

УДК: 615.276.4:616.155-036.112

Клінічна та лабораторна характеристика мієлодиспластичного синдрому

*О.І. Бойко, Я.І. Виговська, О.Й. Даниш, А.А. Мазурок, О.В. Лецук, З.В. Масляк.**ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України», Львів.*

Ключові слова: мієлодиспластичний синдром, рефрактерна анемія, рефрактерна анемія з надлишком бластів, гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, периферична кров.

Мієлодиспластичний синдром (МДС) – гетерогенна група клональних порушень кровотворення внаслідок набутих генетичних аномалій стовбурових гемопоетичних клітин, що проявляється різними варіантами цитопенії в периферичній крові при нормо-, гіпо- чи гіперклітинному складі кісткового мозку і різною частотою трансформації в гостру лейкемію. Провідним патогенетичним механізмом розвитку даної патології вважається виникнення змін у генотипі стовбурових кровотворних клітин, що призводить до формування аномального клону, який характеризується морфологічними ознаками дисплазії і надлишковою фізіологічною загибеллю клітин (апоптозом).

Захворюваність на МДС становить 4,1 випадок на 100 тис. населення. У європейських країнах серед осіб 50–69 років реєструється 40 нових випадків МДС на 1 млн населення, а серед осіб 70 років і старших — 150 нових випадків.

Діагностика МДС, насамперед, передбачає виключення інших захворювань, яким властива нормоцитарна чи макроцитарна анемія, що супроводжується ознаками дисплазії. Важливо розрізняти поняття «мієлодисплазія» і «мієлодиспластичний синдром». Перша характеризується наявністю неефективного кровотворення (як в морфологічному плані, так і функціональному), зумовленого дефіцитом вітаміну В₁₂, фолієвої кислоти чи іншими чинниками, а поняття МДС свідчить про наявність захворювання кровотворної тканини клональної природи, що поєднується з ознаками дисплазії.

Мета роботи

Враховуючи складність діагностики та особливості лікувальної тактики при окремих варіантах МДС, нами проведено аналіз клінічних проявів та лабораторних показників у хворих на МДС, що знаходяться під спостереженням в дупіктм амн України.

Матеріали дослідження

Об'єктом дослідження були 29 хворих з різними підтипами МДС, яких класифіковано відповідно до ФАБ-класифікації. У 21 особи діагностовано рефрактерну анемію (РА) (14 жінок і 7 чоловіків, середній вік яких становить $(49,10 \pm 3,80)$ років, у 6 осіб діагностовано рефрактерну анемію з надлишком бластів (РАНБ) (4 жінки і 2 чоловіки, середній вік $(69,67 \pm 2,68)$ роки. Хронічну мієломоноцитарну лейкемію (ХММЛ) діагностовано в 2 осіб чоловічої статі, віком 66 та 72 роки. Контрольну групу склали практично здорові особи (8 чоловік) - 2 чоловіки та 6 жінок, віком від 47 до 58 років (середній вік $53,12$) років.

Методи обстеження

Діагноз МДС встановлювали на основі скарг, даних анамнезу, клінічної картини, лабораторних досліджень (загальний аналіз крові з підрахунком абсолютної кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів з подальшим дослідженням їх морфології, в декількох хворих проводилось визначення рівня заліза, феритину), гематологічних досліджень (мієлограма, трепанобіопсія), та цитогенетичного обстеження. Цитохімічні реакції на ліпіди, мієлопероксидазу, глікоген проводились у пацієнтів з підтипом мдс ранб або при

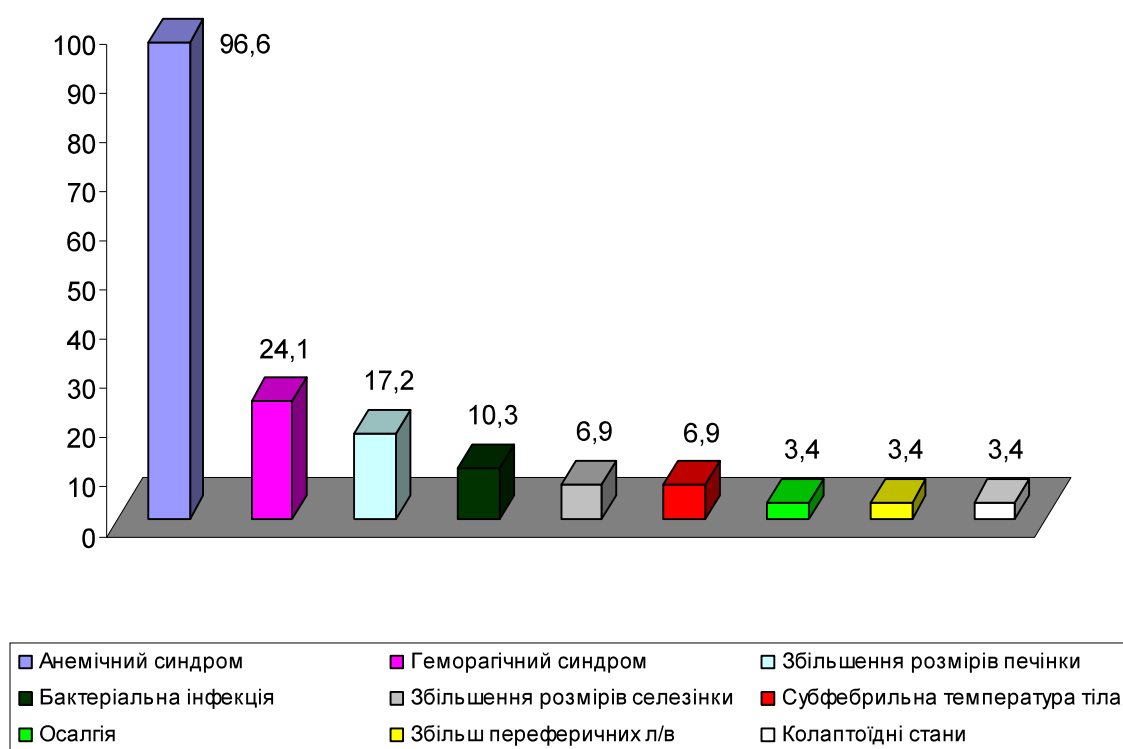
прогресуванні захворювання в гостру лейкемію та сидеробласти при РА.

Аналіз отриманих результатів

Початок МДС та його перебіг варіабельний і залежить від показників периферичної крові. У трьох пацієнтів хвороба проявилась важкою пневмонією, яка розвинулась після перенесеного гострого респіраторного захворювання у двох випадках і ангіною в іншому, що становило 10,3% від загальної кількості хворих. Прояви інтоксикації - субфебрильна гарячка без видимої причини спостерігалась в двох досліджуваних, які входили в групу РАНБ (6,9 %) (див. рис.1).

В одного хворого колаптоїдний стан виникав декілька разів на тиждень, ще в одного хворого на РА хвороба проявилась болями в кістках, при фізикальному обстеженні пальпувались збільшені периферичні лімфатичні вузли (аксілярні, діаметром 2х2см). Через 5 місяців після встановлення діагнозу у цього пацієнта наступила трансформація в гостру лімфобластну лейкемію, варіант якої підтверджений цитохімічним дослідженням клітин кісткового мозку (ліпіди в бластних клітинах від'ємні, мієлопероксидаза від'ємна, глікоген в бластних клітинах кісткового мозку-100 % позитивний, зернистий).

Рис. 1
Основні клінічні прояви хворих на МДС



Таким чином, основну симптоматику МДС визначив синдром цитопенії. Загальним для всіх хворих був анемічний синдром (у 75-90 % випадках МДС маніфестував анемічним синдромом, який посилювався при прогресуванні захворювання і діагностований у всіх пацієнтів). При дослідженні периферичної крові у всіх хворих, за винятком одного випадку ХММЛ, виявлено анемію різного ступеня важкості, що відповідає даним літератури [2, 6, 7]. Анемія була діагностована в 96,6% пацієнтів, у поєднанні з лейкопенією в 58,6% випадків, з тромбоцитопенією-в 13,8% випадків, ізольована анемія діагностована в 10,3% хворих. Як наслідок анемії всі пацієнти скаржились на прогресуючу загальну слабкість, задишку при невеликому фізичному навантаженні, серцебиття, швидку втомлюваність, запаморочення, головний біль. При об'єктивному обстеженні відзначалась блідість шкіри і слизових оболонок.

За даними літератури, нерідко МДС супроводжуються геморагічним синдромом, зумовленим тромбоцитопенією. Серед обстежуваних нами хворих геморагічний синдром спостерігався у 6 пацієнтів з РА та в 1-го хворого з РАНБ (24,1 %) (див. рис.1). При огляді у цих хворих на шкірі візуалізувалась геморагічна висипка різного характеру (від дрібної петехіальної на ногах до великих синяків). Носова кровотеча зафіксована у трьох хворих, серед яких один пацієнт, окрім носової кровотечі, мав кровоточивість з ясен. Маткові кровотечі спостерігались у двох пацієнток, при тому середній рівень тромбоцитів у них становив близько

50 $\times 10^9$ /л. Всі ці хворі входили в класифікаційну групу РА. В одного з шістьох досліджуваних з групи РАНБ, була кровотеча з шлунково-кишкового тракту.

Середній рівень гемоглобіну в групі пацієнтів з РА становив (58,62 $\pm$ 3,64) г/л. В одному випадку діагностовано анемію легкого ступеня (Hb 90-110 г/л), у 5 – середнього ступеня важкості (Hb 70-90 г/л), у 7 хворих- важку анемію (Hb 50-70 г/л), у 8 пацієнтів- анемію надважкого ступеня (Hb 30-50 г/л). Середній показник гемоглобіну у пацієнтів з РАНБ становив (59,33 $\pm$ 4,65) г/л. Троє пацієнтів мали анемію середнього ступеня важкості, 3 особи - анемію важкого ступеня. У одного хворого на ХММЛ спостерігалась анемія важкого ступеня, в іншого рівень Hb був у межах норми і становив 140 г/л.

Табл. 1

Основні показники крові у хворих на МДС

П/К	Показники, одиниці вимірювання	Підтипи МДС		
		РА	РАНБ	ХММЛ
	Hb, г/л	58,62 $\pm$ 3,64	59,33 $\pm$ 4,65	140,00 і 60,00
	Еритроцити, 10^{12} /л	1,96 $\pm$ 0,16	1,76 $\pm$ 0,30	4,22 і 1,99
	Лейкоцити, 10^9 /л	4,01 $\pm$ 0,59	3,17 $\pm$ 0,67	11,9 і 23,00
	Тромбоцити, 10^9 /л	88,42 $\pm$ 12,47	65,40 $\pm$ 25,31	119,00 і 89,5
	ШОЕ, мм/год.	43,95 $\pm$ 4,20	45,67 $\pm$ 7,95	15,00 і 21,00
	Бласти, %	1,00 $\pm$ 0,00	4,00 $\pm$ 1,00	2,00 і 0,00
К/М	Бласти, %	2,21 $\pm$ 0,28	10,03 $\pm$ 1,82	13,00 і 15,2

У хворих на РА кількість еритроцитів коливалась від 0,95 до 3,51 $\times 10^{12}$ /л і в середньому становила (1,96 $\pm$ 0,16) $\times 10^{12}$ /л. Характеризуючи морфологію еритроцитів, слід відмітити, що у 7 пацієнтів відмічався макроцитоз, у 5 - анізохромія, в 2 осіб - виражений анізопойкілоцитоз, характерною для всіх була анізохромія. Анемія при МДС звично носить макро- або нормоцитарний характер [7, 8]. У досліджуваних нами хворих анемія була нормохромною в 65% випадків, гіперхромною - в 28%. У групі хворих на РАНБ кількість еритроцитів коливалась від 1,00 до 2,61 $\times 10^{12}$ /л. Макроцитоз наявний у 2 хворих, анізохромія була присутня в 1 особи. Кількість еритроцитів у хворих на ХММЛ була 1,99 і 4,2 $\times 10^{12}$ /л. У пацієнтів з МДС-рівень заліза та його залізов'язуюча здатність у сироватці крові знаходився в межах норми, а рівень феритину вище норми.

Лейкопенія притаманна МДС [5, 11, 12]. Лейкоцитоз виявляють в поодиноких випадках, найчастіше при ХММЛ, або при супутній патології. Рівень лейкоцитів у обстежуваних нами пацієнтів з РА коливався від 1,1 до 13,1 $\times 10^9$ /л (середній показник (4,01 $\pm$ 0,59) $\times 10^9$ /л). Середнє значення лейкоцитів у хворих з РАНБ було (3,17 $\pm$ 0,67) $\times 10^9$ /л. Абсолютна кількість білих кров'яних тілець відрізнялась у групі пацієнтів з ХММЛ, порівняно з двома попередніми групами (РА та РАНБ) і становила 11,9 та 23,0 $\times 10^9$ /л.

Для МДС, як правило, характерна тромбоцитопенія, яка поєднується з іншими цитопеніями. Ізольована тромбоцитопенія зустрічається в поодиноких випадках [5, 6, 8]. Кількість тромбоцитів у обстежуваних нами пацієнтів досить варіабельна: від поодиноких до нормальних показників. Середнє значення тромбоцитів у групі хворих з РА становило (88,42 $\pm$ 12,47) $\times 10^9$ /л, у групі з РАНБ - (65,40 $\pm$ 25,31) $\times 10^9$ /л, і 119,0 та 89,5 $\times 10^9$ /л у пацієнтів з ХММЛ. Відмічались змінені форми та розміри тромбоцитів.

Показник швидкості осідання еритроцитів у всіх групах пацієнтів був значно вищий від норми. Межі коливань показника в групі пацієнтів з РА досить великі і коливались від 5 до 78 мм/год.

Класичний варіант МДС характеризується гіперклітинним кістковим мозком (к/м) та панцитопенією в периферичній крові, що підтверджує теорію посиленого апоптозу при даній патології [3, 5]. Всім пацієнтам, які були під нашим спостереженням, неодноразово проводилась стеральна пункція. Стеральний пунктат був нормоцелюлярним у 11 пацієнтів, у 6 хворих гіпоцелюлярним та у 12-гіперцелюлярним.

За даними літератури при МДС відмічається або різке зменшення (до 5% ядровмісних клітин) або гіперплазія (до 90%) еритроїдного паростка [6, 8, 9, 10]. У обстежуваних нами хворих червоний паросток був редукований в 4 випадках, гіперплазія червоного ряду була виявлена в чотирьох пацієнтів, які відносились до групи хворих з РА, ще в чотирьох досліджуваних відмічалось звуження еритроїдного паростка. Тип еритропоезу у всіх пацієнтів нормобластичний, явища дизеритропоезу спостерігались у 11 хворих, що морфологічно проявлялись наявністю базofilної пунктації в еритроцитах, наявністю тілець Жоллі та кілець Кебота. У обстежуваних хворих гранулоцитарний паросток у к/м був звужений у 10 випадках, редукований в 1 випадку. У 5-х пацієнтів були виражені ознаки дизгранулоцитопоезу, що полягали у збільшенні зернистості в цитоплазмі нейтрофілів, гіперсегментації ядер. Дизмегакаріоцитопоез був у 5 пацієнтів (два пацієнти з РАНБ, троє - з РА). У всіх цих хворих відмічався виражений поліморфізм мегакаріоцитів, наявність одноподібних форм, «голих» ядер. У 7 пацієнтів у стеральному пунктаті не виявлено мегакарі-

оцитів, троє з них клінічно мали виражений геморагічний синдром.

Відсоток бластів у стеральному пунктаті у хворих з РА коливався від 0,2 до 4,5 % і в середньому становив $(2,21 \pm 0,28)$ %. У групі хворих з РАНБ середній рівень бластних клітин становив $(10,03 \pm 1,82)$ % (межі коливань 5,00-18,00 %). У двох хворих на ХММЛ їх кількість становила 13,00 та 15,20 %.

Для підтвердження діагнозу проводилась трепанобіопсія здухвинної кістки. Гістологічно в 46,7 % випадків кістковий мозок був гіперклітинним, у 33,4 %-гіпоклітинним, 13,3 %-нормоклітинним. У всіх хворих в к/м був ретикуліновий фіброз із зменшенням або повним заміщенням жирового депо, що спостерігалось у 55 % пацієнтів з МДС [5, 8]

За допомогою цитохімічних реакцій проводилась діагностика морфологічних варіантів трансформованих МДС. Так, в чотирьох випадках трансформації РАНБ реакції на ліпіди та пероксидазу в бластних клітинах були позитивними, що дало підставу твердити про трансформацію в мієлоїдний варіант гострої лейкемії. Лише в одному випадку прогресія МДС відбулася в лімфобластний варіант гострої лейкемії.

Висновки

1 Обстежуючи пацієнтів з анемією, в першу чергу потрібно знайти її причину. Безпричинні або рефрактерні до лікування анемії свідчать про патологію системи кровотворення. Виключити або підтвердити діагноз МДС можна за допомогою загально-клінічних та спеціальних гематологічних обстежень.

2 Класичний варіант МДС РА характеризується панцитопенією в периферичній крові та гіперклітинним кістковим мозком з явищами дизгемопоезу різних ростків кровотворення. При підрахунку лейкограми відсоток бластних клітин у периферичній крові до 1%, у мієлограмі менше 5%. Анемія діагностується в 96,6% пацієнтів, в поєднанні з лейкопенією в 58,6% випадків, з тромбоцитопенією-в 13,8% випадків, ізольована анемія в 10,3% хворих.

3 У пацієнтів на мдс ранб у периферичній крові нараховується менше 5% бластних клітин і менше 30% у стеральному пунктаті за ФАБ класифікацією та менше 20% бластів при підрахунку мієлограмі за ВООЗ класифікацією.

4. Клінічна картина (початок та перебіг захворювання) залежить від кількості цитопеній у периферичній крові та ступеня їх вираженості.

Література

1. WHO classification and WPSS predict posttransplantation outcome in patients with myelodysplastic syndrome: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). E. P. Alessandrino, M. G. Della Porta, A. Bacigalupo et al. // *Blood*.-2008.-№ 112.-P. 895-902.
1. Bennet J.M. A comparative review of classification systems in myelodysplastic syndromes (MDS)/ J.M. Bennet/ *Semin Oncol* – 2005. – № 32. –P. 3.
1. Myelodysplastic syndrome/ P.L. Greenberg, E. Attar, M. Battivalla, et al/ *J Natl Compr*,
1. О.О. Фільченков/ /Тернопіль. ТДМУ «Укрмедкнига» -2005.- С. 15-16. *Canc Netw*. -2008.-№ 6.- P. 902–906.
1. Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) versus low risk MDS: the diagnostic interface. /Wimazal F. Fonatsch C. Thalhammer R., et.al. // *Leuk Res*.-2007.- 31/ P. 1461-1468.
1. Phase 1 multicenter dose-escalation study of ezatiostat hydrochloride (Telintra TM, TLK 199 tablets), a novel glutation ptodrag, in patient with MDS. / Raza A. Galini N. Smith S, et. Al // *Blood*.-2009.0 113. P.6533-6540.
1. Стойка Р.С. Аномоз і рак від теорії до практики [Текст]/ Р.С. Стойка
1. Myelodysplastic syndrome/ P.L. Greenberg, E. Attar, M. Battivalla, et al // *J Natl Compr Canc Netw*. -2008.-№ 6.- P. 902–906.
1. Eclache V. Unusual clonal evolution involving 5q in a case of myelodysplastic syndrome with deletion 5q 31 treated with lenalidomide/ V. Eclache, A. D. Rocha, G.Le Ronx, P. Fenaux // *Haematol*.-2008.-№ 93.- P.315-31.
1. Rosenfeld C. A hypothesis for the pathogenesis of the myelodysplastic syndromes: implications for new therapies/ C. Rosenfeld, List A.A. // *Leukemia*.-2000.-V.14-P. 2-8.
1. T. Nosslinger. Prognostic impact of age and gender in 897 untreated patients with primary myelodysplastic syndromes / T. Nosslinger, Tuchler H., Germing U., et.al // *Ann Oncol*.-2009.- P.2641.
1. B.D. Cheson. Myelodysplastic syndromes standardized response criteria: further definition/ B.D. Cheson, J.M. Bennet, H. Kantarjian, et.al. *Blood*.- 2001.- № 98.- P. 1985.
1. R.D. Drunning. Refractory cytopenia with multilineage dysplasia. In: Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues/ R.D. Drunning, J.M. Bennet, G.Flandrin et al // Lyon: LARC Press. 2001.-№ 70.- P.44.

Клініческая и лабораторная характеристика миелодиспластического синдрома

О.И Бойко, Я.И. Виговская, О.И. Даниш, А.А. Мазурок, О.В. Лещук, З.В. Масляк

Представлен анализ клиники и лабораторных показателей у больных с миелодиспластическим синдромом. Классический вариант МДС характеризуется панцитопенией в периферической крови и гиперклеточным костным мозгом с дисгемопоезом разных ростков кровотообразования. Клиника, от части начало и протекание болезни, зависит от количества цитопений у периферической крови и степени их выраженности.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, рефрактерная анемия, рефрактерная анемия с избытком бластов, гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, периферическая кровь

The clinical and laboratory features of myelodysplastic syndrome

O.I. Boiko, Y.I. Vygovska, O.I. Danish, A.A. Masurok, O.V. Leshzuk, Z.V. Maslyak

The analysis of the clinical manifestations and laboratory parameters in patients with myelodysplastic syndrome was performed. The classic subgroup of MDS is associated with pancytopenia in peripheral blood and hypercellular bone marrow with dysplasia of different lines of hematopoiesis. The clinical course of the disease, particularly at the beginning, depends on the number of hematopoietic lines involved and the degree of cytopenias.

Key words myelodysplastic syndrome, refractory anemia, refractory anemia with excess blasts, peripheral blood, haemoglobin.