

Myeloproliferativní a myeloproliferativně - myelodysplastické choroby

Buliková A., I. Trnavská,

FN Brno

Přehled klasifikací MPS

- Dameshek 1951
- PVSG 1975; opakované revize
- WHO 2001
 - CML definována cytogeneticky a/nebo mol. geneticky
 - definovány nové nosologické jednotky
 - skupina MDS/MPS
- Semi-molekulární klasifikační systém 2005

Charakteristika MPS:

- Proliferace klonu myeloidních buněk odvozených od nádorového prekurzoru
- Vzniká odchylkou v multipotentní nebo nejvýše pluripotentní (schopné dát vzniku jak myeloidní tak lymfoidní linie) kmenové buňce i když diferenciacce probíhá dominantně v jedné vývojové linii
- Maturace nádorových buněk je zachována a buňky si ponechávají jistou schopnost odpovídat na fyziologické regulační mechanismy

Charakteristika MPS:

- Skupina vykazuje větší či menší tendenci progresu do nádorového onemocnění připomínajícímu akutní leukémii (nejvíce a nejrychleji CML, vzácně ET)
- Dysplastické rysy jsou buď nepřítomny, nebo jsou nevýrazné. S progresí choroby však dysplastických rysů přibývá a hemopoéza je inefektivní
- Diagnostika je více závislá na nálezů v periferní krvi nežli v kostní dřeni

Chronická myeloproliferativní onemocnění

- Chronická myeloidní leukémie s t(9;22)(q34;q11), BCR/ABL pozitivní
- Chronická neutrofilní leukémie
- Chronická eozinofilní leukémie /hypereozinofilní syndrom
- Chronická idiopatická myelofibróza
- Pravá polycytémie
- Esenciální trombocytémie
- Chronické myeloproliferativní onemocnění, neklasifikovatelné

Chronická myeloidní leukémie t(9;22) a/nebo BCR/ABL pozitivní

Periferní krev (chronická fáze):

- leukocyty zmnoženy, medián cca 170 G/l,
- neutrofilie, všechna vývojová stadia, dva vrcholy - segmentované neutrofily a myelocyty, blasty obvykle < 2%, blasty + promy < 15%, není dysgranulopoéza
- absolutní bazofilie různě vyjádřená, častá eozinofilie, monocyty obvykle pod 3%
- častěji zmnoženy trombocyty, občas gigantické destičky a poškozená jádra megakaryocytů
- je snížena ALP v leukocytech

CML - CGL

Kostní dřeň (chronická fáze):

- hyperplazie granulocytární respektive u 40-50% i megakaryocytární s G/E až 25:1, blasty obvykle pod 5%, rozložení stadií jako v periferní krvi (myelocyty, segmenty), bazofilie
- megakaryocyty malé, hypoploidita jader
- může být výrazná eozinofilie
- u 30% Pseudo-Gaucherovy buňky či sea-blue histiocyty

CML - akcelerovaná fáze

- myeloblasty jsou 10-19% v periferní krvi nebo kostní dřeni
- periferní bazofily jsou nejméně 20%
- trvající trombocytopenie $< 100\text{G/l}$ bez vztahu k léčbě, trvající trombocytémie $> 1000\text{G/l}$ neodpovídající na léčbu
- narůstající počet leukocytů a zvětšující se slezina nereagující na léčbu
- cytogenetický průkaz klonálního vývoje

CML - akcelerovaná fáze

Podezřelé známky akcelerace:

- zřetelná dysplázie granulocytární řady
- výrazná proliferace malých dysplastických megakaryocytů ve velkých shlucích (lépe histologicky)
- Přítomnost lymfoblastů může předpovídat lymfoblastický zvrát (i v periferní krvi)

CML - blastická fáze

- blasty tvoří 20% z jaderných buněk v periferní krvi nebo kostní dřeni
- je prokázána extramedulární blastická proliferace (cytologicky zřídka aspirace např. z uzliny, sleziny, CNS)
- 70% jsou blasty z myeloidní linie (může jít o neutrofilní ale i eozinofilní nebo basofilní blasty, stejně jako monoblasty, proerytroblasty nebo megakaryoblasty), 20-30% lymfoblastická proliferace (nutná imunofenotypizace), vzácně i 2 blastické linie

Pravá polycytémie

- A1: Ery masa > 25% nebo Hb > 185 g/l u mužů, > 165g/l u žen
- A2: vyloučení sekundární erytrocytózy
 - familární erytrocytóza
 - zvýšení EPO z důvodu hypoxie, zvýšené afinitiy Hb k O₂, produkce EPO tumorem, truncated EPO receptor
- A3: splenomegalie
- A4: klonální genetická abnormita jiná než Ph resp. BCR/ABL
- A5: růst erytroidních kolonií in vitro

Pravá polycytémie

- B1: trombocytóza > 400 G/l
- B2: leukocytóza > 12 G/l
- B3: nález v biopsii kostní dřeně
- B4: nízká hladina erythropoetinu v séru

DG:

- A1 + A2 + jiné A
- A1 + A2 + 2 B

Pravá polycytémie – morfologie v polycytemické fázi

Morfologické změny i když jsou charakteristické musí korelovat s klinickými a ostatními laboratorními nálezy

Periferie: Zmnožení normocytárních erytrocytů (někdy hypochromní mikrocytární při sideropenii), neutrofilie, bazofilie, trombocytóza (>50%), občas nezralé granulocyty a gigantické destičky.

Kostní dřeň: Erytroidní, někdy i granulocytární hyperplazie, bazofilie, eozinofilie, zvýšení neutrofilních prekurzorů, často zvýšeny mgk, stejně tak jejich velikost a lobulizace jader. Zásobní Fe je obvykle nepřítomno (>95%).

Pravá polycytémie - molekulární genetika dle WHO

- Není specifická změna, abnormity detekovány u < 30% nemocných
- nejčastější abnormity: del(20q), +8, +9, del(13q) a del (1p)
- není BCR/ABL
- v roce 2005 popsána mutace JAK2 - častý nález u PV (v heterozygotní formě může být i u ET a idiopatické myelofibrózy)

Chronická idiopatická myelofibróza

myelofibróza s myeloidní metaplázií

agnogenní myeloidní metaplázie

- Nezbytná kritéria:
 - Difusní dřevná fibróza
 - Absence Ph chromozomu a/nebo bcr/abl
- Možná kritéria:
 - Splenomegalie jakéhokoli stupně (je-li stačí 2, jinak 4)
 - Anisopoikilocytóza se slzičkovitými erytrocyty
 - Přítomnost cirkulujících nezralých myeloidních bb
 - Přítomnost cirkulujících normoblastů
 - Přítomnost shluků mgk a jejich anomálie v BM biopsii
 - Myeloidní metaplázie

Chronická idiopatická myelofibróza

periferie - prefibrotické stadium:

- různě vyjádřená neutrofilie (event. i bazofilie) posun doleva, může být hypololulizace jader neutrofilů, snížená granulace eozinofilů
- většinou trombocytóza, velké nebo hypogranulované trombocyty, cirkulující jádra megakaryocytů a mikromegakarocyty, útržky plazmy mgk
- od normálního počtu erytrocytů až lehká anémie, přítomnost normoblastů, různě vyjádřená poikilocytóza včetně slzičkovitých poikilocytů

Chronická idiopatická myelofibróza

Kostní dřeň - prefibrotické stadium:

- hypercelularita, zvýšený počet neutrofilů s posunem doleva ale dominantní populací jsou metamy až segmenty, blasty pod 10%
- erythropoéza redukována, ale více nezralých prekurzorů
- megakaryocyty jsou abnormální - často ve shlucích, zvětšené, oj. mikro mgk, dysplastické změny - abnormální chromatinové shluky, balónovitá jádra, změny poměrů jádra/cytoplazma, četná holá jádra. Největší atypie mezi MPS, dominantní rys.

Chronická idiopatická myelofibróza

Fibrotické stadium:

- v periférii anémie s normálními leukocyty až pancytopenie, méně často leukocytóza, která může být i výrazná, více vyjádřená leukoerythrocytoidní reakce, více vyjádřená anizo-poikilocytóza a slzičkovité erythrocyty, v rozpočtu leukocytů všechna vývojová stadia (segmenty až blasty)
- aspirační biopsie může být chudá s výraznou periferní příměsí až suchá punkce
- nejsou typické genetické odchylky, mezi časté patří del (13q), del (20q) a event. trisomie 1q, +8, +9, t(1;7)

Esenciální trombocytémie

- Pozitivní kritéria:
 - Počet trombocytů ≥ 600 G/l
 - Nález v BM biopsii
- Vylučovací kritéria:
 - Nejsou známky PV (ery masa, Hb, Fe, ferritin...)
 - Nejsou známky CML (Ph chromozom, bcr/abl)
 - Nejsou známky CHIM (histologicky)
 - Nejsou známky MDS (del 5, t(3;3), inv3, morfologie)
 - Není reaktivní trombocytémie (zánět, infekce, nádor, předchozí splenektomie)

Esenciální trombocytémie

Periferie

- trombocytémie > 600 G/l (výjimky!), MPV zvýšeno, anizocytóza trombocytů a přítomnost gigantických destiček, event. hypo až agranulované, holá jádra mgk
- někdy neutrofilie, vzácně nezralá stadia, bazofilie je netypická, leukocyty ne více než 20 G/l
- po infarktu sleziny obvyklé změny hyposplenismu – Howell-Jollyho tělíska, akantocyty, terčovité erytrocyty, sferocyty.

Kostní dřeň:

- většinou normo až hypercelulární dřeň, (hypocelularita dg. nevylučuje)
- zvýšený počet megakaryocytů, někdy v trsech, jsou velké až gigantické, s bohatou zralou cytoplazmou, hyperlobulizovaným jádrem s hladkými konturami, nejsou atypické formy, trsy trombocytů, častý je nález emperipolézy

Esenciální trombocytémie

dif. dg. reaktivní trombocytémie

U reaktivní trombocytémie:

- Periferní krev:
 - destičky malé, normálně granulované, nejsou jádra mgk
 - není neutrofilie, basofilie
- Kostní dřeň:
 - zvýšený počet megakaryocytů, zvýšená velikost, může být emperipoléza
 - nejsou obvykle gigantické, nejsou shluky

ET - molekulární genetika

- nejsou specifické odchylky
- změny u <5 nemocných
- častějšími nálezy jsou del 5,7,13,17,20 a +8, +9

Chronická neutrofilní leukémie - diagnostická kritéria

Periferní krev:

- leukocytóza $> 25 \text{ G/l}$
- segmentované neutrofily a tyče $> 80\%$ leukocytů
- nezralé granulocyty (promy-metamy) $< 10\%$ leukocytů
- myeloblasty $< 1\%$
- může být toxická granulace
- není dysgranulopoéza, eozinofilie, bazofilie

Chronická neutrofilní leukémie - diagnostická kritéria

Kostní dřeň:

- hypercelulární dřeň
- zmnožená neutrofilní granulopoéza G/E až 20:1
- myeloblasty < 5%, proporcionální vyžívání v neutrofilní řadě
- asociace s mnohotným myelomem, pátrat po morfologii a počtu plazmocytů

Cytochemie:

- je zvýšena ALP v leukocytech

Cytogenetika:

- nespecifické nálezy – trisomie 8, 9, del 11(q), del 20(q)

Chronická neutrofilní leukémie - diagnostická kritéria

- je přítomna hepatosplenomegalie
- nezjištěna jiná příčina neutrofilie (zánětlivých proces, tumor)
- není Ph1 chromozom nebo BCR/ABL
- není prokazatelné jiné myeloproliferativní onemocnění
- není prokazatelný myelodysplastický syndrom nebo myelodysplasticko-myeloproliferativní onemocnění (není dysplázie granulopoézy, myelodysplastické rysy jiné řady, monocyty $< 1 \text{ G/l}$)

Chronická eozinofilní leukémie a hypereozinofilní syndrom

■ CEL

- počet eozinofilů nejméně 1,5 G/l
- není Ph1 nebo BCL/ABL
- < 20% blastů v periferní krvi či kostní dřeni
- měla by být prokázána klonalita onemocnění

■ hypereozinofilní syndrom

- počet eozinofilů nejméně 1,5 G/l po 6 měsících
- není přítomno onemocnění možné jako příčina
- je postižení orgánů a jejich dysfunkce

CNL – cytogenetika, molekulární genetika

- vyloučit neutrofilní CML (p230)
- cytogenetický nálezn pozitivní < 20% pacientů
- t(15;19)(q13;p 13,3) odpovídá na imatinib
- 17-33% pozitivní na JAK2 V617F

CEL a HES - morfologie

Periferní krev:

- většinou vyzrálé eozinofily, málo myelocytů a promyelocytů
- abnormality: vypadaná granulace, vakuolizace cytoplazmy, hypersegmentace jader, hyposegmentace a větší velikost, ale i normální
- někdy vyjádřena neutrofilie a nebo i monocytóza, případně i bazofilie
- u diagnózy CEL by mělo být $> 2\%$ blastů

CEL a HES - morfologie

Kostní dřeň:

- hypercelularita díky hyperprodukcii eozinofilů, většinou zachováno normální vyzrání, často Charcot-Leydenovy krystaly, eozinofilní myelocyty obsahují proeozinofilní granula barvící se bazofilně
- blasty 5-19%, dysplastické rysy jak eozinofilů tak jiných řad podporují podezření na CEL, diagnózu však neprokazují
- pozitivita CHE podporuje podezření na nádorové onemocnění, diagnózu však neprokazuje

klonální cytogenetické abnormality popsané u eozinofilní leukémie (B.Bain II/2006)

- Trisomie 8 (nejméně 6 případů)
- Trisomie 15 (nejméně 2 případy)
- 20q- (nejméně 2 případy)
- i(17q) (nejméně 2 případy)
- -7 (nejméně 2 případy)
- Popsány rekurentní translokace vedoucí ke vzniku fusionských genů

Popsané syndromy u eozinofilní leukémie (B.Bain II/2006)

- 8p11 syndrom (přestavba FGFR1)
 - t(8;13), t(6;8), t(8;9), t(8;17), t(8;19), t(8;22) ins(12;8)...
 - není účinnost imatinibu
- 5q33 syndrom (ETV6-PDGFRB nebo jiné přestavby PDGFRB)
 - t(5;12), t(1;5), t(5;7), t(5;10), t(5;14), t(5;15), t(5;17)
- 4q12 syndrom (FIP1L1-PDGRA, BCR-PDGFRB)
 - žádný cytogenetický nález
 - t(4;22)



Chronické myeloproliferativní onemocnění, neklasifikovatelné

- onemocnění jasně myeloproliferativního charakteru, nesplňuje však diagnostická kritéria předchozích
- dvě skupiny:
 - iniciální stadia PV, CIMF nebo ET
 - pozdní stadia chronických myeloproliferativních chorob
- morfologické rysy jsou variabilní

Charakteristika MDS/MPS

- Klonální hemopoetické neoplázie, které v čase iniciální diagnózy nesou klinické, laboratorní a/nebo morfologické rysy myelodysplastického syndromu a současně nálezy, které jsou kompatibilní se syndromem myeloproliferace (dřeňová hyperplázie z důvodů proliferace nejméně jedné myeloidní řady, zvýšený počet cirkulujících periferních buněk).
- Hepatomegalie a splenomegalie je častá (klinické nálezy jsou variabilní, mohou se měnit).
- Současně přítomná dysplázie vede možnému současnému výskytu cytopenie.

Myeloproliferativní - myelodysplastické choroby

- Chronická myelomonocytární leukémie
- Atypická chronická myeloidní leukémie
- Juvenilní myelomonocytární leukémie
- Myelodysplasticko-myeloproliferativní onemocnění, neklasifikovatelné

Chronická myelomonocytární leukémie

- > 1 G/l monocytů v periferní krvi
- není Ph1 chromozom nebo BCR/ABL
- méně než 20 blastů v kostní dřeni či periferní krvi (včetně monoblastů a promonocytů)
- dysplázie v jedné nebo více myeloidních liniích; v případech, kde není dysplázie je CMML jestliže
 - je získaná klonální cytogenetická abnormita
 - monocytóza přetrvává více než 3 měsíce a jiné příčiny monocytózy jsou vyloučeny

CMMol – periferní krev

- monocyty obvykle 2-5G/l, ale i 80G/l, většinou > 10% jaderných buněk; většinou vyztálé, ale i morfologické atypie: abnormální granulace, neobvyklé štěpení jádra, jemný jaderný chromatin, blasty a promocyty jsou obvykle nalezeny (< než 20%)
- neutropenie, ale i neutrofilie, nezralé prekurzory obvykle < 10%, bazofilie někdy, eozinofily normální až výrazně zvýšené, dysgranulopoéza (méně výrazná u pacientů s leukocytózou)
- lehká anémie normo- až makrocytární, často středně významná trombocytopenie

CMMoI – kostní dřeň

- hypercelulární u 75% případů (ostatní normo i hypocelulární)
- je přítomna granulocytární proliferace, většinou s dysgranulopoézou, méně často i erytrocytární proliferace s dyserytropoézou (cca 50% pacientů)
- monocytární proliferace variabilně, někdy více zřetelná barvením na nespecifickou esterázu
- mikromegakaryocyty a/nebo mgk s abnormálně lobulizovanými jádry

Chronická myelomonocyární leukémie

- CMML 1
 - periferní blasty < 5%, dřeňové blasty < 10%
- CMML 2
 - periferní blasty jsou 5-19% a/nebo dřeňové blasty jsou 10-19%, a/nebo jsou přítomny Auerovy tyče a blasty jsou < 20%
- CMML s eozinofilií
 - eozinofily v periferní krvi > 1,5 G/l
 - může být také dělena na typ CMML 1 a 2

CMML - cytogenetika a molekulární genetik

- klonální změny u 20-30% pacientů, nejsou specifické
- častými jsou +8, -7/del (7q) a strukturální abnormality 12p
- u 1-2% nemocných t(5;12)(q13;p12) nebo TEL/PDGFR - CMML s eozinofilií, pravděpodobně unikátní jednotka
- JAK2V617F jen u 3% nemocných

Atypická CML

Periferní krev:

- periferní leukocytóza se zvýšením počtu zralých a nezralých neutrofilů, výrazná dysgranulopoéza pseudo-Pelger-Huetovy i jiné jaderné abnormality, abnormálně kondenzovaný jaderný chromatin, bizardně segmentovaná jádra, abnormální granulace v cytoplazmě...
- bez průkazu Ph1 nebo BCR/ABL
- neutrofilní prekurzory (promy až metamy) tvoří nejméně 10% leukocytů (obvykle 10-20%), blastů je < 20% jaderných buněk

Atypická CML

- bazofily < 2% leukocytů; monocyty < 10% leukocytů
- středně významná anémie občas s makroovalocytózou

Kostní dřeň:

- hypercelulární kostní dřeň s granulocytární proliferací, granulocytární dysplázií, blasty < 20% jaderných buněk dřeně
- obvykle bez významných dysplastických změn v erytroidní a megakaryocytární linii (nějaké mohou být)
- megakaryocyty mohou být sníženy

Atypická CML

- 80% pacientů má cytogenetické abnormality
- není Ph ani bcr/abl
- časté nálezy: +8, + 13, del(20q), inv(17p) a del(12p)

Juvenilní myelomonocytární leukémie

- monocytóza v periferní krvi $> 1 \text{ G/l}$
- blasty včetně promonocytů jsou $< 20\%$ (obvykle méně než 5%) leukocytů periferní krve nebo jaderných buněk kostní dřeně
- není Ph1 chromozom nebo BCR/ABL

Juvenilní myelomonocytární leukémie

- jsou přítomna nejméně 2 následující kritéria:
 - hemoglobin F je vyšší než je věku odpovídající
 - jsou přítomny nezralé granulocyty v periferní krvi
 - leukocyty jsou více než 10 G/l
 - jsou klonální chromozomální abnormality (monosomie 7)
 - je prokázána hypersenzitivita myeloidních progenitorů na GM-CFS in vitro

JMML

molekulární genetika

- mutace postihující některou z cest regulačních molekul včetně genů pro RAS
- PTPN II (non-receptor protein tyrosine phosphatase)
- NF I (neurofibromatosis type I)

Myelodysplastické- myeloproliferativní onemocnění, neklasifikovatelné

- onemocnění má klinické, laboratorní a morfologické rysy jednoho z typů MDS (RA, RAS, RCMD, REAB) s $< 20\%$ blasty v periferní krvi a kostní dřeni
- současně jsou myeloproliferativní rysy tj. trombocytóza $> 600\text{G/l}$ spojená s proliferací megakaryocytů nebo leukocytóza nejméně 13G/l se zřetelnou splenomegalií

Myelodysplastické- myeloproliferativní onemocnění, neklasifikovatelné

- současně není předchozí anamnéza probíhajícího chronického myeloproliferativního onemocnění nebo MDS, není současná cytotoxická léčba nebo léčba růstovými faktory, která by vysvětlovala myelodysplastické či myeloproliferativní rysy
- taktéž není průkaz Ph chromozomu, BCL/ABL, del(5q), T(3;3)(q21;q26) nebo inv(3)(q21q26)

Myelodysplastické- myeloproliferativní onemocnění, neklasifikovatelné

- nebo má pacient smíšené myeloproliferativní a myelodysplastické rysy a nemůže být přiřazen k žádné z jiných kategorií MDS, CMPD nebo MDS/MPS