

MYELODYSPLASTISCH SYNDROOM

Wat is Myelodysplastisch Syndroom (MDS)?

De benaming Myelodysplastisch Syndroom (MDS), ook wel myelodysplasie genoemd, staat voor een groep van beenmergstoornissen waarbij de productie van bloedcellen ernstig is verstoord.

MDS is een bloedziekte die ontstaat als het lichaam op een verkeerde manier begint met het aanmaken van bloedcellen. Het resultaat van deze gestoorde aanmaak zijn misvormde en niet goed uitgegroeide bloedcellen.

De slechte kwaliteit van de bij MDS geproduceerde bloedcellen veroorzaakt dat een belangrijk deel van deze bloedcellen al wordt vernietigd voordat zij het beenmerg verlaten. Dit betekent dat het aantal rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes bijzonder laag kan worden. Deze conditie wordt anemie (rode cellen te laag), leukocytopenie (witte bloedcellen te laag), trombocytopenie (bloedplaatjes te laag) of pancytopenie (alle drie te laag) genoemd.

Bij MDS is er niet alleen sprake van een productie van gestoorde bloedcellen, maar sommige voorlopercellen kunnen ook ontspreken richting acute leukemie. MDS wordt daarom soms ook aangeduid als preleukemie, een verouderde term.

In ongeveer een derde van de gevallen van MDS ontwikkelt zich inderdaad een acute vorm van leukemie, meestal acute myeloïde leukemie (AML), maar dit hangt sterk af van het type MDS waar een patiënt zich mee presenteert (zie verderop). Sommige vormen van MDS ontspreken vrijwel nooit, andere veel vaker.

Bij MDS worden vaak bepaalde karakteristieke afwijkingen in de chromosomen vastgesteld. Dezelfde afwijkingen worden ook vaak vastgesteld bij AML. Sommige gevallen van MDS die zich uiteindelijk niet ontwikkelen tot een acute vorm van leukemie, kunnen daar soms sterk op lijken door de toename van het aantal primitieve voorlopercellen (blasten) in het beenmerg. Deze gevallen worden vaak aangeduid als "sluimerende" leukemie (in het engels 'smouldering' leukemia).

MDS wordt voornamelijk vastgesteld bij mensen tussen de 60 en 80 jaar en in deze groep meer bij mannen dan bij vrouwen. Bij jongere patiënten ligt dit ongeveer gelijk. Het aantal jongeren onder de MDS patiënten is stijgende. Ook als gevolg van een verbeterde diagnosestelling neemt het aantal geconstateerde gevallen van MDS toe. MDS komt naar diverse schattingen bij ongeveer 1 op de 12.500 tot 25.000 mensen voor. De ziekte schijnt meer voor te komen in Azië, India, Rusland, Mexico, Zuid-Amerika en Afrika dan in Noord-Amerika en Europa.

De behandeling bij MDS is voornamelijk gericht op symptoombestrijding, omdat de ziekte namelijk bij de meeste patiënten niet te genezen is. Alleen bij bepaalde vormen van MDS is genezing mogelijk. Dit kan worden bereikt met hoge dosis chemotherapie, eventueel gevolgd door stamceltransplantatie. Echter, de meeste patiënten met MDS zijn veelal te oud om voor een dergelijke zeer intensieve behandeling met vele risico's in aanmerking te komen. Bij jongere patiënten kan de toepassing van chemotherapie of stamceltransplantatie leiden tot een lange periode van vrij zijn van ziekteverschijnselen en soms leiden tot volledig herstel. In zeldzame gevallen komt het voor dat patiënten met een minder agressieve vorm van MDS spontaan genezen.

MDS werd pas in 1976 gezien als een aparte groep bloedziekten. MDS had in de loop der tijd diverse benamingen zoals: refractaire anemie, preleukemie, oligoblasten anemie,

myelodysplastische anemie en hematopoïetische dysplasie. Deze termen worden in verouderde encyclopedieën nog wel gebruikt.

Bloedcelproductie

Het lichaam heeft drie soorten bloedcellen: rode bloedcellen (erythrocyten) die de zuurstof door het lichaam vervoeren, witte bloedcellen (leukocyten) die helpen infecties te bestrijden en bloedplaatjes (trombocyten) die bloedingen stelpen.

De witte bloedcellen kunnen verder worden onderverdeeld in granulocyten (met een verdere onderverdeling in neutrofielen, eosinofielen en basofielen), lymfocyten en monoccyten.

De bloedcellen worden aangemaakt in de sponsachtige kern van het beenmerg.

Het beenmerg maakt de stamcellen aan. Uit deze stamcellen ontstaan uiteindelijk de diverse typen bloedcellen. Stamcellen reageren op chemische signalen (cytokines) die het lichaam afgeeft wanneer er bepaalde soorten bloedcellen moeten worden aangemaakt om het aantal op het benodigde peil te brengen. De stamcel ondergaat dan een proces dat celdeling wordt genoemd waarbij de cel steeds weer in twee nakomelingen opdeelt. Hierdoor ontstaan er steeds weer nieuwe bloedcellen.

Deze nakomelingen rijpen uit en ontwikkelen zich stapsgewijs tot volwaardige rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes die tenslotte door het beenmerg aan het bloed worden afgegeven.

Oorzaken

In de meeste gevallen van MDS kan er geen oorzaak voor de gestoorde aanmaak worden aangewezen. Aannemelijk is dat de aanmaakfout ligt in de bloed stamcel. In bepaalde gevallen - in het bijzonder bij jonge patiënten van beneden de 30 jaar - kan MDS mogelijk optreden als gevolg van de behandeling voor andere vormen van kanker (met name chemotherapie). Dit wordt secundaire MDS genoemd of soms ook aangeduid als 'aan behandeling-gerelateerde MDS'. In zeer zeldzame gevallen kan er sprake zijn van in de familie voorkomende afwijkingen die de kans om MDS te krijgen vergroten. Ook blootstelling aan straling, chemicaliën, pesticiden en aan hoge concentraties van benzeen over een langere tijd, maar ook virussen zoals hepatitis, kunnen oorzaak zijn van het ontwikkelen van MDS.

Indeling typen Myelodysplastisch Syndroom

MDS werd tot circa 1999 in vijf typen onderverdeeld volgens het zgn. FAB-systeem, genoemd naar een groep onderzoekers uit Frankrijk, Amerika en Groot-Brittannië.

Dit systeem bewees zijn waarde bij het vaststellen van het waarschijnlijke proces van de ziekte en de mate waarin de bloedcelproductie was beschadigd. Bovendien was door de vaste terminologie voor iedereen in de wereld duidelijk welke fase van MDS bij een individuele patiënt in het spel was. Nadien is door de World Health Organization (WHO) een nieuwe classificatie ontwikkeld, die nu vrijwel overal wordt toegepast. Omdat sommige specialisten ook nog werken met de oude vertrouwde FAB classificatie, wordt deze hieronder toch ook nog beschreven.

_ MDS indeling volgens de oude FAB classificatie:

- Refractaire Anemie (RA)
- Refractaire Anemie met Ring Sideroblasten (RAS) c.q (RARS)
- Refractaire Anemie met Excess aan Blasten (RAEB)
- Refractaire Anemie met Excess aan Blasten in transformatie (RAEB-t)
- Chronische Myelomonocyten Leukemie (CMML) c.q (CMMoL)

• MDS Indeling volgens de moderne WHO classificatie

- refractaire anemie (RA)
- Refractaire anemie met ringsideroblasten (RARS)
- Refractaire cytopenie met multilineage dysplasie (RCMD)
- Refractaire anemie met excess aan blasten (RAEB)
- MDS met geïsoleerde 5q- afwijking

Refractaire Anemie (RA)

Dit type komt in ongeveer 20-30% van de gevallen van MDS voor. Het beenmerg is normaal of overvol (hypercellulair). De cellen in het beenmerg die rode bloedcellen produceren zien er abnormaal uit. Er is tevens sprake van cytopenie (verlaagd aantal cellen) bij minstens één type bloedcellen (meestal de rode bloedcellen, waardoor er bloedarmoede (= anemie) ontstaat, die niet reageert op bij voorbeeld het toedienen van ijzertabletten, vandaar de naam 'refractair'). Het aantal blasten in het beenmerg bedraagt minder dan 5% en in het perifere bloed minder dan 1%. Zelden is er een ontwikkeling richting acute leukemie.

De gemiddelde overlevingsduur bedraagt vele jaren.

Refractaire Anemie met Ring Sideroblasten (RARS)

Er worden dezelfde veranderingen vastgesteld als bij MDS (RA), maar er worden additionele afwijkingen waargenomen bij de rode bloedcellen. Naarmate de voorlopercellen (blasten) meer en meer defecten gaan vertonen, zijn zij ook steeds minder in staat om gebruik te maken van ijzer om hemoglobine aan te maken teneinde zuurstof te vervoeren. In de plaats daarvan wordt het ijzer opgeslagen in de zich ontwikkelende rode bloedcel waarbij er een karakteristieke ring wordt gevormd. Deze cellen worden 'ring sideroblasten' genoemd en dienen volgens afspraak in meer dan 15% van de rode voorlopercellen aanwezig te zijn. Ongeveer 2 tot 5% van de MDS – patiënten hebben deze vorm van MDS .

De overlevingskansen zijn gelijk aan die van MDS (RA). Een zeldzame patient reageert goed op zeer hoge doses vitamine B6 (pyridoxine).

Refractaire Cytopenie met Multilineage Dysplasie (RCMD)

Dit beeld lijkt erg op de gewone refractaire anemie, alleen ditmaal zijn niet alleen de rode cellen, maar ook de witte cellen en/of bloedplaatjes bij het beeld betrokken. Cytopenie (een tekort aan cellen) geeft aan dat er bij deze patiënten sprake kan zijn van een anemie en/of leukocytopenie en/of trombocytopenie.

Refractaire Anemie met Excess aan Blasten (RAEB)

Bij deze vorm (die ongeveer 30-35% van de MDS patiënten betreft) komen meer abnormale primitieve bloedcellen en bloedplaatjes voor. Dit geeft een indicatie dat het aantal afwijkende cellen bij de bloedproductie is toegenomen. Het aantal blasten in het beenmerg ligt tussen de 5% en 20% en is minder dan 5% in het perifere bloed. Er is sprake van cytopenie bij tenminste 2 soorten bloedcellen.

Ongeveer 40 % van de patiënten met MDS(RAEB) krijgt uiteindelijk een vorm van acute leukemie, meestal AML. Daarom zijn de overlevingskansen zonder therapie slechter. De helft van de patiënten leeft niet langer dan ongeveer 1,5 jaar.

De entiteit "Refractaire Anemie met Excess aan Blasten in transformatie (RAEB-t)" werd in de FAB nog gebruikt, maar is in de nieuwe WHO classificatie afgeschaft, omdat deze groep inmiddels al beschouwd wordt als een vorm van acute myeloïde leukemie, en – als dit mogelijk is – ook als zodanig behandeld met zeer intensieve chemotherapie.

De gemiddelde overlevingstijd van de patiënten, indien onbehandeld, is dan ook slechter, namelijk in de orde van 6 maanden.

MDS met 5q- cytogenetische afwijking

Deze zeldzame vorm van MDS wordt apart herkend. Het betreft nogal eens oudere vrouwelijke patiënten met een anemie en toename aan trombocyten. In het beenmerg worden karakteristieke afwijkingen aan de megakaryocyten gezien, de voorlopercellen van de bloedplaatjes. De prognose qua overleving is over het algemeen beter dan van de andere vormen van MDS. Ook is de kans op ontwikkeling richting acute myeloïde leukemie erg klein.

Chronische Myelomonocyten Leukemie (CMML) c.q (CMMoL)

Dit is een buitenbeentje bij de MDS-groep in beide classificatiesystemen. Bij deze vorm van MDS is er een toename van het aantal monocyten in het bloed (monocytosis) en in het beenmerg, met wederom soms een toename aan blasten van 5% tot 20%. Er wordt meestal een kleine teruggang in het aantal bloedplaatjes waargenomen en er kan sprake zijn van anemie. Van het aantal gevallen van MDS maakt deze vorm ongeveer 15% tot 20% uit. De gemiddelde overlevingsduur bedraagt ongeveer 12 tot 18 maanden.

Ook deze vorm kan uiteindelijk bij ongeveer 30% van de patiënten overgaan in een vorm van acute leukemie, veelal AML.

Variaties

Naast de 5 hoofdvormen van MDS bestaan er nog een aantal variaties, zoals:

- Hypoplastische MDS
- MDS met fibrosis
- t-MDS (therapie gerelateerde MDS)

Van deze vormen is de prognose individueel verschillend. Patiënten met een therapie-gerelateerde MDS daarentegen hebben juist een slechtere prognose. Bij deze laatste

groep wordt vooral bedoeld op vroeger doorgemaakte behandelingen met chemotherapie-achtige geneesmiddelen.

Risico's en prognose

De prognose is sterk afhankelijk van de onderverdeling van de typen MDS. Patiënten met refractaire anemie en refractaire anemie met sideroblasten maken minder kans op verergering van de ziekte dan de meer agressieve vormen van MDS. Patiënten met de 'mildere' vormen van MDS zullen uiteindelijk mogelijk niet aan MDS, maar aan andere oorzaken overlijden.

Een deel van de MDS-patiënten, vooral als er sprake is van toename aan blasten (de zogenaamde RAEBvorm), zal echter een vorm van acute leukemie kunnen ontwikkelen, meestal Acute Myeloïde Leukemie.

Bij het opstellen van een prognose wordt gebruik gemaakt van het: International Prognostic Scoring System (IPSS). Bij dit systeem worden er 3 factoren bezien die een goede indicatie kunnen geven van de vooruitzichten, n.l. het % blasten in het beenmerg, het zgn. karyotype (het profiel van chromosomale afwijkingen, zie verderop bij 'Onderzoek en diagnose') en de mate van vóórkomen van cytopenie. De score van dit prognostisch systeem loopt van 0 t/m 2.0 met 0 als de beste score.

Factor	scoringswaarde			
variabele	0	0,5	1,0	1,5
beenmergblasten	<5% gunstig	5%-10% gemiddeld	ongunstig	11% - 20% karyotype
cytopenie (aantal lijnen)	0-1	2- 3		

Risico scores:

Laag risico:	0
Gemiddeld 1:	0,5 - 1.0
Gemiddeld 2:	1,5 - 2.0
Hoog risico:	2.5

Signalen en symptomen

Op het tijdstip dat de diagnose wordt gesteld vertonen sommige patiënten nog geen symptomen van de ziekte. MDS wordt vaak vastgesteld tijdens een routine onderzoek. De meest voorkomende symptomen worden veroorzaakt door anemie, inclusief de daarbij behorende oververmoeidheid en het snel buiten adem raken.

De meest voorkomende signalen en symptomen zijn:

- extra vermoeidheid bij inspanning
- blijvende vermoeidheid en zwakte

- ademnood bij inspanning
- duizeligheid en hoofdpijn
- toenemend aantal bloedingen
- ernstige bloeduitstortingen
- koorts die langer dan enige dagen achtereen duurt
- veelvuldig voorkomen van infecties en het ernstiger worden daarvan
- gewichtsverlies zonder duidelijke oorzaak
- vergroting van milt en lever
- pijn in de botten

NB! Deze signalen en symptomen komen niet exclusief bij MDS voor. Ook bij andere ziekten komen ze voor. Het kan wel een indicatie zijn om onderzoek in bepaalde richtingen te doen.

Onderzoek en diagnose

De behandelend arts zal naast een lichamelijk onderzoek om lymfekliervergrotingen en eventuele afwijkingen in milt en lever vast te stellen ook een röntgenonderzoek en eventueel een echografie laten uitvoeren. Daarnaast vindt er een bloedonderzoek plaats waarbij de aantallen en conditie van de diverse bloedcellen en o.a. het hemoglobine gehalte worden vastgesteld.

Een MDS- patiënt zal meestal een verlaagd aantal rode bloedcellen (erythrocyten) en bloedplaatjes (trombocyten) hebben en ook het aantal witte bloedcellen (leukocyten) kan lager zijn dan normaal.

Bij MDS-patiënten zal een beenmergpunctie worden uitgevoerd vaak gevolgd door het verwijderen van een stukje bot uit het beenmerg (beenmergbiopsie) cytogenetisch onderzoek (chromosomen analyse), type bepaling en vaststelling van de omvang van de blasten.

Het vaststellen van het type MDS is belangrijk om te bepalen hoe de ziekte zich zal gaan ontwikkelen. Het chromosomenonderzoek (de bepaling van het karyotype) is ook belangrijk om vast te stellen hoe op een behandeling zal worden gereageerd. Bij onderzoeken is vastgesteld dat bij bijna de helft van alle MDS-patiënten duidelijk herkenbare afwijkingen in de chromosomen van de beenmergcellen kunnen worden vastgesteld. Deze afwijkingen worden veroorzaakt door de ziekte, en betreffen dus geen erfelijke aandoening. Bepaalde afwijkingen, zoals b.v. het geïsoleerde verlies van het Y, 5q of 20q chromosoom, geven aan dat er waarschijnlijk sprake is van een milde of minder ernstige vorm van de ziekte. Afwijkingen in chromosoom 7 of complexe afwijkingen van drie of meer chromosomen duiden over het algemeen op een ernstiger vorm van MDS. Misschien ten overvloede is het nuttig nog te melden dat het hier alleen gaat om afwijkingen aan de chromosomen in de MDS cellen, en niet in de rest van het lichaam. Deze chromosoomafwijkingen zijn dus niet erfelijk.

De signalen en symptomen bij MDS lijken vaak op die bij andere ziektebeelden. Ze zijn derhalve onvoldoende om de diagnose MDS te stellen. De diagnose MDS moet echter worden verondersteld bij elke patiënt met een onverklaarbare bloedarmoede. De diagnose wordt vervolgens bevestigd door bloed- en beenmergonderzoek, liefst in combinatie met chromosoomanalyse.

Behandeling

Bij het merendeel van de patiënten zal de behandeling zijn gericht op het onder controle houden van de symptomen en het bevorderen van de kwaliteit van leven.

De omstandigheden zijn bij elke patiënt weer anders, zodat de behandeling bij elke patiënt ook net weer iets anders zal zijn.

Er is momenteel geen standaard behandeling voor MDS patiënten dan het geven van ondersteunende behandelingen om de patiënt te ontlasten bij bepaalde symptomen, bijv. door het zondig geven van transfusies met rode bloedcellen en/of bloedplaatjes.

Patiënten met een milde vorm van anemie hebben echter over het algemeen geen transfusie nodig. Patiënten met een laag aantal witte bloedcellen kunnen zo nodig worden behandeld met antibiotica ter voorkoming of behandeling van infecties. Ook wordt er een heel enkele maal gebruik gemaakt van groeifactoren als G-CSF en GM-CSF. Zij kunnen worden gebruikt ter stimulering van de productie van gezonde witte bloedcellen zoals granulocyten en monocytten. De waarde van de behandeling met groeifactoren is omstreden. Probleem is bovendien dat deze zeer dure medicamenten dagelijks per injectie toegediend moeten worden, en dat wanneer gestopt wordt met deze behandeling het aantal witte bloedcellen helaas weer snel terug loopt.

De behandeling van MDS met een verhoogd aantal blasten, de zogenaamde RAEB vorm, geschiedt meestal met cytostatica.

In dat geval wordt over het algemeen een vergelijkbare behandeling toegepast als bij de behandeling van acute myeloïde leukemie. De uiteindelijke keuze van therapie kan verder afhangen van de algemene toestand van de patient en de leeftijd.

De enige therapie die de ziekte met kans van slagen kan bestrijden, is intensieve chemotherapie (zoals gangbaar bij de behandeling van acute leukemie) en stamceltransplantatie. Deze behandeling wordt alleen toegepast bij patiënten met een MDS met een hoog risico en is ook afhankelijk van de leeftijd. Jongere patiënten hebben bij een donor-stamceltransplantatie redelijk goede vooruitzichten om over een lange periode vrij van ziekte te zijn (zie voor verdere toelichting op transplantatie het hoofdstuk over Acute myeloïde leukemie).

De meeste patiënten met MDS zijn boven de 70 jaar en daarom lang niet altijd in staat om intensieve chemotherapie en evenmin in staat om een stamceltransplantatie met succes te ondergaan. De risico's om te overlijden door deze behandeling kan voor deze groep momenteel groter zijn dan de kans op succes.

Door middel van medische onderzoeken (clinical trials) worden er studies verricht om veelbelovende nieuwe geneesmiddelen, combinaties van middelen en nieuwe behandelingsmethoden te evalueren of meer te leren over behandelingen die momenteel in gebruik zijn. Deze studies zijn belangrijk omdat de informatie die daarbij wordt verkregen, bijdraagt aan het bereiken van meer veilige en effectievere behandelingsmethoden. Patiënten die voor deze trials in aanmerking komen worden meestal via hun behandelende arts daarover geïnformeerd en aangezocht om, volgens een vastgesteld protocol, op vrijwillige basis deel te nemen

