

MDS

Die Diagnostik myelodysplastischer Syndrome

Allgemeines, Klassifikation

Die myelodysplastischen Syndrome (MDS) (s. auch Tabelle 1) sind Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle, welche bevorzugt im höheren Lebensalter auftreten und mit einer Inzidenz von 4–5/100.000 zu den häufigsten malignen hämatologischen Erkrankungen zählen. Die Diagnose eines MDS ist komplex und beruhte bisher vorwiegend auf Zytomorphologie und Zytogenetik. In den letzten Jahren haben Durchflusszytometrie und Molekulargenetik einen zunehmenden Stellenwert in der MDS-Diagnostik bekommen. Allerdings muss betont werden, dass die Diagnose „MDS“ unbedingt das Resultat einer integrativen Betrachtung von Zytomorphologie, Durchflusszytometrie, Zytogenetik, Molekulargenetik und Klinik sein sollte.

Zytomorphologie und Durchflusszytometrie

Grundpfeiler und zugleich erster Schritt in der Diagnostik bei MDS ist nach wie vor die Beurteilung von Blutbild, manuellem Differentialblutbild und Knochenmarksausstrich incl. Eisenfärbung. Eine ergänzende knochenmarkhistologische Untersuchung ist unter differentialdiagnostischen Aspekten zu empfehlen. Problematisch ist in der klinischen Differentialdiagnostik insbesondere das „low risk“ MDS, während die Diagnose „MDS“ bei einem erhöhten Blastenanteil im Knochenmark erleichtert wird. Die durchflusszytometrische Diagnostik beim MDS hat in den letzten Jahren einen zunehmenden Stellenwert bekommen. Auch für „low risk“ MDS sind Scoring-Systeme geschaffen worden, welche eine gut objektivierbare und auch quantifizierbare Aussage zur Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines MDS erlauben (1). Der Score erreicht eine Sensitivität von 70% und eine Spezifität von 93%. Durch zusätzliche Analyse von aberranten Immunphänotypen in der Granulozytopoese und der Erythropoese können Sensitivität und Spezifität weiter erhöht werden. Eine Initiative im Rahmen des European LeukemiaNet (ELN) zielt auf eine Standardisierung (2).

Auch gibt es Studien, die auf einen eigenständigen prognostischen Wert der Durchflusszytometrie im Rahmen der MDS-Diagnostik hinweisen (3).

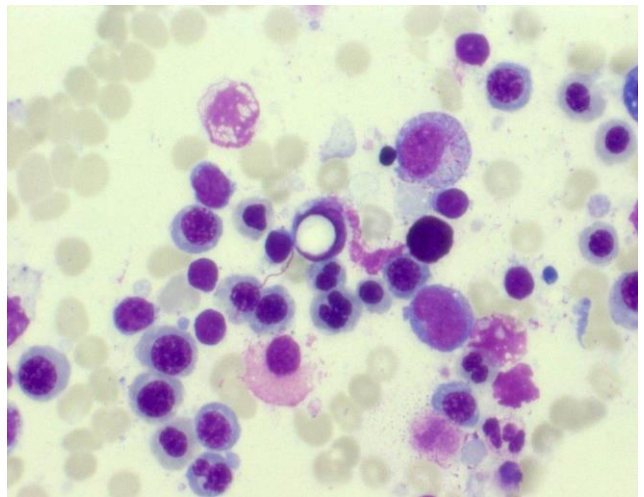


Abb. 1 Dysplastische Erythropoese bei MDS: Kernentrundungen, dysmorphie & doppelkernige Zellen

Genetische Diagnostik bei MDS

Zytogenetisch lassen sich im Karyogramm unter Umständen Chromosomenveränderungen identifizieren, die das Vorliegen einer klonalen malignen Erkrankung beweisen. Einige dieser Veränderungen sind von prognostisch-therapeutischer Relevanz, insbesondere der sogenannte komplex aberrante Karyotyp (Tabelle 2). Ungefähr die Hälfte der MDS-Patienten zeigt allerdings einen unauffälligen Karyotyp.

Die molekulargenetische Analyse war lange Zeit durch den Umstand erschwert, dass die MDS Molekular sehr heterogen sind und die meisten dort gefundenen molekularen Aberrationen nur mit einer Frequenz von unter 10 % vorkommen (Tabelle 2) (4).



Aberration/ Karyotyp	Prognostische Wertigkeit
-Y, del(11q), del(12p), del(5q)	eher günstig
komplex aberrant, -7	ungünstig

Tabelle 2: Prognostisch relevante zytogenetische Aberrationen bei MDS

Bestimmte Mutationsmuster konnten mit einzelnen morphologisch definierten MDS-Subtypen assoziiert werden, z. B. SF3B1-Mutationen mit RARS (5). Durch die neuen Techniken der Hochdurchsatzsequenzierung ("NGS") ist es mittlerweile möglich, viele Gene gleichzeitig mit vertretbarem Aufwand zu untersuchen. Die molekulargenetische Analyse der MDS wird daher absehbar immer größere Bedeutung in der Diagnostik gewinnen. Mit einem zunehmenden Einblick in die molekulare Pathogenese werden auch "zielgerichtete" Therapien zur Anwendung kommen.

Hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit der molekularen Veränderungen besteht noch keine einheitliche Einschätzung, es gibt aber deutliche Evidenzen für einzelne Gene.

Beispielsweise wurden Mutationen in ASXL1, RUNX1 und TP53 in fast allen Studien als prognostisch ungünstig bewertet.

Betroffene Gene	Funktionelle Bedeutung
U2AF1, SRSF2, SF3B1, ZRSR2	Spleißapparat-Mutationen
EZH2, ASXL1, TET2	Epigenetische Modulatoren (Chromatin-Modellierung, Methylierung)
KRAS, NRAS, JAK2	Serin-/Threonin- und Tyrosinkinase
CBL	Signaltransduktion
RUNX1	Transkriptionsfaktoren
TP53	Genom-Integrität

Tabelle 3: Auswahl molekularer Veränderungen bei MDS

Weitere Informationen:

Prof. Dr. Jörg Westermann
PD Dr. Dr. Thomas Burmeister
Tel.: +49 (30) 40 50 26-496
Tel.: +49 (30) 40 50 26-491
joerg.westermann@laborberlin.com
thomas.burmeister@laborberlin.com



Das Wichtigste auf einen Blick

- Die Basis-Diagnostik bei MDS sollte umfassen: Manuelles Differentialblutbild, Knochenmarkzytologie/-histologie mit Eisenfärbung
- Eine moderne, erweiterte Diagnostik sollte auch die Durchflusszytometrie, Zytogenetik und Molekulargenetik beinhalten
- Differenzialdiagnostisch muss das MDS zu reaktiven/toxischen Veränderungen, zu hereditären oder immunologisch vermittelten Zytopenien (z. B. Aplastische Anämie), sowie zu den Myeloproliferationen (MPN) und zur akuten myeloischen Leukämie (AML) abgegrenzt werden. Die Übergänge können z. T. fließend sein

Literatur

1) della Porta et al., Haematologica 2012, 97:1209-17 2) van de Losdrecht et al.; Haematologica 2009, 98:1124-1134 3) Kern et al., Cytometry B; 2015, 88B:154-164 4) Bejar et al., Blood 2014, 18:2793-2803 5) Papaemmanuil et al., NEJM 2011, 365:1384-139

Impressum

Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH, Sylter Straße 2, 13353 Berlin
 Tel. +49 (30) 405026-100 • E-Mail bulletin@laborberlin.com
 Verantwortlicher im Sinne des Medienrechts: Nina Beikert
 Redaktion: Prof. Dr. Jörg Westermann, PD Dr. Dr. Thomas Burmeister
 Veröffentlicht: Berlin, 09. Oktober 2015