

## Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων

Ελένη Π. Κουρέα,<sup>1</sup> Άννα Τασίδου<sup>2</sup>

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Η οστεομυελική βιοψία (OB) αποτελεί απαραίτητη παράμετρο για την αξιολόγηση των ασθενών με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ΜΔΣ) σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα, τα στοιχεία του περιφερικού αίματος και του επιχρίσματος του μυελού των οστών καθώς και τα ευρήματα της κυτταρογενετικής ανάλυσης. Η OB επιτρέπει την αναγνώριση μορφολογικών χαρακτηριστικών των ΜΔΣ, όπως μυελοδυσπλαστικών χαρακτήρων των μεγακαρυοκυττάρων (ΜΚ) και σε μικρότερο βαθμό της ερυθράς και μυελικής σειράς, την αξιολόγηση του ποσοστού των βλαστικών κυττάρων, την ανάδειξη της ανώμαλης εντόπισης των άωρων μορφών (ALIP-abnormal localization of immature precursors) και της παρουσίας ίνωσης. Η OB είναι ιδιαίτερος χρήσιμη σε υποπλαστικές καταστάσεις του μυελού, όπου επιτρέπει τη διάκριση υποπλαστικού ΜΔΣ από απλαστική αναιμία και υποπλαστική οξεία λευχαιμία. Σε ασθενή με κυτταροπενία μιας ή περισσότερων σειρών και «ξηράς παρακέντησης» λόγω ίνωσης είναι συχνά η μόνη πηγή πληροφοριών για την κυτταρική σύνθεση του μυελού των οστών. Η μορφολογία σε συνδυασμό με τη χρήση ανοσοϊστοχημείας ή άλλων ειδικών χρώσεων επιτρέπει τη διάκριση στους ασθενείς αυτούς μεταξύ ΜΔΣ και μυελικών, λεμφικών, μη αιματολογικών κακοηθειών ή μη νεοπλασματικών νοσημάτων. Ωστόσο, η ανεύρεση δυσπλαστικών χαρακτηριστικών στην OB δεν σημαίνει απαραίτητα πρωτοπαθές ΜΔΣ. Η διάκριση από αίτια δευτερογενούς δυσπλασίας μπορεί να γίνει με αναζήτηση πληροφοριών από το ιστορικό του ασθενούς και σε συνδυασμό με άλλες κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους. Από την OB προκύπτουν σημαντικές προγνωστικές πληροφορίες που αφορούν στο ποσοστό των βλαστικών κυττάρων, στην παρουσία ALIP και αθροίσεων CD34+ κυττάρων και στην παρουσία ίνωσης. Η OB παρέχει τη δυνατότητα μελέτης και άλλων παραμέτρων, όπως της αγγειογένεσης ενώ με την ανάπτυξη στοχευουσών θεραπειών πιθανόν θα αποτελέσει το υλικό για τη μελέτη και ταυτοποίηση παραμέτρων που θα προβλέπουν την ανταπόκριση στις θεραπείες αυτές.

Haema 2011; 2(2): 187-192 Copyright EAE

---

Η διάγνωση και ταξινόμηση των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων (ΜΔΣ) προϋποθέτει τη συνεκτίμηση δεδομένων πολλαπλών επιμέρους εξετάσεων, συμπεριλαμβανομένων των ποσοτικών και ποιοτικών χαρακτηριστικών των κυττάρων του περιφερικού αίματος, την αξιολόγηση του επιχρίσματος του μυελού των οστών (EMO) και της οστεομυελικής βιοψίας (OB) καθώς και τα ευρήματα της καρυοτυπικής ανάλυσης.<sup>1</sup> Στην ανασκόπηση αυτή θα εστιάσουμε στα ιστοπαθολογικά ευρήματα της OB στα ΜΔΣ.

Ουσιώδη προϋπόθεση για τη σωστή διάγνωση αποτελεί ένα επαρκές και άρτια επεξεργασμένο δείγμα EMO

και OB. Η OB μειονεκτεί έναντι του EMO ως προς την αξιολόγηση των μορφολογικών χαρακτηριστικών δυσπλασίας της μυελικής και ερυθράς σειράς. Αντίθετα, καλά επιστρωμένα επιχρίσματα περιφερικού αίματος και μυελού οστών, με καλής ποιότητας χρώση Wright-Giemsa ή May-Grunwald Giemsa είναι αυτά που προσφέρουν πληροφορίες για την κοκκίωση των πρόδρομων και ώριμων μορφών της μυελικής σειράς αλλά και για την ωρίμανση της ερυθράς σειράς. Ωστόσο, η OB στα ΜΔΣ αποτελεί τη μόνη πηγή ασφαλούς αξιολόγησης της κυτταροβρίθειας και της αρχιτεκτονικής του μυελού, καθώς και της ανίχνευσης ανώμαλης εντόπισης πρόδρομων μορφών (ALIP) και της ανάπτυξης δικτυωτών ή κολλαγόνων ινών, ευρημάτων με αναγνωρισμένη προγνωστική σημασία. Σε περιπτώσεις ξηράς παρακέντησης (“dry tap”) η OB αποτελεί συχνά τη μόνη πηγή διαγνωστικών πληροφοριών.

<sup>1</sup>Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, ΠΓΝΠ

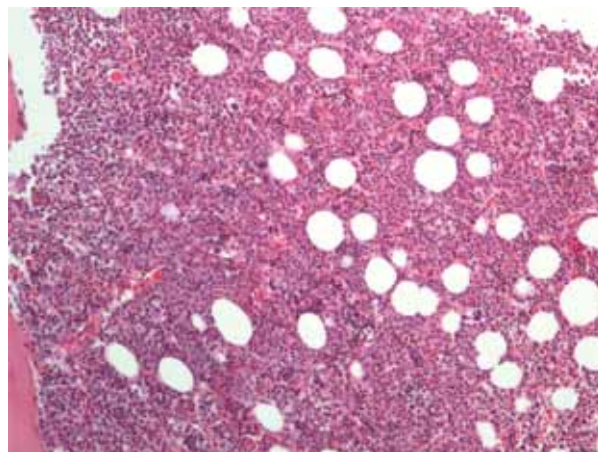
<sup>2</sup>Αιμοπαθολογοανατομικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. “Ο Ευαγγελισμός”  
Διεύθυνση Αλληλογραφίας: Άννα Τασίδου, Αιμοπαθολογοανατομικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. “Ο Ευαγγελισμός”, Υψηλάντου 45-47, 106 76 Αθήνα

φοριών. Επιπλέον στο υλικό OB μπορεί να διενεργηθεί ανοσοϊστοχημικός έλεγχος για αντιγόνα με διαγνωστική και προγνωστική σημασία, όπως μυελοπεροξειδάση, γλυκοφορίνη, CD61 και CD34.<sup>2</sup>

Η διάγνωση ενός ΜΔΣ τίθεται επί παρουσίας ανεξήγητης αναιμίας με ή χωρίς ουδετεροπενία και/ή θρομβοπενία, με ταυτόχρονη παρουσία δυσπλαστικών μορφολογικών αλλοιώσεων των αιμοποιητικών σειρών, και αφού έχουν αποκλειστεί άλλα αίτια δευτερογενούς δυσπλασίας ή ψευδο-δυσπλασίας (pseudo-MDS ή MDS-like) μετά ενδελεχή έρευνα του κλινικού ιστορικού και της φαρμακευτικής αγωγής του ασθενούς. Δυσπλαστικά χαρακτηριστικά μπορεί να παρατηρηθούν σε διατροφική ανεπάρκεια βιταμίνης B12, φυλλικού οξέος ή ιχνοστοιχείων, μετά έκθεση σε τοξίνες, βαρέα μέταλλα, ιδίως αρσενικό και χαλκό, φάρμακα όπως κοτριμοξαζόλη, χλωραμφαινικόλη, χημειοθεραπευτικούς παράγοντες ή G-CSF, μετά ακτινοθεραπεία ή σε λοίμωξη με παρβοϊό B19, EBV και HIV.<sup>1,3,4</sup> Νόσοι όπως η παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία, η αναιμία Fanconi, οι συγγενείς δυσερυθροποιητικές αναιμίες και τα κληρονομικά σύνδρομα μυελικής και ανοσολογικής ανεπάρκειας σχετίζονται επίσης με μυελοδυσπλαστικά μορφολογικά χαρακτηριστικά του μυελού (WHO 08).<sup>4</sup> Ακόμη όμως και σε απουσία δυσπλασίας, η διάγνωση των MDS μπορεί να τεθεί αν υπάρχουν συγκεκριμένες κυτταρογενετικές ανωμαλίες. Η ταξινόμηση των ΜΔΣ βασίζεται κυρίως στο ποσοστό των βλαστών στο περιφερικό αίμα και στο μυελό των οστών, τον αριθμό των κυτταροπενιών, τον τύπο και το βαθμό της δυσπλασίας και το είδος των κυτταρογενετικών ανωμαλιών.<sup>4,5</sup>

Η κυτταροβρίθεια είναι σημαντική παράμετρος στη διάγνωση των ΜΔΣ, καθώς αυτά χαρακτηρίζονται από περιφερικές κυτταροπενίες με συνήθως υπερκυτταρικό μυελό για την ηλικία του ασθενούς (Εικ. 1). Σπανιότερα, ο μυελός μπορεί να είναι νορμοκυτταρικός ή υποκυτταρικός, όπως στα υποπλαστικά ΜΔΣ. Η κυτταροβρίθεια του μυελού μπορεί να υπολογισθεί αν από το 100%, στο οποίο βρίσκεται στη γέννηση, αφαιρεθεί η ηλικία του ασθενούς, με μια διακύμανση 10-30% γύρω από την τιμή αυτή.<sup>6</sup>

Για την αξιολόγηση του ποσοστού των βλαστών επί του συνόλου των εμπύρηνων κυττάρων του μυελού, συνιστάται η μέτρηση 500 εμπύρηνων κυττάρων στο EMO ή στην OB.<sup>4</sup> Στα βλαστικά κύτταρα περιλαμβάνονται οι μυελοβλάστες, οι μονοβλάστες, τα προμυελοκύτταρα και οι μεγακαρυοβλάστες αλλά όχι οι ερυθροβλάστες, οι οποίοι προσμετρώνται μόνο σε περίπτωση αμιγούς οξείας ερυθρολευχαιμίας. Τα βλαστικά κύτταρα αναγνωρίζονται φυσιολογικά σε παραδοκιδώδη εντόπιση. Η ανίχνευση των βλαστικών κυττάρων διευκολύνεται με ανοσοϊστοχημική χρώση έναντι του αντιγόνου CD34, ιδίως σε περιπτώσεις υποπλαστικών ΜΔΣ ή σε παρουσία ίνωσης. Ωστόσο, το CD34 δεν εκφράζεται από όλα τα βλαστικά κύτταρα και το ποσοστό των βλαστικών κυττάρων



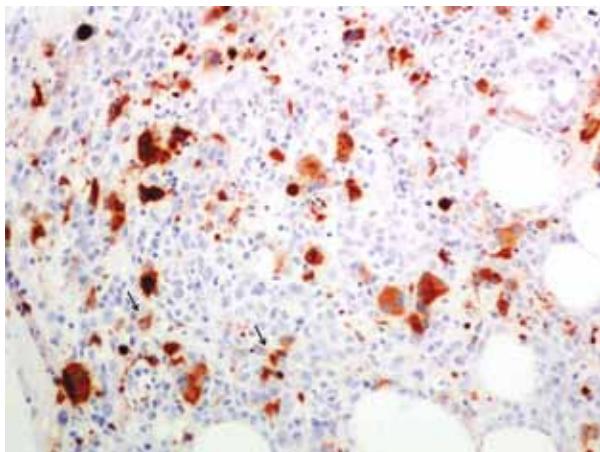
**Εικόνα 1.** Υπερκυτταρικός μυελός σε ασθενή 57 ετών με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο.

μπορεί να υποεκτιμηθεί.<sup>1</sup> Τα μυελικά βλαστικά κύτταρα μπορούν να αναδειχθούν, με ποικίλη ευαισθησία, και με χρώσεις για μυελοπεροξειδάση και c-Kit.

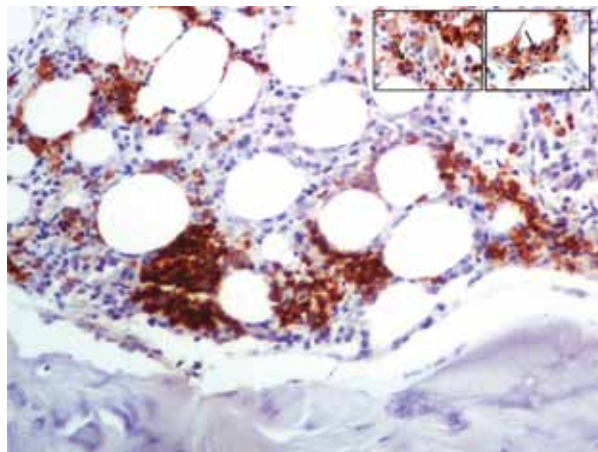
Σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά WHO 2008, τα ΜΔΣ χωρίς αυξημένο αριθμό βλαστών (<5% βλάστες στο μυελό) ταξινομούνται ανάλογα με την παρουσία δυσπλασίας σε μια ή σε περισσότερες από μια αιμοποιητικές σειρές σαν ανθεκτική αναιμία (RA), ανθεκτική αναιμία με δακτυλοειδείς σιδηροβλάστες (RARS), ανθεκτική ουδετεροπενία (RN) και ανθεκτική θρομβοπενία (RT) σε αντιδιαστολή με την ανθεκτική κυτταροπενία με δυσπλασία πολλαπλών σειρών (RCMD), η οποία χαρακτηρίζεται από δυσμενέστερη πρόγνωση.<sup>7</sup>

Τα μεγακαρυοκύτταρα (MK) των ΜΔΣ στην OB εμφανίζουν συχνά υπερπλασία και δυσπλασία, η οποία χαρακτηρίζεται ως σημαντική, αν αφορά σε  $\geq 10\%$  μετά αξιολόγηση 30, τουλάχιστον, MK.<sup>4</sup> Η δυσπλασία χαρακτηρίζεται από πλειομορφία, μεγάλα μονοπύρνα MK με πυρήνες χωρίς λόβωση, MK με διαχωρισμό πυρηνικών λοβών, διπύρνα ή πολυπύρνα και μικρομεγακαρυοκύτταρα. Το μικρομεγακαρυοκύτταρο, που ορίζεται ως MK με μέγεθος ίσο ή μικρότερο του προμυελοκυττάρου και με δίλοβο ή χωρίς λόβωση πυρήνα, αποτελεί το πλέον αξιόπιστο και αναπαραγωγίμο δυσπλαστικό χαρακτηριστικό των MK.<sup>7</sup> Η ανοσοϊστοχημική χρώση έναντι του αντιγόνου CD61 των MK διευκολύνει την αναγνώρισή τους (Εικ. 2). Η διάκριση της ανθεκτικής θρομβοπενίας, στην οποία δεν παρατηρείται δυσπλασία των άλλων αιμοποιητικών σειρών από χρόνια αυτοάνοση θρομβοπενία μπορεί να είναι δύσκολη και να στηριχθεί στην κυτταρογενετική ανάλυση.<sup>8</sup> Αρκετά χαρακτηριστική είναι η μορφολογία των MK στο σύνδρομο 5q-, η οποία περιγράφεται στη συνέχεια.

Προκειμένου για τη μυελική και ερυθρά σειρά, τα



**Εικόνα 2.** Ανοσοϊστοχημική χρώση για CD61 υπογραμμίζει τα μεγακαρυοκύτταρα. Παρατηρούνται διαχωρισμός πυρηνικών λοβών, μικρομεγακαρυοκύτταρα (βέλη) και μεγαλύτερα μονοπύρνα μεγακαρυοκύτταρα με πυρήνες χωρίς λόβωση.



**Εικόνα 3.** Ανοσοϊστοχημική χρώση για γλυκοφορίνη αναδεικνύει τα πρόδρομα κύτταρα της ερυθράς σειράς σε ανώμαλη παραδοκιδώδη εντόπιση. Στις ένθετες εικόνες αναγνωρίζονται διπύρνηρη ερυθροβλάστη και ερυθροβλάστη με πυρηνική προσεκβολή.

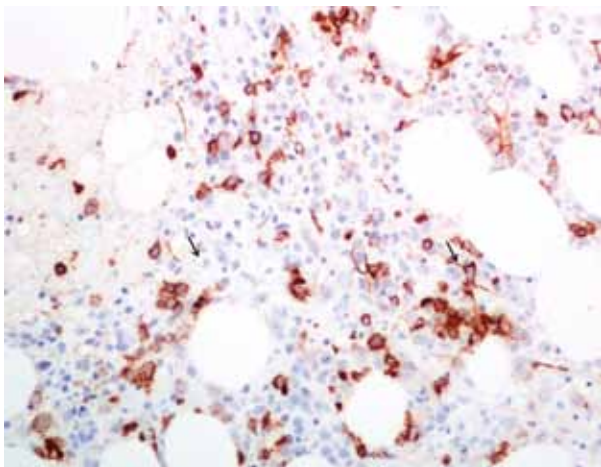
δυσπλαστικά κύτταρα πρέπει να αφορούν σε  $\geq 10\%$  του αντίστοιχου κυτταρικού πληθυσμού.<sup>4</sup> Η ερυθρά σειρά εμφανίζει συνήθως υπερπλασία και δυσπλασία (δυσερυθροποίηση), η οποία χαρακτηρίζεται από μεγαλοβλαστοειδείς χαρακτήρες, ανωμαλίες του σχήματος του πυρήνα, πυρηνικές προσεκβολές, πολυπύρνες μορφές και καρρυσωρήξια (Εικ. 3). Χρώση σιδήρου μπορεί να αναδείξει την παρουσία κοκκίων σιδήρου γύρω από τον πυρήνα των ερυθροβλαστών (σιδηροβλάστες), εύρημα το οποίο αναγνωρίζεται και ποσοτικοποιείται καλύτερα σε ΕΜΟ. Στην ΟΒ η δυσπλασία της μυελικής σειράς χαρακτηρίζεται από υπερπλασία και δακτυλοειδείς, υποκατάμητους ή υπερκατάμητους πυρήνες. Η διαταραχή στην κοκκίωση δεν μπορεί να αξιολογηθεί στη χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης, που χρησιμοποιείται στις ΟΒ. Επιπλέον, στη χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης τα πρόδρομα κύτταρα της μυελικής και της ερυθράς σειράς συχνά δεν είναι δυνατόν να διακριθούν μεταξύ τους με ασφάλεια, αντίθετα με τα σαφώς διακριτά χαρακτηριστικά που προσδίδουν στο κυτταρόπλασμα οι χρώσεις Giemsa. Για το λόγο αυτό είναι συχνά απαραίτητη η ανοσοϊστοχημική χρώση της ΟΒ με αντισώματα εναντίον της μυελοπεροξειδάσης και της γλυκοφορίνης Α, που θα εκφραστούν στη μυελική και ερυθρά σειρά, αντίστοιχα.

Η ανίχνευση σε θέσεις απομακρυσμένες από τις οστεοδοκίδες του μυελού αθροίσεων περισσότερων από 5 βλαστικών κυττάρων ή τουλάχιστον 3 ομάδων από 3-5 βλαστικά κύτταρα χαρακτηρίζεται ως ALIP.<sup>2,9</sup> Η ALIP παρατηρείται σε ΜΔΣ με αυξημένο ποσοστό βλαστών (refractory anemia with excess blasts-1[RAEB-1] και RAEB-2).<sup>4,10</sup> Στην RAEB-1 και RAEB-2 το ποσοστό των βλαστών στο μυελό είναι 5-9% και 10-19%, αντίστοιχα. Η χρώση για CD34 έχει χρησιμοποιηθεί για την

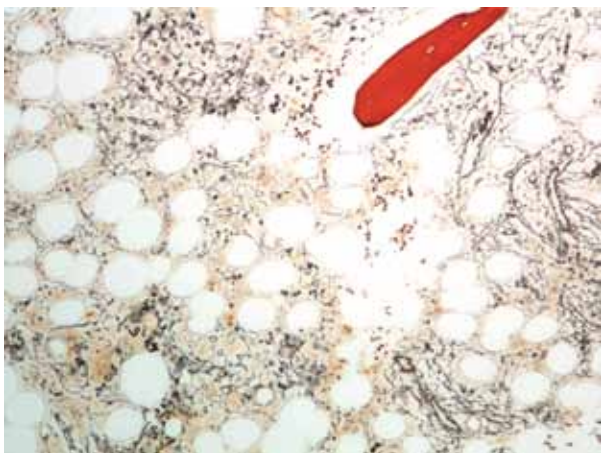
ασφαλέστερη ταυτοποίηση ALIP καθώς μπορεί να διακρίνει τα βλαστικά κύτταρα από πλέον ώριμα κύτταρα της μυελικής σειράς ή πρόδρομα κύτταρα της ερυθράς σειράς (Εικ. 4).<sup>10</sup> Η παρουσία ALIP έχει συσχετισθεί με αυξημένη πιθανότητα εκτροπής προς οξεία λευχαιμία.<sup>9</sup> Στα σύνδρομα RAEB, επιπλέον της ALIP, μπορεί να παρατηρηθεί ανώμαλη εντόπιση σε παραδοκιδώδεις θέσεις των ερυθρών πρόδρομων (Εικ. 3) και των μεγακαρυοκυττάρων, τα οποία φυσιολογικά εντοπίζονται στον μεταξύ των οστεοδοκίδων μυελό.

Ήπια ανάπτυξη δικτυωτών ινών παρατηρείται σε περίπου 50% των ΜΔΣ.<sup>4</sup> Σημαντική ίνωση με τη μορφή διάχυτης ανάπτυξης αδρών δικτυωτών ινών ή παρουσίας κολλαγόνων ινών, παρατηρείται σε περίπου 15% των ΜΔΣ, συχνότερα στα σύνδρομα RAEB, τα οποία χαρακτηρίζονται ως RAEB-F (refractory anemia with excess blasts-fibrosis).<sup>1,4,11,12</sup> Οι δικτυωτές ίνες ανιχνεύονται με χρώση αργύρου Gomori (Εικ. 5) και οι κολλαγόνες με τη χρώση τριχρωμίας Masson. Η παρουσία μετρίου (grade 2) έως σοβαρού βαθμού (grade 3) ίνωσης, σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό consensus για την αξιολόγηση της ίνωσης<sup>13</sup> έχει συσχετισθεί με δυσπλασία πολλαπλών σειρών και δυσμενείς καρυστυπικές αλλοιώσεις.<sup>10</sup> Η ανάπτυξη ίνωσης στο στρώμα του μυελού διαμεσολαβείται από τον TGF- $\beta$  και άλλους παράγοντες προερχόμενους συχνά, αλλά όχι αποκλειστικά, από τα ΜΚ.<sup>14</sup> Η παρουσία ίνωσης συχνά δυσχεραίνει την ταυτοποίηση των κυτταρικών χαρακτήρων, την αξιολόγηση του ποσοστού των βλαστικών κυττάρων και τελικά την ακριβή ταξινόμηση, ώστε σε ορισμένες περιπτώσεις προτινεται η διάγνωση «μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου με ίνωση».<sup>15</sup> Στις περιπτώσεις αυτές η διάκριση μεταξύ ΜΔΣ και οξείας μεγακαρυοβλαστικής λευχαιμίας, μυελοϋπερπλαστικών/





**Εικόνα 4.** Ανοσοϊστοχημική χρώση για CD34 αναδεικνύει τα βλαστικά κύτταρα και την παρουσία αθροίσεων τους σε μη παραδοκιδώδη εντόπιση (ALIP).



**Εικόνα 5.** Ιστοχημική χρώση αργύρου υπογραμμίζει (με μαύρο χρώμα) την μετρίου βαθμού ανάπτυξη δικτυωτών ινών (grade 2 σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό consensus για την αξιολόγηση της ίνωσης).

μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων ή μυελοϋπερπλαστικών νοσημάτων με ίνωση μπορεί να είναι δύσκολη. Η διάκριση οφείλει επίσης να γίνει και από άλλα αιματολογικά νοσήματα, όπως η λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα και μαστοκυττάρωση αλλά και από μεταστατικούς όγκους, λοιμώδη νοσήματα και κολλαγονώσεις.<sup>14</sup>

Υποκυτταρικός μυελός παρατηρείται σε 10-15% των ΜΔΣ (υποπλαστικά ΜΔΣ), τα οποία είναι συνήθως RA ή RAEB. Η παρουσία δυσπλασίας σε μια ή περισσότερες σειρές και/ή οι κυτταρογενετικές αλλοιώσεις επιτρέπουν τη διάκριση από απλαστική αναιμία. Το ποσοστό των βλαστικών κυττάρων, για τον προσδιορισμό του οποίου είναι συχνά αναγκαίες οι χρώσεις για CD34 και c-kit, βοηθά

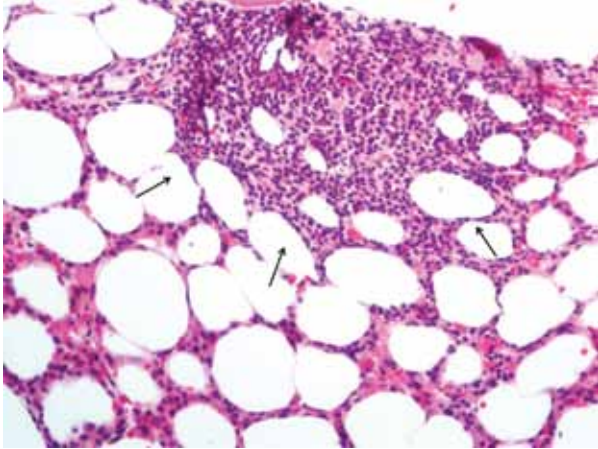
στη διάκριση τόσο από απλαστική αναιμία όσο και από υποπλαστική οξεία μυελογενή λευχαιμία.<sup>1,16</sup>

Το ΜΔΣ με μεμονωμένη απώλεια του 5q [del(5q)]<sup>17</sup> εμφανίζει στην ΟΒ συχνά υποπλασία της ερυθράς σειράς και υπερπλασία ΜΚ. Τα ΜΚ σχηματίζουν αθροίσεις, είναι κανονικού ή μικρότερου μεγέθους με σχετικά άφθονο κυτταρόπλασμα, αντίθετα από τα μικρομεγακαρουκυττάρων, μονοπύρνα, χωρίς λόβωση του πυρήνα ενώ δεν παρατηρείται δυσπλασία στις άλλες σειρές.<sup>18</sup>

Το ΜΔΣ της παιδικής ηλικίας διαφέρει από τα ΜΔΣ των ενηλίκων, καθώς εμφανίζει συχνότερα ουδετεροπενία και θρομβοπενία παρά αναιμία με υποκυτταρικό μυελό, αυξημένα βλαστικά κύτταρα και σημαντικά ελαττωμένα ΜΚ. Λόγω της έντονης υποπλασίας είναι απαραίτητη η ενδελεχής αναζήτηση μικρομεγακαρουκυττάρων και βλαστικών κυττάρων με ανοσοϊστοχημικές χρώσεις ή η επανάληψη της βιοψίας για διάκριση από απλαστική αναιμία.<sup>4,19</sup>

Λεμφοειδείς αθροίσεις με καλοήθεις μορφολογικούς χαρακτήρες παρατηρούνται σε περίπου 25% των ΜΔΣ, συχνότερα σε RAEB (Εικ. 6). Οφείλονται πιθανόν σε ανοσολογική διέγερση σαν απόκριση στο τροποποιημένο μικροπεριβάλλον του μυελού και δεν έχουν επίπτωση στην πρόγνωση.<sup>20</sup> Το στρώμα των ΜΔΣ χαρακτηρίζεται από αυξημένη αγγειοβρίθεια σε σχέση με φυσιολογικά άτομα αλλά τα ευρήματα της μικροαγγειακής πυκνότητας (MVD) σε σχέση με την εξέλιξη της νόσου είναι αντικρουόμενα. Σε ορισμένες μελέτες τα ΜΔΣ που εξελίχθηκαν σε οξεία λευχαιμία εμφάνιζαν χαμηλότερη MVD σε σχέση με τα ΜΔΣ προ της εξέλιξης ή με τις de novo οξείες λευχαιμίες,<sup>21</sup> ενώ σε άλλες η MVD και τα επίπεδα αγγειογενετικών παραγόντων, κύριοι μεταξύ των οποίων οι VEGF και bFGF, αυξάνουν με την εξέλιξη της νόσου.<sup>22</sup> Τα ευρήματα αυτά θέτουν το ερώτημα της αποτελεσματικότητας αντιαγγειογενετικών παραγόντων στη θεραπεία των ΜΔΣ.<sup>22</sup> Η ανεύρεση παραγόντων που θα προβλέπουν την ανταπόκριση κάθε ασθενούς σε αυτές τις στοχευόμενες θεραπείες θα συμβάλει στην επιτυχία τους. Η αγγειογένεση στα ΜΔΣ έχει επίσης συσχετισθεί με την παρουσία σε αυτά μαστοκυττάρων, τα οποία παρατηρούνται συχνά διάσπαρτα στα ΜΔΣ και παράγουν αγγειογενετικούς παράγοντες, όπως τρυπτάση, VEGF και bFGF.<sup>23</sup>

Η παρακολούθηση της αιματολογικής εικόνας του ασθενούς και η επανάληψη ΕΜΟ και ΟΒ είναι συχνά απαραίτητες σε περιπτώσεις, όπου η διάκριση των κλωνικών αλλοιώσεων ΜΔΣ πρέπει να γίνει από πιθανόν δευτερογενείς, αντιδραστικές, παροδικές μυελοδυσπλαστικές αλλοιώσεις, που μπορεί να οφείλονται σε φαρμακευτικό/τοξικό παράγοντα ή ανεπάρκεια βιταμινών. Παρακολούθηση της/των περιφερικών κυτταροπενιών και των μορφολογικών χαρακτηριστικών του μυελού για ανάπτυξη δυσπλασίας απαιτείται επίσης σε περιπτώσεις ιδιοπαθούς κυτταροπενίας αβέβαιης σημασίας (ICUS/Idiopathic cytopenia of uncertain significance) για απο-



**Εικόνα 6.** Λεμφοειδής άθροιση (βέλη) σε νορμοκυτταρικό μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ασθενούς 76 ετών.

κλεισμό ΜΔΣ. Αταξινόμητα ΜΔΣ μπορεί να αναπτύξουν κατά τη πορεία της νόσου χαρακτηριστικά ειδικού τύπου, ενώ οι επιμέρους τύποι των ΜΔΣ, σε ποσοστά που διαβαθμίζονται βάσει του IPSS, εξελίσσονται κατά την παρακολούθηση σε οξεία λευχαιμία.

Οι προγνωστικές πληροφορίες που παρέχει η OB συ-

μπληρώνουν το IPSS. Η παρουσία ALIP ή αθροίσεων CD34+ κυττάρων έχει συσχετισθεί με αυξημένη πιθανότητα εκτροπής προς οξεία λευχαιμία<sup>9,10</sup> και με βελτίωση της προγνωστικής αξίας του συστήματος IPSS.<sup>2</sup> Η ανάπτυξη μετρίου έως σοβαρού βαθμού ίνωσης έχει συσχετισθεί με δυσμενή πρόγνωση,<sup>11,12</sup> δυσμενείς καρυοτυπικές αλλοιώσεις και αυξημένη ανάγκη μεταγγίσεων.<sup>10</sup> Σε πολυπαραγοντική ανάλυση, τόσο η παρουσία ίνωσης όσο και οι αθροίσεις CD34+ κυττάρων συσχετίστηκαν με τη συνολική ( $P<0.001$  και  $P=0.19$ , αντίστοιχα) και την ελεύθερη λευχαιμία επιβίωση ( $P<0.001$  και  $P=0.004$ , αντίστοιχα) ενώ η παρουσία ίνωσης σχετίστηκε με μετακίνηση προς μια βαθμίδα μεγαλύτερου κινδύνου στο σύστημα IPSS.<sup>10</sup>

Συμπερασματικά, η ιστολογική και ανοσοϊστοχημική μελέτη της OB παρέχει σημαντικές και συχνά αναντικατάστατες πληροφορίες για τη διαμόρφωση της πλήρους εικόνας του ασθενούς με ΜΔΣ. Τα δεδομένα αυτά είναι διαγνωστικής και προγνωστικής σημασίας και πρέπει να αξιολογούνται σε συνδυασμό με τα υπόλοιπα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα. Με τη χρήση στοχευουσών θεραπειών, η αναζήτηση στο υλικό OB προβλεπτικών παραγόντων μπορεί να βελτιώσει τα θεραπευτικά αποτελέσματα και την πρόγνωση των ασθενών με ΜΔΣ.

## Pathology of myelodysplastic syndromes

by Helen P. Kourea,<sup>1</sup> Anna Tasidou<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University of Patras Medical School, University Hospital, Department of Pathology,

<sup>2</sup>Department of Haemopathology, Evaggelismos General Hospital of Athens

**ABSTRACT:** The bone marrow biopsy (BMB) is an indispensable parameter in the evaluation of patients with myelodysplastic syndrome (MDS), in conjunction with the clinical presentation, the peripheral blood and bone marrow aspirate data as well as the results of the cytogenetic analysis. The BMB allows for the recognition of morphological characteristics of MDS, such as myelodysplastic features of megakaryocytes (MK) and to a lesser extent of the erythroid and myeloid series, evaluation of the percentage of blasts, recognition of abnormal localization of immature precursors (ALIP) and the presence of bone marrow fibrosis. The BMB is particularly useful in hypoplastic states of the bone marrow, where it allows for the differential diagnosis between hypoplastic MDS, aplastic anemia and hypoplastic acute leukemia. In a patient with cytopenia(s) and “dry tap” due to bone marrow fibrosis, BMB is, often, the only source of information regarding the cellular composition of the marrow. The morphologic findings in combination with the use of immunohistochemistry or other special stains in these patients allows for the distinction between MDS and myeloid, lymphoid, non-hematopoietic neoplasms or non-neoplastic diseases. On the other hand recognition of dysplastic features in BMB, is not always diagnostic of primary MDS. The differential diagnosis from causes of secondary dysplasia is rendered through retrieval of clinical information in the patient’s medical history and in conjunction with other clinical and laboratory findings. BMB provides important prognostic information such as the percentage of blasts, the presence of ALIP, the presence of clusters of CD34+ cells and the development of bone marrow fibrosis. The BMB provides ample material for the study of other parameters, such as the angiogenesis. In the era of targeted therapies, BMB will likely provide the material for the study and identification of factors predictive of response to these therapies.

## Βιβλιογραφία

1. Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes, chronic myeloproliferative diseases, and myelodysplastic/myeloproliferative diseases. *Semin Diagn Pathol* 2003;20:154-179
2. Verburgh E, Achten R, Maes B, et al. Additional prognostic value of bone marrow histology in patients subclassified according to the international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2003;21:273-282
3. Bowen D, Culligan C, Jowitt S, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2003;120:187-200
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (Eds): WHO classification of tumours of the hematopoietic and lymphoid tissues. IARC: Lyon 2008
5. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51:189-199
6. Foucar K. Morphologic review of bone marrow 37-50. In *Bone marrow pathology*. ASCP Press, Chicago 1995
7. Matsuda A, Germing U, Jinnai I, et al. Improvement of criteria for refractory cytopenia with multilineage dysplasia according to the WHO classification based on prognostic significance of morphological features in patients with refractory anemia according to the WHO classification. *Leukemia* 2007;21:678-686
8. Gupta R, Soupir CP, Johari V, et al. Myelodysplastic syndrome with isolated deletion of chromosome 20q: an indolent disease with minimal morphologic dysplasia and frequent thrombocytopenic presentation. *Br J Haematol* 2007;139:265-268
9. Tricot G, De Wolf-Peeters C, Vlietinck R, et al. Bone marrow histology in myelodysplastic syndromes. II Prognostic value of abnormal localization of immature precursors in MDS. *Br J Haematol* 1984;58:217-225
10. Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E, et al. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2008;27:754-762
11. Lambertenghi-Delilieri G, Orazi A, Luksch R, et al. Myelodysplastic syndrome with increased marrow fibrosis: A distinct clinicopathological entity. *Br J Haematol* 1991;78:161-166
12. Maschek H, Georgii A, Kaloutsi V, et al. Myelofibrosis in primary myelodysplastic syndromes: A retrospective analysis of 352 patients. *Eur J Hematol* 1992;48:208-214
13. Thiele J, Kvasnicka HM, Faccheyi F, et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica* 2005;90:1128-1132
14. Kutter DJ, Bain B, Mufti G, et al. Bone marrow fibrosis: pathophysiology and clinical significance of increased bone marrow stromal fibres. *Br J Haematol* 2007;139:351-362
15. Brunning RD, McKenna RW. Myelodysplastic syndromes, in Rosai J, Sobin LH (Eds) *Tumors of the Bone Marrow, Atlas of Tumor Pathology, Third series, Fascicle 9*, Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology 1994, pp. 143-194.
16. Maschek H, Kaloutsi V, Rodriguez-Kaiser M, et al. Hypoplastic myelodysplastic syndrome: Incidence, morphology, cytogenetics and prognosis. *Ann Hematol* 1993;66:117-122
17. Van den Berghe H, Cassiman JJ, David G, et al. Distinct haematological disorder with deletion of long arm of no. 5 chromosome. *Nature*. 1974;251:437-438.
18. Boultonwood J, Lewis S, Wainscoat JS. The 5q- syndrome. *Blood* 1994;84:3253-3260
19. Yin CC, Medeiros J, Bueso-Ramos CE. Recent advances in the diagnosis and classification of myeloid neoplasms – comments on the 2008 WHO classification *Int J Lab Hem* 2010;32:461-476
20. Magalhaes SMM, Filho DR, Vassallo J, et al. Bone marrow lymphoid aggregates in myelodysplastic syndromes: incidence, immunomorphological characteristics and correlation with clinical features and survival. *Leuk Res* 2002;26:525-530
21. Keith T, Araki Y, Ohyagi M, et al. Regulation of angiogenesis in the bone marrow of myelodysplastic syndromes transforming to overt leukemia. *Br J Haematol* 2007;137:206-215
22. Oh ST, Gotlib J. Antiangiogenic therapy in myelodysplastic syndromes: Is there a role? *Curr Hematol Malign Rep* 2008;3:10-18
23. Ribatti D, Polimeno G, Vacca A, et al. Correlation of bone marrow angiogenesis and mast cells with tryptase activity in myelodysplastic syndromes. *Leuk* 2002;16:1680-1684