

9^ο ΚΡΗΤΟΚΥΠΡΙΑΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

Αιματολογία για Ρευματολόγους

Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα : διάγνωση, πρόγνωση,
αυτοάνοσες εκδηλώσεις

Μαρία Ξημέρη

Επικουρική Αιματολόγος

Case presentation

Παρουσίαση περίπτωσης

Γυναίκα 75 ετών εισάγεται στην Παθολογική Κλινική για διερεύνηση σοβαρής αναιμίας και φλεγμονώδους πολυαρθρικού συνδρόμου.

- **Ατομικό αναμνηστικό** : ΣΔ II, ΣΝ (ΟΕΜ προ 13 έτη), ετερόζυγη β-ΜΑ, Υπερθυρεοειδισμός
- **Κλινική εξέταση** : Ωχρότητα δέρματος, αρθρίτιδα ΠΧΚ αρθρώσεων άμφω με οίδημα των πέριξ μαλακών μορίων

Παρουσίαση περίπτωσης

Γενική αίματος

- WBC=4300/μl
 - Neutro=1300/μl
 - Lymphs=1400/μl
 - Mono=1400/μl
- Hb=6.9 g/dl
- Hct=20,5%
- MCV= 87 fl
- RDW= 25
- PLT= 175.000 /μl.

Λοιπά εργαστηριακά

TKE	98 mm/h	RF	<10
CRP	0.67 mg/dL	Coombs	Αρνητική
ΔΕΚ	2,95%		
Urea	45 mg/dL	Φερριτινη	178 ng/ml
Creatinine	1.1 mg/dL	VitB12	1837 pg/ml
LDH	311 U/L	Φυλλικό	14,7 ng/ml

Παρουσίαση περίπτωσης

- Η ασθενής μεταγγίστηκε με 3ΜΣΕ και ζητήθηκε εκτίμηση επιχρίσματος αίματος
- Παράλληλα έγινε Ρευματολογική εκτίμηση, τέθηκε η διάγνωση της RS3PE (συμμετρικής οροαρνητικής αρθρίτιδας με οίδημα) και η ασθενής έλαβε εφ'απαξ δόση κορτικοστεροειδών με παροδική βελτίωση της συμπτωματολογίας της

Παρουσίαση περίπτωσης

• Επίχρισμα αίματος

Ουδετερόφιλα 35%
Λεμφοκύτταρα 35%
Μονοκύτταρα 25%
Ηωσινόφιλα 3%
Βλάστες 2%
Μειωμένη κοκκίωση +
Pseudo Pelger-Heut +
Ανισοκυττάρωση +
Δίμορφος πληθυσμός
ερυθρών



Παρουσίαση περίπτωσης

Επίχρισμα μυελού

Επιχρίσματα πολύ αυξημένης κυτταροβρίθειας

Κοκκιώδης σειρά : υπερπλαστική με έντονη στροφή AP και αυξημένη παρουσία βλαστών.

Βλάστες 10%

Ερυθρά σειρά : παρούσα, ωριμάζει, με παρουσία δυσπλαστικών αλλοιώσεων

Μεγακαρυοκύτταρα : παρόντα, με δυσπλαστικές αλλοιώσεις

Συμπέρασμα : Επιχρίσματα μυελού με δυσπλαστικές αλλοιώσεις από όλες τις σειρές και αυξημένη παρουσία βλαστών. Ευρήματα συμβατά με Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο με αυξημένη παρουσία βλαστών 2.

Παρουσίαση περίπτωσης

Επίχρισμα μυελού

Επιχρίσματα πολύ αυξημένης κυτταροβρίθειας

Κοκκιώδης σειρά : υπερπλαστική με έντονη στροφή AP και αυξημένη παρουσία βλαστών.

Βλάστες 10%

Ερυθρά σειρά : παρούσα, ωριμάζει, με παρουσία δυσπλαστικών αλλοιώσεων

Μεγακαρυοκύτταρα : παρόντα, με δυσπλαστικές αλλοιώσεις

Συμπέρασμα : Επιχρίσματα μυελού με δυσπλαστικές αλλοιώσεις από όλες τις σειρές και αυξημένη παρουσία βλαστών. Ευρήματα συμβατά με Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο με αυξημένη παρουσία βλαστών 2.

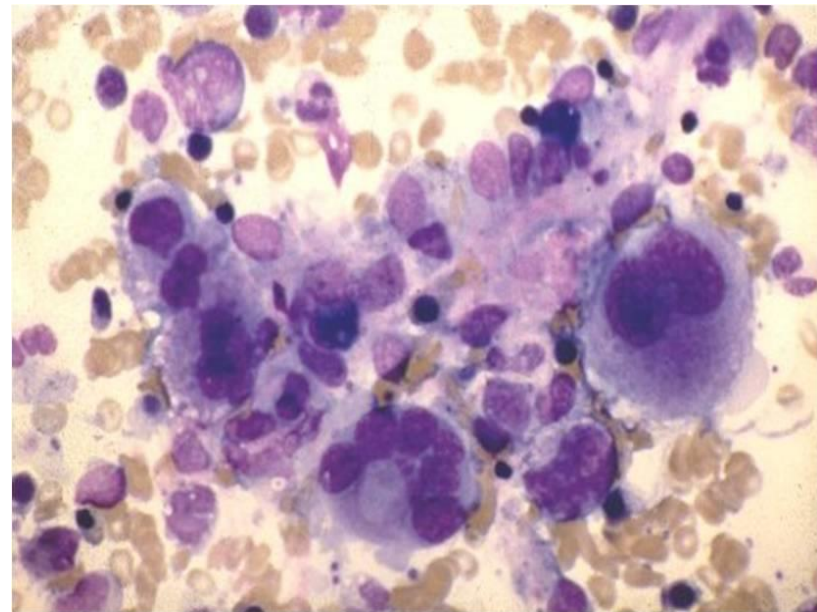
Με τα στοιχεία αυτά τίθεται η διάγνωση του ΜΔΣ με παρουσία βλαστών και μεταφέρεται στην Αιματολογική Κλινική για περαιτέρω αντιμετώπιση

Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα - Ορισμοί, διάγνωση

Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα - Ορισμοί

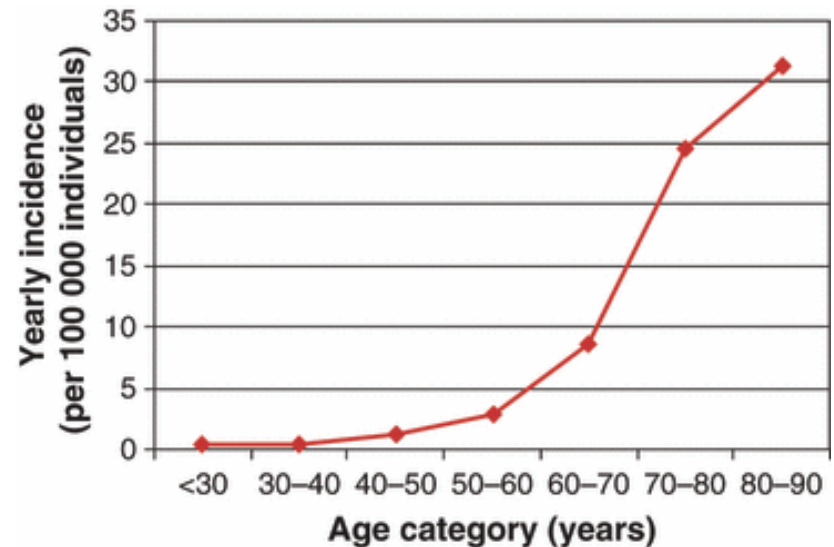
Ετερογενής ομάδα κλωνικών διαταραχών της αιμοποίησης που χαρακτηρίζονται από:

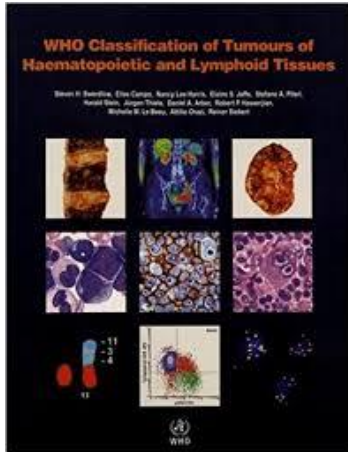
- Ποιοτικές διαταραχές των κυττάρων του παθολογικού κλώνου με αυξημένη ενδομυελική καταστροφή
- Κυτταροπενίες στο αίμα
- Ποικίλου βαθμού κίνδυνος εξέλιξης σε οξεία μυελογενή λευχαιμία



Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα - Επιδημιολογία

- 4–5 νέες περιπτώσεις ανά 100000 κατοίκους/έτος
- Η συχνότητα αυξάνει με την ηλικία
- Σπάνια σε άτομα < 50 ετών
- Διάμεση ηλικία διάγνωσης 70 έτη
- Μία από τις πιο συχνές κακοήθειες σε άτομα > 70 ετών





2016 WHO Classification of Myeloid Neoplasms

WHO Classification -- Subtypes of MDS

MDS with single lineage dysplasia	MDS with excess blasts in transformation
MDS with ring sideroblasts	Chronic myelomonocytic leukemia (CMML-1)
MDS with multilineage dysplasia	CMML-2
MDS with excess blasts-1	Atypical chronic myeloid leukemia, <i>BCRABL1</i> negative
MDS with excess blasts-2	Chronic neutrophilic leukemia
MDS, unclassifiable	Juvenile myelomonocytic leukemia
MDS with isolated del(5q)	MDS/MPN unclassifiable
Refractory cytopenias of childhood	MDS/MPN with ring sideroblast and thrombocytosis

Arber DA, et al. *Blood*. 2016;127:2391-2405.

NCCN Guidelines. Myelodysplastic Syndromes. V1.2017.

Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα - Διάγνωση

Minimal diagnostic criteria for patients with MDS, as recommended by the International Working Conference (2007)

➤ **Prerequisite criteria (both 1 and 2 required)**

1. Constant cytopenia in one or more of the following cell lineages:
 - ✓ Erythroid (hemoglobin $< 11\text{g/dL}^a$)
 - ✓ Neutrophilic (absolute neutrophil count $< 1.5 \times 10^9/\text{L}^b$) or
 - ✓ Megakaryocytic (platelets $< 100 \times 10^9/\text{L}$)
2. Exclusion of all other hematopoietic or nonhaematopoietic disorders as the primary reason for cytopenia/dysplasia

➤ **MDS-related decisive criteria (at least one required)**

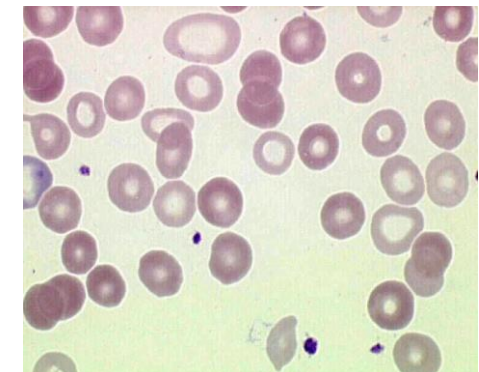
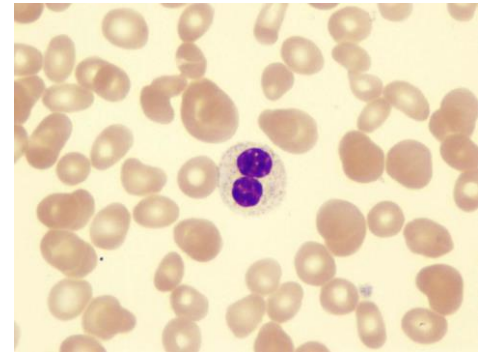
- Dysplasia in $\geq 10\%$ of all cells in at least one of the following lineages in the BM smear: erythroid, neutrophilic, or megakaryocytic, or $> 15\%$ ringed sideroblasts (iron stain)
- 5% - 19% Blast cells in the BM or PB
- Typical chromosomal abnormality (by conventional karyotyping or fluorescence in situ hybridization [FISH])

Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα - Διάγνωση

Αίμα

Κυτταροπενίες
Μορφολογικές ανωμαλίες

- Αναιμία
ορθόχρωμη ορθοκυτταρική (συχνά), μακροκυτταρική (συχνά), μικροκυτταρική (σπάνια), δίμορφος πληθυσμός ερυθρών, ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση
- Βασίφιλη στίξη
- Μειωμένος αριθμός ΔΕΚ
- Εμπύρηννα ερυθρά
- Ουδετεροπενία (συχνά)
- Μείωση κοκκίωσης ουδετεροφίλων
- Διαταραχές λόβωσης ουδετεροφίλων
- Μονοκυττάρωση
- Παρουσία βλαστών <20%
- Θρομβοπενία (συχνά)
- Διαταραχές κοκκίωσης και μεγέθους αιμοπεταλίων

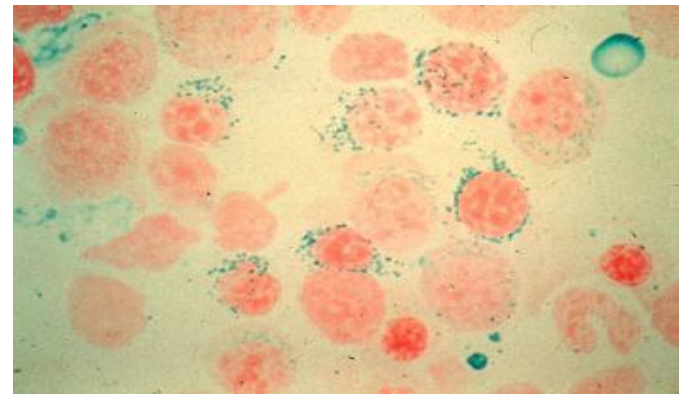
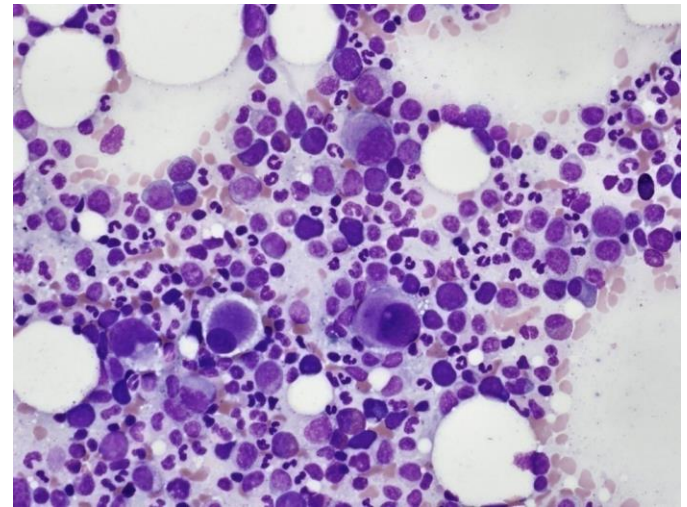


Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα - Διάγνωση

Μυελός

Κυτταροβρίθεια
Μορφολογικές ανωμαλίες $\geq 10\%$ των κυττάρων
Παρουσία βλαστών

- Αύξηση κυτταροβρίθειας (σύνηθες)
- Μεγαλοβλαστοειδείς αλλοιώσεις ερυθράς
- Παρουσία δακτυλιοειδών σιδηροβλαστών
- Πολυπύρρηνοι ερυθροβλάστες
- Αριστερή στροφή
- Μειωμένη κοκκίωση προβαθμίδων
- Μικρομεγακαρουκύτταρα
- Διαταραχές λόβωσης του πυρήνα των μεγακαρουκυττάρων
- Εκτίμηση ποσοστού βλαστών (φυσιολογικά $\leq 1\%$)

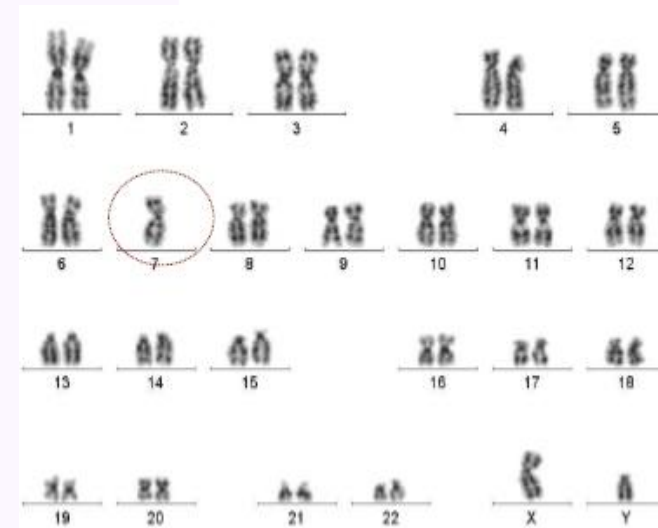


Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα - Διάγνωση

Καρυότυπος
μυελού

Παθολογικός στο ~50% των de novo MDS
Παθολογικός σε >90% των δευτεροπαθών MDS

Χρωμοσωματικές αλλοιώσεις	MDS (%)	t-MDS (%)	Χρωμοσωματικές αλλοιώσεις	MDS (%)	t-MDS (%)
Μη ισοζυγισμένες			Ισοζυγισμένες		
+8	10		t(11;16)(q23;p13)		3
-7/del(7q)	10	50	t(3;21)(q26;q22)		
-5/del(5q)	10	40	t(1;3)(p36;q21)	1	
del(20q)	5-8		t(2;11)(p21;q23)	1	
-Y	5		inv(3)(q21q26)	1	
i(17q), ή t(17p)	3-5		t(6;9)(p23;q34)	1	
-13, ή del(13q)	3				
del(11q)	3				
del(12p), ή t(12p)	3				



Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα - Διαφορική Διάγνωση

- **Έλλειψη αιματινικών – διατροφικών παραγόντων**
Vit B12, φυλλικό οξύ, χαλκός, σύνθετη έλλειψη σε νευρογενή ανορεξία
- **Δυσμυελοποίηση μετά από “stress”**
αναγέννηση μυελού μετά ΧΜΘ, μεταμόσχευση, αιμόλυση
- **Τοξίνες**
Αλκοόλ, αρσενικό, βαρέα μέταλλα (μόλυβδος)
- **Φάρμακα**
Μεθοτρεξάτη, αζαθειοπρίνη, adalimumab, etanercept, infliximab, μυκοφαινολικό οξύ, αυξητικοί παράγοντες
- **Λοιμώξεις**
HIV, ελονοσία
- **Νοσήματα με συνοδές δυσπλαστικές αλλοιώσεις μυελού**
Αυτοάνοσα νοσήματα (ΣΕΛ, ΡΑ)
Απλαστική αναιμία
Παροξυντική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία
Άλλα νεοπλασμάτα (λεμφώματα, συμπαγείς όγκοι)

Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα - Διαφορική Διάγνωση

➤ **Έλλειψη αιματινικών – διατροφή**

Vit B12, φυλλικό οξύ, χαλκός, σίδηρος

➤ **Δυσμυελοποίηση μετά από “SLE”**

αναγέννηση μυελού μετά ΧΜΘ, μεταμόσχευση

➤ **Τοξίνες**

Αλκοόλ, αρσενικό, βαρέα μέταλλα

➤ **Φάρμακα**

Μεθοτρεξάτη, αζαθειοπρίνη, αδαμάντινη

αυξητικοί παράγοντες

➤ **Λοιμώξεις**

HIV, ελονοσία

➤ **Νοσήματα με συνοδές δυσπλαστικές αλλοιώσεις μυελού**

Αυτοάνοσα νοσήματα (ΣΕΛ, ΡΑ)

Απλαστική αναιμία

Παροξυντική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία

Άλλα νεοπλάσματα (λεμφώματα, συμπαγείς όγκοι)

TABLE II. Comparison of Bone Marrow Finding between SLE and MDS Patients

	SLE (%)	MDS-RA (%)
Normal or increased bone marrow cellularity	17/40 (42.5)	10/10 (100)
ALIP+	27/40 (67.5)	10/10 (100)
BM necrosis	36/40 (90)	1/10 (10)
Dilatated sinuses	8/40 (20)	0
Dyserythropoiesis	40/40 (100)	10/10 (100)
Dysmegakaryopoiesis	40/40 (100)	10/10 (100)
CD34+ <3%	40/40 (100)	10/10 (100)

ύ,

Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα - Αυτοάνοσες εκδηλώσεις

Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα - Αυτοάνοσες εκδηλώσεις

1st author	N	Age (year)	IADs	MDS subtype	Treatment and response	Outcome	Notes
Billstrom 1995 [9]	10/82 (12%)	66 [53–77]	Vasculitis = 5 PR = 1 SS = 1 ITP = 1 Hashimoto = 1	MDS-SLD = 30% MDS-EB = 40% CMML = 30%	Steroids response: 60%	Median progression free survival: 8mo vs 18mo without IADs	40% of secondary MDS
Enright 1997 [3]	30/221 (13%)	63 [7.5–87]	Vasculitis = 18 RP = 2 Sjögren = 2 RP = 1 ND = 7	NA	Steroids response: 98% R/D = 75%	Median progression free survival: 9 months Vasculitis: 6 months	Vasculitis with worse prognosis
Berthier 2001 [10]	14/60 (23%)	83 [74–98]	Vasculitis = 6 PR = 3 RP = 1	MDS-EB = 52% MDS-SLD = 43% MDS-RS = 5%	NA	NA	
Hamidou 2000 [11]	13/60 (23%)	68 [38–96]	Vasculitis = 8 RP = 1 PR = 1 Fasciitis = 2	CMML = 8	Steroids response: 100% R/D = 90% IS response: 50%	Vasculitis: 7/8 deaths	
Giannouli 2004 [6]	13/70 (18%)	67 [5–80]	Vasculitis = 5 RP = 2 SS = 1 ITP = 1 Isolated = 4	MDS-SLD = 38% MDS-EB = 38% CMML = 15% MDS-RS = 7%	Steroids response: 77% Relapse: 30%	IPSS only factor of survival	No correlation between IADs and overall survival
Bouali 2005 [12]	20/40 (50%)	56.6 [18–82]	SLE = 4 SS = 1 RA = 2 Isolated = 10	MDS-SLD = 60% MDS-EB = 35% MDS-RS = 5%	NA	Median overall survival: 31 months Similar to MDS without IADs	
Marisavljevic 2006 [13]	20/284 (7%)	NA	Vasculitis = 6 RA = 4 SS = 2 AIHA = 2 Isolated = 6	NA	NA	No difference with or without IADs	
Dalamaga 2008 [14]	21/84 (25%)	74.6 ± 8.08	Vasculitis = 8 RP = 2 SLE = 1 Isolated = 8	MDS-RS = 24% MDS-EB = 20% CMML = 20% AML = 24% MDS-RS = 12%	NA	NA	More high-risk IPSS in patients with skin involvement
De Hollanda 2011 [7]	46/235 (19%)	78 [68–80]	Skin lesions = 24% Fever = 13% Arthritis = 13% Cryo = 4% Vasculitis = 2%	MDS-SLD = 52% MDS-MLD = 22% MDS-EB = 26%	NA	No difference with or without IADs	No difference in IPSS but more high-risk WPSS in IADs group
Al-Ustwani 2013 [15]	44	59 [16–82]	Vasculitis = 40% Seroneg arthritis = 27% Skin lesions = 13%	MDS-SLD = 36%	NA	NA	NA
Mekinian 2015 [4]	123	70 [62–79]	Vasculitis = 32% CTD = 25% Arthritis = 23% Neutrophilic dermatosis = 10%	MDS-MLD = 26% MDS-EB = 15% CMML = 16% MDS-SLD = 9%	Steroids response: 80% R/D = 48% IS response: 60%	No difference with or without IADs	

MDS, myelodysplastic syndrome; SLD, single lineage dysplasia; MLD, multilineage dysplasia; EB, with excess blasts; RS, with ring sideroblasts; CMML, chronic myelomonocytic leukemia; AML, acute myeloid leukemia; RP, relapsing polychondritis; SLE, systemic lupus erythematosus; CTD, connective tissue disease; SS, Sjogren syndrome; RA, rheumatic arthritis; PR, polymyalgia rheumatica; IHA, immune hemolytic anemia; ITP, immune thrombocytopenic purpura; IS, immunosuppressive drugs (MTX, Edx, azathioprine); R/D, relapse/steroid dependence; NA, not available

Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα - Αυτοάνοσες εκδηλώσεις

- Αυτοάνοσες διαταραχές (ΑΔ) παρατηρούνται σε ποσοστό 10%-20% των ασθενών με MDS
- Παρατηρούνται συχνότερα σε ασθενείς με MDS από ότι σε ασθενείς με άλλα νοσήματα
- Συνήθως πρόκειται για ασθενείς νεότερους (μέση ηλικία 68 έτη)
- Η εμφάνισή τους μπορεί να : προηγείται της διάγνωσης του ΜΔΣ (30%)
είναι σύγχρονη (30%)
συμβαίνει κατά την πορεία της νόσου συνήθως τους πρώτους μήνες (40%)
- Συχνότερα αφορά ασθενείς με MDS- SLD (~40%), MDS-MLD (~25%), MDS-EB (~23%)

Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα - Αυτοάνοσες εκδηλώσεις

TABLE 3. Autoimmune inflammatory manifestations in myelodysplastic patients

Case no.	Clinical manifestations	Serological data
1	Microscopic polyangiitis, livedo reticularis, myositis, peripheral neuropathy, leucocytoclastic vasculitis, non-infectious pulmonary infiltrates	Hypergammaglobulinaemia
2	Relapsing polychondritis, peripheral neuropathy, leucocytoclastic vasculitis, non-infectious pulmonary infiltrates	Hypergammaglobulinaemia
3	Primary biliary cirrhosis, thyroiditis Hashimoto's, leucocytoclastic vasculitis	ANA: 1/160, AMA: 1/640, positive DAT, hypergammaglobulinaemia
4	Leucocytoclastic vasculitis	Hypergammaglobulinaemia, RF: 1/40
5	Leucocytoclastic vasculitis	Hypergammaglobulinaemia
6	Symmetric polyarticular synovitis, optic neuritis, erythema nodosum	ANA: 1/160, hypogammaglobulinaemia
7	Polymyalgia rheumatica/temporal arteritis, leucocytoclastic vasculitis	Hypergammaglobulinaemia, RF: 1/160
8	Relapsing polychondritis	Hypergammaglobulinaemia
9	Polymyalgia rheumatica	ANA: 1/80, DAT, hypergammaglobulinaemia
10	Ulcerative colitis	hypergammaglobulinemia, RF: 1/160
11	Thyroiditis Hashimoto's, vitiligo, glomerulonephritis	Autoantibodies against thyroid peroxidase and thyroglobulin, positive DAT
12	Sjögren's syndrome	ANA: 1/160, hypergammaglobulinaemia
13	Autoimmune thrombocytopenia	IgGκ

ANA, antinuclear antibodies; AMA, antimitochondrial antibodies; RF, rheumatoid factor, DAT, direct antiglobulin test.

Autoimmune phenomena in myelodysplastic syndromes: a 4-yr prospective study

S. Giannouli, M. Voulgarelis, E. Zintzaras¹, A. G. Tzioufas and H. M. Moutsopoulos

Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα - Αυτοάνοσες εκδηλώσεις

TABLE 2 Different types of MDS/CMML-associated SIAD

Group	<i>n</i> (%) (95% CI)	Type, <i>n</i>	Insufficient data, <i>n</i>	Incomplete criteria, <i>n</i>
Systemic vasculitis	39 (32) (23, 40)	Polyarteritis nodosa, 12 GCA, 9 Behçet's disease, 6 Cryoglobulinaemia, 3 GPA, 1 Unclassified, 8	Polyarteritis nodosa, 7 Unclassified, 7	Behçet's disease, 6 Polyarteritis nodosa, 1
CTDs	31 (25) (18, 33)	RP, 14 SLE, 8 Primary APS, 4 Myositis, 3 SS, 2	SS, 1 Myositis, 1	SLE, 8 RP, 6
Neutrophilic dermatosis	12 (10) (5, 15)	Aseptic abscesses, 1 Sweet's syndrome, 9 Pyoderma gangrenosum, 2	1	0
Inflammatory arthritis	28 (23) (15, 30)	PMR, 10 RA, 4 RS3PO, 4 Undifferentiated, 10	0	0
Unclassified	13 (11)	—	0	—

Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα - Αυτοάνοσες εκδηλώσεις

- Παρουσία αυτοαντισωμάτων σε ~50% ασθενών με ΜΔΣ χωρίς κλινικά σημεία αυτοάνοσης διαταραχής (όπως και σε μη ΜΔΣ ασθενείς αναλόγου ηλικίας)

ANA (20%) χωρίς ειδικότητα

Αντιφωσφολιπιδικά (15%)

RF (12%)

ANCA (9%) χωρίς ειδικότητα

Ιστοειδικά Abs (13%)

Θετική άμεση Coombs (5%-15%)

Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα - Αυτοάνοσες εκδηλώσεις

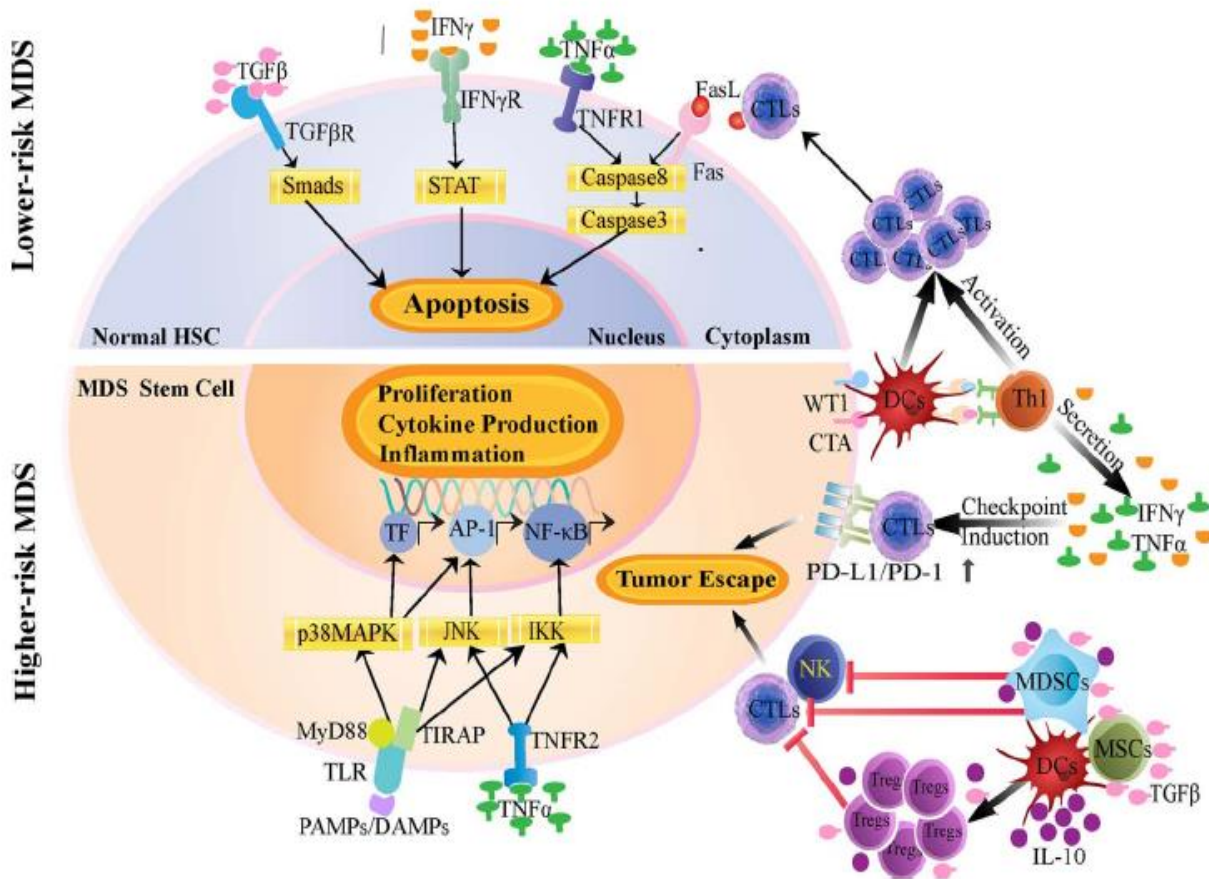
Table 2 Arguments for MDS-related ADs in patients with extra-hematological features

	For MDS-related IADs	Against
Time between 2 diseases diagnosis	Concomitant Few months before or after	Delay > 5 years Use of myelodysplastic-inducing drugs before MDS onset (cyclophosphamide, azathioprine) = secondary MDS?
IADs subtype	Sweet's syndrome Leukocytoclastic vasculitis or polyarteritis nodosa Relapsing polychondritis Unclassified arthritis	Giant cell arteritis ANCA-positive vasculitis Sarcoidosis Systemic sclerosis
MDS subtype	MDS-SLD MDS-MLD MDS-EB	MDS-RS
Karyotype	Trisomy 8 and Behcet's disease	
Response to MDS treatment	Hypomethylating agents	
IADs outcome	Steroid dependence	

Table I. Role of cellular immune responses in low-risk and high-risk MDS.

Immune cells	Low-risk MDS	High-risk MDS	Role in MDS
Innate immune responses			
NK cells	↑	↓	Higher frequencies of NK cells were observed in low risk MDS as compared to high-risk MDS. NK-cells mediate cytotoxicity of BM precursor cells in low-risk MDS disease
Macrophages	↑	↓	Higher frequencies of Macrophages were observed in low risk MDS as compared to high-risk MDS. Macrophages are IFN- γ producing cells and are cytotoxic for BM precursor cells in low-risk MDS
DCs	↓	↓	Low numbers of myeloid and lymphoid circulating precursor DCs of clonal evolution has been documented in both low-risk and high risk MDS
Adaptive immune responses			
B cells	↓	↓	MDS-HSC loses potential to differentiate into B cell progenitors, therefore lower frequencies were observed in both low and high risk disease. However, clonal involvement of MDS multipotent stem cell cannot be ruled out
CD4 ⁺ FoxP3 ⁺ regulatory T cells (Tregs)	↓	↑	Low numbers of Tregs were observed in low-risk disease that enhances immune cytotoxicity by T cells, however, higher frequencies were observed in high risk disease that suppresses immune responses
Th17 cells	↑	↓	Higher frequencies of Th17 cells were observed in low risk MDS as compared to high-risk MDS. Th17 cells mediated cytotoxicity of BM precursor cells in low-risk MDS
Cytotoxic CD8 ⁺ T cells	↑	↓	Higher frequencies of cytotoxic CD8 ⁺ T cells were observed in low-risk MDS as compared to high-risk MDS and mediate cytotoxicity of BM precursor cells in low-risk MDS
NK T cells	↑	↓	Contradictory role in MDS pathology

Cytokines, Signaling Pathways and Immune Cells in MDS Bone Marrow Microenvironment

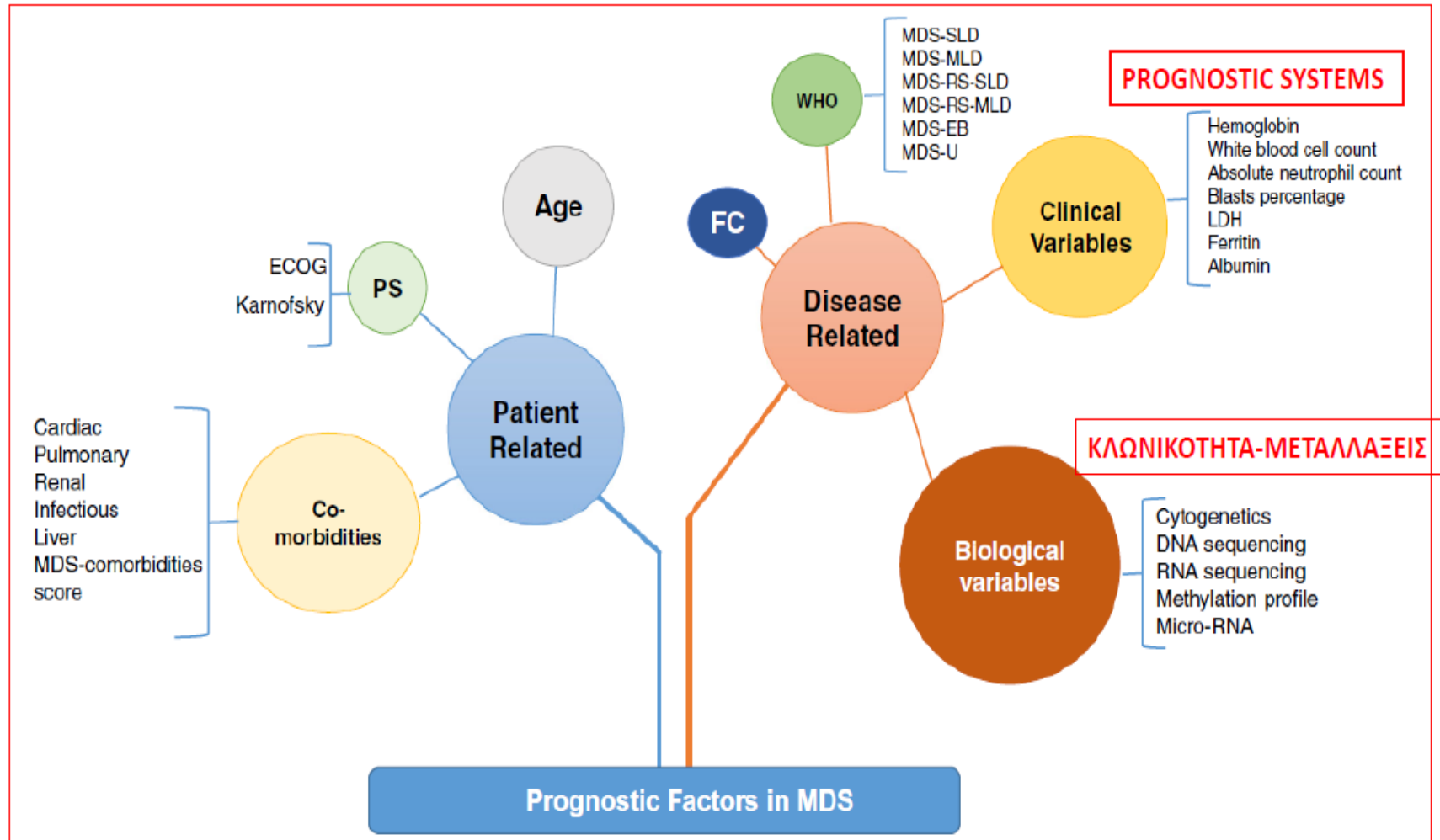


- Low risk MDS
Both innate and adaptive immune activation leading to increased apoptosis

- High risk MDS
Escape from immune surveillance leading to progressive disease

Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα - Πρόγνωση

Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα - Πρόγνωση



Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα - Πρόγνωση

Table 2: The risk score IPSS-R (International prognostic scoring system - revised)

Characteristics	Score values						
	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Cytogenetics	Very good	-	Good	-	Intermediate	Poor	Very poor
Blasts BM, %	≤2	-	>2 - <5	-	5-10	>10	-
Hb	≥10	-	8-<10	<8	-	-	-
Platelets	≥100	50-<100	<50	-	-	-	-
Neutrophils	≥0.8	<0.8	-	-	-	-	-

Risk groups	
Very low	≤1.5
Low	>1.5 – 3
Intermediate	>3 – 4.5
High	>4.5 - 6
Very high	>6

Cytogenetic risk groups			
Prognostic subgroup	Cytogenetic Aberration	Median survival, yrs	Median AML-evolution 25%, yrs
Very good	-Y, del(11q)	5.4	NR
Good	Normal, del (5q), del (12p), del (20q), double including del (5q)	4.8	9.4
Intermediate	del (7q), +8, +19, i(17q), any other single or double independent clones	2.7	2.5
Poor	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), double including -7/del(7q), complex: 3 abnormalities	1.5	1.7
Very poor	Complex: >3 abnormalities	0.7	0.7

Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα - Πρόγνωση

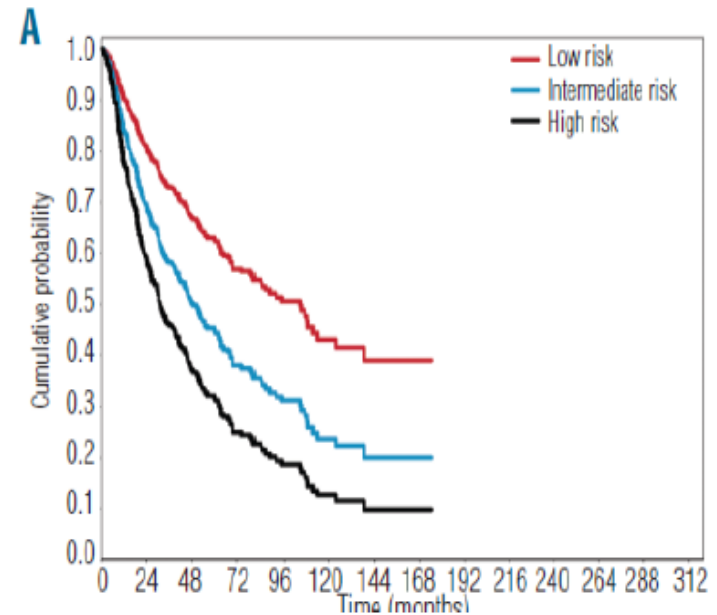
IPSS- R prognostic risk categories/scores and clinical outcomes

Risk Score	Risk Category	Median OS (years)	Median Time to 25% AML (years)
≤ 1.5	Very Low	8.8	NR
> 1.5 - 3	Low	5.3	10.8
> 3 - 4.5	Intermediate	3.0	3.2
> 4.5 - 6	High	1.6	1.4
> 6	Very High	0.8	0.73

Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα - Πρόγνωση

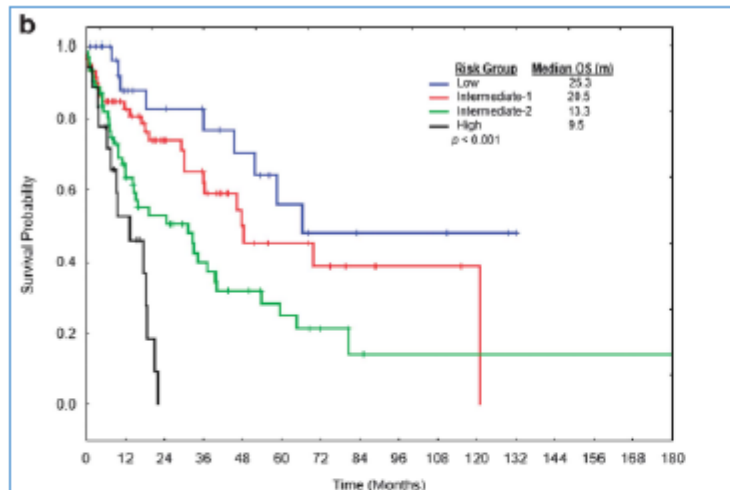
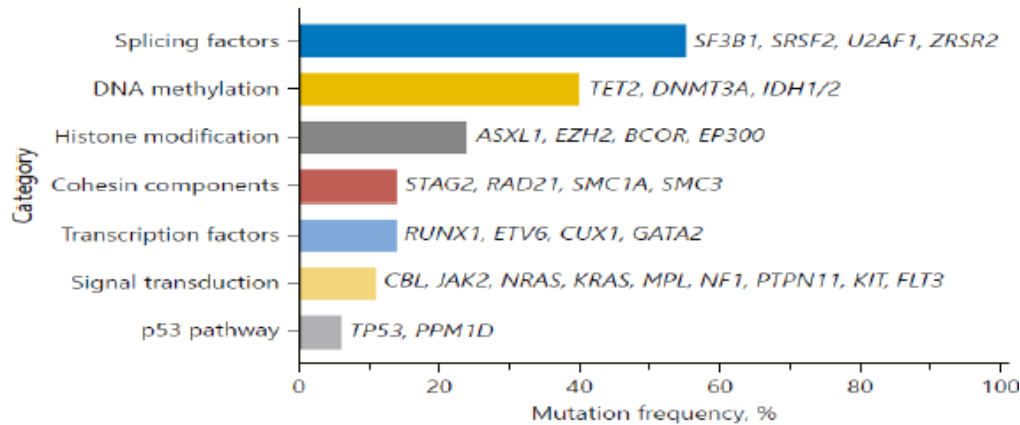
MDS-CI (MDS-Comorbidity Index)

Comorbidity	Score
Cardiac disease	2
Moderate- to- severe hepatic disease	1
Severe pulmonary disease	1
Renal disease	1
Solid tumor	1
MDS-CI Risk Group	MDS-CI score
Low risk	0
Intermediate risk	1-2
High risk	>2



**Διακρίνονται
τρεις ομάδες κινδύνου
με σαφή διαφορά στη
επιβίωση**

Frequency of recurrently mutated genes in MDS



This risk model can predict survival in:

- Heterogeneously treated patients with de novo and secondary MDS and CMML.
- This model can be used at any time during the course of disease regardless of prior or future treatments
- This model also highlights the power of molecular data in risk stratification of MDS

Μοριακό προγνωστικό μοντέλο IPSS-RM

A risk model was developed incorporating the weighted coefficients of these variables:

Molecular score: $\text{Age} \times 0.04 + \text{IPSS-Rscore} \times 0.3 + \text{EZH2} \times 0.7 + \text{SF3B1} \times 0.5 + \text{TP53} \times 1$

Group	Score	Median OS (mo)
Low	≤ 3	37,4
Int -1	3.1–3.6	23,3
Int-2	3.7–4.6	19,9
High	≥ 4.7	12,2

Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα - Πρόγνωση

Η προγνωστική σημασία της παρουσίας ανοσολογικών εκδηλώσεων παραμένει αντιφατική εν μέρει και λόγω της ετερογένειας των διαταραχών που έχουν περιγραφεί

Η παρουσία ανοσολογικών εκδηλώσεων φαίνεται από τις κυριότερες μελέτες να μην επηρεάζει την πρόγνωση των ασθενών

Ωστόσο φαίνεται οι ασθενείς με ΑΔ να είναι στο σύνολό τους υψηλότερου κινδύνου ως προς τα χαρακτηριστικά του ΜΔΣ

Το IPSS score παραμένει ο μόνος προγνωστικός δείκτης επιβίωσης προς το παρόν

Current Treatment Algorithm in Myelodysplastic Syndromes

Consider clinical trial enrollment for all patients
Supportive care (e.g., transfusions and antimicrobials as needed) for all patients
Risk stratification using IPSS-R supplemented by molecular testing

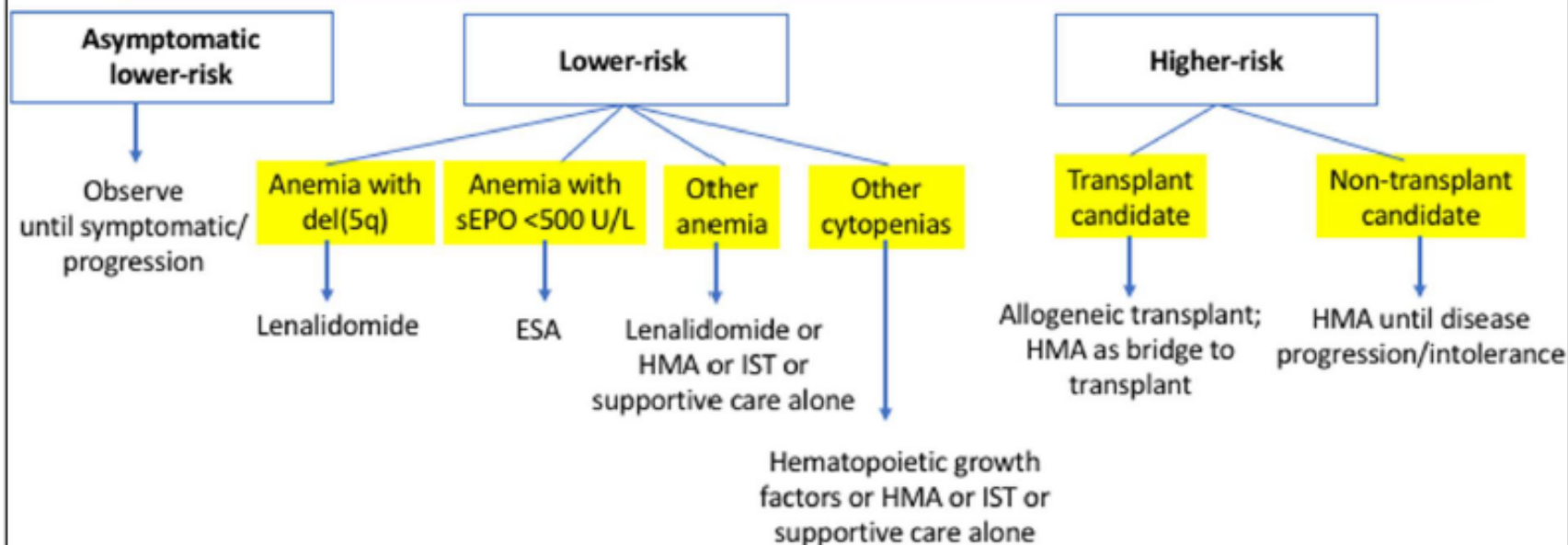


Fig. 1 MDS treatment algorithm as described in the text. Clinical trials should be considered for all patients, but is recognized that many patients will not have access to trials or will not be eligible for available trials or will not want to go on trials, especially those requiring travel to a major center. In fact only a very small proportion of patients with MDS are currently enrolled on prospective interventional trials. However, increased trial enrollment is an important goal given the continued poor outcomes with MDS. EPO erythropoietin, ESA erythropoiesis-stimulating agent, HMA DNA hypomethylating agent, IST immunosuppressive therapy (anti-thymocyte globulin, cyclosporine, or tacrolimus)

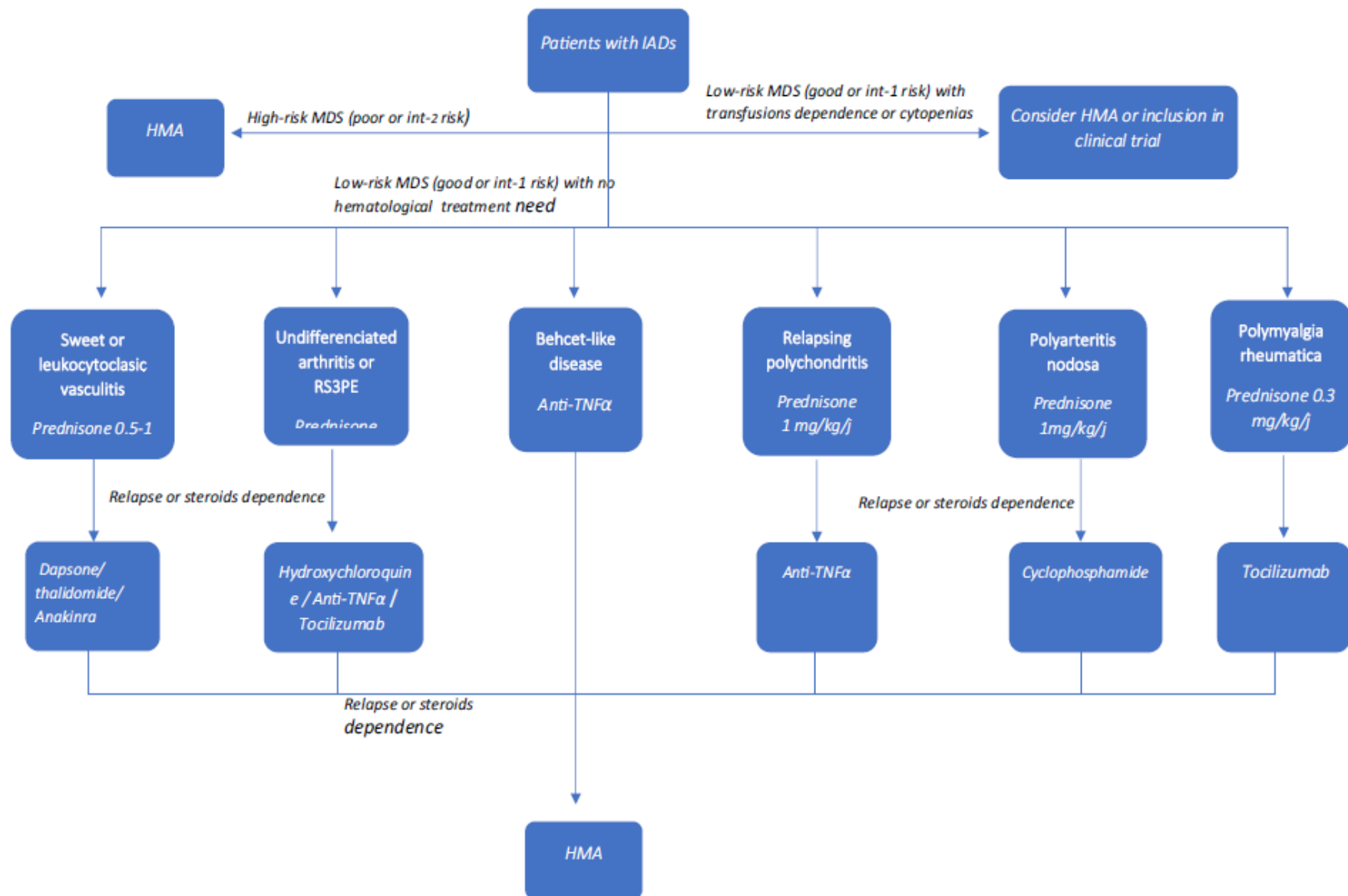


Fig. 1 Therapeutic strategy for autoimmune disease associated with MDS. ADs, inflammatory and autoimmune disorders; HMA, hypomethylating agents

Case presentation

Παρουσίαση περίπτωσης

Ο κυτταρογενετικός έλεγχος της ασθενούς ανέδειξε σύμπλοκο καρυότυπο με >3 ανωμαλίες

Σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά της νόσου της η ασθενής κατετάχθη στους πολύ υψηλού κινδύνου ασθενείς και έλαβε αγωγή με Υπομεθυλιωτικό παράγοντα (Αζακυτιδίνη)

Κατά την πορεία της παρακολούθησής της, εμφάνιζε συχνά υποτροπιάζοντα επεισόδια αρθρίτιδας και λαμβάνει θεραπεία με κορτικοστεροειδή

10 μήνες μετά τη διάγνωση, το νόσημα έχει εξελιχθεί σε Οξεία Λευχαιμία

Take home messages

- Τα ΜΔΣ είναι συχνά νοσήματα και απαντώνται κυρίως σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας
- Η διάγνωσή τους προϋποθέτει τον αποκλεισμό άλλων νοσημάτων, βασίζεται σε μορφολογικά κριτήρια και τεκμηριώνεται με την παρουσία κλωνικότητας
- Τα ΜΔΣ συνοδεύονται συχνά από ανοσολογικές εκδηλώσεις είτε εργαστηριακές είτε κλινικές
- Η θεραπευτική τους αντιμετώπιση βασίζεται στα χαρακτηριστικά της νόσου και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς

Thank You!

The image features the words "Thank You!" written in a black, elegant cursive script. The text is positioned in the upper half of the frame. Below the text, there is a vibrant, abstract background consisting of several overlapping, diagonal brushstrokes. The colors transition from a bright blue on the left, through purple and pink, to a bright red and yellow on the right. The overall style is artistic and celebratory.