

## Myelodysplastische Syndrome (MDS)



# Blasten und Dysplasien, wie definiert sich die WHO-Klassifikation 2017

Die myelodysplastischen Syndrome (MDS) gehören zu den häufigsten malignen Erkrankungen des blutbildenden Systems in Deutschland. Das mediane Alter liegt bei 70 Jahren. Männer sind häufiger betroffen als Frauen.

MDS sind meist erworbene klonale Knochenmarkserkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle. Durch Reifungs- und Funktionsstörung dieser Zellen kommt es zu Dysplasien von Blut- und Knochenmarkszellen, sowie hämatopoetischen Insuffizienzen wie Anämie, Blutungs- und Infektionsrisiko. Periphere Mono-, Bi- und Panzytopenien können sich bei einem normalen oder erhöhten Zellgehalt des Knochenmarks zeigen. Jedoch treten durch eine stark erhöhte Apoptoserate der funktionell defekten und häufig dysplastisch ausreifenden Effektorzellen Zytopenien der Leukozyten, Erythrozyten oder Thrombozyten im peripheren Blut auf. Darüber hinaus sind die myelodysplastischen Syndrome durch ein erhöhtes Risiko für einen Übergang in eine akute Leukämie gekennzeichnet.

Fortgeschrittene MDS weisen eine zunehmende Blastenakkumulation auf. Etwa 30% der MDS gehen in akute myeloische Leukämien über. Während akute myeloische Leukämien definitionsgemäß über

20% myeloische Blasten im Knochenmark aufweisen, sind MDS neben stärkeren dysplastischen Veränderungen z. B. Pseudo-Pelger-Zellen, Mikromegakaryozyten usw. durch einen Blastenanteil zwischen 0 und 20% gekennzeichnet.

In über 90% der Fälle handelt es sich um primäre MDS, deren Ursachen unbekannt sind. Daneben stehen sekundäre MDS, die therapieassoziiert sind, zum Beispiel durch vorangegangene Bestrahlung oder Chemotherapie. Andere Einflüsse wie der Umgang mit Benzolen, Insektiziden oder Pestiziden kommen auch als auslösende Faktoren in Betracht.

## Diagnostik und Klassifikation der MDS

Die Diagnosestellung eines MDS erfolgt häufig bei der Abklärung einer Anämie (Hämoglobinwert < 12g/dl), die von Blutungen oder Infekten begleitet werden kann. Die Diagnose eines MDS ist eine Ausschlussdiagnose, da Zytopenien und Dysplasien nicht nur bei anderen malignen Erkrankungen oder verdrängenden Prozessen des Knochenmarks beobachtet werden können, sondern auch bei nicht-hämatologischen Erkrankungen auftreten können.

**Tabelle 1** Differenzialdiagnosen der Myelodysplastischen Syndrome

Differenzialdiagnosen	Diagnostische Verfahren
Aplastische Anämie, Pure-Red-Cell Aplasie (PRCA)	Histologie, Zytologie, Parvovirus B-19
Toxischer Knochenmarkschaden (Alkohol, Blei usw.)	Anamnese, Labor
Reaktive KM-Veränderungen (Sepsis, HIV, chronische Infekte, Tbc, Autoimmunerkrankungen, Kupfermangel usw.)	Zytologie, Anamnese, Labor
Monozytose anderer Genese, z. B. Infekte und Malignome	Anamnese, Labor
Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)	Immunphänotypisierung
Immunthrombozytopenie	Anamnese, Labor
Megaloblastäre Anämie	Vitamin B12/Folsäurespiegel
Hyperspleniesyndrom	Anamnese, Klinik (Splénomegalie)
Akute Leukämie	Zytologie, Zytogenetik und Molekulargenetik
Myeloproliferative Erkrankungen (CML, PMF)	Zytologie, Zytogenetik und Molekulargenetik
Haarzellenleukämie, LGL	Zytologie, Immunphänotypisierung, Molekulargenetik (BRAF, STAT3), T-Zellrezeptor
Kongenitale dyserythropoetische Anämien (extrem selten)	Molekulargenetik (SEC238 und CDAN-1)
Ideopatische Zytopenien unklarer Signifikanz (ICUS), klonale Hämatopoese mit nicht-determiniertem Potenzial (CHIP)	Abgrenzung im Verlauf unter Zuhilfenahme der Molekulargenetik

Liegt der Verdacht eines MDS vor, muss zum Diagnosebeweis und zur weiteren Klassifikation nach den aktuellen Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO-Klassifikation) eine spezielle hämatologische Diagnostik erfolgen, die neben der Auswertung eines peripheren Blutausstrichs die Punktion des Knochenmarkes in Form einer Beckenkammbiopsie (Jamshidi-

Punktion) und die Durchführung zytogenetischer und molekular-genetischer Analysen erforderlich macht. Diese Untersuchungen sind auch für die Abklärung anderer Ursachen hilfreich, die wie die MDS mit einer Verminderung der peripheren Blutzellwerte einhergehen können.

## Die Einteilung des Krankheitsbildes nach WHO

**Tabelle 2** WHO-Klassifikation 2017 der Myelodysplastischen Syndrome [1]

Name	Anzahl dysplastischer Zellreihen	Zytopenie	Anteil Ringsideroblasten	Blastenanteil in KM und PB	Bänderungszytogenetik
MDS mit Einlinien-Dysplasie (MDS-SLD)	1	1–2	< 15% (< 5%, falls SF3B1-Mutation vorliegt)	KM: < 5% PB: < 1% Keine Auerstäbchen	Alle zytogenetische Aberrationen außer del(5q)
MDS mit Multilini-Dysplasie (MDS-MLD)	2–3	1–3	< 15% (< 5%, falls SF3B1-Mutation vorliegt)	KM: < 5% PB: < 1% Keine Auerstäbchen	Alle zytogenetische Aberrationen außer del(5q)
MDS mit Einlinien-Dysplasie und Ringsideroblasten (MDS-RS-SLD)	1	1–2	< 15% (< 5%, falls SF3B1-Mutation vorliegt)	KM: < 5% PB: < 1% Keine Auerstäbchen	Alle zytogenetische Aberrationen außer del(5q)
MDS mit Multilini-Dysplasie und Ringsideroblasten (MDS-RS-MLD)	2–3	1–3	< 15% (< 5%, falls SF3B1-Mutation vorliegt)	KM: < 5% PB: < 1% Keine Auerstäbchen	Alle zytogenetische Aberrationen außer del(5q)
MDS mit isolierter del(5q)	1–3	1–2	unerheblich	KM: < 5% PB: < 1% Keine Auerstäbchen	Del(5q) allein oder mit 1 Zusatzanomalie (außer -7)
MDS mit Blastenexzess (MDS-EB-1)	0–3	1–3	unerheblich	KM: 5-10% PB: >1-5% Keine Auerstäbchen	unerheblich
MDS mit Blastenexzess (MDS-EB-2)	0–3	1–3	unerheblich	KM: 10–20% PB: 5–10% Fakultativ Auerstäbchen	unerheblich
MDS, unklassifiziert, mit 1% Blasten im PB	1–3	1–3	unerheblich	KM: < 5% PB: 1% Keine Auerstäbchen	unerheblich
MDS, unklassifiziert, mit Einlinien-dysplasie und Panzytopenie	1	3	unerheblich	KM: < 5% PB: < 1% Keine Auerstäbchen	Alle Befunde außer die Kriterien der MDS (del(5q)) sind erfüllt
MDS, unklassifiziert, mit definierender zytogenetischer Aberration	0	1–3	< 15% (> 15% gelten als erythroide Dysplasie und gelten als MDS-RS-SLD)	KM: < 5% PB: < 1% Keine Auerstäbchen	MDS- definierende Anomalie

**Tabelle 3** WHO-Klassifikation 2017 der Therapie-assoziierten MDS/MPN [1]

Typ	Blut und KM
t-MDS	< 20 % Blasten in Blut und KM
t-AML	> 20 % Blasten in Blut und KM oder zytogenetischer Befund, der eine AML definiert
t-MDS/MPN	< 20 % Blasten in Blut und KM und myeloproliferative Charakteristika

**Tabelle 4** WHO-Klassifikation 2017 der myelodysplastisch/myeloproliferativen Neoplasien (CMML) [2]

MDS/MPN-Subtyp	Blut*	Knochenmark*
Chronische myelomonozytäre Leukämie 0 (CMML-0)	< 2% Blasten im PB Uni- oder Bizytopenie > 1000/µL Monozyten und > 10 % aller Leukozyten Keine Auerstäbchen	< 5 % Blasten Dysplasien in > 10 % der Zellen in 1–3 Zellreihen Keine Mutation in bcr-abl, PDGFR α/β, FGFR1, PCMI-JAK2 Keine Auerstäbchen
Chronische myelomonozytäre Leukämie 1 (CMML-1)	< 2–5% Blasten im PB Uni- oder Bizytopenie > 1000/µL Monozyten und > 10 % aller Leukozyten Keine Auerstäbchen	5–10 % Blasten Dysplasien in > 10 % der Zellen in 1–3 Zellreihen Keine Mutation in bcr-abl, PDGFR α/β, FGFR1, PCMI-JAK2 Keine Auerstäbchen
Chronische myelomonozytäre Leukämie 2 (CMML-2)	5–20% Blasten im PB Uni- oder Bizytopenie > 1000/µL Monozyten und > 10 % aller Leukozyten Auerstäbchen möglich	10–20 % Blasten Dysplasien in > 10 % der Zellen in 1–3 Zellreihen Keine Mutation in bcr-abl, PDGFR α/β, FGFR1, PCMI-JAK2 Auerstäbchen möglich
RARS-T	< 1% Blasten Thrombozyten > 450.000/µL > 15 % Ringsideroblasten	< 5 % Blasten Dysplasien von 1–3 Linien Oft JAK2 du SF3B1 mutiert

**Tabelle 5** Empfehlung für die MDS-Diagnostik der ELN [3]

Methode	Diagnose	Priorität
Ausstrich peripheres Blut	Dysplasiezeichen in einer oder mehreren Zelllinien Evaluierung des Blastenanteils	Obligatorisch
Knochenmark Aspirat	Dysplasiezeichen in einer oder mehreren hämatologischen Zelllinien Evaluierung des Blastenanteils Auszählung des Anteils von Ringsideroblasten	Verpflichtend
Knochenmark Biopsie	Bewertung der Zellularität, CD 34+ Zellen und Fibrose	Verpflichtend
Zytogenetische Analyse	Detektion erworbener klonaler Chromosomenaberrationen, die eine Diagnose und auch eine prognostische Einschätzung der Patienten ermöglichen	Verpflichtend
FisH	Gezielte Detektion von Chromosomenaberrationen in Interphasenkernen u.a bei insuffizienter Chromosomenanalyse	Empfohlen
Immunphänotypisierung	Detektion von abnormen erythroiden, unreifen myeloischen (Blasten), reifenden Granulozyten, Monozyten, unreifen und reifen lymphatischen Zellpopulationen	Empfohlen
SNP Array	Detektion chromosomaler Defekte mit hoher Auflösung, in Kombination mit zytogenetischer Analyse an Metaphasenchromosomen	Vorgeschlagen
Mutationsanalyse bestimmter Kandidatengene (NGS)	Detektion somatischer Mutationen, die eine Diagnose und auch eine verlässliche prognostische Einschätzung ermöglichen	Vorgeschlagen

## Die spezielle hämatologische Diagnostik im Detail

### Bestimmung der Laborparameter aus dem peripheren Blut:

#### Großes Blutbild mit besonderer Berücksichtigung folgender Parameter:

- Leukozytenzahl (oft < 4000/µL)
- Thrombozytenzahl (oft < 100.000/µL)
- Hämoglobin (fast immer < 12,0 g/dL)
- Retikulozytenzahl (oft vermindert)
- Differentialblutbild: Granulozytenanteil

Der periphere Blutausstrich ist ein wichtiger Bestandteil der hämatologischen Untersuchung. Bei ordnungsgemäßer Herstellung können folgende Informationen entnommen werden: Leukozyten-differenzierung, Untersuchung der Erythrozyten- und Leukozyten-morphologie, Abschätzung der Leukozyten- und Thrombozytenzahl.

#### Bei der Diagnostik der MDS sind von extremer Wichtigkeit:

- Blastenzahl
- Neutrophilenzahl
- Dysplasiezeichen

#### Weitere klinische Laborparameter:

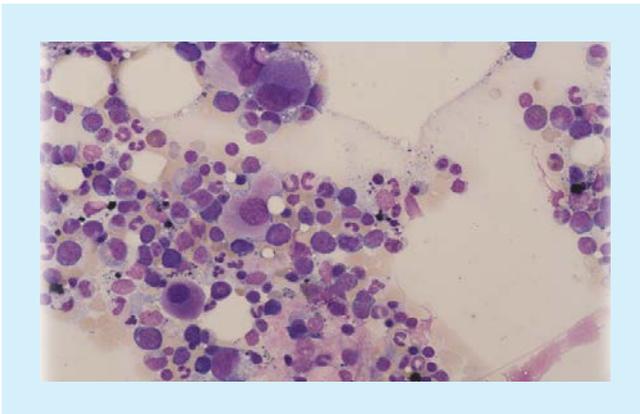
- LDH (U/l)
- Ferritin
- Erythropoetinspiegel
- HLA-Typisierung bei Hochrisikopatienten und Familienmitgliedern (für eine eventuelle erforderliche allogene Stammzelltransplantation)
- Molekulargenetik aus Blut oder Knochenmark

## Die Knochenmarkdiagnostik

Die Zytomorphologie ist die Basisdiagnostik für alle hämatologischen Systemerkrankungen. Sie wird zur Sicherung der Diagnose, zur Klassifikation von Erkrankungen und zur Verlaufskontrolle im Therapieverlauf eingesetzt.

Die Beurteilung von Blut- und Knochenmarksausstrichen erfolgt durch die panoptische Färbung (May-Grünwald-Giemsa) sowie durch verschiedene zytochemische Färbungen, die die Differenzierung und Zuordnung maligner Zellen und gesunder Zellen erlauben.

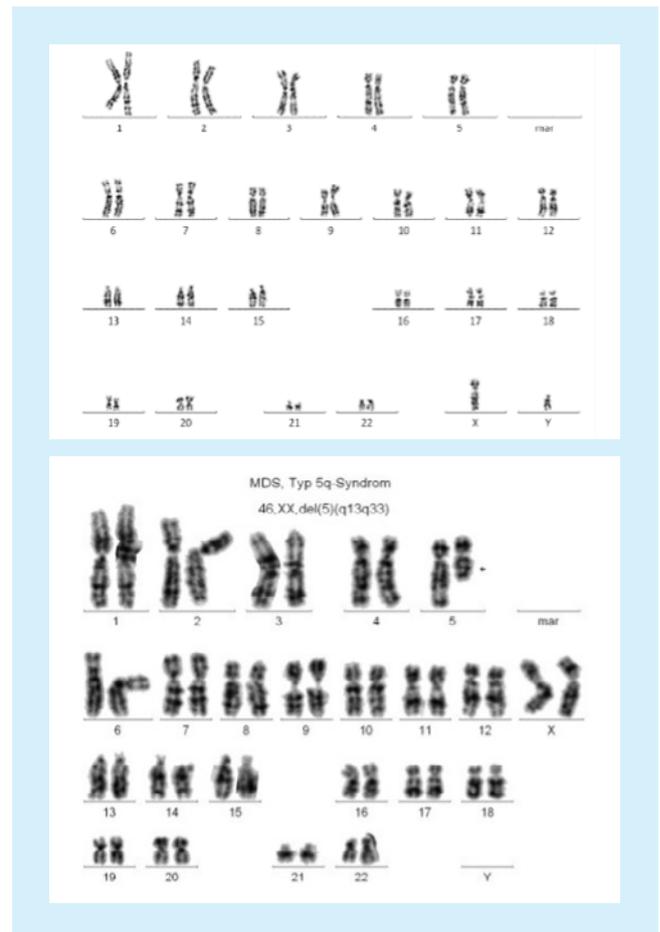
Der Knochenmarksausstrich (Abb. 1) ist ein zytologisches Präparat, das bei der Knochenmarkpunktion durch Aspiration von Knochenmarkbröckeln und Knochenmarkblut gewonnen wird. In der Regel werden Quetschpräparate oder Abrollpräparate angefertigt, die gut zu beurteilen sind. Die zytologische Untersuchung eines Knochenmarksausstrichs ist im Hinblick auf eine hämatologische Systemerkrankung entscheidend. Im Knochenmarkpräparat wird der Zellgehalt sowie die Morphologie der Einzelzellen (z. B. die prozentualen Anteile der Dysplasien in der Granulopoese, der Erythropoese und der Megakaryopoese) beurteilt und das Verhältnis zwischen Erythropoese und Granulopoese zueinander begutachtet. Für eine korrekte diagnostische Einteilung ist die Quantifizierung bestimmter kernhaltiger Zellen, wie z. B. der genaue prozentuale Anteil der Blasten, durch die Erstellung eines Myelogramms unumgänglich. In der Regel erfolgt eine Auszählung von 500 kernhaltigen Zellen.



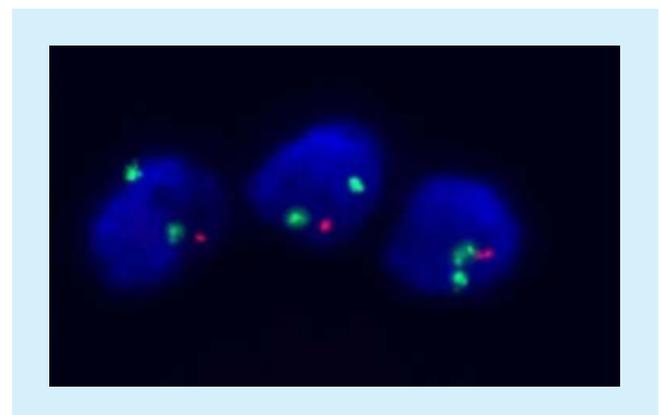
**Abb. 1** Zytologisches Bild eines MDS mit isolierter  $del(5)$ . (5q minus Syndrom mit mononukleären Megakaryozyten, „Spiegeleiformen“)

So steht auch bei der Diagnostik der MDS die Zytomorphologie und Zytochemie der Blut- und Knochenmarkzellen im Vordergrund, um die Dysplasien in ein, zwei oder drei Zellreihen (Erythropoese, Granulopoese und Megakaryopoese) zu beurteilen. Mindestens 10% der Zellen einer Reihe müssen eindeutige Dysplasiezeichen aufweisen, damit die Diagnose eines MDS gestellt werden kann.

Weiterhin geht der im Knochenmarksausstrichpräparat exakt ausgezählte medulläre Blastenanteil in die Einteilung der Diagnosegruppen nach der WHO-Klassifikation ein. Obligat ist außerdem die Zytogenetik (Abb. 2, 3) für die Diagnosestellung und Prognoseeinteilung der myelodysplastischen Syndrome. Zusätzlich sollte auch die Histologie (Abb. 4) hinzugezogen werden, um eine begleitende Myelofibrose oder Mastozytose nachzuweisen bzw. besser beurteilen zu können.



**Abb. 2** Normales Karyogramm und Karyogramm bei 5q-Syndrom (isolierte Deletion im langen Arm von Chromosom 5)



**Abb. 3** Nachweis der Deletion (Verlust) im langen Arm von Chromosom 5 in der FISH

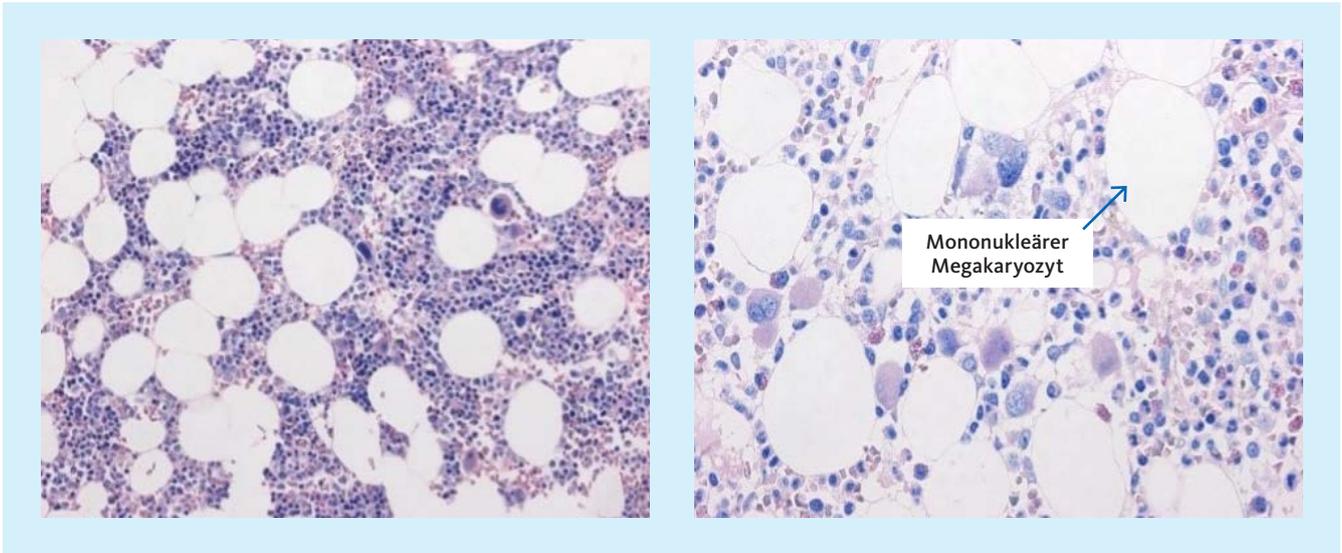
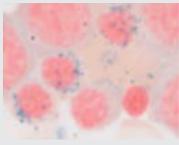
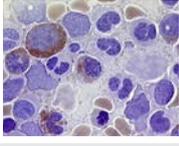
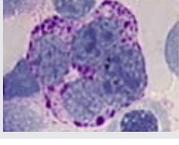


Abb. 4 Normaler Knochenmarkszyliner (Giemsa-Färbung) und pathologischer Knochenmarkszyliner (Giemsa-Färbung)

Tabelle 6 Synopsis der morphologischen Atypien (Dysplasiestrukturen)

Erythropoese	Granulozytopoese	Megakaryozytopoese
Megaloblastäre Transformation	Degranulierung von Promyelozyten und Myelozyten	Mononukleäre Megakaryozyten
Kernentrundungen	Hypergranulierung nach der Art der Chediak-Higashi-Anomalie	Hypersegmentierung mit Abrundung der Kernsegmente („Multinukleäre Megakaryozyten“)
Doppel- und Mehrkernigkeit	Pseudo-Pelger-Zellen	Mikromegakaryozyt
Karyorrhesis-Figuren	Übersegmentierung der Granulozytenkerne	Vereinzelt aberrante „Teilungsfiguren“
Kernbrückenbildung	Abnormale Chromatinklumpung	
Zytoplasma-vakuolisierung	Selten Auerstäbchen	
Ringsideroblasten in der Eisenfärbung	Partieller Defekt der Myeloperoxidase (partieller POX-Defekt)	
Positiver Ausfall der PAS-Färbung		

**Table 7** Zusatzfärbungen bei der zytologischen Knochenmarksdiagnostik myelodysplastischer Syndrome

Name	Funktion	
Berliner-Blau-Färbung	Eisennachweis und Nachweis von Ringsideroblasten	
Myeloperoxidase	Zuordnung von Zellen zur myeloischen Reihe; Nachweis eines partiellen Myeloperoxidasedefektes	
Periodsäure-Schiffs-Reaktion	Abklärung PAS-positiver Erythropoese (pathologisch)	
Esterase-Färbung	Nachweis von monozytoiden Zellen (Stärkegrad der Färbung beachten, III/IV für monozytären Ursprung der Zellpopulation beweisend)	

## Literatur

- [1] **Haseerjian R., Orazi A., Brunning RD., Germing U. et al.:** *Blue eBook.*
- [2] **Orazi A, Bennett JM, Germing U, et al. (2017):** *IARC press.*
- [3] **Malcovati et al. (2013):** *European Leukemia Net, ELN.*