CLASSIFICATION DES MYELODYSPLASIES
OMS 2008
actualisation et recommandations

Eliane DUCHAYNE

Toulouse 27/09/2012

DEFINITIONS

- **Pathologie du sujet âgé**
  - Médiane d'âge: 74 ans 26 % > de 80 ans
- **Cytopénies**:
  - Anémie < 10 g / dL
  - Thrombopénie < 100.10^9 /L
  - Neutropénie < $1.8.\ 10^9$ /L
- à **Moelle riche** avec des **signes de myélodysplasie**
- **Risque élevé de développer une LA**

OMS 2001

- 7 ans d'utilisation
- Corrélations clinico-biologiques

- OMS 2008 des MDS
  - Importance du nombre des cytopénies
  - Importance du % de blastes dans le sang
  - Importance de la « morphologie »

- Congrès de Patras 2009
- ASH 2011

CYTOPENIE REFRACTAIRE avec dysplasie monolignée (RCUD)

- Mono- ou bi-cytopénie
- **< à 1% de blastes** dans le sang
- pas de monocytose

- **≥ de 10% d'anomalies dans 1 seule lignée**
- < à 5% de blastes dans la moelle
- Perls: < 15% de RS type III

DIFFERENTES CR

- Anémie Réfractaire (RA)
  - > 10% de dysplasie Erythroblastique
  - environ 11% des MDS
- Neutropénie Réfractaire (RN)
  - > 10% de dysplasie Granulocytaire
  - environ 2,3% des MDS
- Thrombopénie Réfractaire (RT)
  - > 10% de dysplasie Mégacaryocytaire
  - environ 3.5% des MDS

ANEMIES SIDEROBLASTIQUES (RARS)

- Anémie le + souvent macrocytaire
- +/- 1 autre cytopénie
- Blastes: < 1% sang, : < 5% moelle
- Perls ≥ 15% de Ring-Sidéroblastes
- Dysplasie érythroblastique seule

DYSPLASIE MULTILIGNEE (CRMD)

- Bi- ou tri-cytopénie
- < à 1% de blastes dans le sang
- Pas de monocytose

- < à 5% de blastes dans la moelle
- ≥ de 10% d'anomalies dans 2 ou 3 lignées
- Perls variable +/- 15% de RS → CRMD-S

ANEMIE REFRACTAIRE A EXCES DE BLASTES (AREB)

- AREB 1:
  - < à 5 % de blastes dans le sang
  - 5 à 9 % de blastes dans la moelle

mais **AREB1** si 2-4% blastes dans le sang et < 5% dans la MO

- AREB2 :
  - 5 à 19 % de blastes dans le sang
  - 10 à 19 % de blastes dans la moelle
  - Dysplasie variable
  - Pas de monocytose

mais **AREB2** si Auër + ; si > 5% de blastes dans le sang

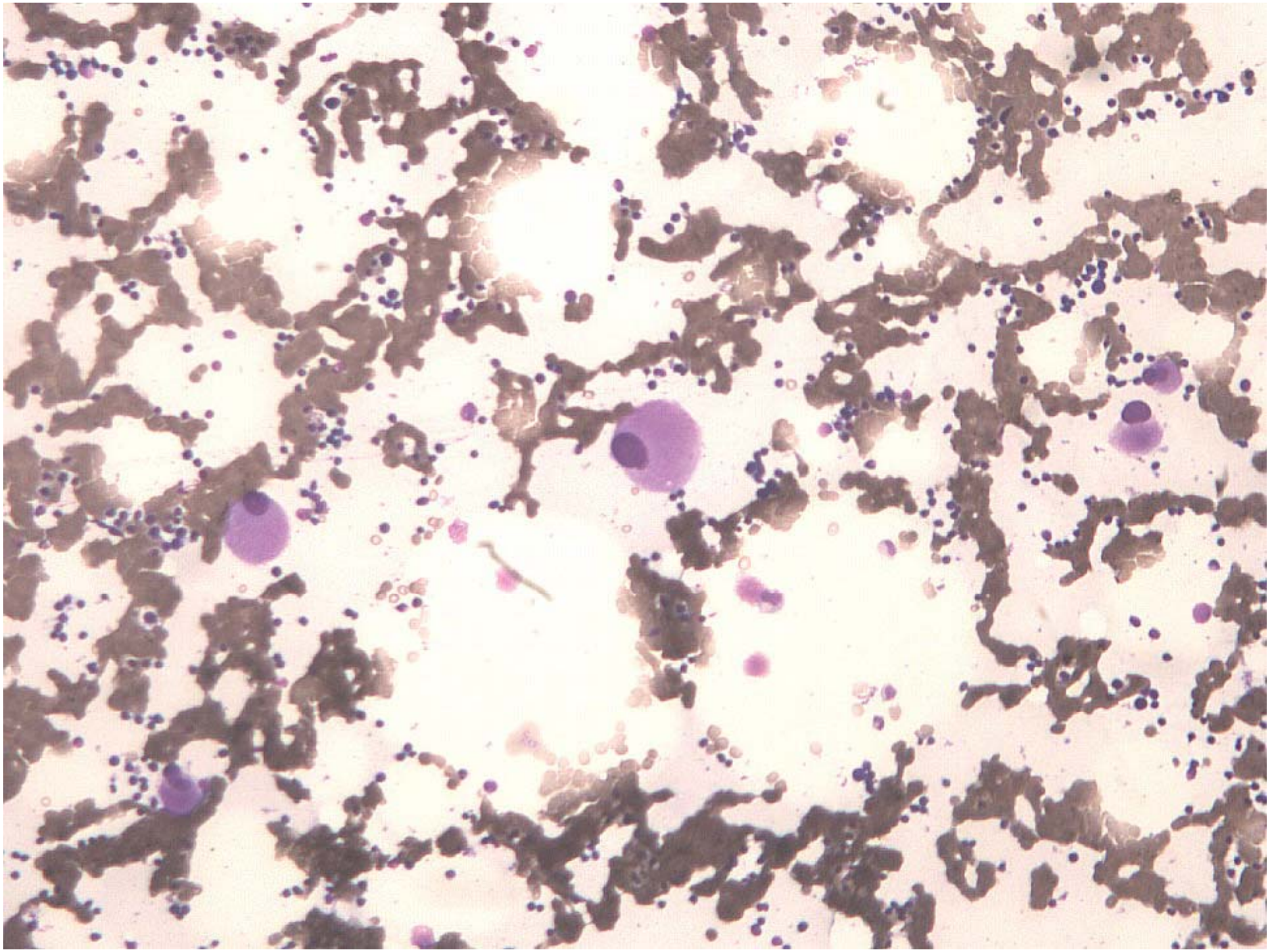
SYNDROME 5q-

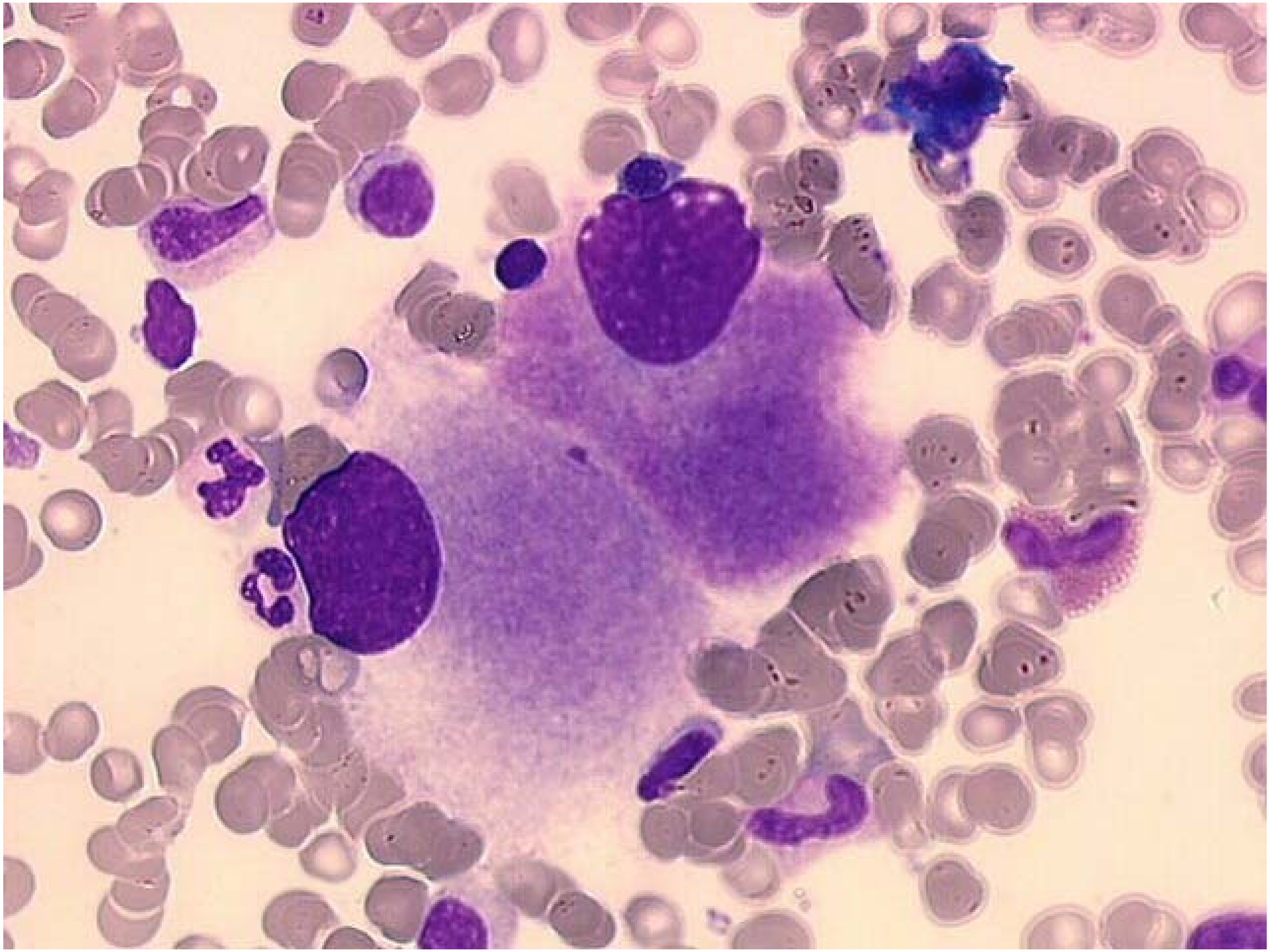
- Anémie macrocytaire
- Pq normales ou augmentées (>450.) dans 30-50%
- **< à 1 % blastes dans le sang**
- **< à 5 % blastes dans la moelle**
- Méga monolobés en barbe à papa
- **5q- isolée:** pas d'anomalies chromosomiques associées (sauf perte du Y)

5q- et autres anomalies

Ne pas classer « syndrome 5q- » selon OMS 2008

- si + anomalies chromosomiques:
  - Non protocolaire 5q-
  - Mais Intérêt ++ du traitement « Lenalidomide »
- si + blastes: classé AREB
- si 1% de blastes dans le sang: MDS inclassable
- si JAK2 +:
  - étude rétrospective





MDS INCLASSABLES

- Classification d’attente
- Reclassification dés que possible
- Intérêt: Évaluation pronostic
- 3 possibilités:

- Si 1 lignée dysplasique + 3 cytopénies

- Si RCDU ou CRMD avec 1% de blastes dans le sang

- Si pas d'anomalies MDS dans ≥ de 10% mais **anomalies cytogénétiques**

Quelques réponses ont été données à PATRAS (Mai 2009)

S'il existe une anomalie chromosomique des LAM type t(8;21), t(15;17), t(1;22) ou inv 16 quelque soit le % de blastes = LA

Anomalies chromosomiques

+8 ,	10			t(11;16)(q23;p13)	3*
-7 / del(7q)	10	50		t(3;21)(q26;q22)	2*
-5 / del (5q)	10	40		t(1;3)(p36;q21)	1
Del (20q) -Y	5-8 5			t(2;11)(p21;q23)	1
i(17q)/ t(17p)	3-5			inv(3)(q21q26)	1
-13 / del(13q)	3			t(6;9)(p23;q34)	1
Del (11q)	3				
del(12p)/t(12p)	3				
Del(9q)	1-2				
Idic(X)(q13)	1-2				

ICUS

Idiopatic **C**ytopenia of **U**ndetermined **S**ignificance

- Cytopénie de durée > à 6 mois
- Pas d'étiologie identifiée
- Pas de dysplasie sur 1 lignée ≥ à 10%
- Pas d'anomalies cytogénétiques

A surveiller attentivement

Cytopénie (s) persistante(s) en attente de classification

Premiers résultats cliniques

Patras 2009

- ICUS (Vienne-Rochester)
  - 10 p (18-78 ans) 7F/3H
  - 2 MDS : 1 à 7 ans , 1 à 2 ans
- MDS inclassables

Düsseldorf sur fichier de 3140 MDS

  - 20 « U » PAN: pronostic proche des RCUD bi
  - 80 « U » PB : pronostic proche de AREB1
  - 0 « U » GA

MDS à moelle pauvre

- **MDS hypoplasiques environ 10 %**
  - Pas de classification particulière
  - Diagnostic différentiel
  - Frontière pathologie auto-immune (clone HPN?)

- **Avec myelofibrose environ 10%**
  - MO très pauvre avec qq blastes = BOM obligatoire
  - Étude des CD34+
    - Excès de blastes,

EVALUATION DE LA DYSPLASIE

Recommandations OMS:

≥ 10% de cellules dysplasiques

Lignée Mégacaryocytaire:

- au moins 30 Méga

Lignée érythroblastique et granulocytaire:

- compter 200 cellules de la lignée
- tous les stades de maturation

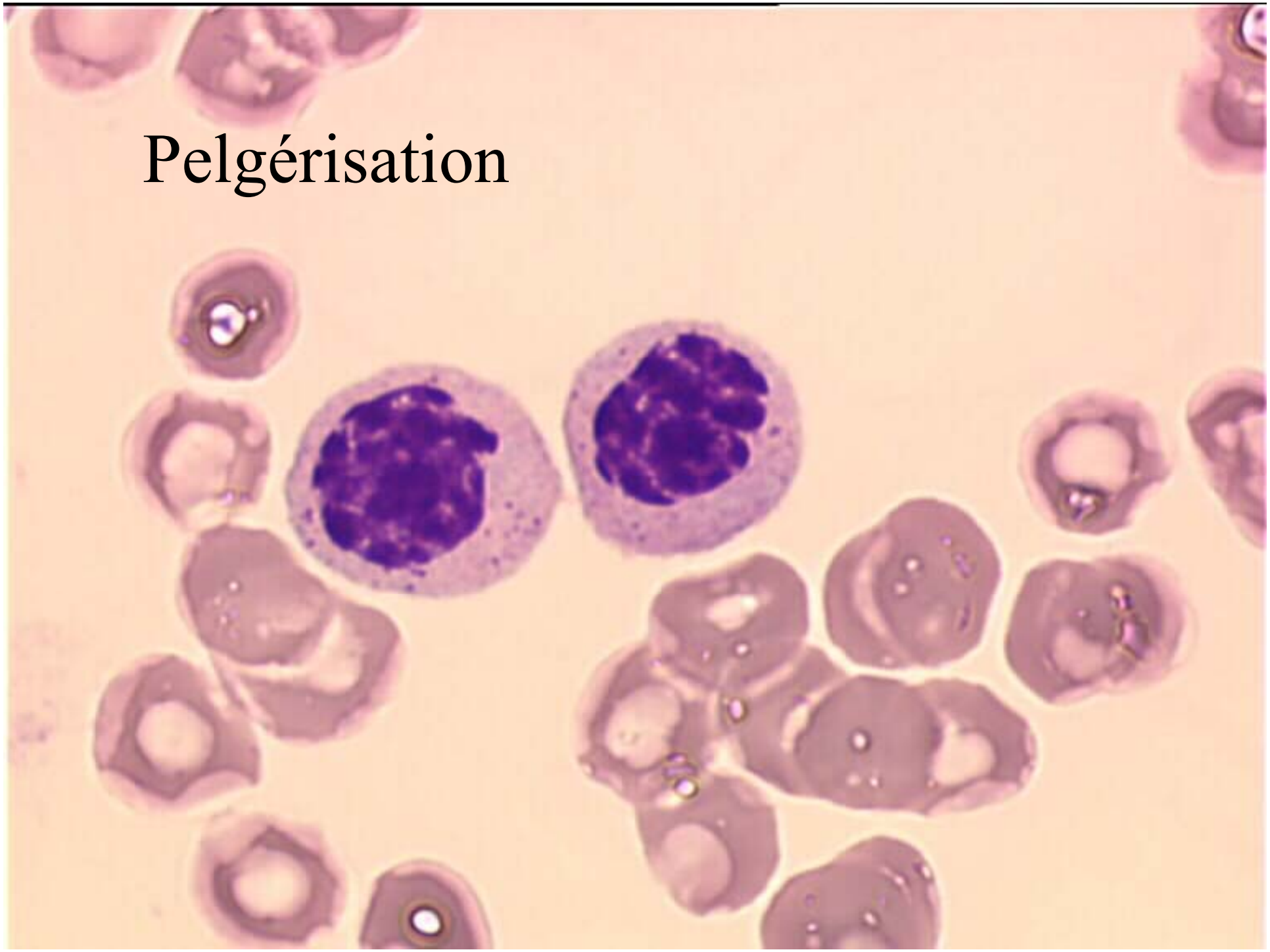
% de blastes:

- compter sur 500 cellules

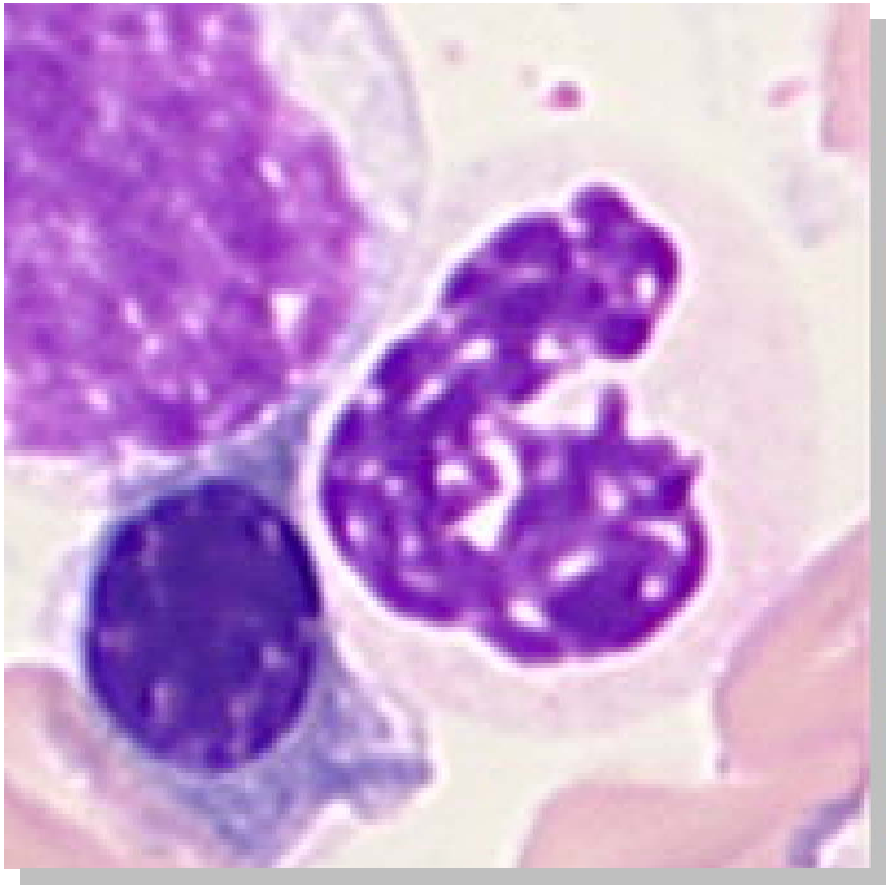
LIGNEE GRANULOCYTAIRE

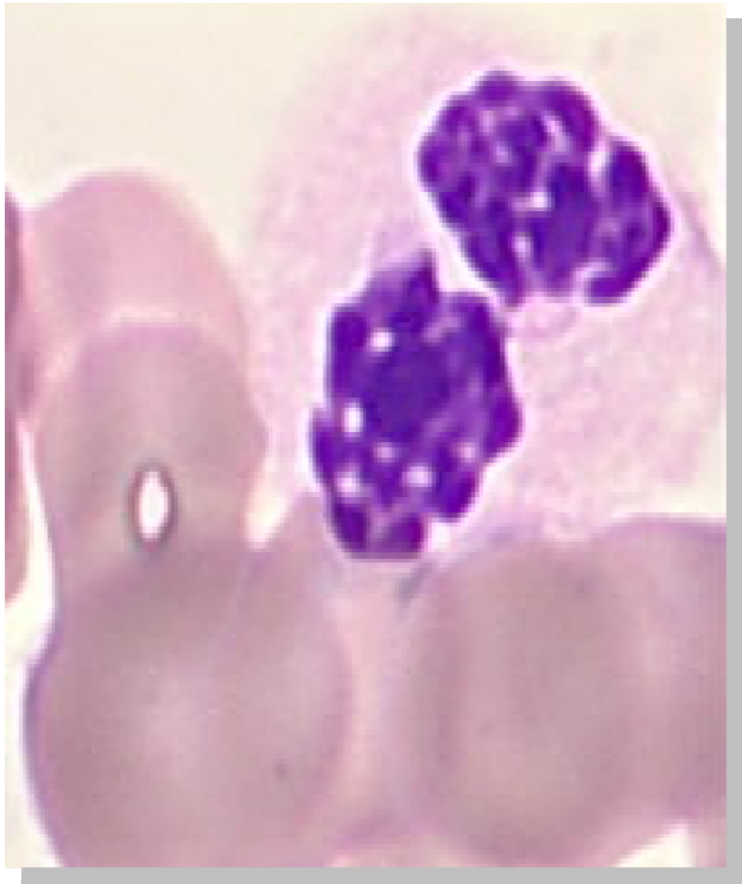
- **Noyau**
  - pelger, hyposegmentation
  - hypercondensation chromatinienne
  - lobes anormaux
- **Cytoplasme**
  - Dégranulation, hypogranularité
  - vacuoles
- **Autres**
  - % de blastes
  - présence de bâtonnets d'Auër

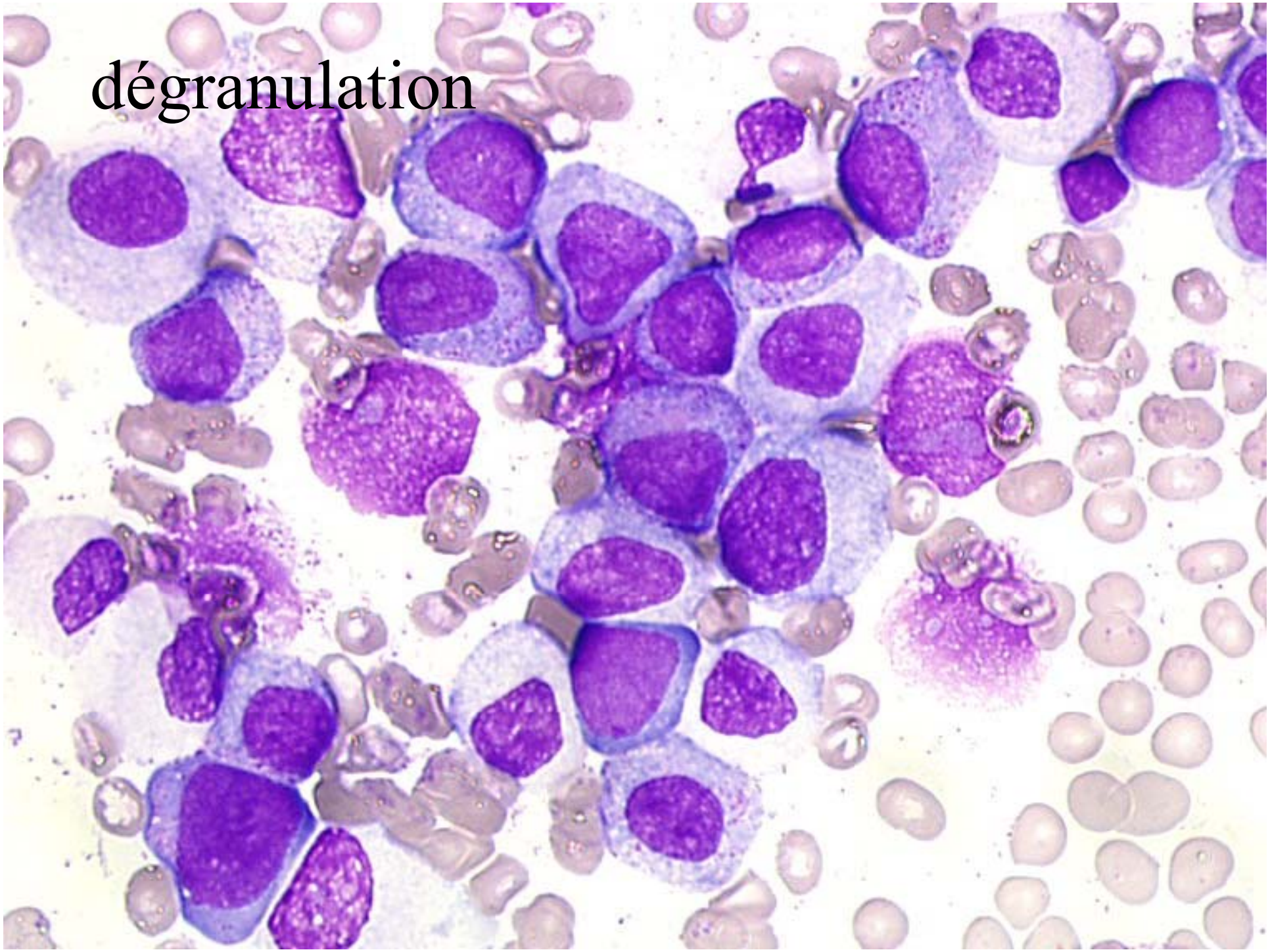
Pelgérisation



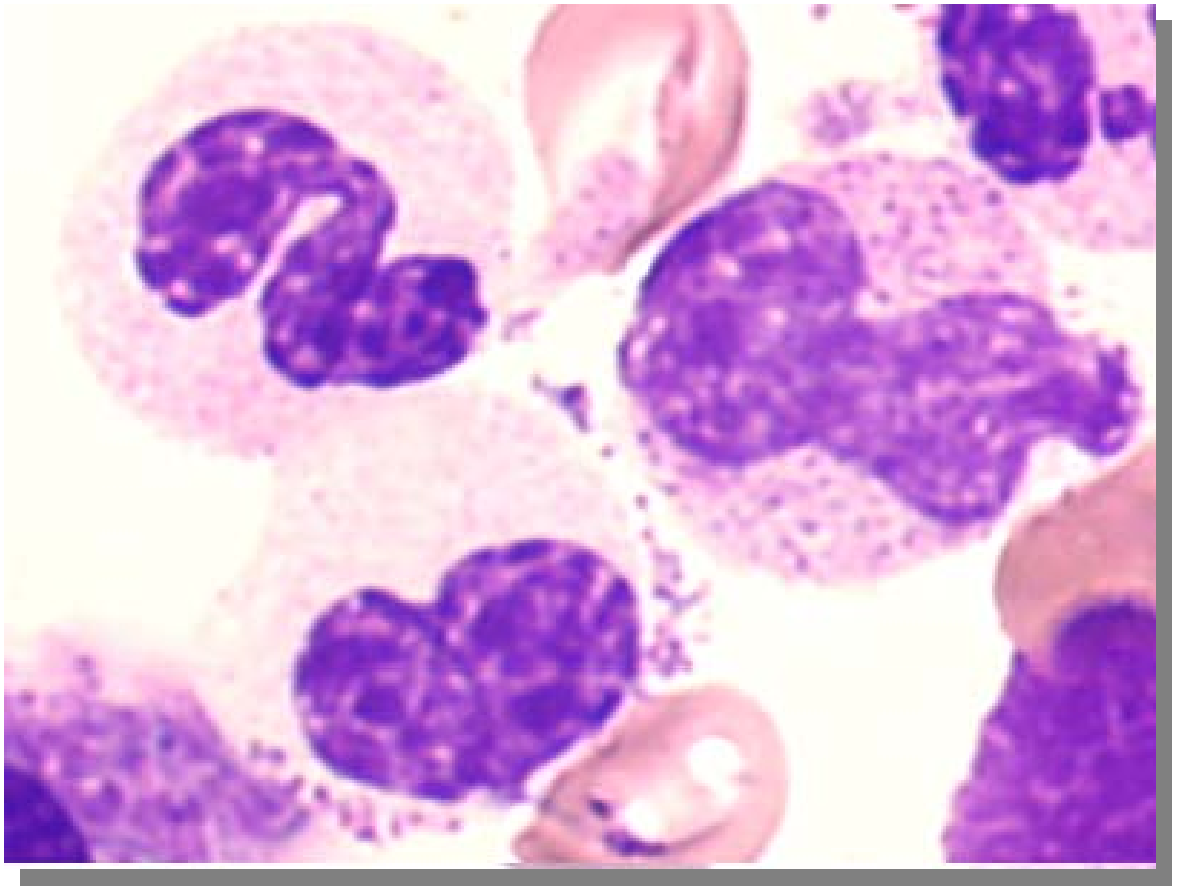
Condensation chromatinienne

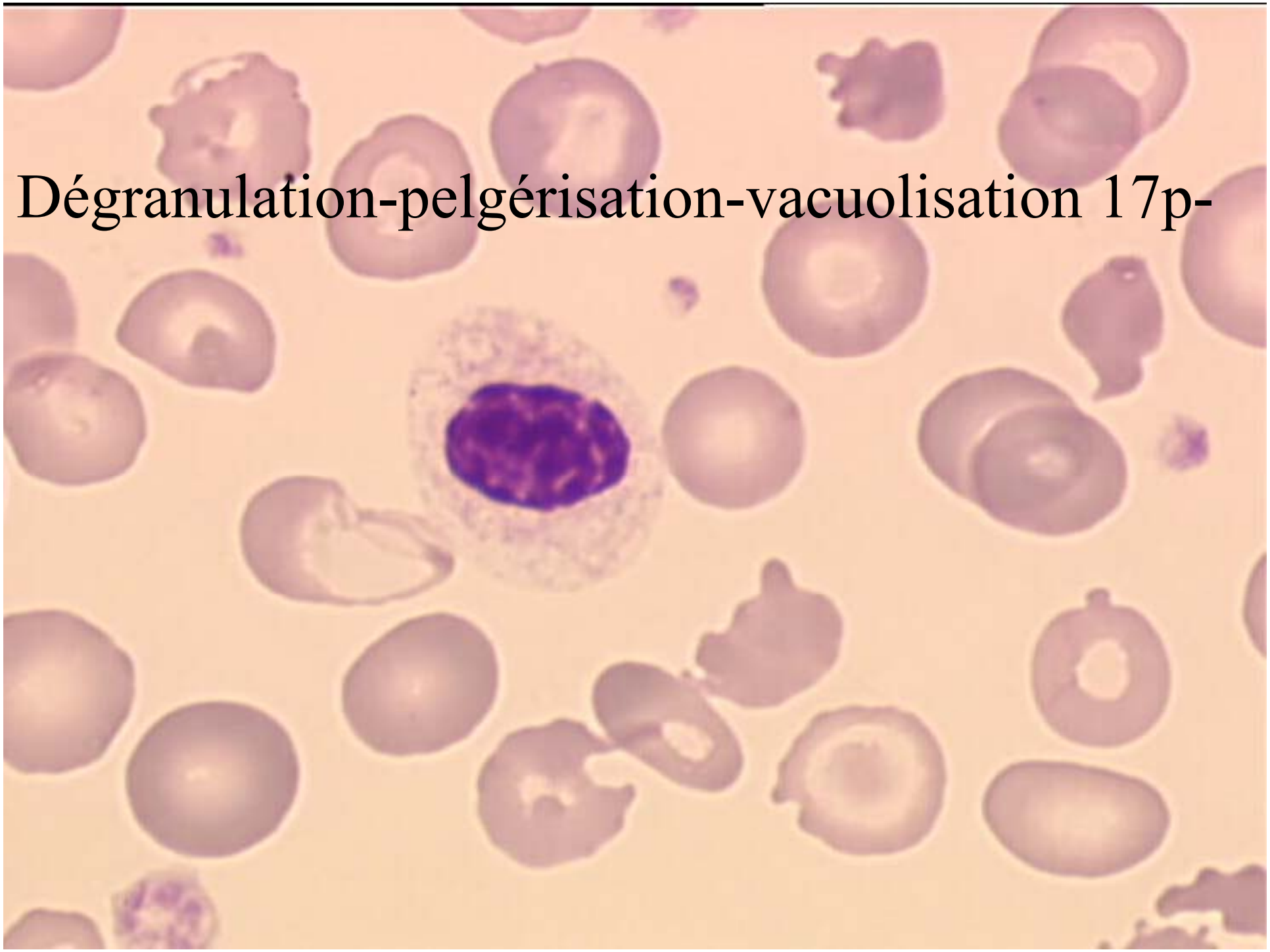





dégranulation

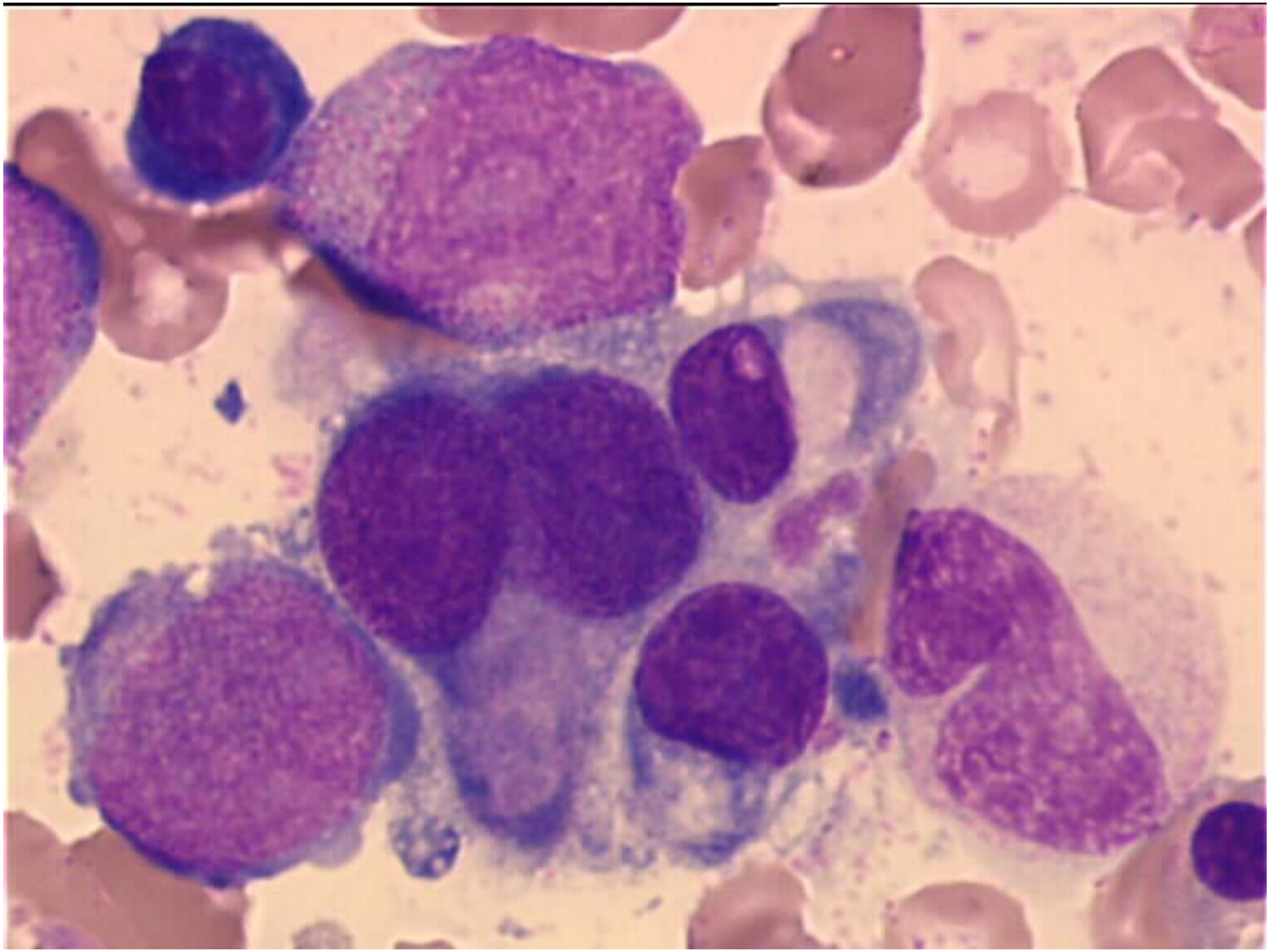
hypogranularite

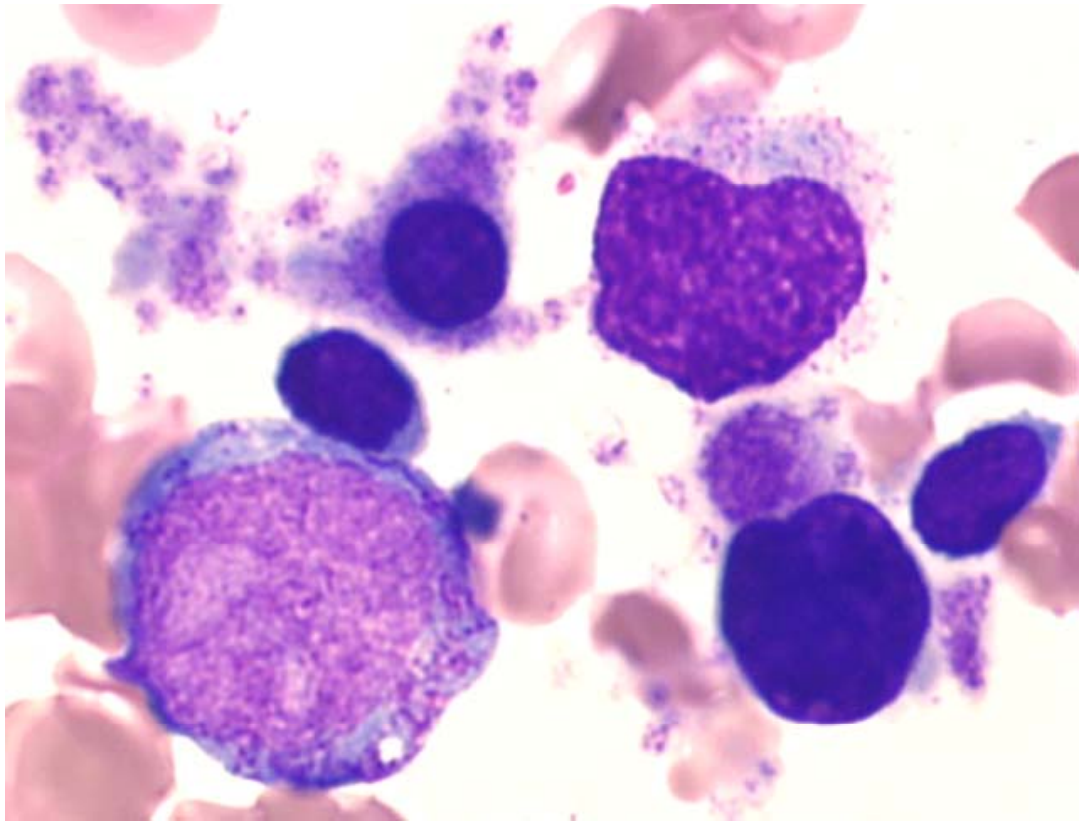


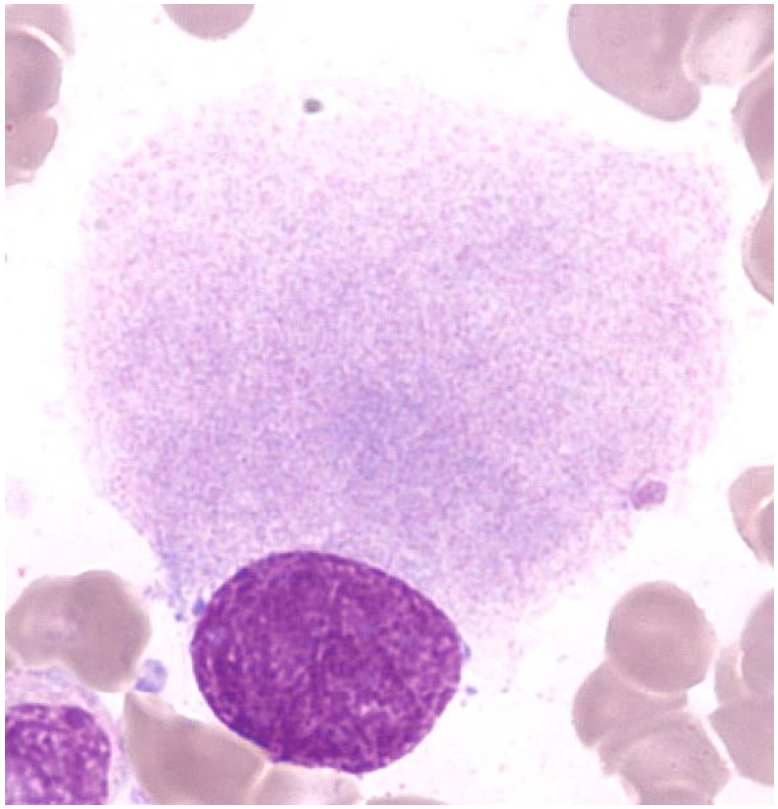

Dégranulation-pelgérisation-vacuolisation 17p-

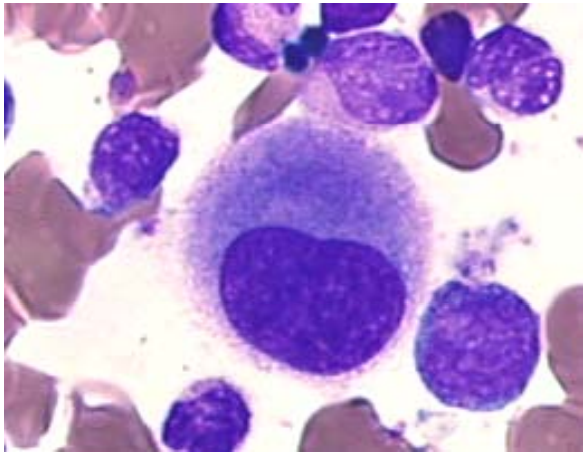
LIGNEE MEGACARYOCYTAIRE

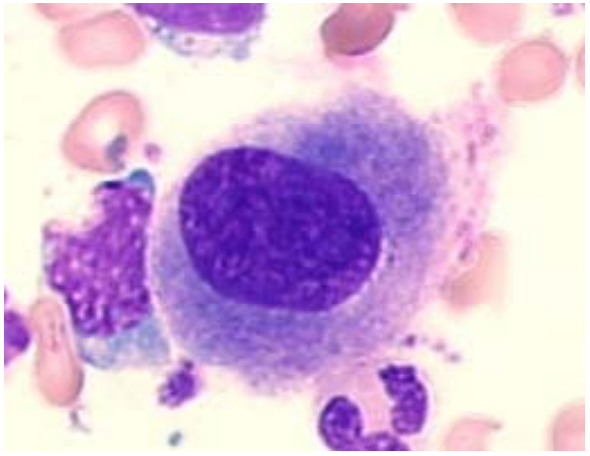
- **Recommandations** ≥ 30 méga
- Microméga
- Méga monolobés: aspect 5q- ou non
- Méga multinucléés
  - Bi- Tri
  - Multi
- Anomalies cytoplasmiques

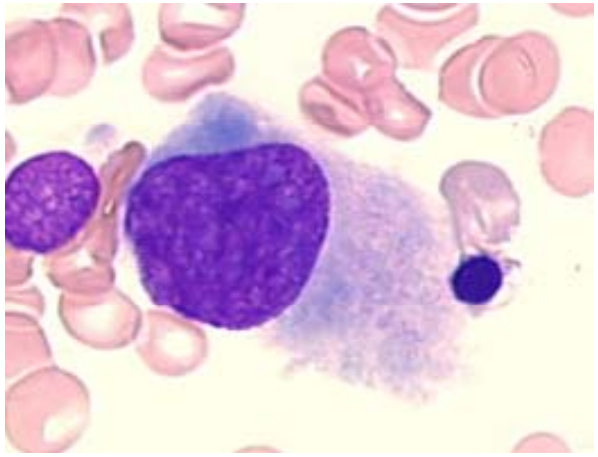


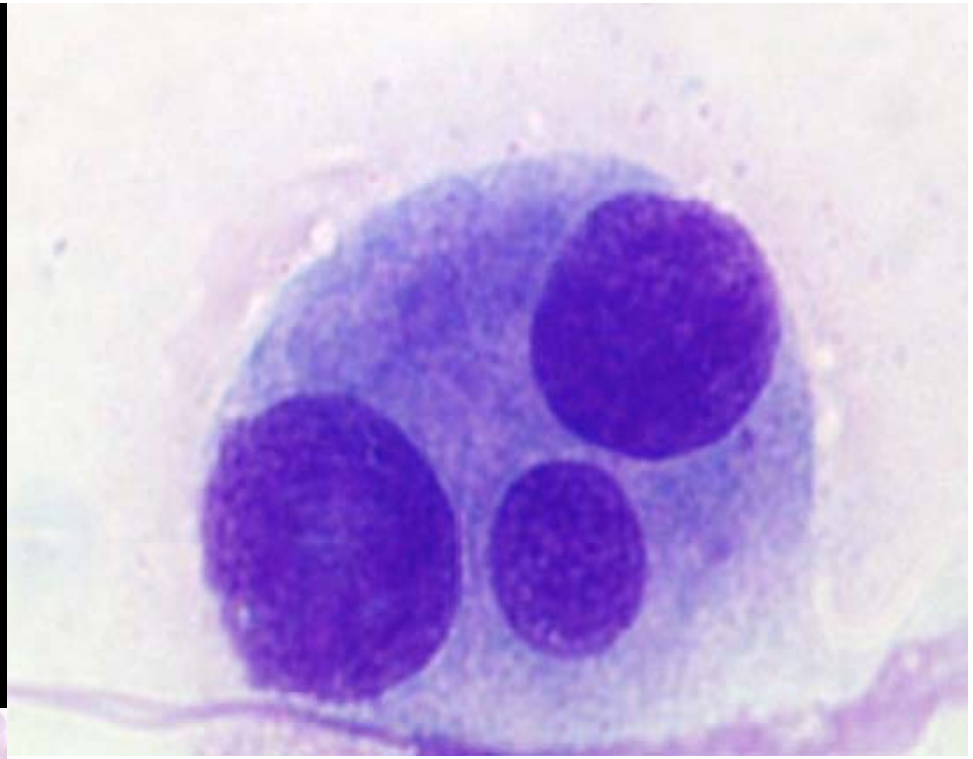


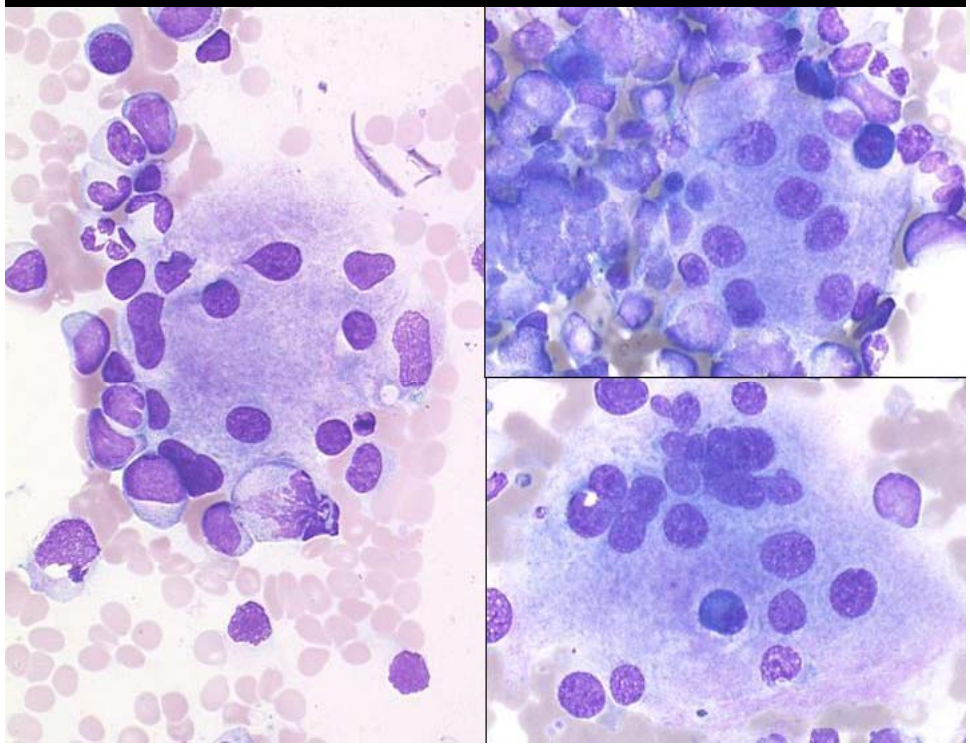








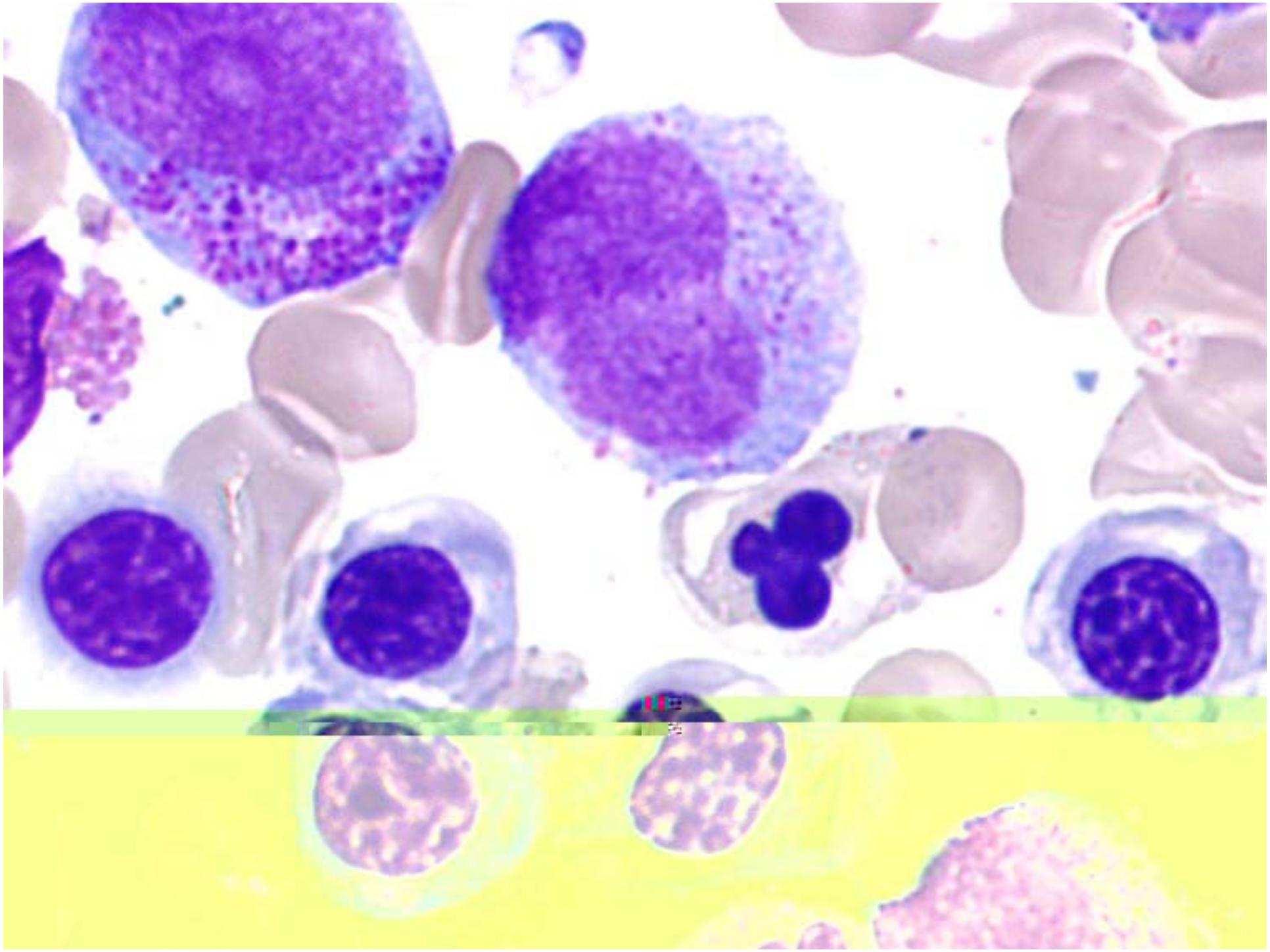




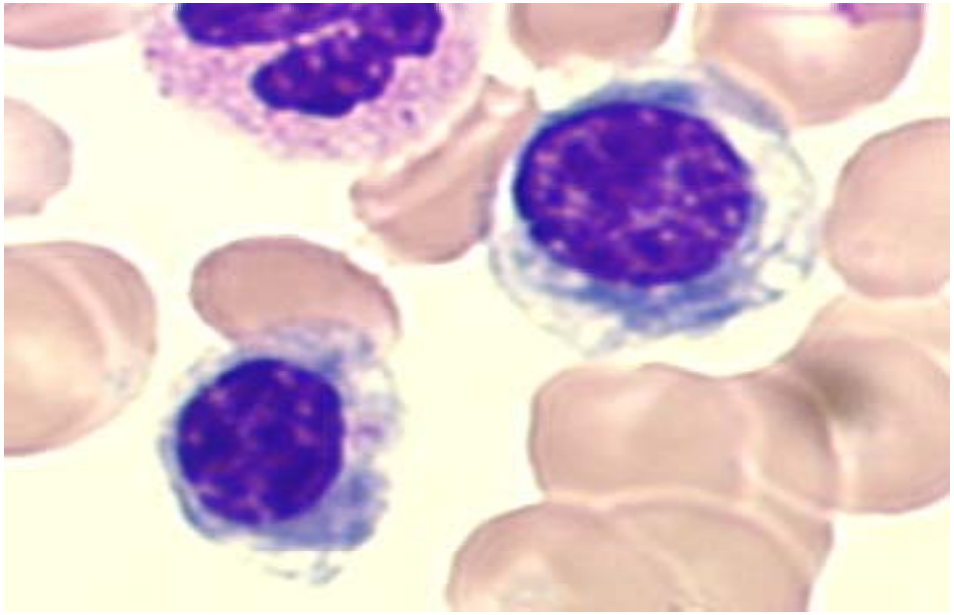
LIGNEE ERYTHROBLASTIQUE

- **Noyau**
  - multiples, irrégularités
- **Cytoplasme**
  - Feuilleté, lacunaire
  - Inclusions

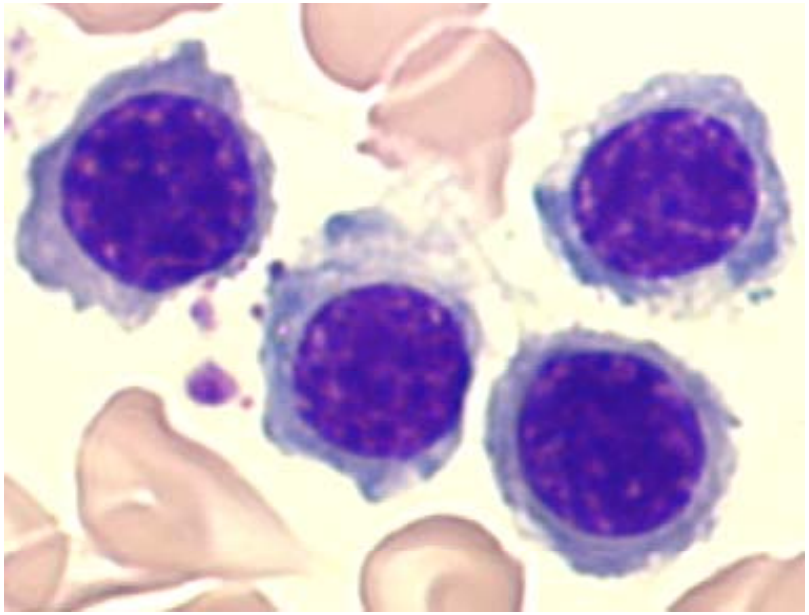
  Absence d'anomalies spécifiques
- **Perls** ≥ à 15% de Ring-Sidéroblastes

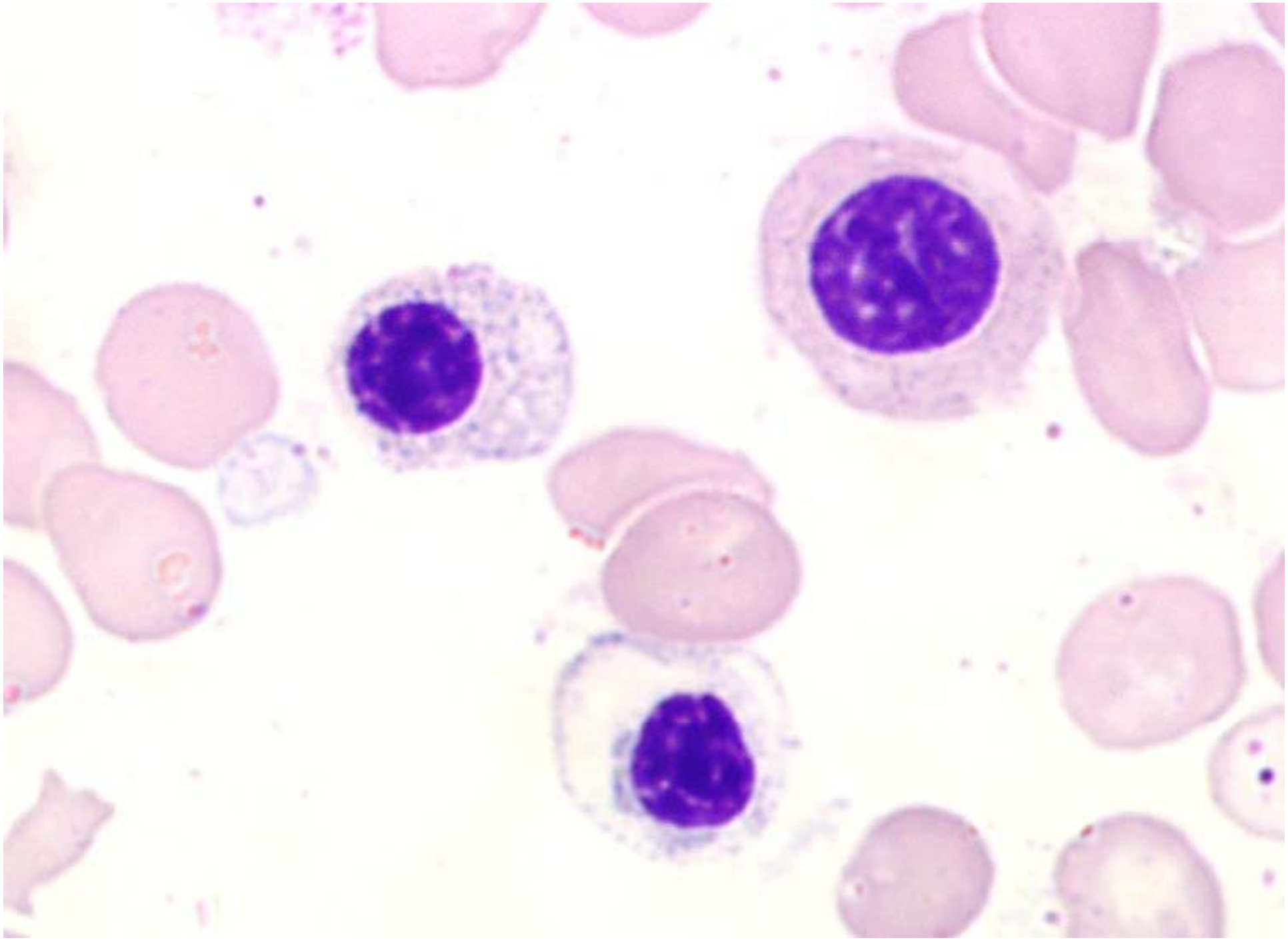


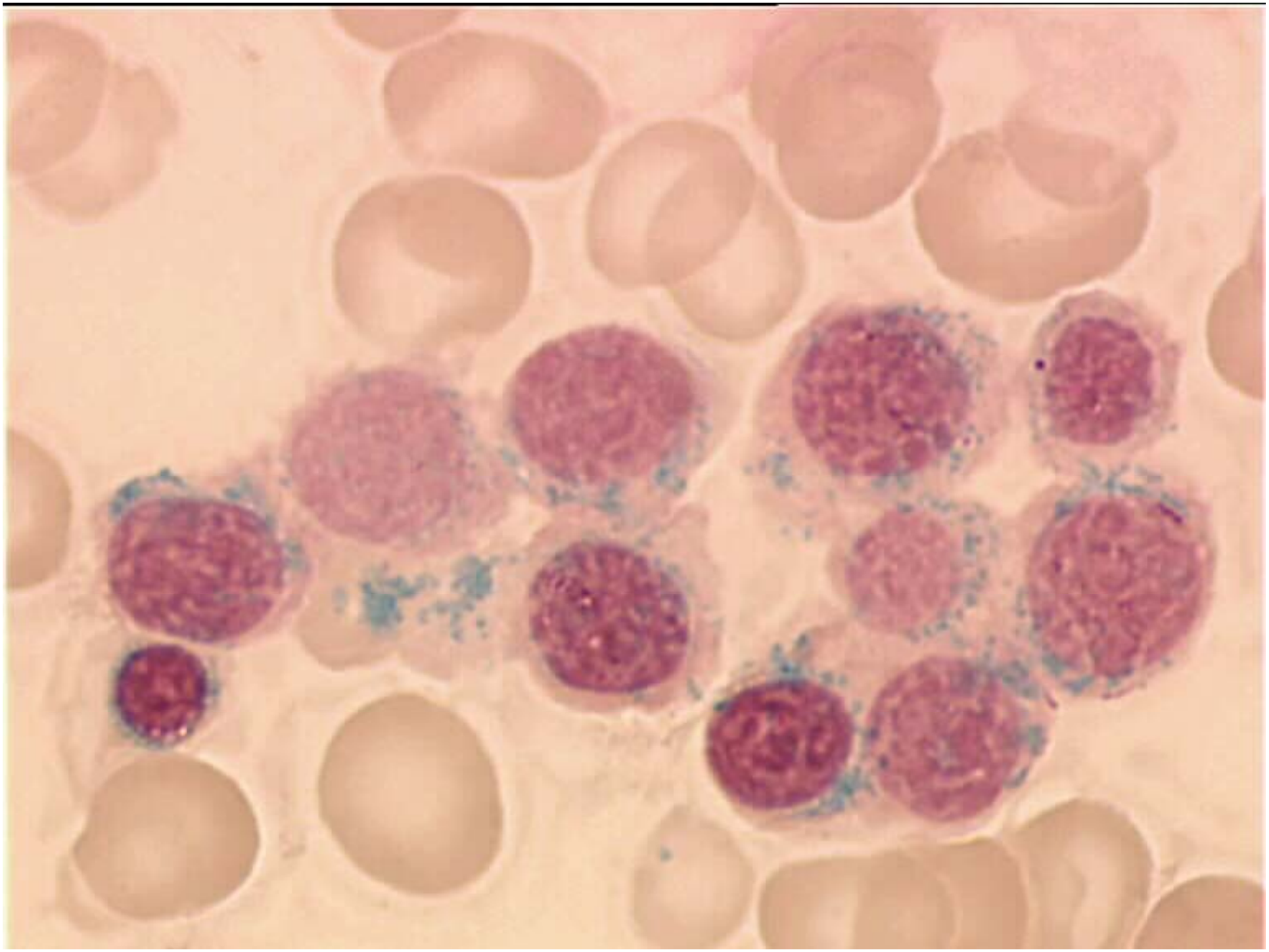
feuilleté



normal

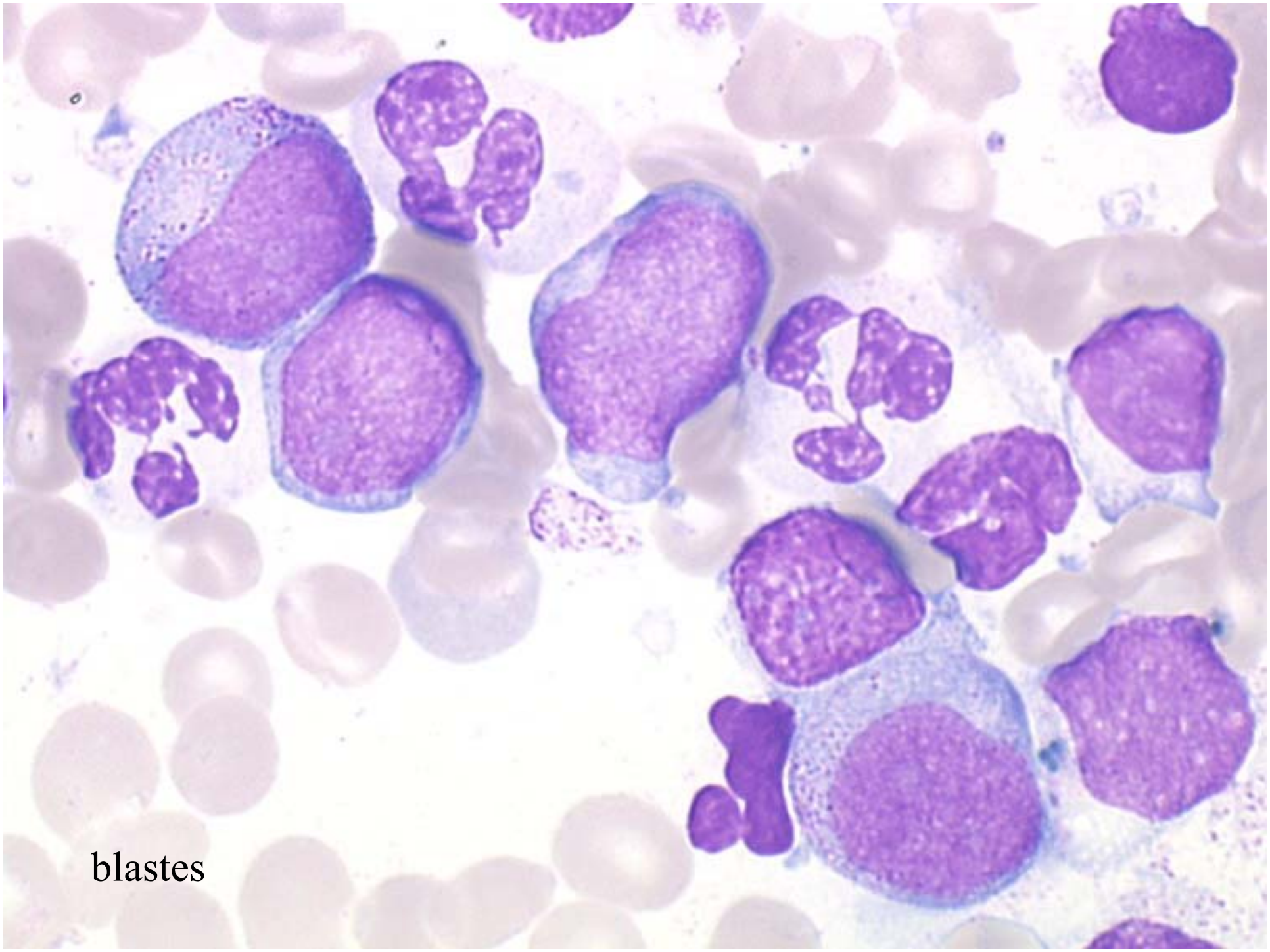


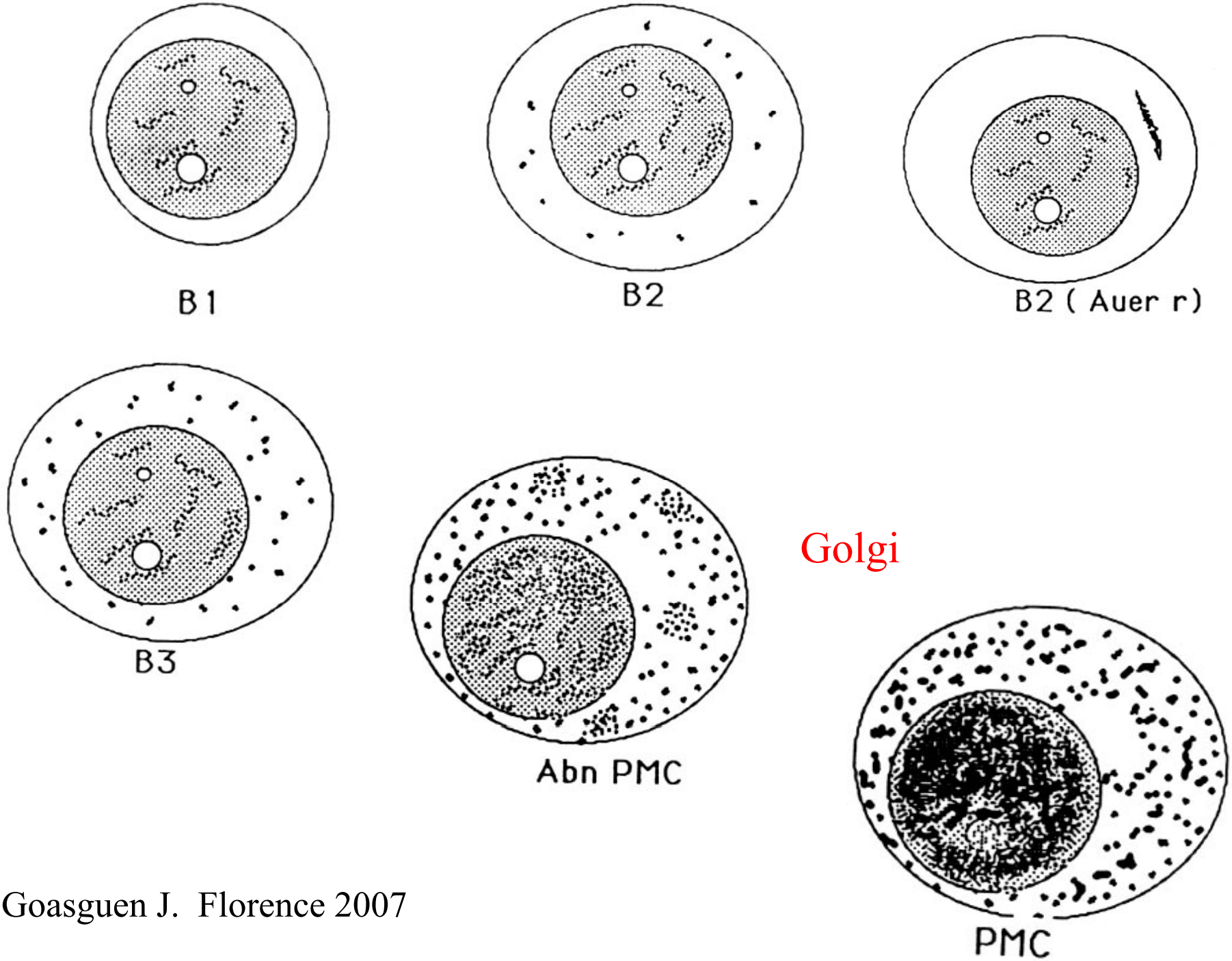




DIFFICULTES

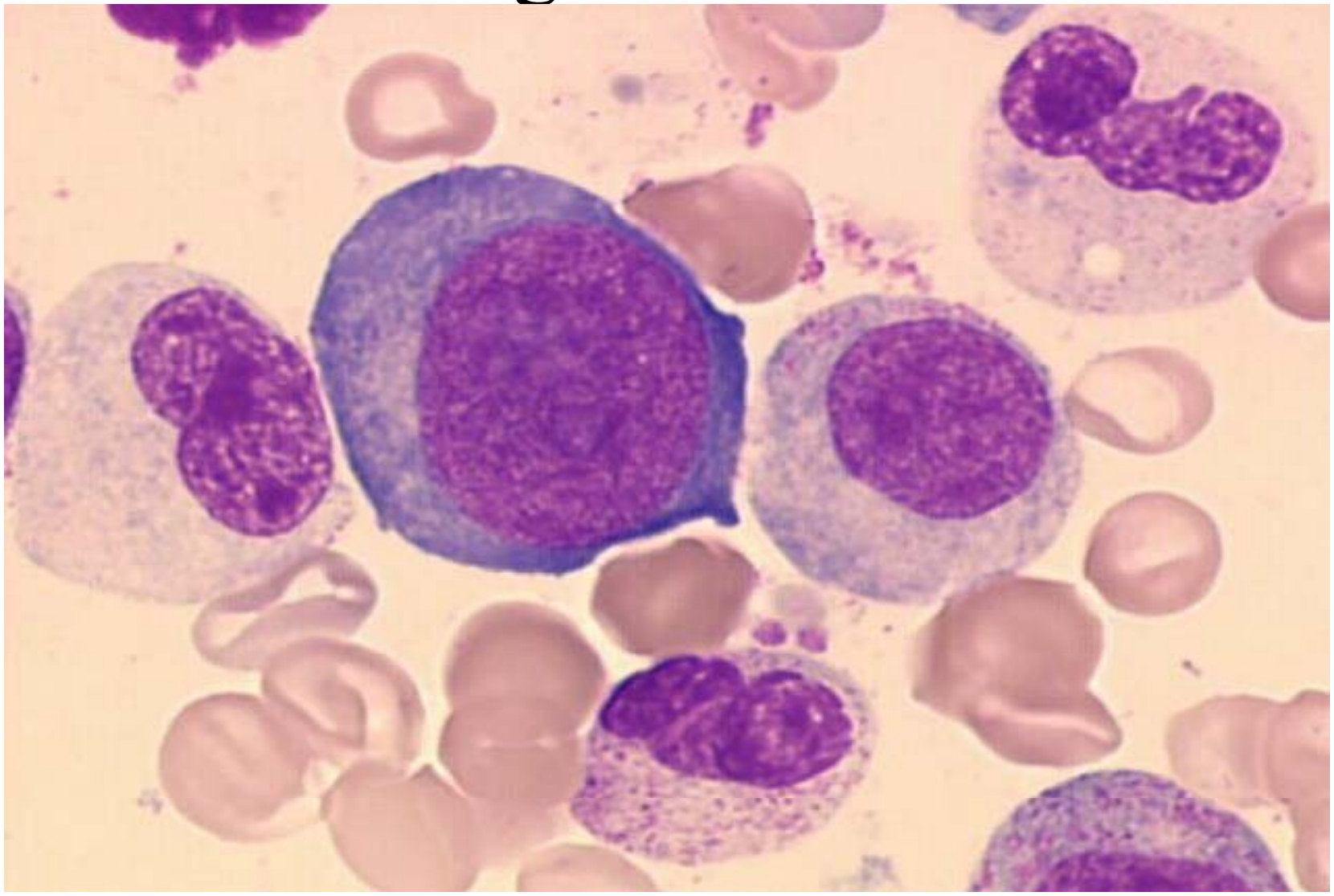
- **Identification des blastes**
  - blastes à grains + blastes sans grains
  - ne pas compter les promyélocytes
- **Évaluation de la dégranulation**
  - facile si complètement dégranulé
  - difficile si hypogranuleux (coloration?)
- **Comptage des monocytes**
  - meta- ou myélocytes dégranulés?
  - monocytes normaux ? Anormaux? Blastes?
  - utilisation de la butyrate


blastes



Goasguen J. Florence 2007

Dégranulation



Definition of a granularity index (GI)

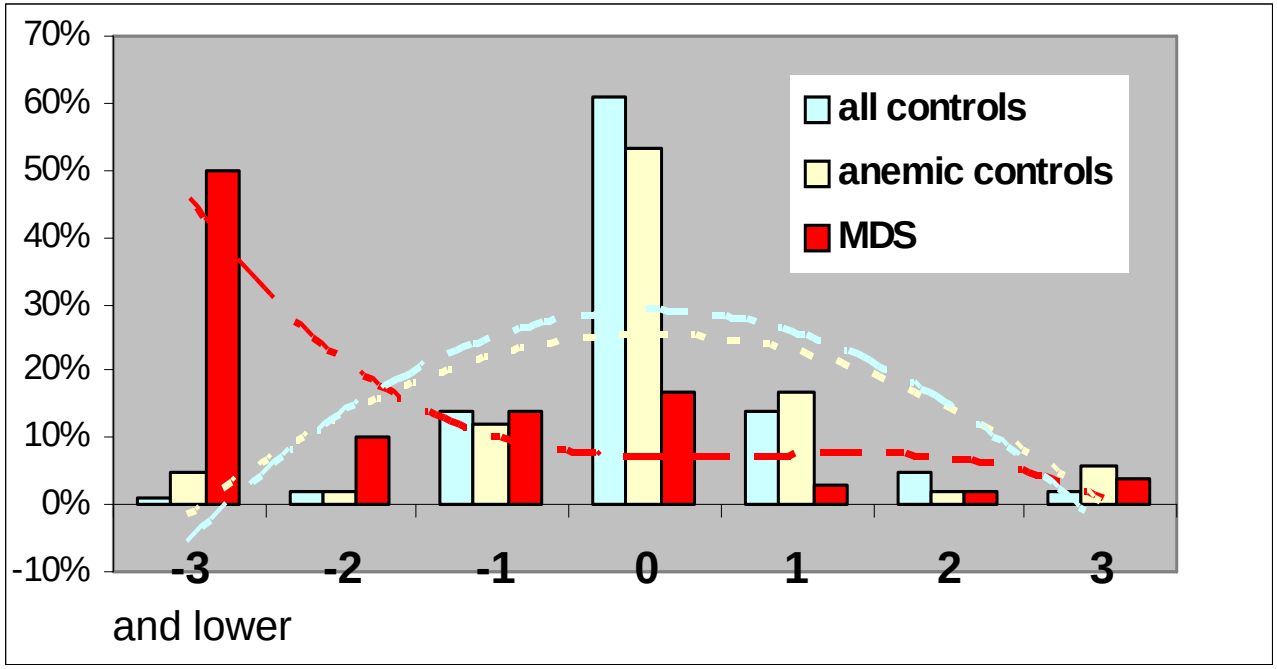
- NEUT-X was strongly related to granularity,
- Semi quantitative expression of NEUT-X could be used as a flag for MDS diagnosis in routine practice.

	Normal samples	MDS patients
Median	**1330**	**1241**
Minimum	**1212**	**540**
Maximum	**1413**	**1471**
1 SD	**3% (=30)**	**8%**

• The difference between the median value for MDS and for normal controls is close to 3 SD

Sysmex

Distribution of GI values among patients groups



GI index appeared statistically very different in MDS as compared to either control or anemia of other origin

GI value in case of non MDS anemia was similar to what has been observed in controls

Sysmex

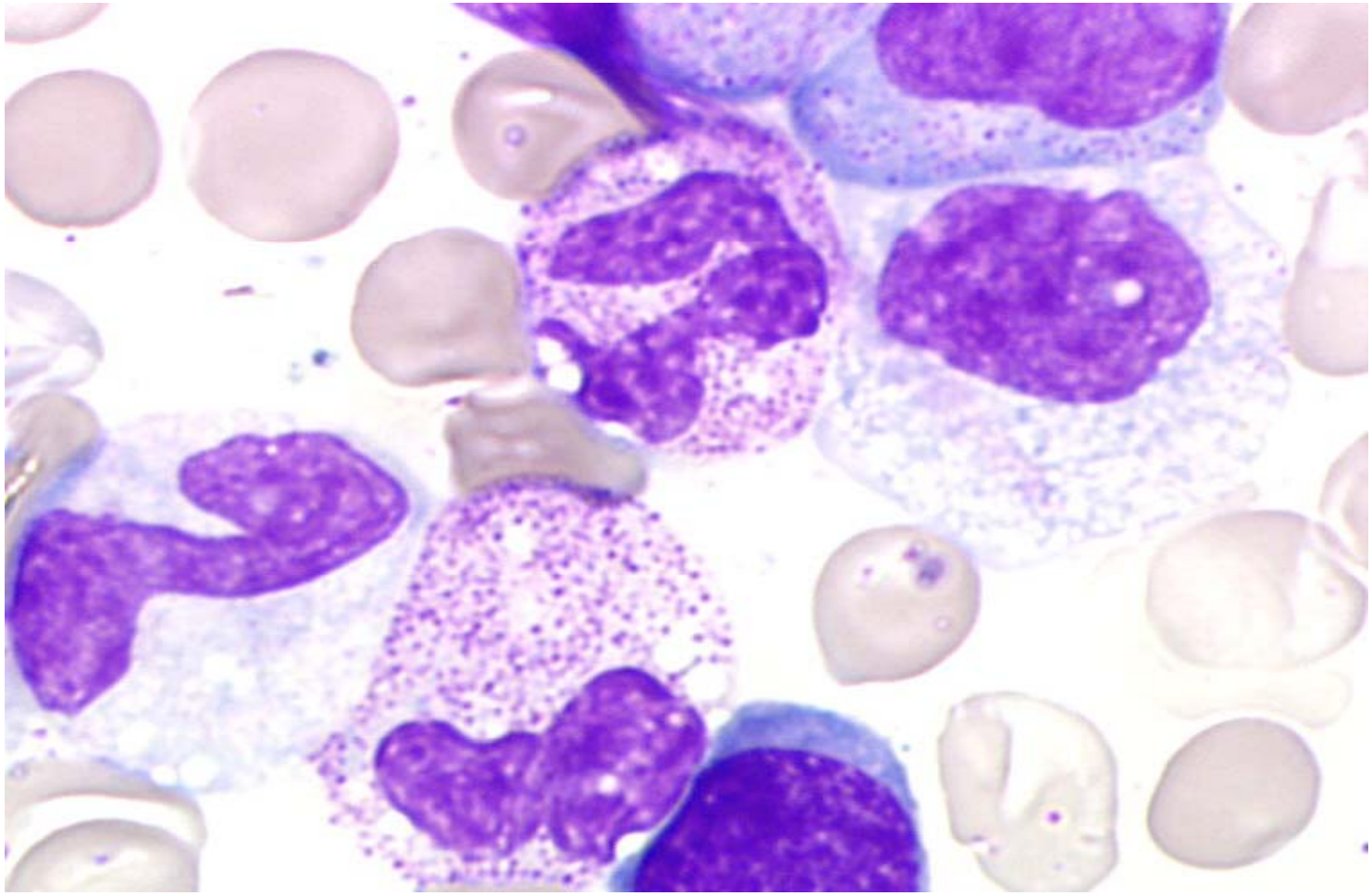
Syndromes frontières SMP/SMD

- **LMMC**
- **SMP atypiques**
- **AS + thrombocytose** (> 450.G/L)
  - Entité provisoire
  - Étude en cours

LEUCEMIE MYELO-MONOCYTAIRE CHRONIQUE (LMMC)

- SMP / MDS = Monocytose + signes de MDS
- Problèmes:
  - Dysplasie +/- marquée parfois absente
  - monocytose
    - mais si dégranulation des éléments myéloïdes = difficultés d'identification des monocytes ?
    - blaste – promonocyte – monocyte anormal – monocyte normal (Goasguen Patras 2009)

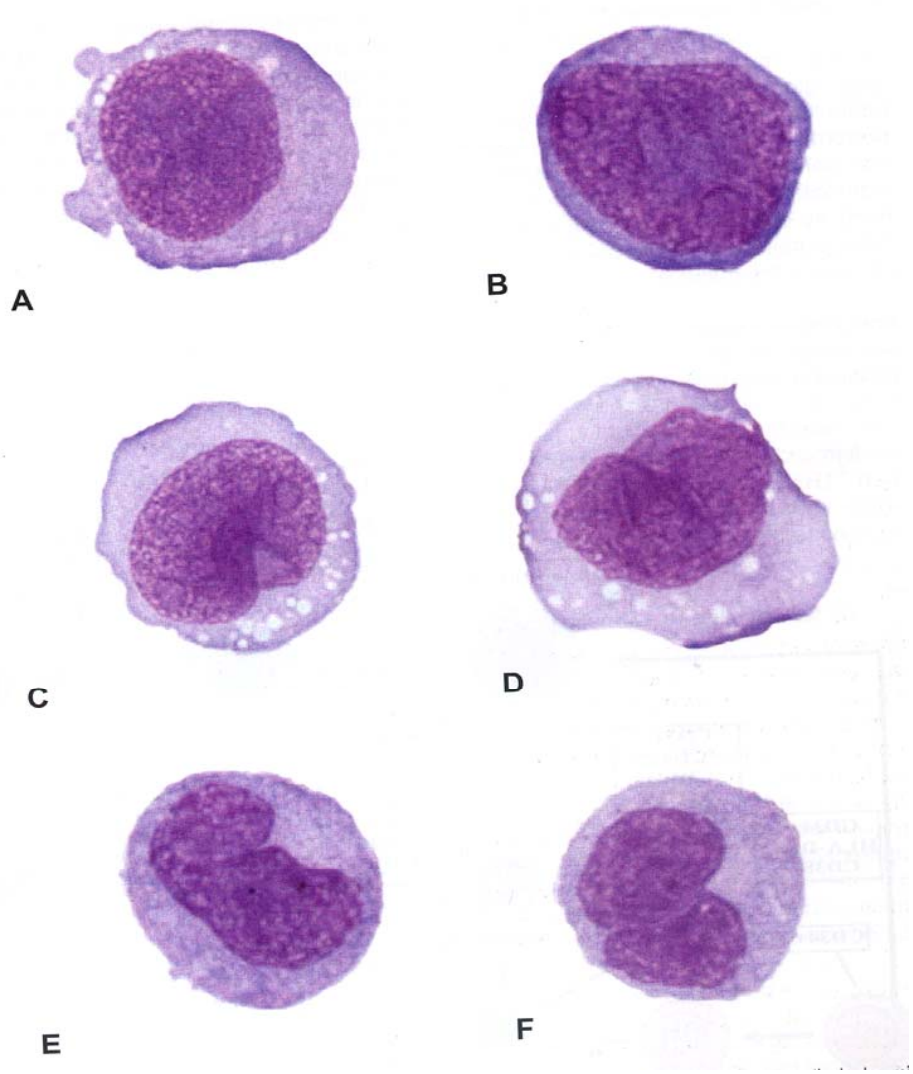
- K normal (60-80%) JAK2+ (2-13%)



Monoblaste

Promonocyte

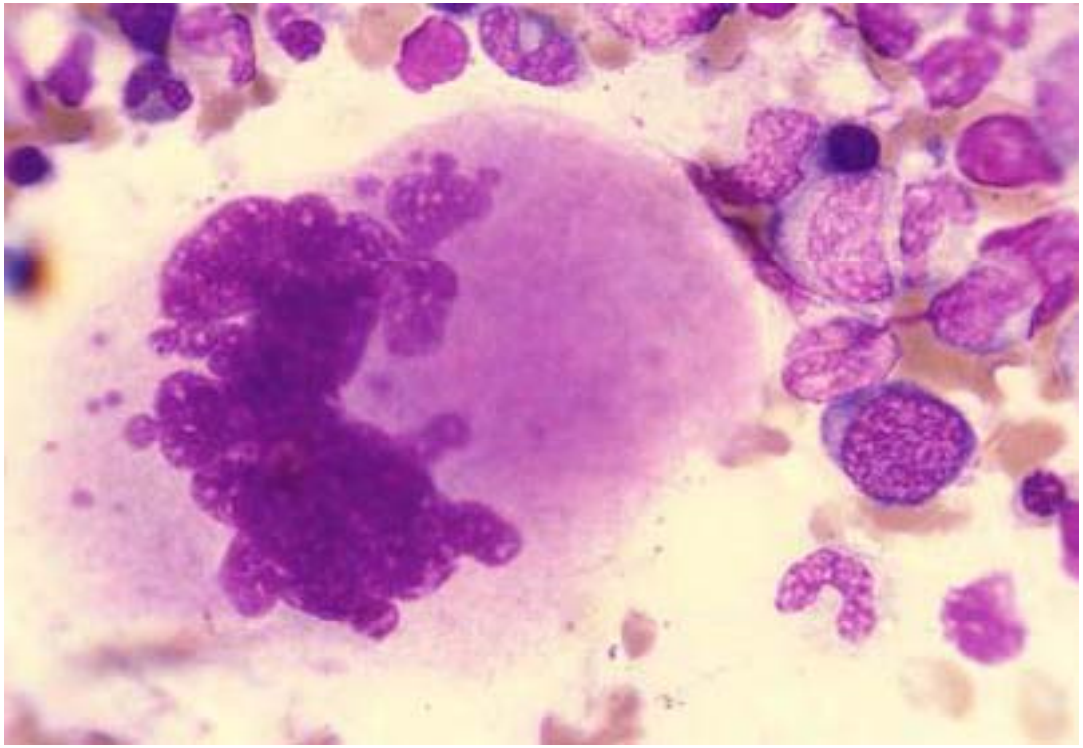
Monocyte

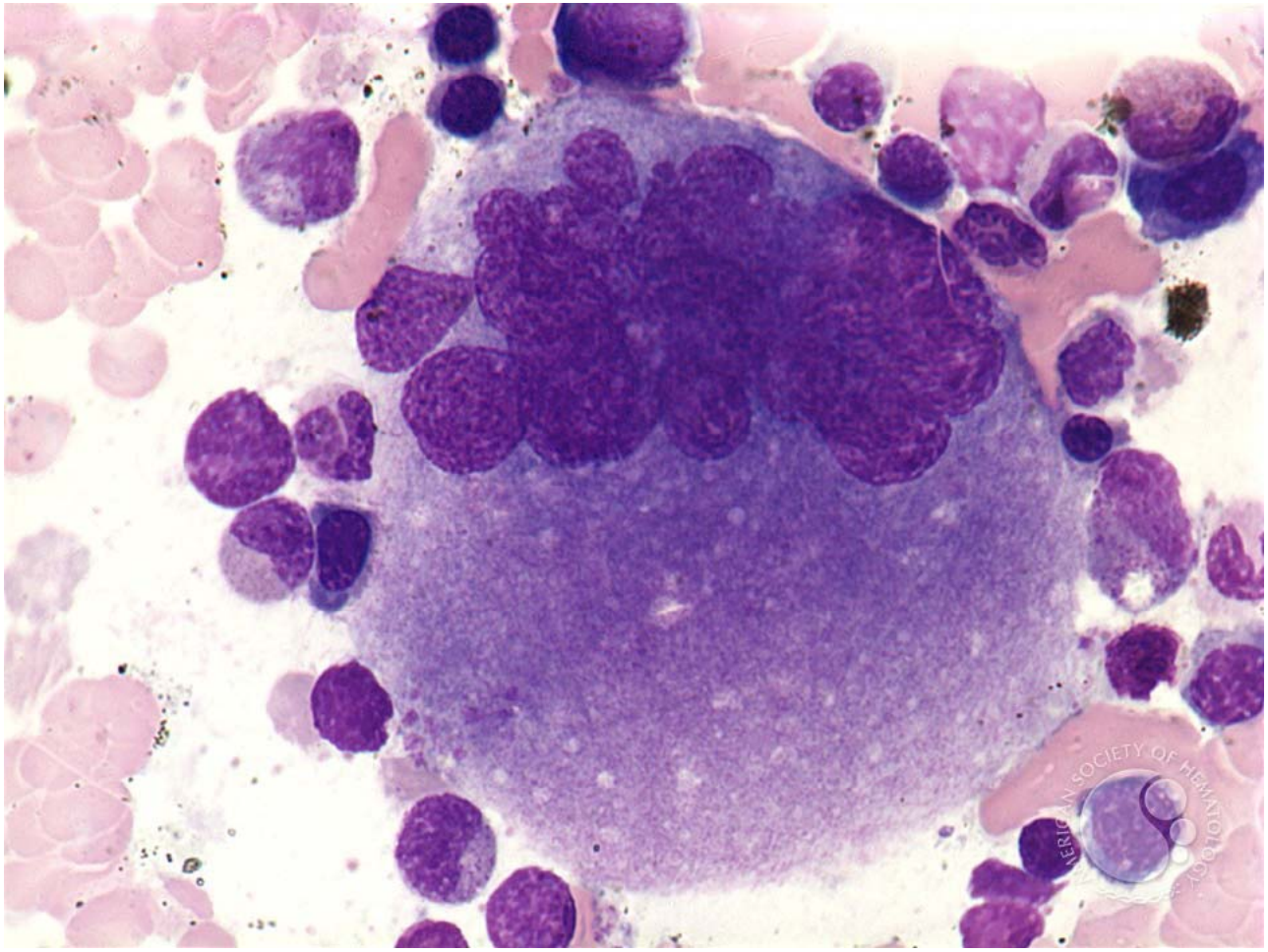


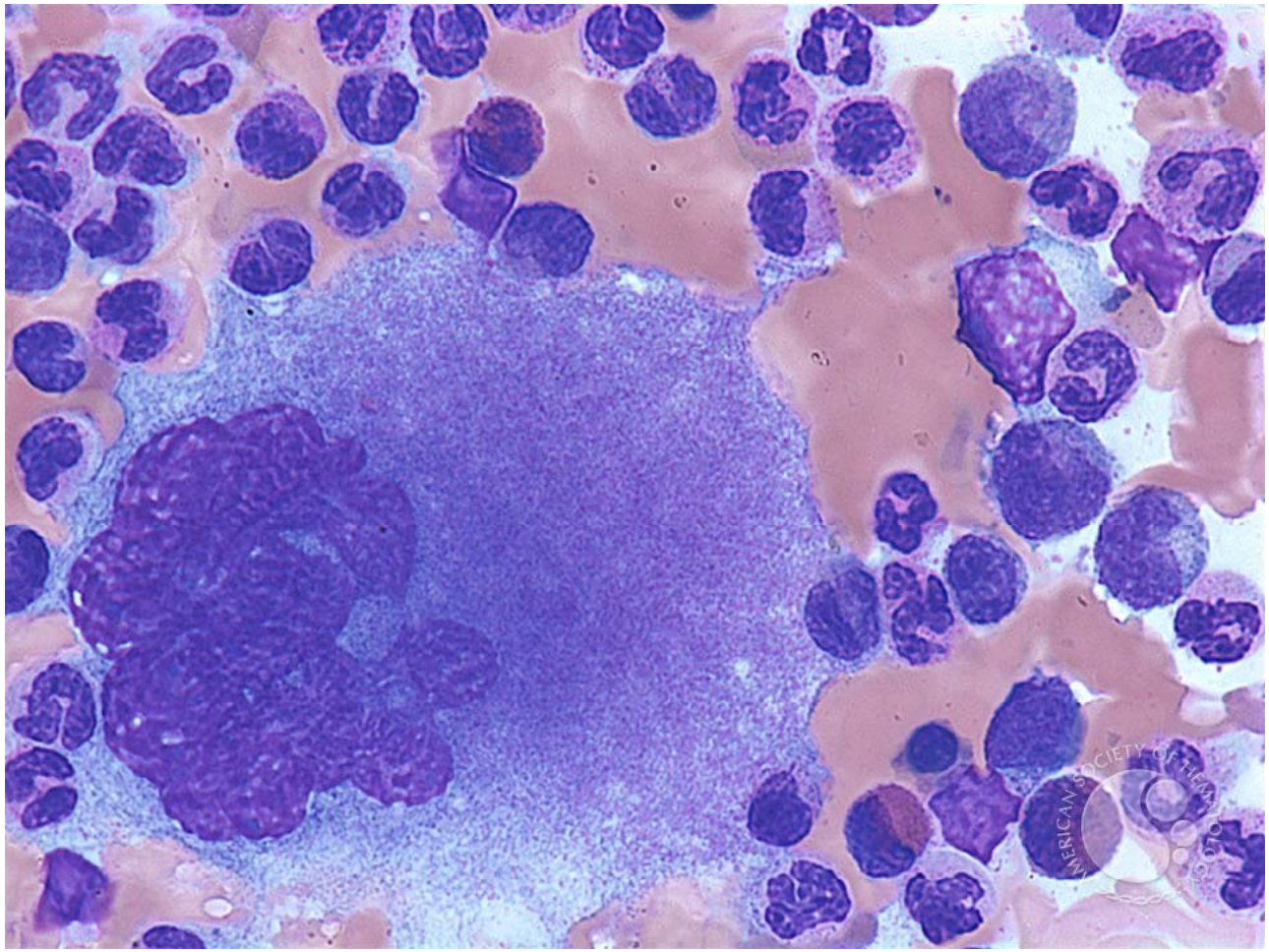
Cazzola ASH 2011

LMMC

- **/ blastes:**
  - LMMC 1 0 à 9%
  - LMMC 2 10-19%
- **/ GB:**
  - < 13.G/L: forme dysplasique: monocytose limite
  - ≥ forme myéloproliférative : JAK2+ ?
  - en cours d'étude




AMERICAN SOCIETY OF HEMATOPATHOLOGY


AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY

LMC atypique

- GB> 13.G/L
- Myélémie > 10%
- Monocytose < 10%
- Baso < 2%
- Dysgranulopoëse

- Nombreux cas intermédiaires??
- Etude en cours

Pour quel intérêt?

- Précision accrue = Homogénéité du langage

- Éligibilité pour un protocole thérapeutique
- Juste évaluation de ces protocoles

- Bonne compréhension des mécanismes physiopathologiques

IPSS-R

Blood, 27/06/2012

Table 3. IPSS-R Prognostic Score Values

Prognostic variable	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Cytogenetics	Very Good		Good		Inter-mediate	Poor	Very Poor
BM Blast %	≤2		>2-<5%		5-10%	>10%	
Hemoglobin	≥10		8-<10	<8			
Platelets	≥100	50-<100	<50				
ANC	≥0.8	<0.8					

Table 4. IPSS-R Prognostic Risk Categories/Scores

RISK CATEGORY	RISK SCORE
Very Low	≤1.5
Low	>1.5-3
Intermediate	>3-4.5
High	>4.5-6
Very High	>6