

Миелодиспластический синдром

И.А.Новикова

Миелодиспластический синдром

МДС – гетерогенная группа прогрессирующих, необратимых заболеваний стволовой кроветворной клетки, характеризующихся цитопениями и качественными изменениями эритроцитарного, мегакариоцитарного и гранулоцитарного ростков и имеющих повышенную предрасположенность к трансформации в острый нелимфобластный (миелоидный) лейкоз.

Современная классификация МДС

FAV –классификация:

- ❖ Рефрактерная анемия (РА) (ранее сидероахрестическая анемия)
- ❖ РА с кольцевидными сидеробластами (РАКС)
- ❖ РА с избытком бластов (РАИБ)
- ❖ РА с избытком бластов, трансформирующаяся в острый лейкоз (РАИБт)
- ❖ Хронический миеломоноцитарный лейкоз.

Ранее они рассматривались как самостоятельные. Имеют общность клинических признаков: длительно существующая цитопения в крови при нормо- или гиперклеточном костном мозге, диспластические изменения в клетках крови, значительная частота трансформации в острый лейкоз.

Доказательства общности этих состояний

- хромосомные aberrации (7-, 5q и др.), одинаковые маркеры дифференцировки и т.д.
- происхождение клона из полипотентной стволовой клетки (наличие морфологических признаков дисплазии во всех ростках костного мозга)
- снижение клеточной продукции не менее, чем в двух из 3-х ростков миелопоэза при всех заболеваниях
- длительное сохранение способности клеток к созреванию с последующей прогрессирующей потерей этой способности у клеток гранулоцитарного ростка, что приводит к накоплению миелобластов и манифестации острого лейкоза.

Особенности РАИБ и РАИБТ:

- применение химиотерапии не позволяет получить ремиссию, наоборот, приводит к быстрой гибели больного в результате глубокой миелодепрессии.
- не всегда неизбежно превращаются в ОнЛЛ.
- характеризуются длительностью и стабильностью процесса.

При ретроспективном анализе не у всех больных ОнЛЛ выявляется МДС как стадия предлейкоза (по данным разных авторов у 5-30% больных).

Эпидемиология МДС

**Преимущественно у пожилых – старше 60 лет–
2-3 случая на 100000 населения в год, чаще
мужчины.**

**В возрастной группе старше 70 лет частота до 25
случаев на 100 000. Не обнаружено связи с
возрастом отдельных форм заболевания.**

**Редко диагностируется у детей (характерен
высокий риск трансформации в ОнЛЛ).**

Этиология МДС

Полиэтиологическое заболевание, возникающее при совпадении внешних повреждающих воздействий (действие канцерогенов, цитотоксических средств, радиации и т.д.) и внутренней неполноценности защитных механизмов (мутации или транслокации хромосом, активация онкогенов, в частности, генов, кодирующих синтез ростовых факторов и регуляцию апоптоза и т.д.).

Этиология МДС (продолжение)

Отличительная особенность гемопоза - снижение клеточной продукции (отсюда анемия, нейтропения, тромбоцитопения) по неясному механизму. При этом костный мозг нормо- или гиперклеточный (гипоплазия КМ редко). Возможно действие патологического клона на нормальные СК через выработку гуморальных факторов.

Возможен аутоиммунный механизм.

Патогенез МДС

Происходит постепенное замещение нормального кроветворения патологическим клоном, клетки которого сохраняют способность к созреванию, но теряют функциональную активность. В эритроидном ростке – неэффективный гемопоэз, аномальные формы и структуры эритроцитов, нарушение ферментного состава эритроцитов и синтеза Нв. В гранулоцитарном ростке - морфологические аномалии – пельгеризация, функциональные дефекты (в частности, недостаточность лизосомных ферментов). В тромбоцитарном ростке – функциональная неполноценность мегакариоцитов и тромбоцитов.

В результате функциональной неполноценности и подавления нормального кроветворения развиваются **основные симптомы заболевания: анемия, инфекции и кровоточивость.**

Диагностика МДС

Решающее значение в диагностике имеют лабораторные исследования крови и КМ.

Характерные морфологические особенности клеток крови:

□ **Эритроциты** – нормо-(часто) или макро(часто)-цитарная анемия, редко микроцитарная, ретикулоцитопения (часто), анизоцитоз, пойкилоцитоз (каплевидные, овало-, шизо, стоматоциты), овальные макроциты, сидероциты, нормобластоз с мегалобластностью, базофильная пунктация в эритроцитах.

Диагностика МДС (продолжение)

- **Гранулоциты** – нейтропения (часто), нейтрофилез (редко). Пельгеризация, гиперсегментация ядер, кольцевидные причудливые ядра, агранулярность или гипергранулярность, базофилия цитоплазмы в зрелых клетках, бласты с тельцами Ауэра или без них, эозинофилы гипогранулярные или с кольцевидными несегментированными ядрами, эозино- или базофилия (редко).
- **Тромбоциты** – тромбоцитопения, редко тромбоцитоз, тромбоциты гигантские, агранулярные или, наоборот, с гигантскими гранулами, фрагменты ядер мегакариоцитов, микромегакариоциты.

Наиболее патогномоничны для МДС:

- пельгеризация и гипогранулярность Нф (реже)
- микромегакариоциты

Картина КМ при МДС

Гиперплазия, редко гипоплазия.

Эритропоэз – мегалобластический, сидеробластический, диспластический (двух- или многоядерность, дольчатость или фрагментация ядер, разрывы ядерной мембраны, усиленный пикноз).

Гранулоцитопоэз – гипер- или гипоплазия ростка, увеличение бластов с тельцами Ауэра или без них, задержка созревания на стадии промиело- и промоноцита, недостаточное содержание зрелых Нф, патологические формы Нф (гипо- или гиперсегментация ядер, кольцевидные и складчатые ядра, гипогранулярность и наличие крупных гранул), моноцитоидность промиело- и миелоцитов.

Тромбоцитопоэз – гипо- или гиперплазия мегакариоцитарного ростка, моно- или бинуклеарные мегакариоциты малого диаметра – менее 20 мкм или крупные мегакариоциты с единичными ядрами, вакуолизация цитоплазмы.

Рефрактерная анемия

Встречается чаще у лиц старше 50 лет.

Основное проявление – анемия, рефрактерная к терапии В6, В12 и фолиевой кислотой. Больных с нейтропенией и/или тромбоцитопенией даже без явной анемии также включают в эту группу.

Периферическая кровь:

- ❖ макроцитоз
- ❖ ретикулоцитопения
- ❖ различные признаки дисгемопоза
- ❖ бласты отсутствуют или не превышают 1%
- ❖ моноцитоз (менее $1 \times 10^9/\text{л}$)

Костный мозг:

- нормо- или гиперклеточный с выраженными явлениями дисплазии
- бласты не более 5%
- кольцевидные сидеробласты – менее 15% среди всех эритрокариоцитов

Рефракторная анемия с кольцевидными сидеробластами

Отличие от рефрактерной анемии - более 15% кольцевидных сидеробластов от числа всех эритрокариоцитов костного мозга.

Рефрактерная анемия с избытком бластов

Чаще встречается у лиц старше 50 лет.

Периферическая кровь:

- двух- или трехростковая цитопения
- диспластические явления во всех трех ростках
- бласты не более 5%
- моноцитоз (не более $1 \cdot 10^9$ /л).

Костный мозг:

- гиперклеточный, во всех ростках явления дисгемопоэза
- бласты 5 - 20%,
- эритрокариоциты не превышают 50% среди всех миелокариоцитов
- могут присутствовать кольцевидные сидеробласты.

Рефрактерная анемия с избытком бластов в трансформации в острый лейкоз.

Гематологическая картина аналогична таковой при РАИБ, но отличается количеством бластов в крови (более 5%) или в костном мозге (от 20 до 30%) или присутствием в бластах телец Ауэра.

Хронический миеломоноцитарный лейкоз.

Периферическая кровь:

- ◆ абсолютный моноцитоз (более $1 \cdot 10^9/\text{л}$)
- ◆ признаки дисплазии
- ◆ бласты в крови менее 5%.

Костный мозг:

Как при РАИБ (количество бластов не превышает 20%), однако моноцитов в нем содержится более 20%.

Использование ФАБ при МДС

Особенности костного мозга и периферической крови	Предполагаемый диагноз
Бласты > 30% миелокариоцитов или бласты > 30% незэритрокариоцитов	ОнЛЛ
Бласты > 20% МК или > 5% клеток крови или клетки с тельцами Ауэра	РАИБТ
Моноциты в крови > 1×10^9/л	ХММЛ
Бласты > 5% среди МК или > 1% в крови	РАИБ
Кольцевидные сидеробласты > 15% от эритроцитов	РАКС

Исследование трепанобиоптата при МДС

Гистологическое исследование трепанобиоптата КМ является обязательным при диагностике МДС.

Цель: достоверно оценить клеточность костного мозга, а также выявить характерные особенности, в частности атипичную локализацию миелоидных предшественников (АЛМП) в центральных отделах костномозговых полостей (в норме - вблизи костных балок).

АЛМП служит важным критерием в дифференциальной диагностике МДС от гипопластической анемии и является признаком неблагоприятного прогноза. Встречается у большинства больных с любым вариантом МДС и почти у всех больных РАИБ и РАИБт.

Молекулярно-генетические исследования при МДС

Обязательны ! Имеют диагностическое и прогностическое значение.

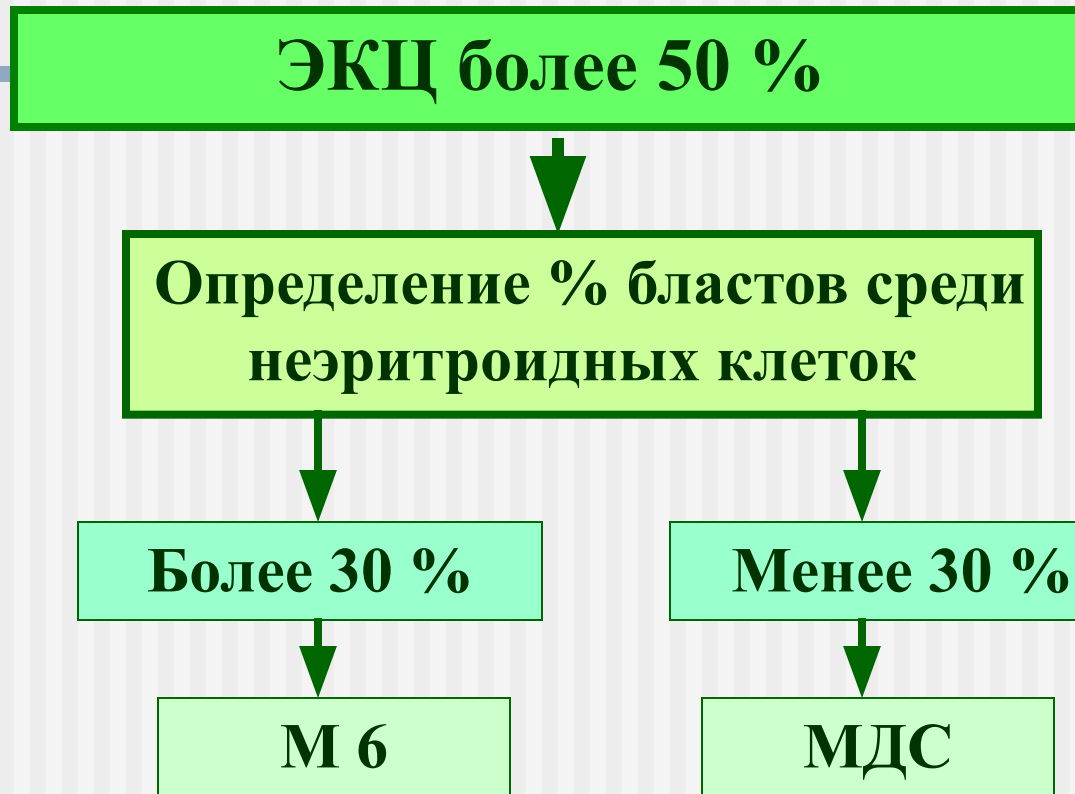
Характерные изменения хромосом при МДС:

- изолированная структурная хромосомная aberrация в виде 5q- (характерна для РА, сочетается с клинико-гематологическими признаками - пожилой возраст, женский пол, нормальное или повышенное содержание тромбоцитов). Не встречается при ХММЛ.
- +8 (при всех вариантах МДС),
- -1 (при РАИБт и ХММЛ),
- -5 (практически только при РАИБт)
- структурные изменения 11q (при РАКС)
- 12q- (при ХММЛ).

Молекулярно-генетические исследования при МДС (продолжение)

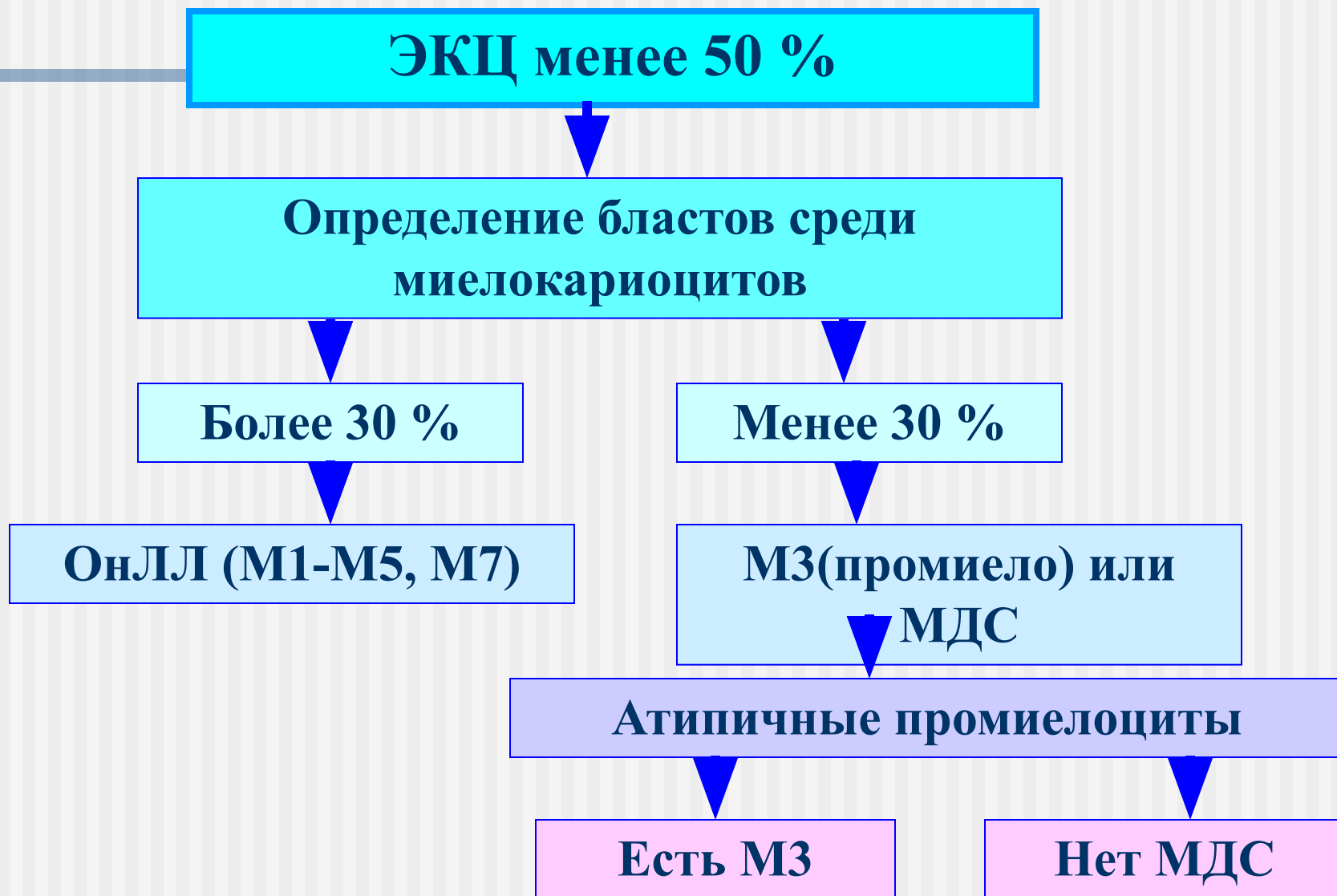
Часто обнаруживается 2-3 хромосомных отклонения и более (комплексное изменение кариотипа) - неблагоприятный прогноз - быстрая (в течение 6 мес - у половины больных, а через год — у 80%) трансформация в развернутый острый лейкоз.

Дифференциальный диагноз между МДС и острым эритромиелозом (М6).



Между РА, РАКС и начальной стадией острого эритромиелоза – по наличию нормобластов (практически не наблюдаются при РА, но характерны для М6).

Алгоритм дифференциальной диагностики МДС и ОнЛЛ



Дифференциальный диагноз МДС и апластической анемии

Требуется в случаях гипопластических форм МДС.

Отличия МДС:

- ◆ наличие атипичной локализации миелоидных предшественников
- ◆ признаки дисмегакариопоэза
- ◆ степень снижения клеточности при МДС меньше

Дифференциальная диагностика РА и РАКС с В12(фолиево) дефицитными анемиями

По морфологическим признакам - не всегда надежна

- определении содержания витамина В₁₂ в сыворотке крови больного (при МДС нормально или повышено)
- пробное лечение витамином В12 (ретикулоцитарный криз и быстрый эффект при дефицитных анемиях, отсутствие улучшений при РА).

Дифференциальная диагностика РА и РАКС с аутоиммунной гемолитической анемии

- гипербилирубинемия,
- ретикулоцитоз
- увеличение селезенки
- положительная прямая проба Кумбса
- эффект от применения КС

Подходы к лечению МДС

- ❖ Интенсивная полихимиотерапия (аналогично терапии острых лейкозов) в некоторой степени эффективна только у больных молодого возраста с РАИБ и РАИБт – (полная, хотя и непродолжительная ремиссия).
- ❖ симптоматическое и заместительное лечение: трансфузии эритроцитов и/или тромбоцитов, антибиотикотерапия.
- ❖ ростовые гемопозитические факторы: гранулоцитарный и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующие факторы (Г-КСФ и ГМ-КСФ)
- ❖ трансплантация костного мозга (больным первичным МДС моложе 50 лет с бластозом костного мозга).

Прогноз при МДС

Прогноз определяется ФАБ-вариантом МДС. Значительно худший при РАИБ и РАИБт, более благоприятный – РА, РАКС. Имеют значение особенности показателей крови – уровень анемии, содержание нейтрофилов, наличие бластов, цитогенетические особенности, ЛДГ.

Оценка прогноза необходима для правильного подбора терапии. При хорошем прогнозе воздерживаются от назначения активной терапии, при плохом – лечение безотлагательно.

Основные причины летального исхода: инфекции, кровотечения как следствие цитопений, развитие развернутого острого лейкоза.

***БЛАГОДАРЮ ЗА
ВНИМАНИЕ !!!***