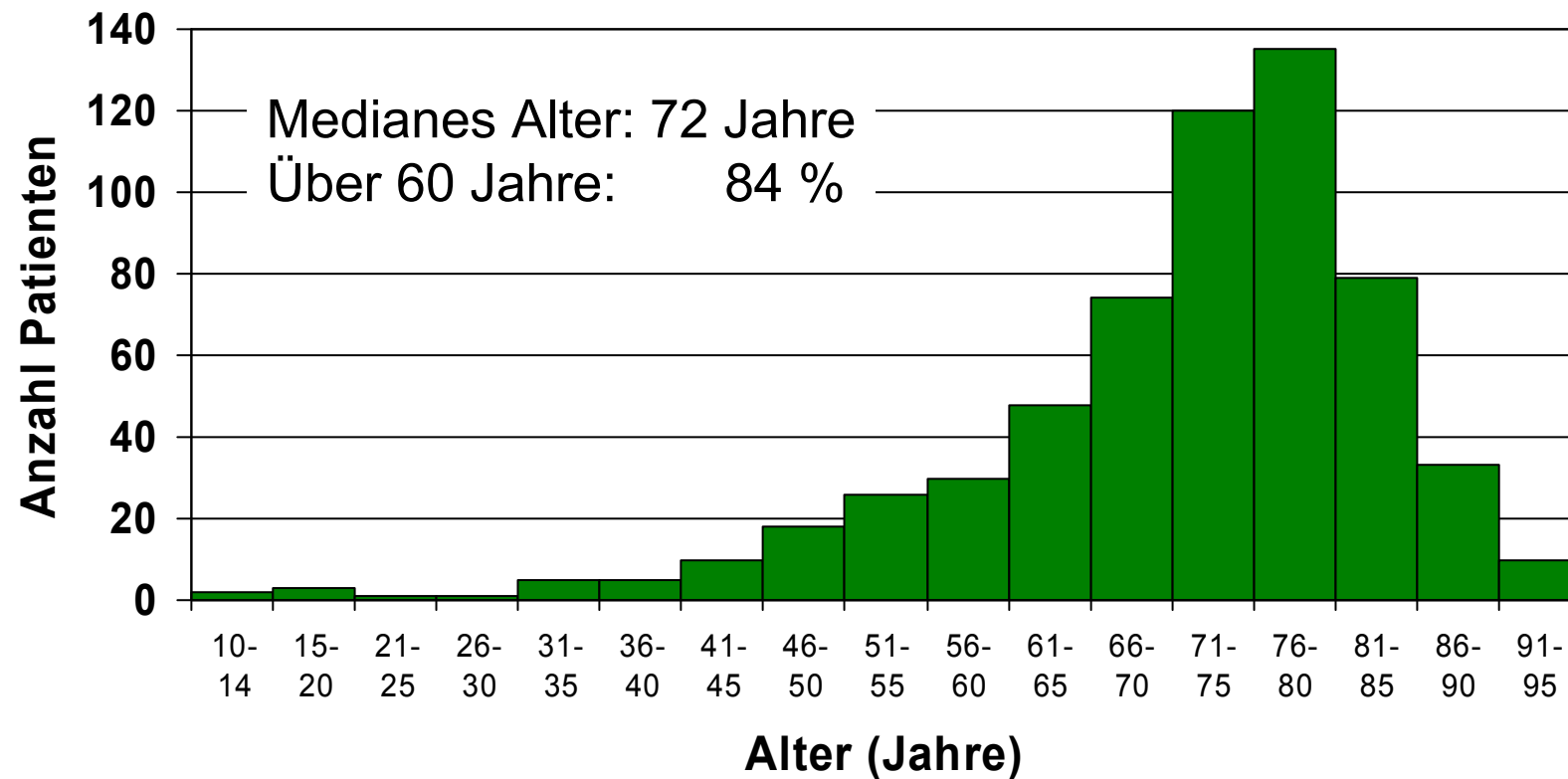
Myelodysplastische Syndrome

Epidemiologie

- **Inzidenz:**
 - 3 Erkrankungen pro 100'000 Einwohner pro Jahr
 - 20 Erkrankungen pro 100'000 Einwohner pro Jahr bei einem Alter von über 70 Jahren
- **Risikofaktoren:**
 - Alter
 - Chemotherapie
 - Radiotherapie (z.B. M. Hodgkin)
 - Immunsuppression (z.B. Nierentransplantation)
- **Übergang in (akute) Leukämie: in 20 bis 50 % der Fälle möglich**

Myelodysplastische Syndrome

Altersverteilung



Diagnostik

Myelodysplastische Syndrome

Blutbild (1)

Quantitative Veränderungen

- **Anämie: Normochrom, normozytär oder (meistens) makrozytär**
- **Neutropenie variabel unterschiedlichen Ausmasses**
- **Häufig Thrombozytopenie.
Ausnahme: del (5q) Syndrom**

Myelodysplastische Syndrome

Blutbild (2)

Qualitative Veränderungen

- **Erythropoiese**
 - Dimorphismus
 - Anisozytose
 - Poikilozytose
 - Polychromasie
 - Kernhaltige Vorstufen (Normoblasten)
 - **Granulopoiese**
 - Pseudo-Pelger
 - Hypersegmentierung
 - Granulationsanomalien
 - Riesenformen von Stabkernigen und Segmentkernigen
 - **Thrombopoiese**
 - Riesenthrombozyten
-

Myelodysplastische Syndrome

Diagnostik

- **Typische Blutbildveränderungen**
 - **Quantitativ: Zytopenien, Blasten**
 - **Qualitativ: Dysplasien**
 - **Knochenmarksmorphologie**
 - **Zelldichte**
 - **Dysplasie der Zellreihen**
 - **Blastengehalt**
 - **Zytogenetik**
-

Myelodysplastische Syndrome

Differentialdiagnose

Dyshämatopoiese und/oder Panzytopenie:

- **Megaloblastäre Anämie: Vitamin B₁₂ - bzw. Folsäure vermindert, keine Blasten**
- **Aplastische Anämie: Knochenmarksaplasie**
- **Akute Leukämie: Höherer Blastenanteil im Knochenmark (20 % oder mehr)**
- **Myeloproliferative Syndrome: Effektive Hämpoiese**
- **Tumorinfiltration**
- **Hypersplenismus**

Einzelne Formen

Myelodysplastische Syndrome

WHO - Nomenklatur (1)

Bezeichnung	Abkürzung	Blut	Knochenmark
MDS mit del (5q)		Anämie Thrombozytenzahl normal oder erhöht Blasten < 5 %	Megakaryozyten normal bis erhöht mit hypolobulierten Formen < 5 % Blasten Keine Auerstäbchen
Refraktäre Anämie	RA	Anämie Blasten < 1 %	Nur Erythropoiese dysplastisch < 5 % Blasten < 15 % Ringsideroblasten
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten	RARS	Anämie Keine Blasten	Nur Erythropoiese dysplastisch < 5 % Blasten > 15 % Ringsideroblasten
Refraktäre Zytopenie mit Multiliniendysplasie	RCMD	Bizyto- oder Panzytopenie Blasten < 1 % Keine Auerstäbchen Monozyten < 10 ⁹ /l	Dysplasie in ≥ 10 % in 2 oder mehr myeloischen Reihen < 5 % Blasten Keine Auerstäbchen < 15 % Ringsideroblasten

Myelodysplastische Syndrome

WHO - Nomenklatur (2)

Bezeichnung	Abkürzung	Blut	Knochenmark
Refraktäre Zytopenie mit Multiliniendysplasie und Ringsideroblasten	RCMD - RS	Bizyto- oder Panzytopenie Blasten < 1 % Keine Auerstäbchen Monozyten < 10%/l	Dysplasie in ≥ 10 % in 2 oder mehr myeloischen Reihen < 5 % Blasten Keine Auerstäbchen > 15 % Ringsideroblasten
Refraktäre Anämie mit Blastenvermehrung - 1	RAEB - 1	Zytopenien Blasten < 5 % Keine Auerstäbchen Monozyten < 10%/l	Dysplasie von einer oder mehreren myeloischen Reihen Blasten ≥ 5 % und < 10 % Keine Auerstäbchen
Refraktäre Anämie mit Blastenvermehrung - 2	RAEB - 2	Zytopenien Blasten ≥ 5 % und < 20 % Gelegentlich Auerstäbchen Monozyten < 10%/l	Dysplasie von einer oder mehreren myeloischen Reihen Blasten ≥ 10 % und < 20 % Gelegentlich Auerstäbchen
MDS nicht klassifizierbar	MDS - U	Zytopenien Blasten < 1 % Keine Auerstäbchen	Dysplasie in eine myeloischen Reihe < 5 % Blasten Keine Auerstäbchen

Myelodysplastische Syndrome

Myelodysplastisches Syndrom mit del (5q)

- Relative Häufigkeit unbekannt. Vorkommen vor allem bei älteren Frauen
 - Blut:
 - Deutliche Anämie
 - Blasten < 5 %
 - **Thrombozytenzahl normal oder erhöht**
 - Knochenmark:
 - meist hyperzellulär, selten normo- bis hypozellulär
 - Erythropoiese meist vermehrt, häufig megaloblastär
 - Megakaryozyten meist vermehrt
 - Nachweis von hypolobulierten Megakaryozyten
 - Blasten < 5 %
 - Keine Auerstäbchen
 - **Zytopenetik: Nachweis einer isolierten Deletion (5q)**
-

Myelodysplastische Syndrome

Refraktäre Anämie (RA)

- **Relativ selten: 5 bis 10 % aller Fälle**
- **Blut:**
 - **Deutliche Anämie**
 - **Blasten $\leq 1\%$**
 - **Monozyten $\leq 10^9/l$**
- **Knochenmark:**
 - **meist hyperzellulär, selten normo- bis hypozellulär**
 - **Erythropoiese meist vermehrt, häufig megaloblastär**
 - **häufig Dyserythropoiese**
 - **Blasten $< 5\%$**
 - **Ringsideroblasten $\leq 15\%$ der Erythroblasten**
 - **Wenig Dysgranulo- bzw. Dysmegakaryopoiese**

Myelodysplastische Syndrome

Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)

- **10 - 12 % aller Fälle**
- **Sideroachrestische Störung:**
 - Hohes Serumeisen
 - Erhöhte Transferrinsättigung
 - Erhöhtes Ferritin
- **Blut:**
 - Deutliche Anämie
 - Blasten < 1 %
- **Knochenmark:**
 - meist hyperzellulär, selten normo- bis hypozellulär
 - Erythropoiese meist vermehrt, häufig megaloblastär
 - häufig Dyserythropoiese
 - Blasten < 5 %
 - **Ringsideroblasten > 15 % der Erythroblasten**
 - Wenig Dysgranulo- bzw. Dysmegakaryopoiese

Myelodysplastische Syndrome

Refraktäre Zytopenie mit Multilinien- dysplasie (RCMD)

- **24 % aller Fälle**
- **Blut:**
 - **Deutliche Bizytopenie oder Panzytopenie**
 - **Blasten $\leq 1\%$**
 - **Monozyten $\leq 10^9/l$**
 - **Keine Auerstäbchen**
- **Knochenmark:**
 - **meist hyperzellulär, selten normo- bis hypozellulär**
 - **Dysplasie $\geq 10\%$ in 2 oder mehr Zellreihen**
 - **Blasten $< 5\%$**
 - **Keine Auerstäbchen**
 - **Ringsideroblasten $< 15\%$ der Erythroblasten**

Myelodysplastische Syndrome

Refraktäre Zytopenie mit Multiliniendysplasie und Ringsideroblasten (RCMD-RS)

- **Zirka 15 % aller Fälle**
- **Blut:**
 - **Deutliche Bizytopenie oder Panzytopenie**
 - **Blasten $\leq 1\%$**
 - **Monozyten $\leq 10^9/l$**
 - **Keine Auerstäbchen**
- **Knochenmark:**
 - **meist hyperzellulär, selten normo- bis hypozellulär**
 - **Dysplasie $\geq 10\%$ in 2 oder mehr Zellreihen**
 - **Blasten $< 5\%$**
 - **Keine Auerstäbchen**
 - **Ringsideroblasten $\geq 15\%$ der Erythroblasten**

Myelodysplastische Syndrome

Refraktäre Anämie mit Blasten - vermehrung – 1 (RAEB – 1)

- RAEB – 1 und RAEB – 2 zusammen 40 % aller Fälle
 - Blut:
 - Deutliche Zytopenien
 - Blasten $> 1\%$ und $< 5\%$
 - Monozyten $< 10^9/l$
 - Keine Auerstäbchen nachweisbar
 - Knochenmark:
 - meist hyperzellulär, selten normo- bis hypozellulär
 - Erythropoiese meist vermehrt, häufig megaloblastär
 - Wechselnde Dysplasie von allen Zellreihen
 - **Blasten meist $> 5\%$ und $< 10\%$**
 - Keine Auerstäbchen nachweisbar
-

Myelodysplastische Syndrome

Refraktäre Anämie mit Blasten - vermehrung – 2 (RAEB – 2)

- RAEB – 1 und RAEB – 2 zusammen 40 % aller Fälle
 - Blut:
 - Deutliche Zytopenien
 - Blasten $\geq 5\%$ und $< 20\%$
 - Monozyten $< 10^9/l$
 - Unter Umständen Auerstäbchen nachweisbar
 - Knochenmark:
 - meist hyperzellulär, selten normo- bis hypozellulär
 - Erythropoiese meist vermehrt, häufig megaloblastär
 - Wechselnde Dysplasie von allen Zellreihen
 - **Blasten $\geq 10\%$ und $< 20\%$**
 - Unter Umständen Auerstäbchen nachweisbar
-

Myelodysplastische Syndrome

Myelodysplastisches Syndrom nicht klassifizierbar (MDS-U)

- Häufigkeit nicht bekannt
- Blut:
 - Deutliche Zytopenien
 - Blasten $\leq 1\%$
 - Keine Auerstäbchen
- Knochenmark:
 - meist hyperzellulär, selten normo- bis hypozellulär
 - Dysplasie von mindestens einer myeloischen Zellreihe
 - Blasten $< 5\%$
 - Keine Auerstäbchen

Prognose und Behandlung

Myelodysplastische Syndrome

Internationaler Prognoseindex

Gruppe	Niedrig	Intermediär 1		Intermediär 2	Hoch	
Score (IPSS)	0	0.5	1.0	1.5	2.0	≥ 2.5
% Blasten (KM)	< 5	5 – 10		11 - 19	20 - 30	
Karyotyp ¹	Gut	Inter- mediär	Schlecht			
Zytopenie (PB) ²	0 - 1	2 - 3				

¹Karyotyp:

- Gut: Normal; -Y; del(5q); del(20q)
- Schlecht: Aberrationen des Chr. 7; Komplexe Karyotypen (≥3 Anomalien)
- Intermediär: Alle anderen

²Zytopenie (PB):

- Hb < 100 g/l
- Neutropenie < 1.0 x G/l
- Thrombozyten < 100 G/l

Myelodysplastische Syndrome

Therapeutische Optionen

- **Supportive Behandlung: Verbesserung der Krankheitssymptome (Mehrheit der Patienten)**
- **Nicht-intensive Behandlung: Verbesserung der Zytopenien**
- **Intensive antileukämische Behandlung: Aplasierende Chemotherapie und/oder Stammzelltransplantation (nur bei jüngeren Patienten mit geeignetem Risikoprofil ohne Komorbidität)**

Myelodysplastische Syndrome

Supportive Behandlung

Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

- **Vorteile:**
 - **Gute Wirksamkeit bei praktisch allen Patienten**
- **Nachteile:**
 - **Beschränkte Wirkungsdauer**
 - **Mit der Zeit zunehmende Abhängigkeit**
 - **Auftreten einer transfusionsinduzierten Siderose. Neu: Eisenchelationsbehandlung mittels Desferirox möglich (Exjade^R)**

Myelodysplastische Syndrome

Nicht-invasive Behandlung

- **Lenalidomide (Revlimid^R) bei del (5q)**
- **Wachstumsfaktoren:**
 - Erythropoietin bei nicht zu hohem Serumspiegel
 - G-CSF bei Neutropenie: nur kurzfristig wirksam
- **Antithymozyten-Globulin und Cyclosporin A bei jungen Patienten mit HLA-DR 15**
- **Valproidsäure: Stärkung der Erythropoiese bei Patienten mit tiefem IPSS**