

FIBROSIS IDENTIFIED IN THE BONE MARROW BIOPSIES OF PATIENTS WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA: ITS INCIDENCE AND SIGNIFICANCE FOR THE DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC CONSIDERATIONS

Marcinek J., Plank L., Szépe P., Balhárek T.

Department of Pathology, Comenius University, Jessenius Medical Faculty and Martin's Faculty Hospital, Martin, Slovakia

Summary

Myelofibrosis (MF) may develop in all types of myeloproliferative disorders and its identification is of clinical relevance. Typical bone marrow (BM) morphology of patients with essential thrombocythemia (ET) shows either "normal" amount or "a slight increase" of reticulin fibers, but the published data differ in relation to the applied MF definition and ET diagnostic criterias. The aim of this study was to evaluate retrospectively MF in BM biopsies of 30 cases in which the diagnosis of ET was confirmed also clinically by local hematologists. In 7 of the patients not only primary but also sequential biopsy was available. The MF grade and extent were evaluated semiquantitatively in archival slides stained by Gömöri silver impregnation. The analysis was based on the European clinico-pathological criteria 2004 (ECP) defining a) normal bone marrow fibrosis (MF0), b) slight reticulin fibrosis (MF1), c) advanced reticulin and initial collagen fibrosis (MF2) and d) advanced collagen fibrosis (MF3). Generally, in majority of the biopsies MF0 (n = 6) or MF1 (n = 25, 18× focal and 7× diffuse) was found. More advanced MF2 was much less common as it was present in 6 biopsies (5× focal and 1× diffuse). In relation to the actual time of BM biopsy during course of the disease, the introductory biopsies done at the time of diagnosis (n=18) showed 3× MF0, 14× MF1 and 1× MF2. The biopsies performed after a long time of patients observations (n = 12) showed 3× MF0, 7× MF1 and 2× MF2. In 5 of 7 sequential biopsies the progress of MF was evident, but 4 of these patients were treated by cytoreductive therapy. We conclude that the BM of patients with ET in initial phase shows either MF0 or focal slight increase of reticulin fibers (MF1). In addition, the long course of the disease and/or applied therapy may lead to more developed MF and more advanced MF stages (diffuse MF1 or MF2). Therefore their finding in the BM biopsies examined in the later phases of the disease should not exclude the diagnosis of ET.

Key words: myelofibrosis - essential thrombocythemia - bone marrow - reticulin and collagen fibers

Súhrn

Výskyt myelofibrózy a jej význam pri bioptickej diagnostike esenciálnej trombocytémie

Myelofibróza (MF) sa vyskytuje pri všetkých typoch myeloproliferatívnych ochorení a jej prítomnosť má dôležitý diferenciálne diagnostický význam. Klasický morfológický obraz kostnej drene (KD) pacientov s esenciálnou trombocytémiou (ET) sa vyznačuje normálnym množstvom, alebo len ľahkým zmožením retikulínových vlákien, avšak konkrétne údaje o výskyte sa líšia v závislosti od použitých diagnostických kritérií ET či kritérií hodnotenia stupňa MF. Cieľom našej práce je retrospektívna analýza stupňa MF v bioptických vzorkách 30 pacientov, u ktorých bola diagnóza ET potvrdená i klinicky, v spolupráci so spádovými hematológmi. V 7 prípadoch sme mali k dispozícii okrem primárnych biopsií i sekvenčné rebiopsie KD. Stupeň a rozsah MF sme hodnotili semikvantitatívne v archivovaných preparátoch vyšetrovaných pomocou Gömöriho impregnačnej metodiky. Pri hodnotení MF sme použili najnovšie Európske klinicko-patologické kritériá z roku 2004 (ECP), ktoré rozoznávajú: a) normálne množstvo fibrózy v KD (MF0), b) ľahkú retikulínovú fibrózu (MF1), c) pokročilú retikulínovú fibrózu s počínajúcou kolagénovou fibrózou (MF2), d) rozvinutú kolagénovú fibrózu (MF3). Vo väčšine biopsií bol identifikovaný stupeň MF0 (n = 6) alebo MF1 (n = 25, 18× fokálne, 7× difúzne). Pokročilejší stupeň myelofibrózy (MF2) sa vyskytoval zriedkavejšie – v 6 biopsiách (5× fokálne, 1× difúzne). Ak sa zohľadňuje trvanie ochorenia, tak v počiatočných bioptických vzorkách odobratých v čase diagnózy ochorenia (n = 18) bola 3× identifikovaná MF0, 14× MF1 a 1× MF2. V skupine biopsií získaných po dlhodobom sledovaní pacientov (n = 12) bola prítomná 3× MF0, 7× MF1 a 2× MF2. V 5 zo 7 sekvenčných biopsií KD bola zaznamenaná progresia MF (4× po predchádzajúcej cytoredukčnej terapii). Preto možno konštatovať, že v KD pacientov s ET v počiatočných štádiách ochorenia sa nachádza normálne množstvo fibrózy (MF0), alebo len ľahké zmoženie retikulínových vlákien (MF1). Dlhodobý priebeh ochorenia či použitie terapie vedie k progresii rozsahu či stupňa MF (difúzna MF1 alebo MF2), a preto ich výskyt v KD v pokročilejších štádiách ochorenia nevyklučuje diagnózu ET.

Kľúčové slová: myelofibróza – esenciálna trombocytémia – kostná dreň – retikulín – kolagén

Čes.-slov. Patol., 44, 2008, No. 3, p. 62–66

INTRODUCTION

An increase of reticulin and collagen fibers as a result of reactive connective tissue deposition in the hematopoietic bone marrow (BM) is traditionally called bone marrow

fibrosis or myelofibrosis (MF) (9). It shows a step-wise evolution from a physiologically "normal" state through first minimal focal and latter on diffuse increase of reticulin fibers up to the formation of collagenous fibers in advanced stages of the process, associated in some of the cases with osteomyelosclerosis (5, 19). In contrast to fine isolated