

# **Myeloproliferativní a myeloproliferativně - myelodysplastické choroby**

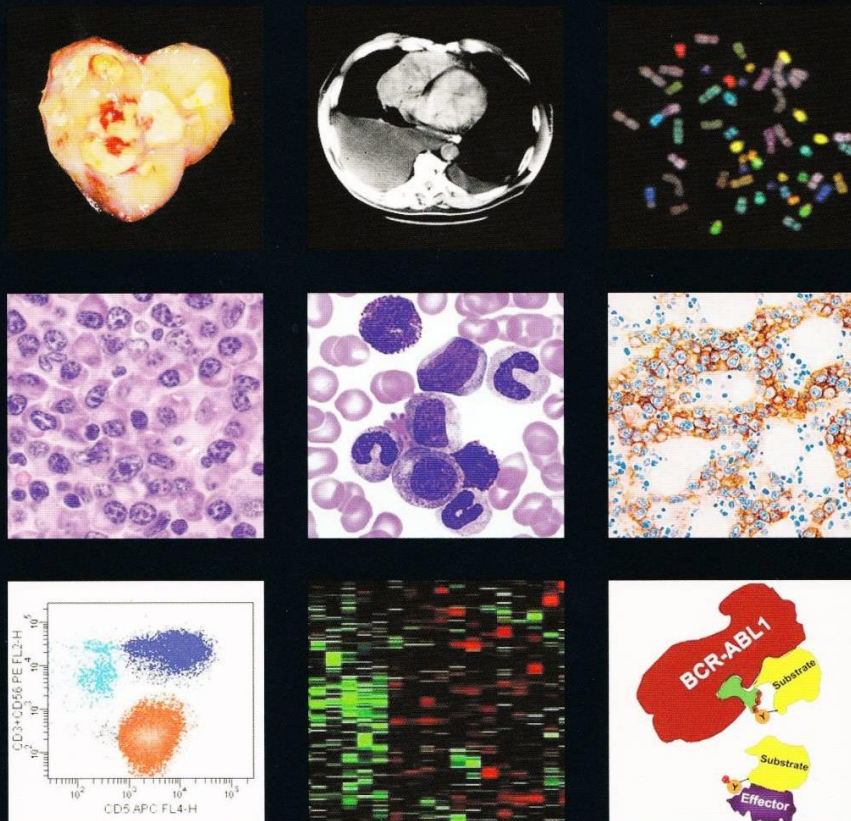
Buliková A., Kissová J,  
FN Brno

# Přehled klasifikací MPS

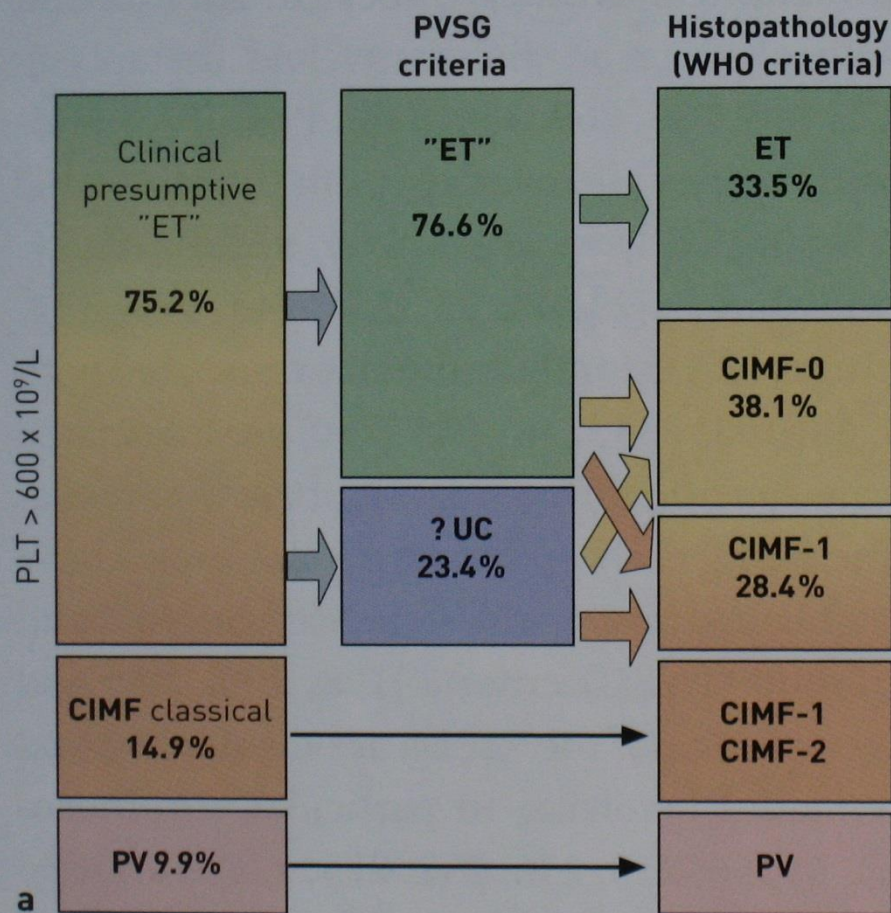
- Dameshek 1951
- PVSG 1975; opakované revize
- WHO 2001
  - CML definována cytogeneticky a/nebo mol. geneticky
  - definovány nové nosologické jednotky
  - skupina MDS/MPS
- Semi-molekulární klasifikační systém 2005
- WHO klasifikace 2008
  - MPN
  - zahrnuta mastocytóza
  - případy s eozinofilií vyčleněny při definovaných odchylkách
  - diagnostický algoritmus Ph- změněn zavedením JAK2
  - změna rozhraní pro trombocytémii
  - akcelerovaná fáze CML při léčbě TKI
- WHO klasifikace 2016!

# WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues

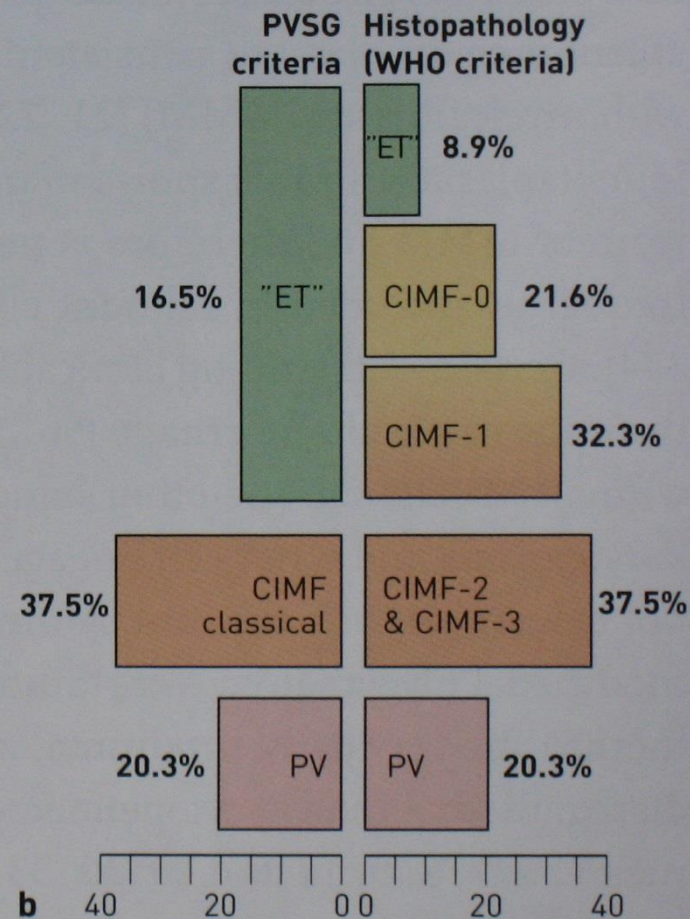
Edited by Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe,  
Stefano A. Pileri, Harald Stein, Jürgen Thiele, James W. Vardiman



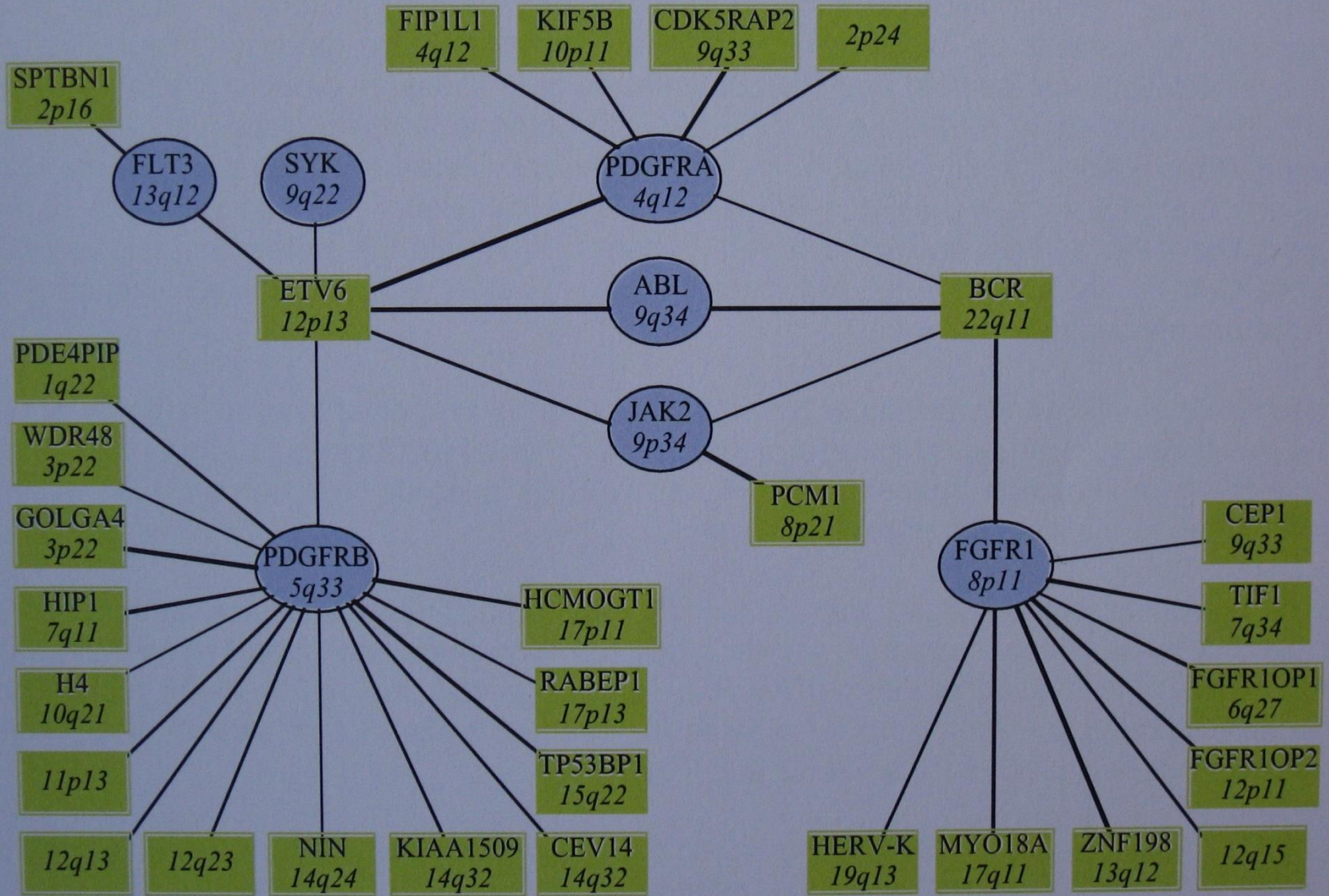
### Differentiation of Ph<sup>1</sup>- MPDs with thrombocytopenia (n = 839)



### Loss of life expectancy in Ph<sup>1</sup>- MPDs with thrombocytopenia (n = 839)



**Figure 1 a, b.** Comparative evaluation of two major diagnostic classification systems (PVSG versus WHO) for MPDs and the accordingly calculated disease-specific loss of life expectancy [288].



# Charakteristika MPN:

- Proliferace klonu myeloidních buněk odvozených od nádorového prekursoru
- 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 mechanizmy

# Charakteristika MPN:

- Skupina vykazuje větší či menší tendenci progrese 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

# Chronické myeloproliferativní neoplázie

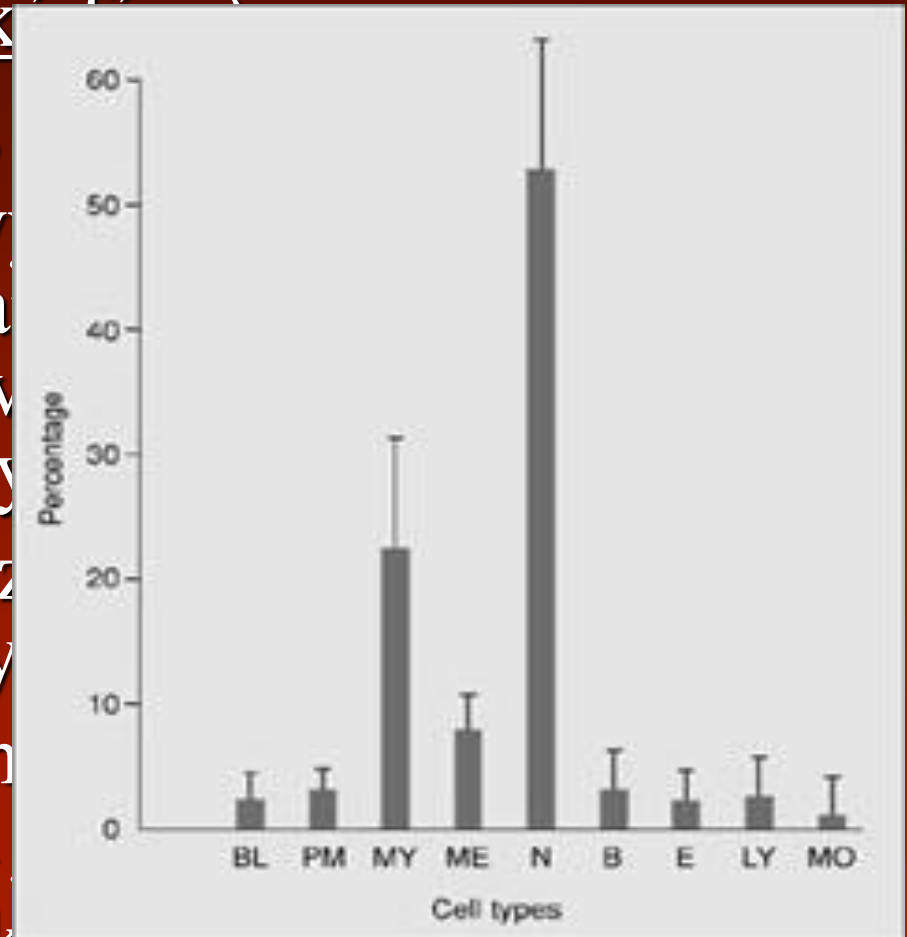
- Chronická myeloidní leukémie s t(9;22)(q34;q11), BCR/ABL pozitivní
- Chronická neutrofilní leukémie
- Chronická eozinofilní leukémie NOS
- Primární myelofibróza (PMF)
  - PMF, prefibrotické stadium
  - PMF, fibrotické stadium
- Pravá polycytémie
- Esenciální trombocytémie
- Chronické myeloproliferativní onemocnění, neklasifikovatelné

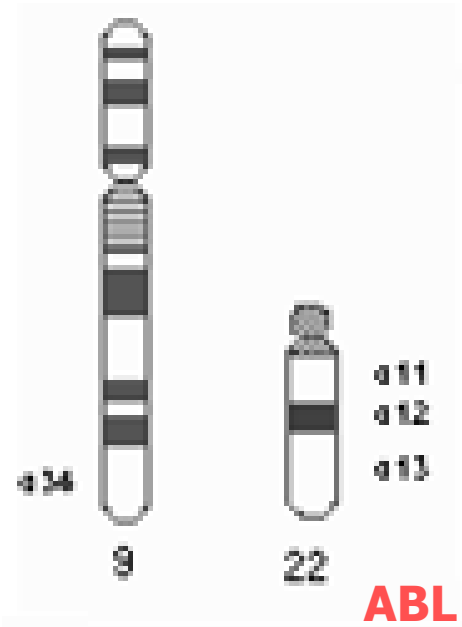


# Chronická myeloidní leukémie t(9;22) a/nebo BCR/ABL pozitivní

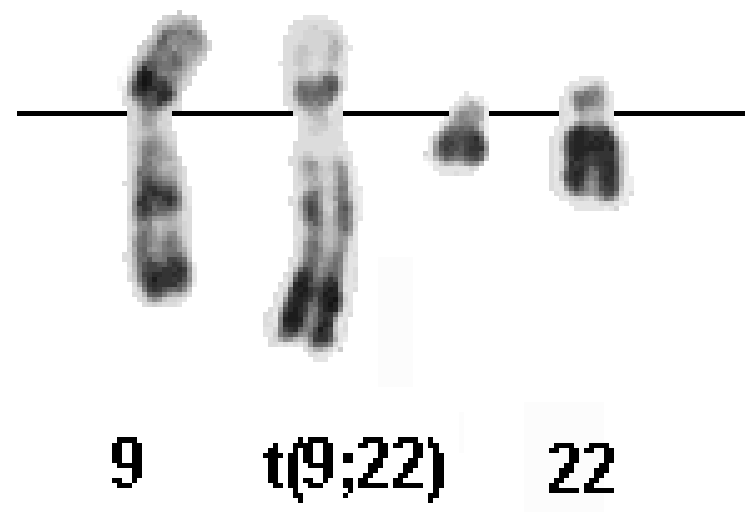
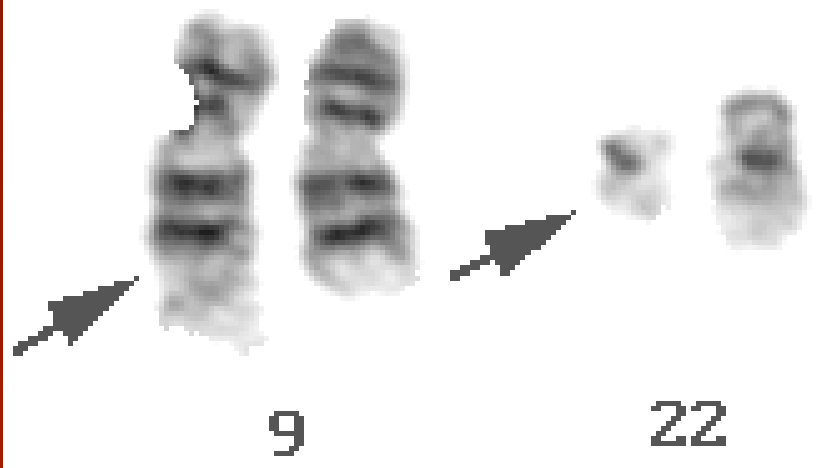
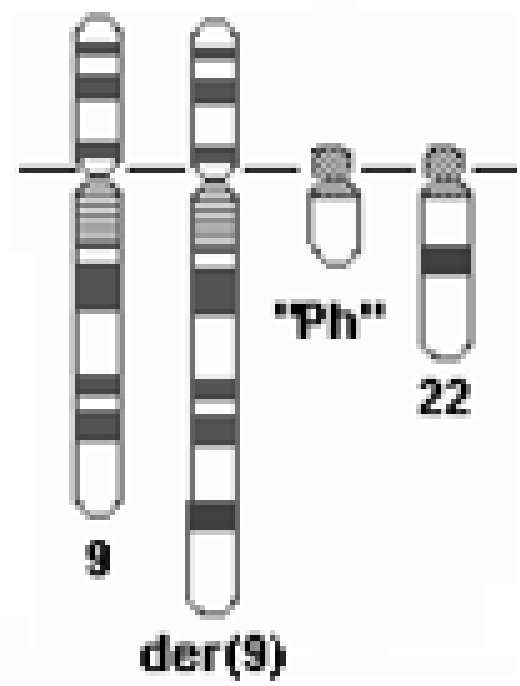
## Periferní krev (chronická fáze)

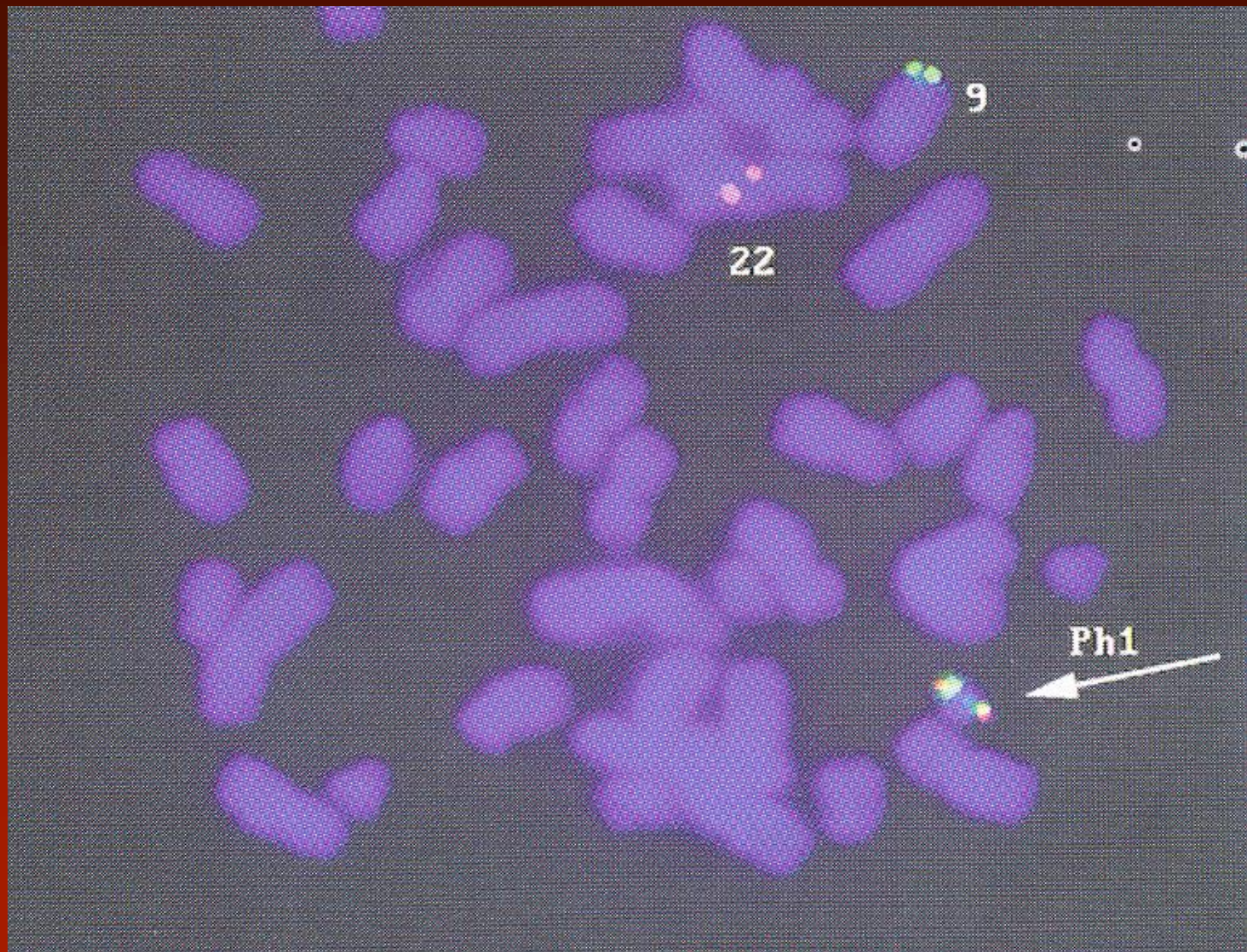
- leukocyty zmnoženy,
- neutrofilie, všechna v vrcholy - segmentová myelocyty, blasty obvykle < 15%, není dysplazie
- absolutní bazofilie různé, eozinofilie, monocytémie
- častěji zmnoženy trombocyty a poškozená funkce
- je snížena ALP v leukocytech

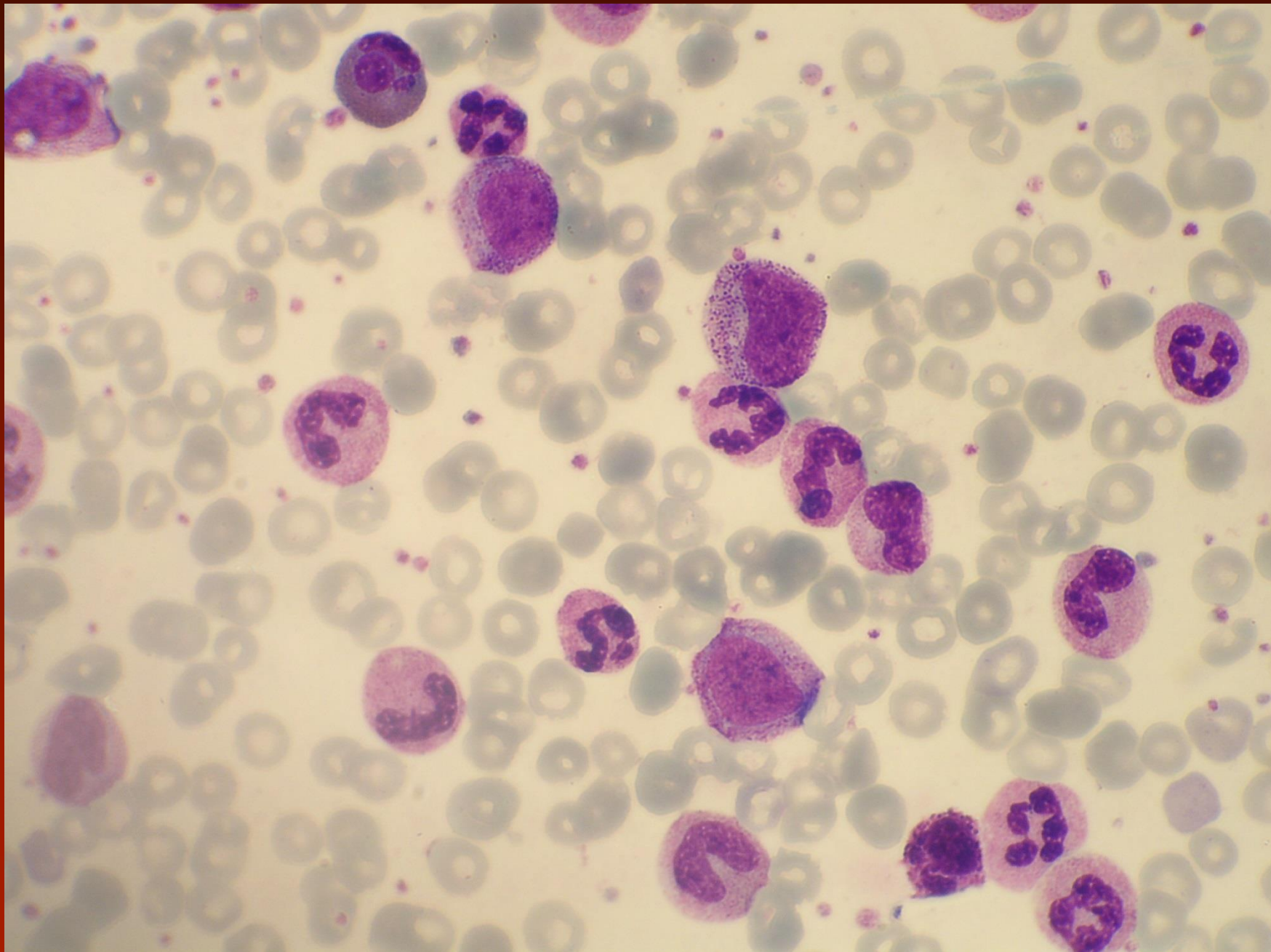


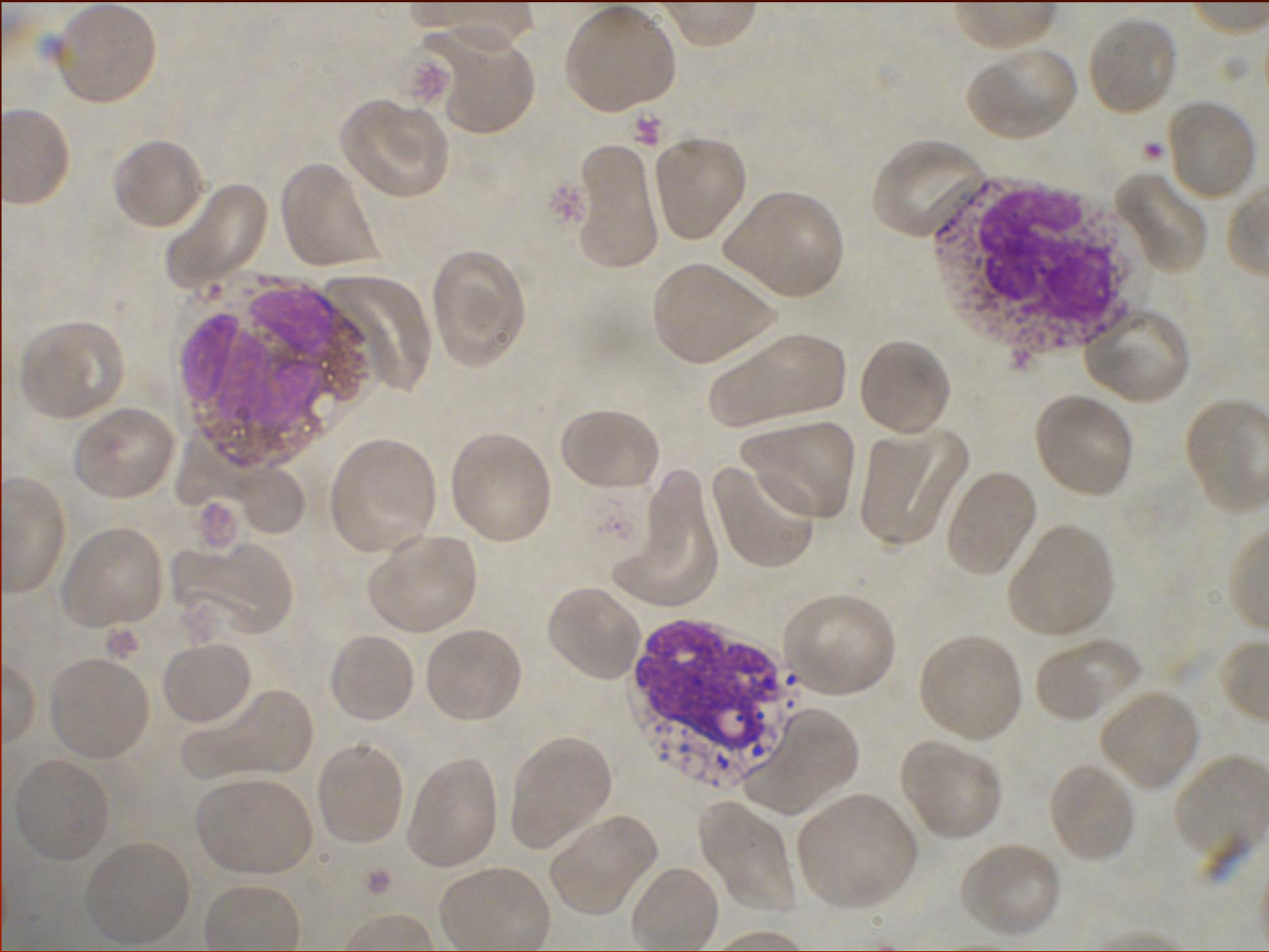


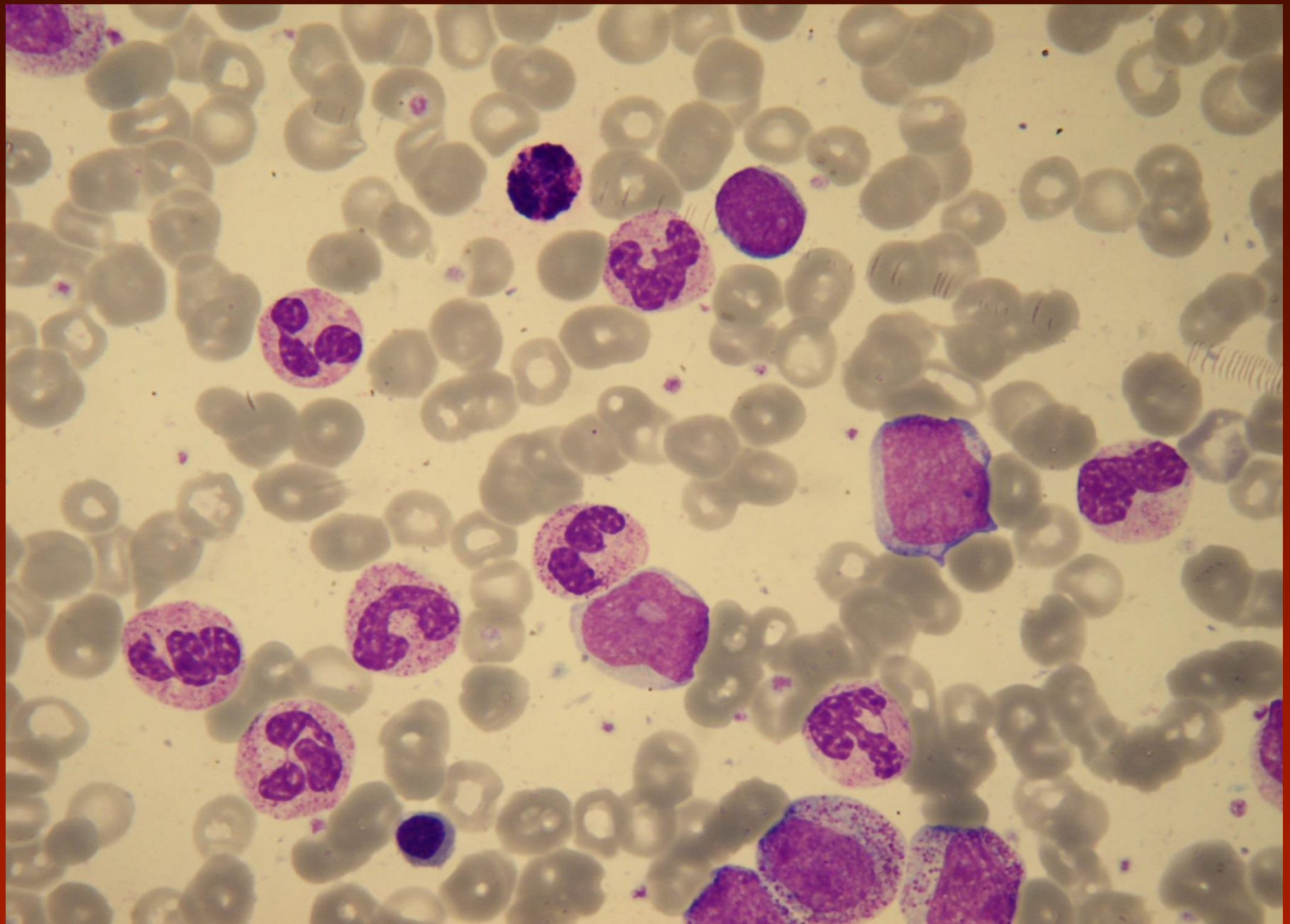
**BCR**







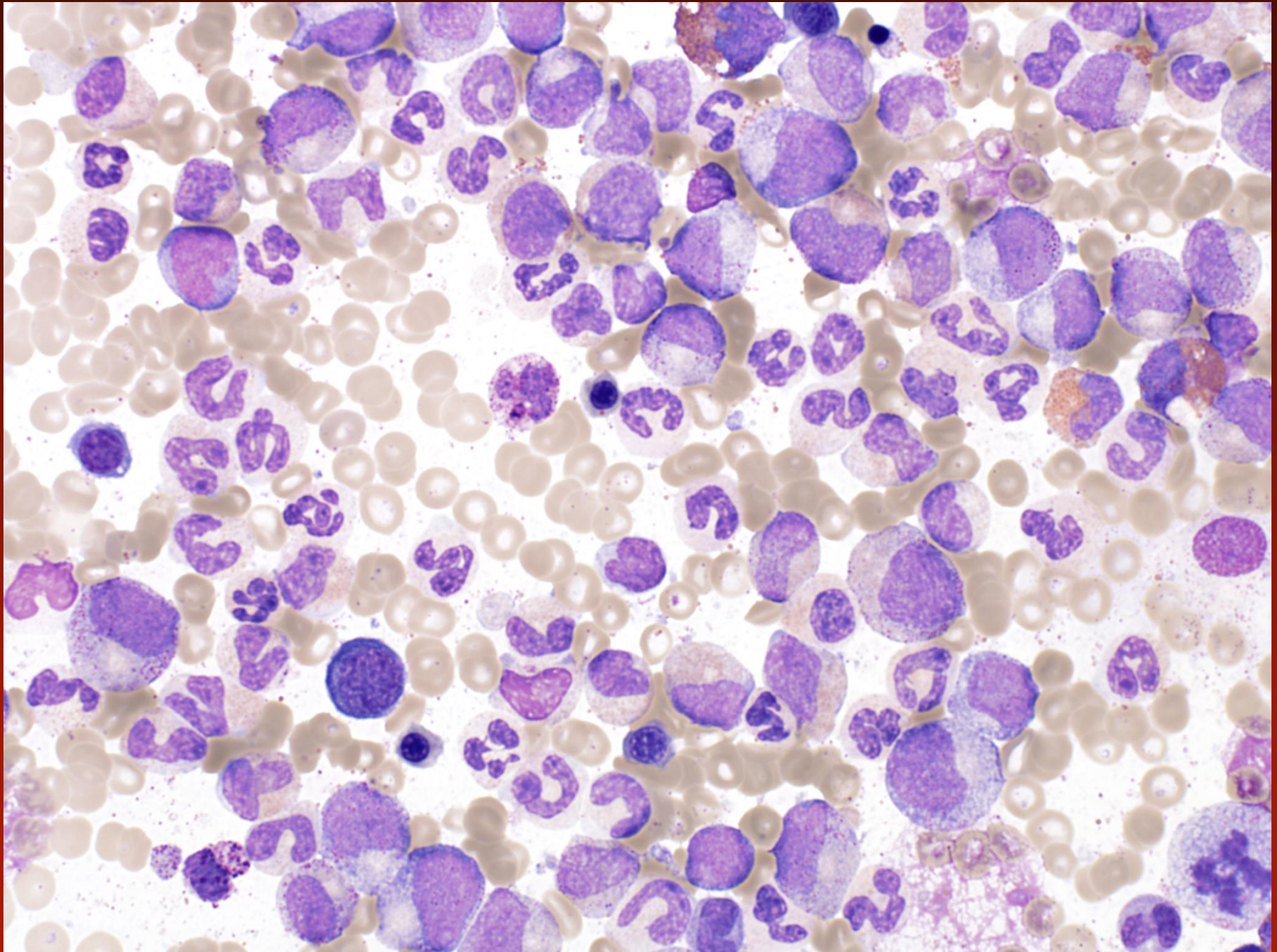




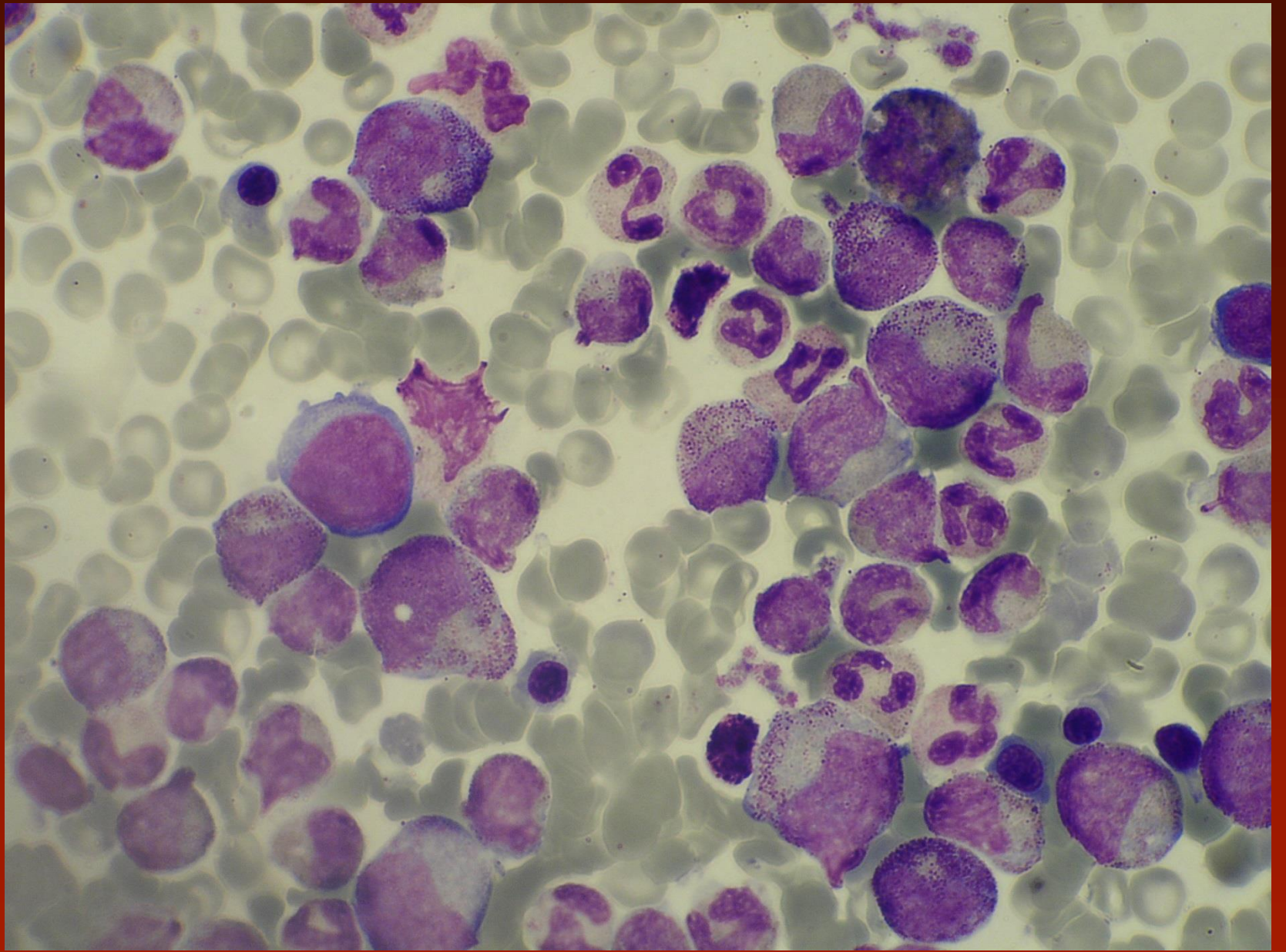
# CML - CGL

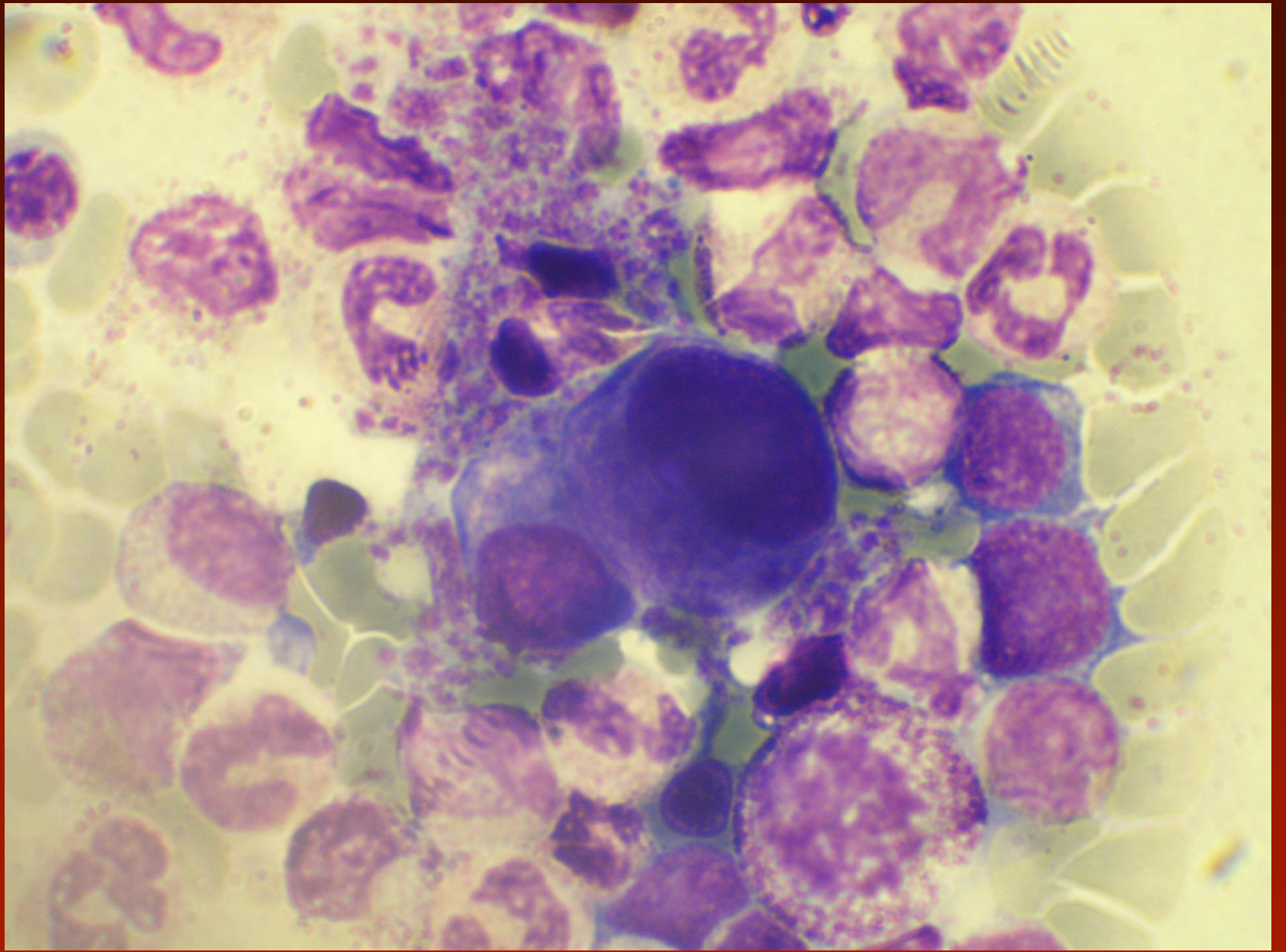
## Kostní dřeň (chronická fáze):

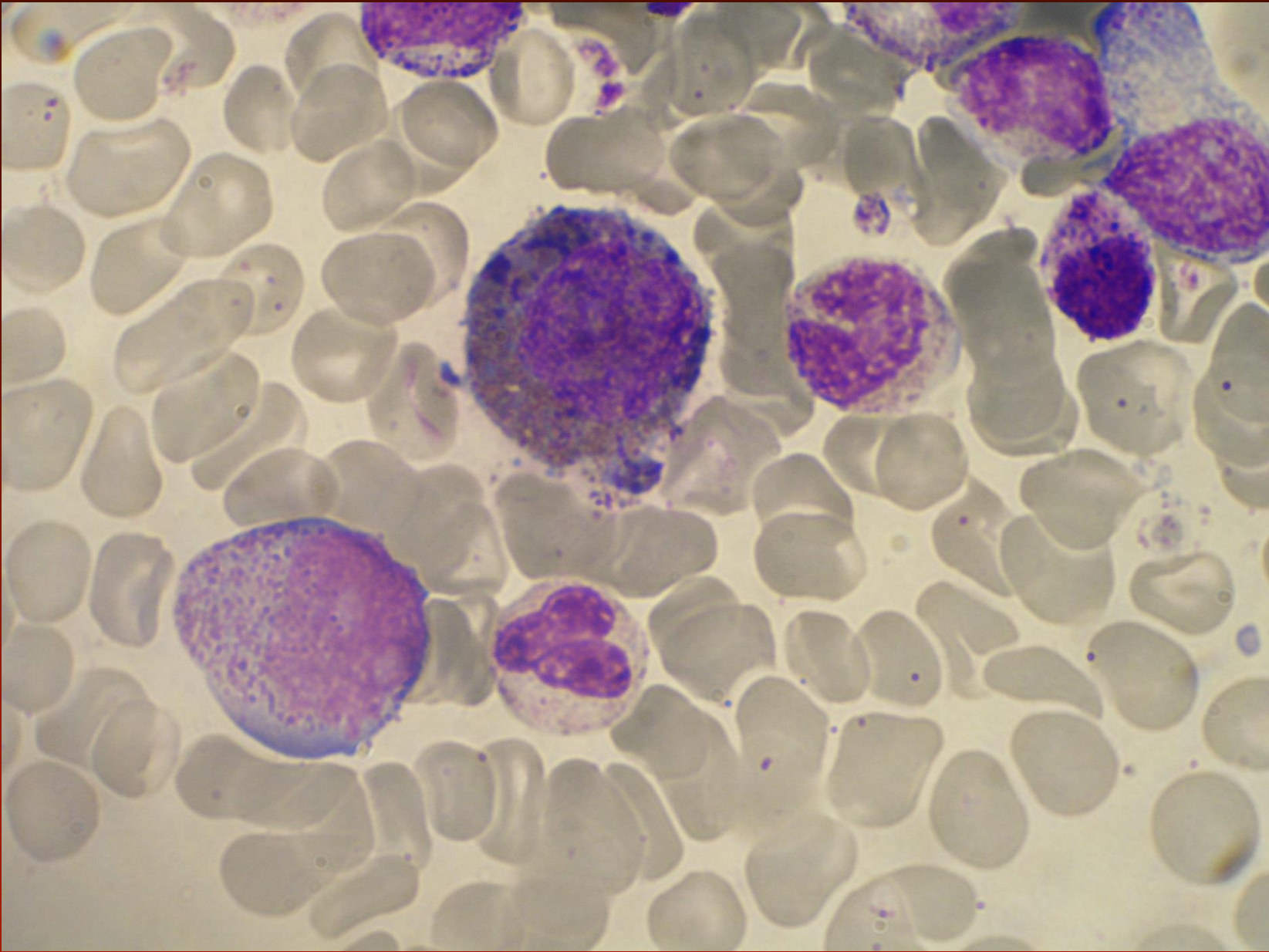
- hyperplazie granulocytární respektive u 40-50% i megakaryocytární s G/E až 25:1, blasty obvykle pod 5%, rozložení stadií jako v periferní krvi (myelocyty, segmenty), bazofilie
- megakaryocyty malé, hypoploidita jader
- může být výrazná eozinofilie
- u 30% Pseudo-Gaucherovy buňky či sea-blue histiocyty

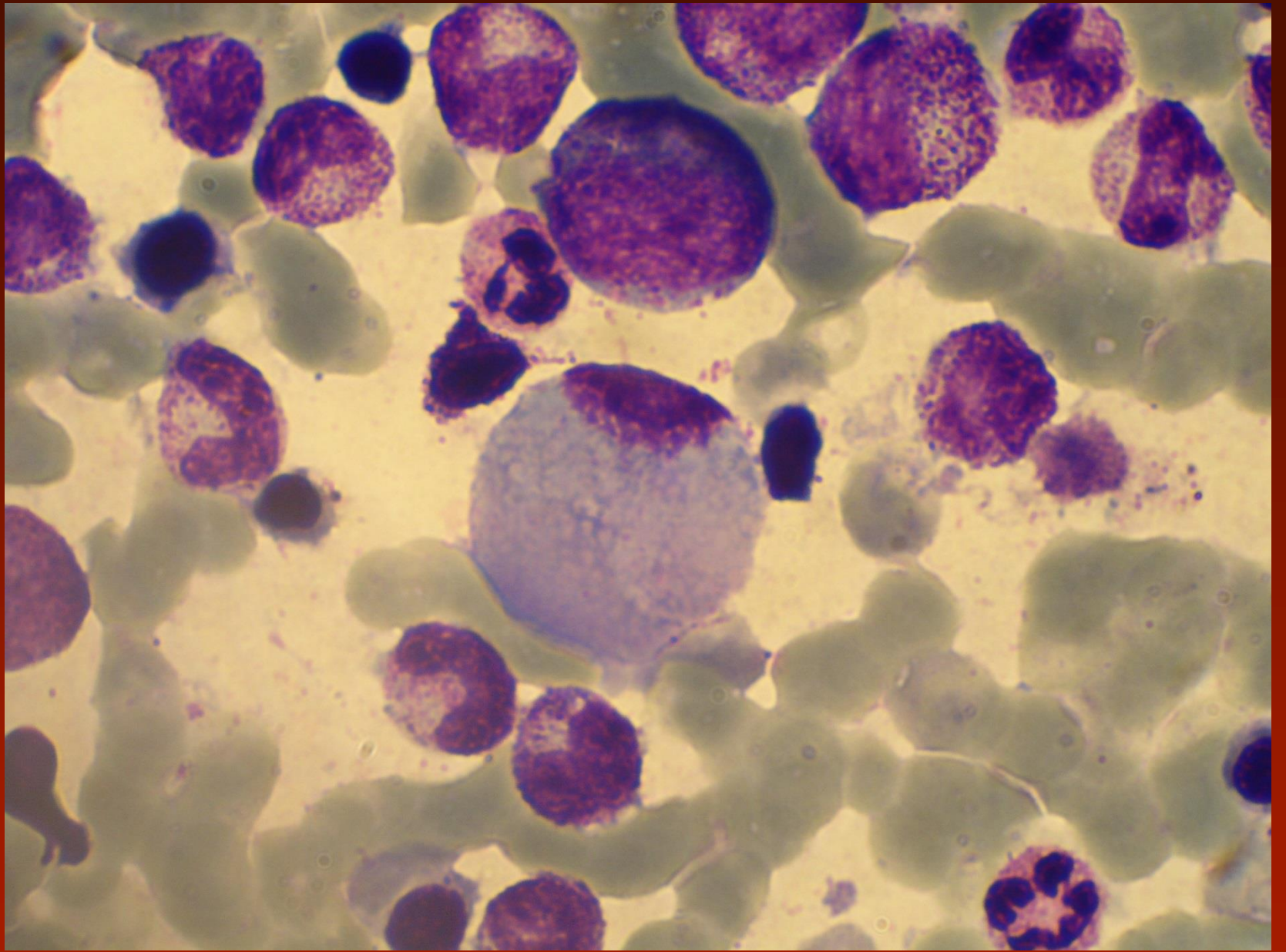












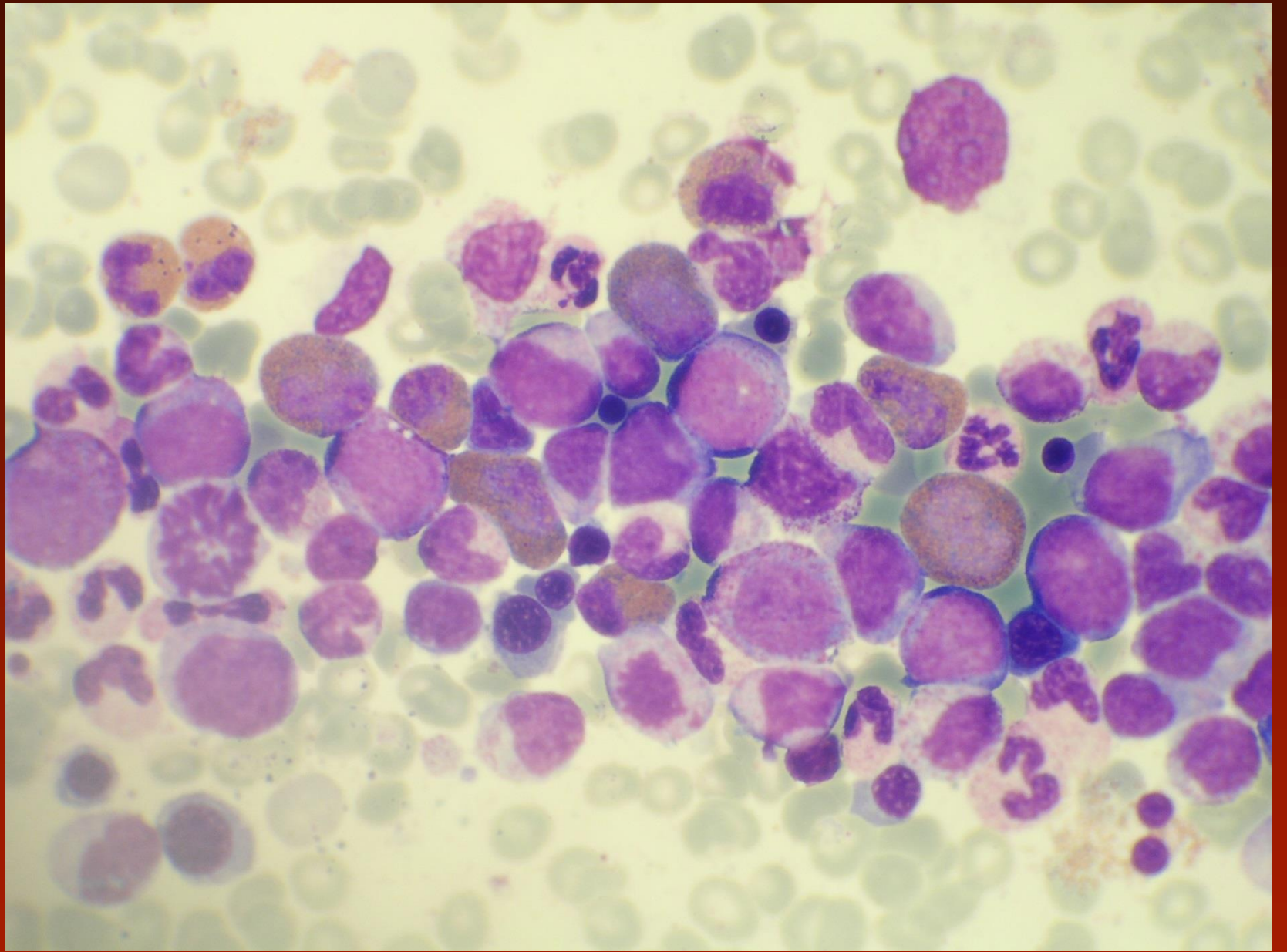
# CML - akcelerovaná fáze

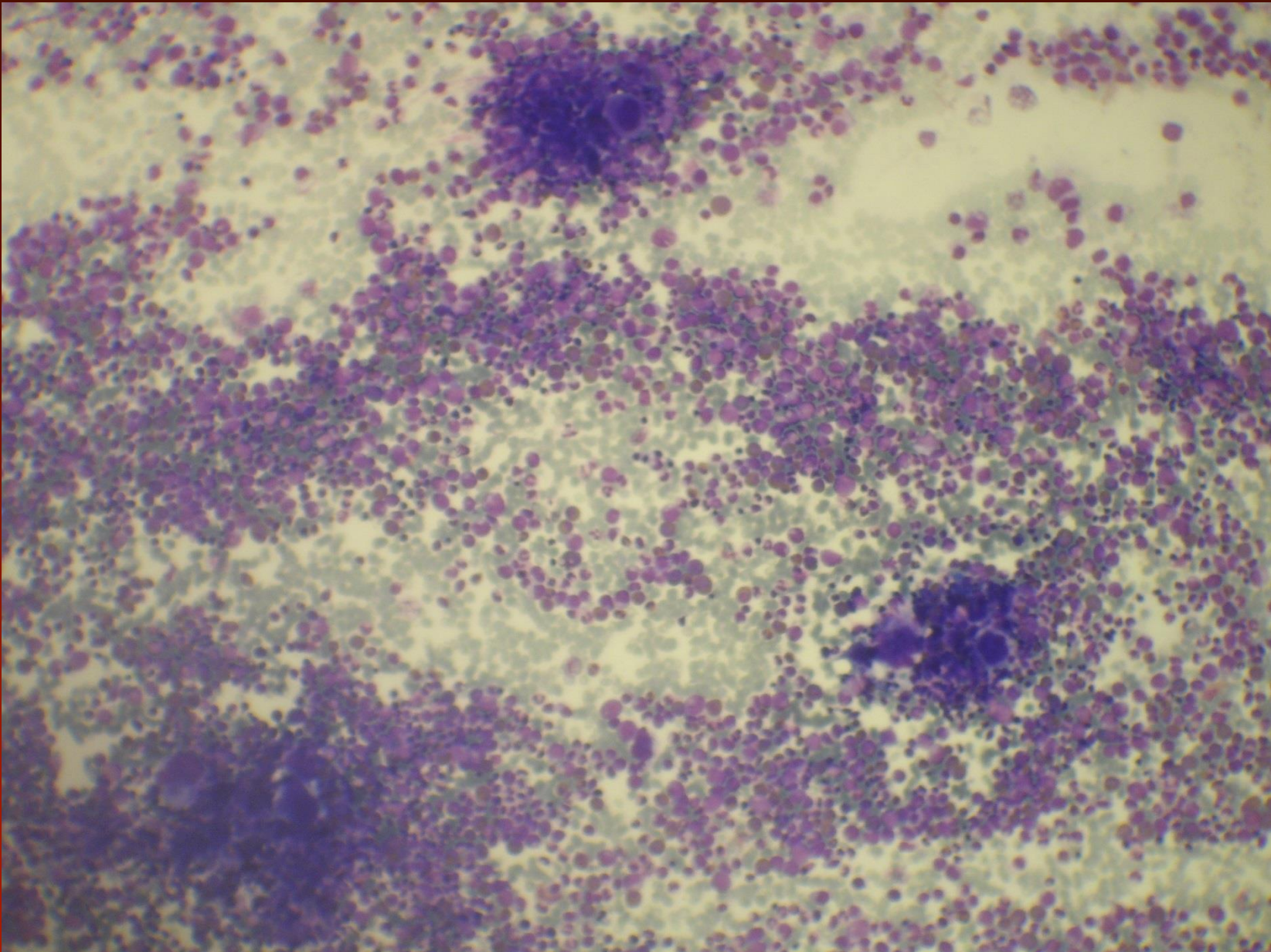
- myeloblasty jsou 10-19% v periferní krvi nebo kostní dřeni
- periferní bazofily jsou 20% a více
- trvající trombocytopenie  $< 100\text{G/l}$  bez vztahu k léčbě, trvající trombocytémie  $> 1000\text{G/l}$  neodpovídající na léčbu
- persistující či narůstající počet leukocytů ( $> 10\text{G/L}$ )
- 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)

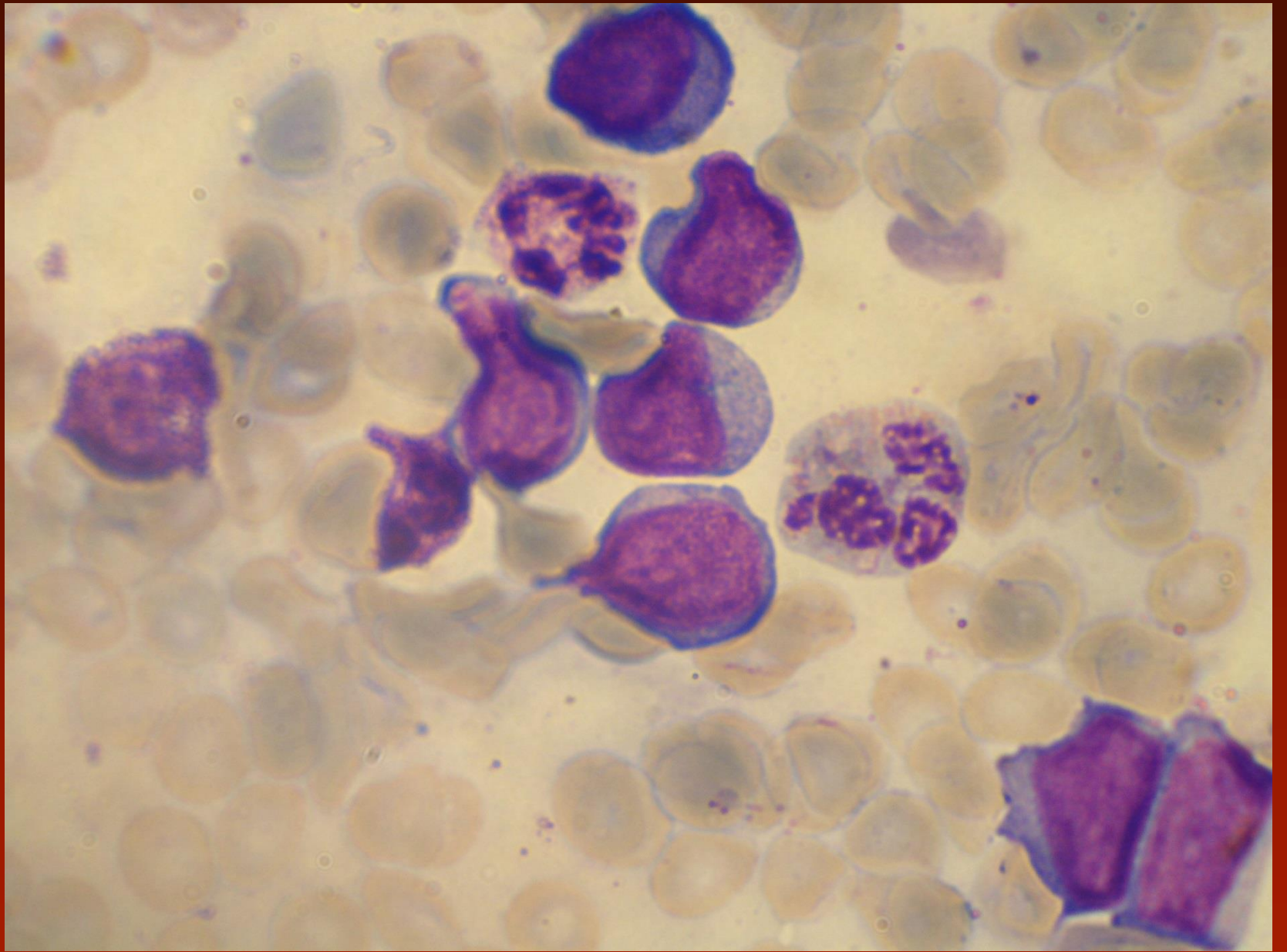


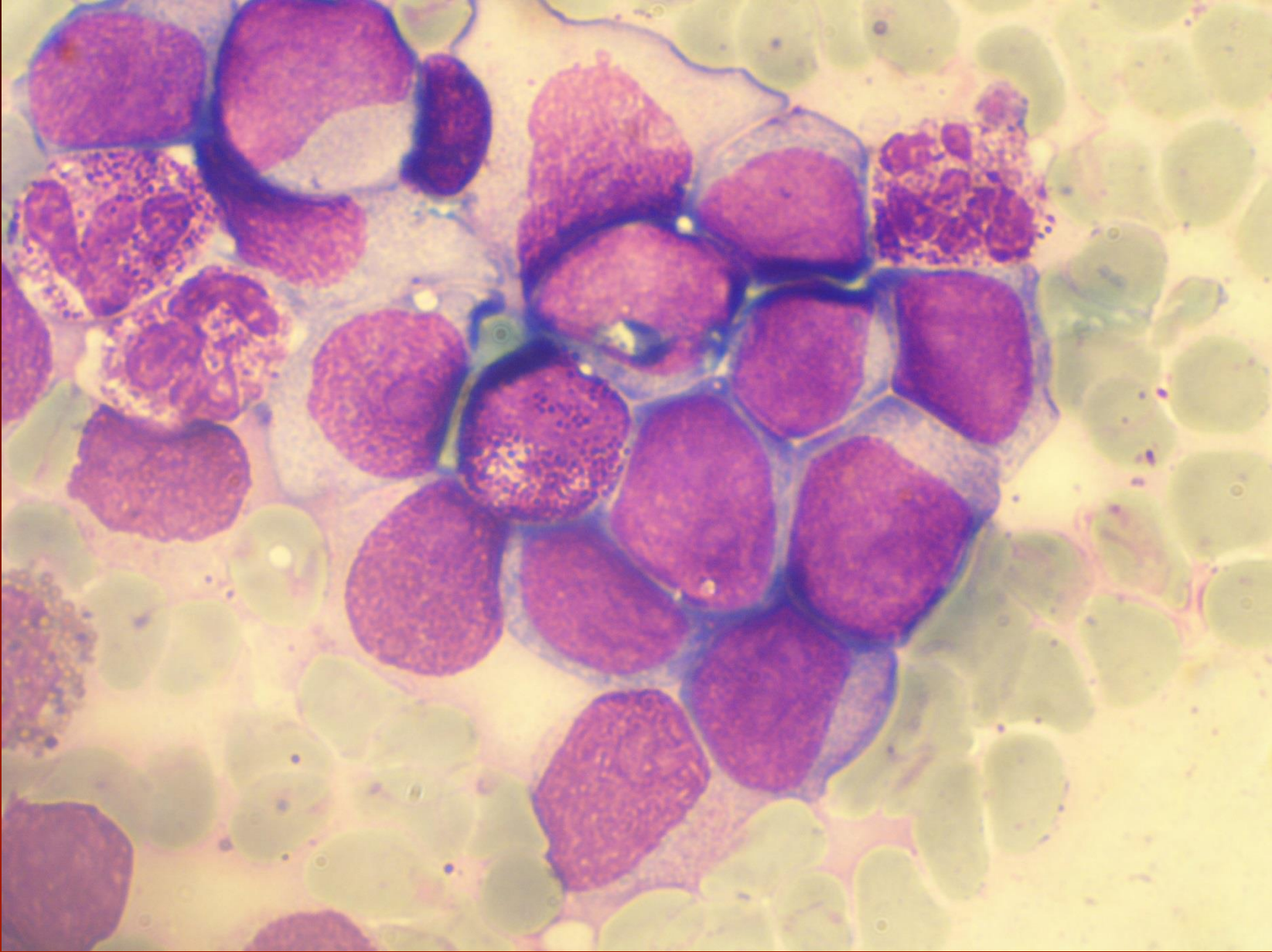


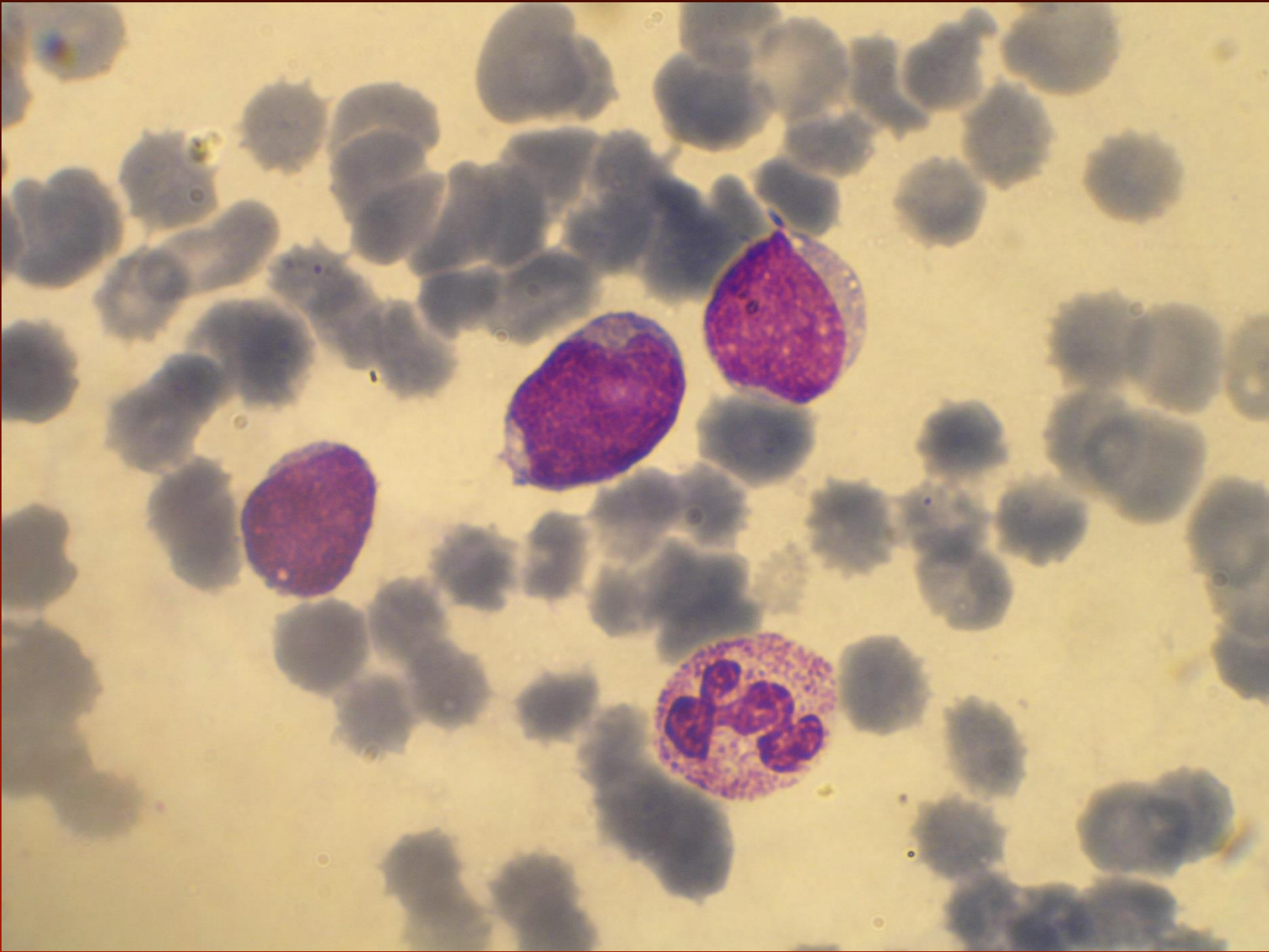


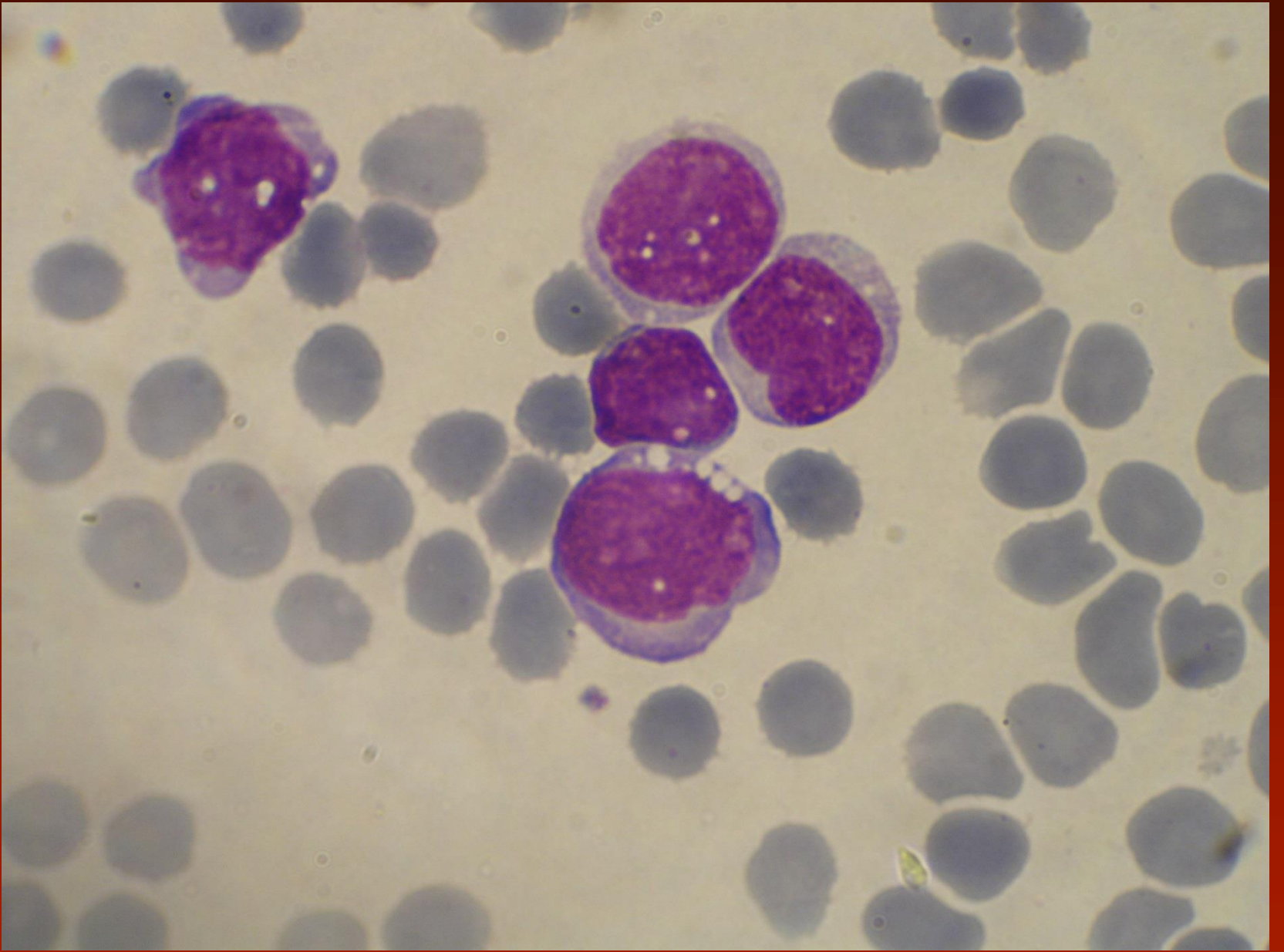
# CML - blastická fáze

- blasty tvoří 20% z jaderných buněk v periferní krvi nebo kostní dřeni, dobře dokumentovaných lymfoblastů může být i méně
- 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, proerytoblasty nebo megakaryoblasty), 20-30% lymfoblastická proliferace (nutná imunofenotypizace), vzácně i 2 blastické linie









# WHO klasifikace 2016

## Pravá polycytémie

### Hlavní kritéria:

1. hemoglobin > 165 g/l u mužů

hemoglobin > 160 g/l u žen

nebo htk > 0,49 u mužů

htk > 0,48 u žen

nebo zvýšený objem erytrocytární masy (nad 25% normálních hodnot)

2. biopsie kostní dřeně ukazuje hypercelularitu vzhledem k věku s trilineárním růstem (panmyelóza) včetně dominující erytroidní, granulocytární a megakaryocytární proliferace s pleomorfními, zralými megakaryocyty (rozdíly ve velikosti)

3. přítomnost mutace JAK2V617F nebo JAK2 exon 12

### Vedlejší kritérium:

Subnormální hladina EPO

**Diagnóza PV vyžaduje buď všechna hlavní kritéria nebo první dvě a malé kritérium (*biopsie KD nemusí být vyžadována v případech trvalé absolutní erytrocytózy: Hb > 185 g/l u mužů nebo > 165 g/l u žen, jestliže je přítomno 3. hlavní kritérium a vedlejší kritérium*)**

# Pravá polycytémie ve WHO klasifikaci

WHO 2001	WHO 2008	WHO 2016
<p><b>Hlavní kritéria</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Hemoglobin &gt; 185 g/l u mužů, &gt; 165 g/l u žen nebo průkaz zvýšeného objemu erytrocytární masy (nad 25% normálních hodnot)</li> <li>Žádný důkaz sekundární erytrocytózy</li> <li>Splenomegalie</li> <li>Klonální genetická abnormalita jiná než BCR/ABL fúzní gen</li> <li>Růst endogenních erytrocytárních kolonií in vitro</li> </ol> <p><b>Vedlejší kritéria</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Trombocytóza &gt; <math>400 \times 10^9 /l</math></li> <li>WBC &gt; <math>12 \times 10^9 /l</math></li> <li>Biopsie kostní dřeně ukazuje panmyelózu s dominujícím erytrocytárním a megakaryocytárním proliferací</li> <li>Nízká hladina EPO</li> </ol> <p><b>Diagnóza vyžaduje přítomnost prvních dvou hlavních kritérií a některé z dalších hlavních kritérií nebo přítomnost prvních dvou hlavních a dvě z kritérií vedlejších.</b></p>	<p><b>Hlavní kritéria</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Hemoglobin &gt; 185 g/l u mužů, &gt; 165 g/l u žen nebo průkaz zvýšeného objemu erytrocytární masy (nad 25% normálních hodnot)</li> <li>Přítomnost JAK2 V617F nebo jiné funkčně podobné mutace jako JAK2 exon 12</li> </ol> <p><b>Vedlejší kritéria</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Biopsie kostní dřeně vykazuje hypercelularitu s trilineárním růstem (panmyelóza) a dominující proliferací erytropoézy, granulopoézy i megakaryopoézy</li> <li>Hladina sérového erythropoetinu snižená pod normální rozmezí</li> <li>Formace endogenních erytrocytárních kolonií in vitro (bez přítomnosti erythropoetinu)</li> </ol> <p><b>Diagnóza vyžaduje přítomnost obou velkých kritérií a malé kritérium nebo přítomnost prvního velkého kritéria současně se dvěma vedlejšími kritérii.</b></p>	<p><b>Hlavní kritéria</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>hemoglobin &gt; 165 g/l u mužů hemoglobin &gt; 160 g/l u žen nebo htk &gt; 0,49 u mužů htk &gt; 0,48 u žen nebo zvýšený objem erytrocytární masy (nad 25% normálních hodnot)</li> <li>biopsie kostní dřeně ukazuje hypercelularitu vzhledem k věku s trilineárním růstem (panmyelóza) včetně dominující erytrocytární, granulocytární a megakaryocytární proliferace s pleomorfními, zralými megakaryocyty (rozdíly ve velikosti)</li> <li>přítomnost mutace JAK2V617F nebo JAK2 exon 12</li> </ol> <p><b>Vedlejší kritéria</b> Subnormální hladina EPO</p> <p><b>Diagnóza PV vyžaduje buď všechna hlavní kritéria nebo první dvě a vedlejší kritérium.</b></p>

# 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 ve fázi post-polycytemické myelofibrózy

## Nezbytná kritéria:

- průkaz PV definované dle WHO kritérií
- dřevňová fibróza 2-3 stupně nebo 3-4 stupně

## Přídavná kritéria (pro dg. nezbytná 2):

- anémie nebo snížená potřeba flebotomické či cytoreduktivní léčby
- leukoerytoblastický obraz v periferní krvi
- zvětšení splenomegalie
- přítomnost > 1 z kritérií: ztráta hmotnosti > 10% za 6 měsíců, noční pocení, nevysvětlitelné teploty (nad 37,5°C)

# JAK2 V617F 2005

	PV (%)	ET	MIF	jiné
Baxter	97	57	50	
Levine	74	32	35	
James	89	43	43	
Kralovics	65	23	57	CML 0
Zhao	83	NA	NA	
Jones	81	41	42	CML 0 CMML/UMPD 20 CNL 33

# Pravá polycytémie - genetika

- není specifická změna, abnormity detekovány u asi 20% nemocných
- nejčastější abnormity: del(20q), +8, +9, del(13q) a del (9p)
- není BCR/ABL
  
- 95% má JAK2 V617F, další jiné mutace JAK2 – exon 12

# WHO klasifikace 2016

## Prefibrotická PMF

### Hlavní kritéria:

1. Megakaryocytární proliferace a atypie, bez retikulinové fibrózy > grade 1, doprovázené zvýšením celularity KD vzhledem k věku, granulocytární proliferací a často zvýšenou erytropoezou
2. Nejsou naplněna WHO kritéria pro BCR/ABL+ CML, PV, ET, myelodysplastického syndromu nebo jiné myeloidní neoplázie
3. Přítomnost mutace JAK2, CALR nebo MPL nebo v nepřítomnosti těchto mutací, přítomnost jiného klonálního markeru\* nebo nepřítomnosti menší reaktivní retikulinové fibrózy v KD\*\*

### Vedlejší kritéria:

Přítomnost nejméně jednoho z následujících:

- a. Anemie, která není vysvětlena komorbiditami
- b. Leukocytóza  $\geq 11 \times 10^9 / l$
- c. Splenomegalie při palpačním vyšetření
- d. Zvýšená LD nad horní hranici referenčního rozmezí

### Diagnóza prePMF vyžaduje naplnění všech tří hlavních kritérií a nejméně jednoho vedlejšího kritéria

\* v nepřítomnosti některé ze 3 klonálních mutací, průkaz nejčastějších doprovodných mutací (např. ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1) může pomoci ke rozhodnutí o klonální povaze onemocnění

\*\* menší (grade 1) retikulinová fibróza sekundární u infekcí, autoimunitních onemocnění nebo jiných chronických zánětlivých chorob, HCL nebo jiných lymfoproliferativních chorob, metastatických malignit nebo toxických myelopatiích

# Prefibrotická PMF ve WHO klasifikaci

WHO 2001	WHO 2008	WHO 2016
<p>1. Biopsie kostní dřeně s hypercelularitou, proliferací neutrofilní a megakaryocytární řady s atypiem (shlukování, ab, normální lobulizace jader, holá megakaryocytární jádra). Minimální nebo chybějící retikulinová fibróza.</p> <p>2. Mírná anemie, mírná až střední leukocytóza, mírná až značná trombocytóza</p> <p>3. Žádná nebo mírná splenomegalie nebo hepatomegalie</p> <p><b>Diagnóza vyžaduje naplnění všech kritérií.</b></p>	<p><b>Hlavní kritéria</b></p> <p>1. Biopsie kostní dřeně vykazuje megakaryocytární proliferaci a atypie, v nepřítomnosti signifikantní retikulinové fibrózy, změny megakaryocytů musí být doprovázeny zvýšenou celularitou, granulocytární proliferací a často sníženou erytropoezou</p> <p>2. Nejsou naplněna WHO kritéria pro BCR/ABL+ CML, MDS nebo jiné myeloidní neoplázie</p> <p>3. Mutace JAK2V617F nebo MPL nebo v nepřítomnosti, žádný důkaz reaktivní fibrózy</p> <p><b>Vedlejší kritéria</b></p> <p>a. Leukoerytroblastóza</p> <p>b. Zvýšení LDH</p> <p>c. Anemie</p> <p>d. Splenomegalie</p> <p><b>Diagnóza vyžaduje naplnění všech tří hlavních kritérií a dvě z vedlejších kritérií</b></p>	<p><b>Hlavní kritéria:</b></p> <p>1. Megakaryocytární proliferace a atypie, <b>bez retikulinové fibrózy &gt; grade 1</b>, doprovázené zvýšením celularity KD vzhledem k věku, granulocytární proliferací a často zvýšenou erytropoezou</p> <p>2. Nejsou naplněna WHO kritéria pro BCR/ABL+ CML, PV, ET, myelodysplastického syndromu nebo jiné myeloidní neoplázie</p> <p>3. Přítomnost mutace JAK2, <b>CALR</b> nebo MPL nebo v nepřítomnosti těchto mutací, <b>přítomnost jiného klonálního markeru*</b> nebo nepřítomnosti menší reaktivní retikulinové fibrózy v KD</p> <p><b>Vedlejší kritéria:</b> Přítomnost nejméně jednoho z následujících:</p> <p>a. Anemie, není sekundární při komorbiditách</p> <p>b. <b>Leukocytóza <math>\geq 11 \times 10^9 / l</math></b></p> <p>c. Splenomegalie při palpačním vyšetření</p> <p>d. Zvýšení LD nad horní hranici referenčního rozmezí</p> <p><b>Diagnóza vyžaduje naplnění všech tří hlavních kritérií a nejméně jednoho vedlejšího kritéria</b></p> <p><b>*ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1</b></p>

# WHO klasifikace 2016

## Primární myelofibróza

### Hlavní kritéria:

1. Přítomnost megakaryocytární proliferace a atypie, doprovázená buď retikulonovou a/nebo kolagenní fibrózou grade 2 nebo 3
2. Nejsou naplněna kritéria pro ET, PV, BCR/ABL+ CML, myelodysplastický syndrom nebo jiné myeloidní neoplázie
3. Přítomnost mutace JAK2, CALR nebo MPL nebo v nepřítomnosti těchto mutací, přítomnost jiného klonálního znaku\* nebo nepřítomnost reaktivní myelofibrózy\*\*

### Vedlejší kritéria:

Přítomnost minimálně jednoho z následujících:

- a. Anemie, není vysvětlena komorbidity
- b. Leukocytóza  $\geq 11 \times 10^9 /l$
- c. Splenomegalie při palpačním vyšetření
- d. Zvýšené LDH nad horní hranici referenčního rozmezí
- e. Leukoerytroblastóza

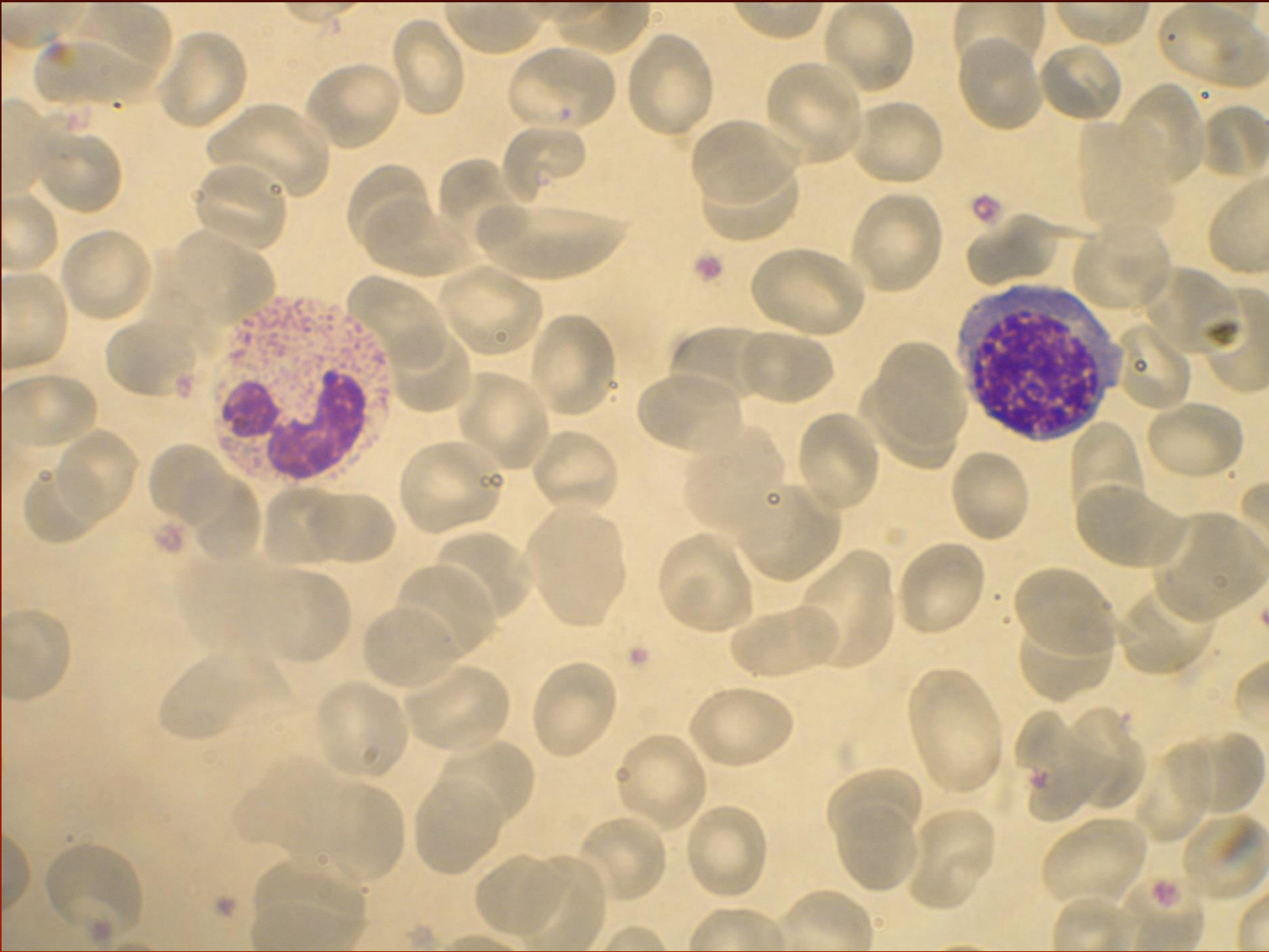
**Diagnóza PMF vyžaduje naplnění všech tří hlavních kritérií a nejméně jednoho vedlejšího kritéria.**

\* v nepřítomnosti některé ze 3 klonálních mutací, průkaz nejčastějších doprovodných mutací (např. ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1) může pomoci ke rozhodnutí o klonální povaze onemocnění

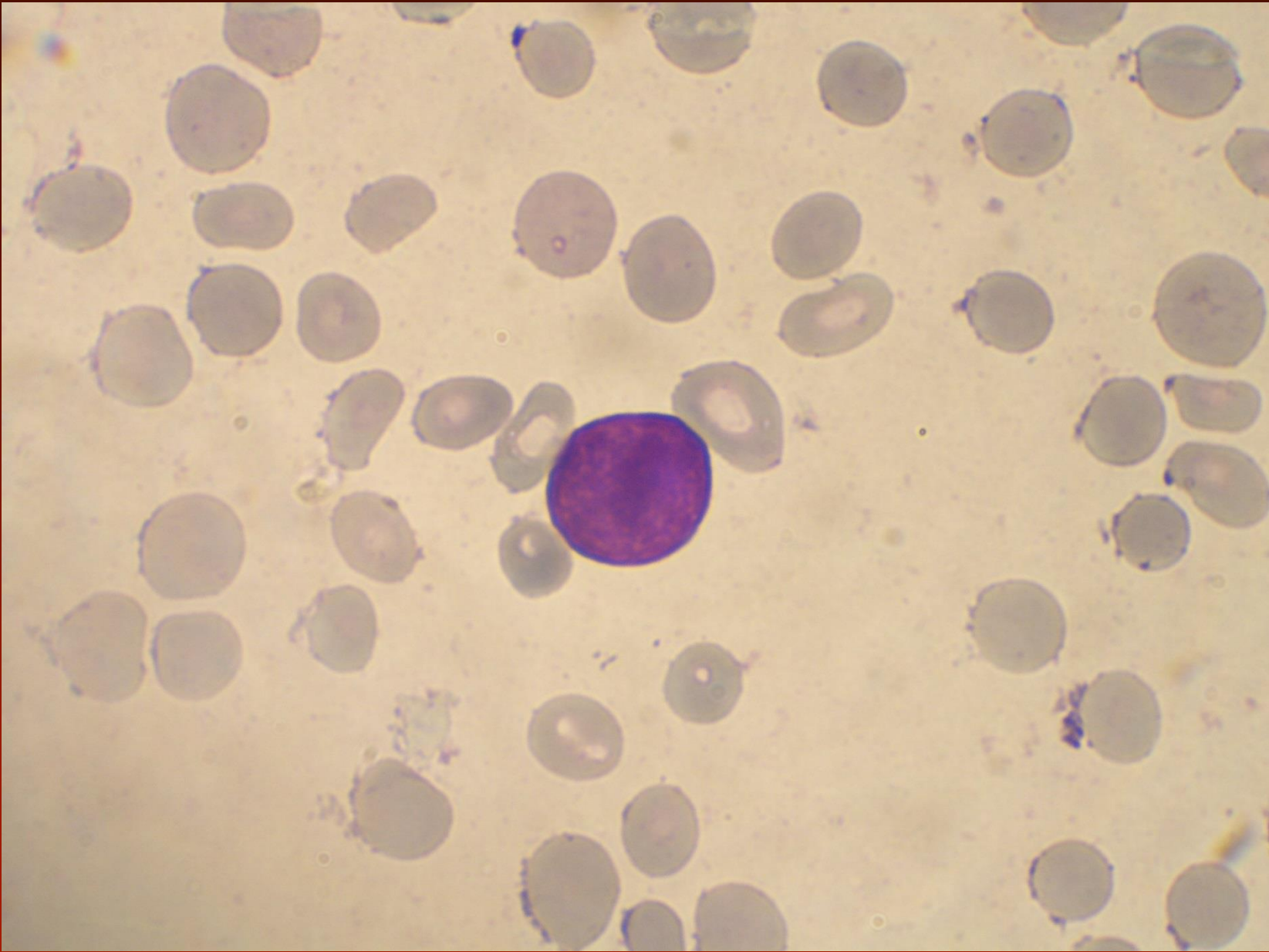
\*\* menší (grade 1) retikulinová fibróza sekundární u infekcí, autoimunitních onemocnění nebo jiných chronických zánětlivých chorob, HCL nebo jiných lymfoproliferativních chorob, metastatických malignit nebo toxických myelopatiích

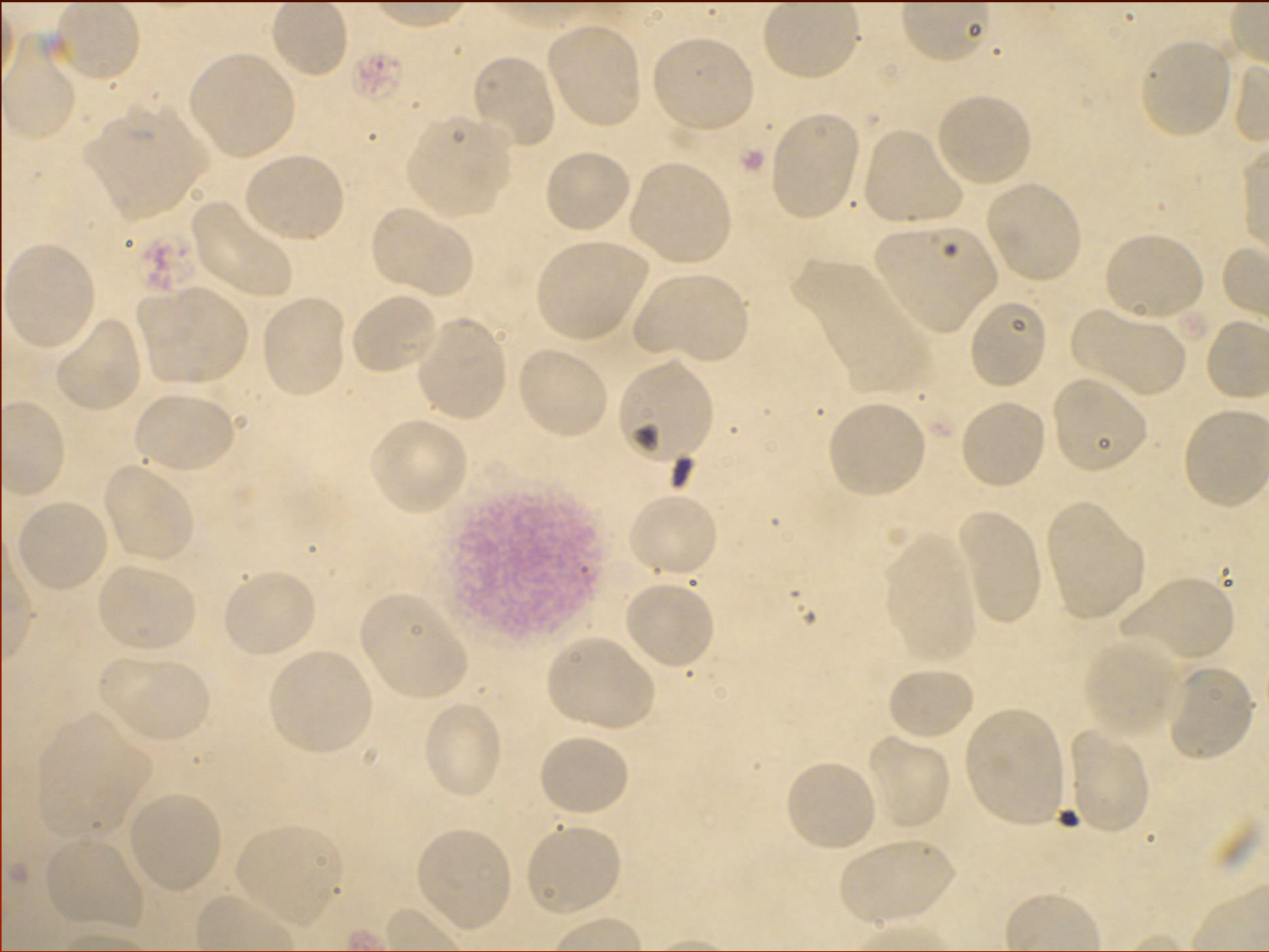
# Primární myelofibróza ve WHO klasifikaci

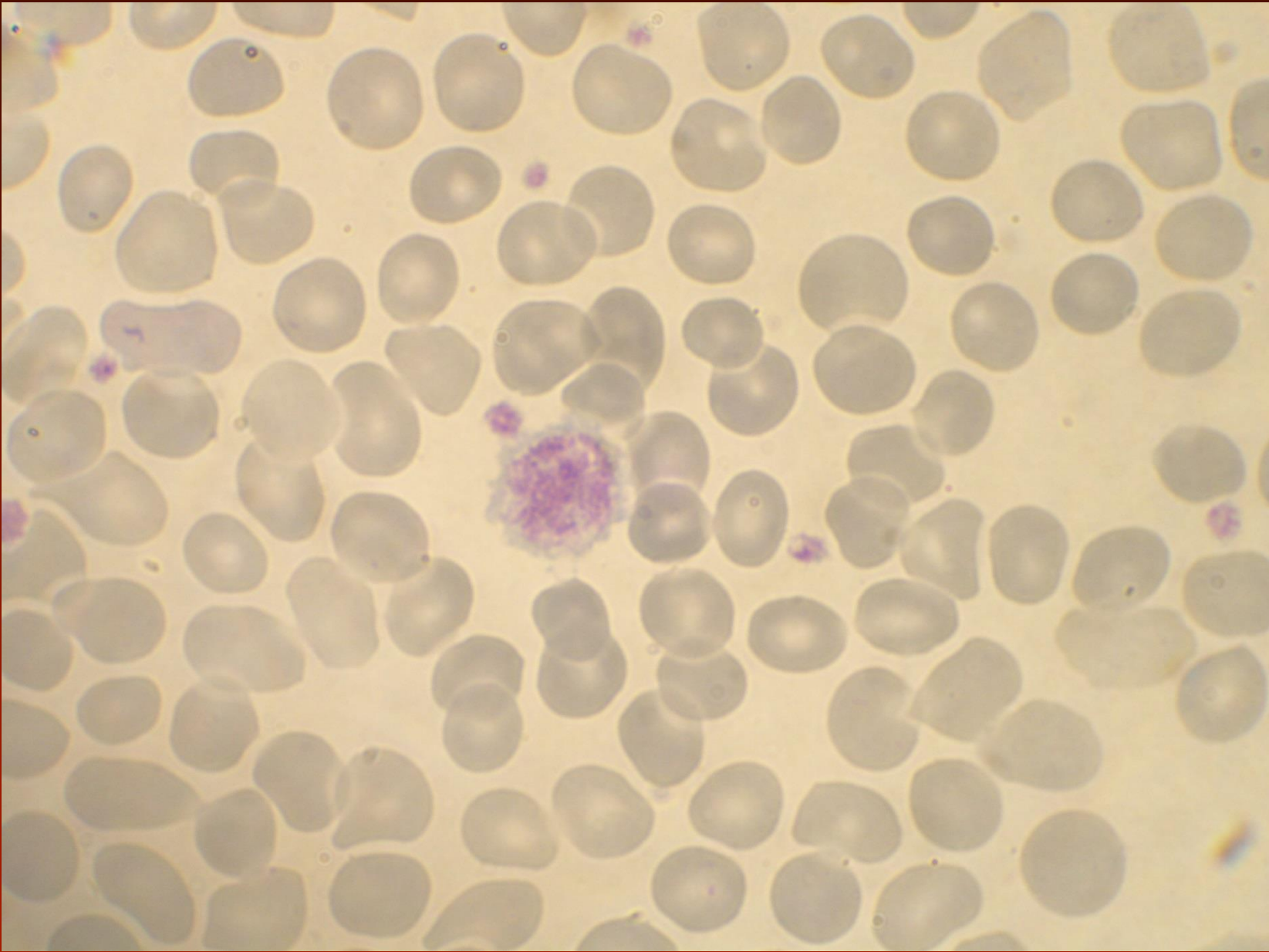
WHO 2001	WHO 2008	WHO 2016
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Biopsie kostní dřeně se sníženou celularitou, dilatované dřevňové sinusy s intraluminální hematopoezou , dominující megakaryocytární proliferace a atypie (shlukování, abnormálně lobulovaná jádra, holá jádra), retikulinová a/nebo kolagenní fibróza, nová tvorba kosti (osteoskleróza)</li> <li>2. Střední až značná anemie, nízké normální nebo zvýšené leukocyty, střední až výrazná spleno- nebo hepatomegalie</li> <li>3. Leukoerytoblastóza, nápadná poikilocytóza s přítomností slzičkovitých erytrocytů</li> </ol>	<p><b>Hlavní kritéria:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Přítomnost megakaryocytární proliferace s atypií doprovázená buď retikulinovou a/nebo kolagenní fibrózou, 2. Nepřítomná WHO kritéria pro ET, PV, BCR-ABL+ CML, MDS nebo jiné myeloidní neoplázie</li> <li>3. Přítomnost mutace JAK2 V617F nebo jiných klonálních markerů (např. MPLW515K/L)nebo v nepřítomnosti klonálních znaků, bez přítomnosti fibrózy kostní dřeně nebo jiných změn sekundárních při infekci, autoimunních onemocněních nebo jiných chronických zánětlivých chorob, HCL nebo jiných lymfoidních neoplázií nebo toxických myelopatií</li> </ol> <p><b>Vedlejší kritéria:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Leukoerytoblastóza v periferní krvi</li> <li>2. Zvýšená hladina LDH</li> <li>3. Anémie</li> <li>4. Splenomegalie</li> </ol>	<p><b>Hlavní kritéria:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Přítomnost megakaryocytární proliferace a atypie, doprovázená buď <b>retikulinovou a/nebo kolagenní fibrózou grade 2 nebo 3</b></li> <li>2. Nejsou naplněna kritéria pro ET, PV, BCR/ABL+ CML, myelodysplastický syndrom nebo jiné myeloidní neoplázie</li> <li>3. Přítomnost mutace JAK2, <b>CALR</b> nebo MPL nebo v nepřítomnosti těchto mutací, přítomnost jiného klonálního znaku nebo nepřítomnost reaktivní myelofibrózy</li> </ol> <p><b>Vedlejší kritéria:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Anemie, není vysvětlena komorbiditami</li> <li>b. <b>Leukocytóza <math>\geq 11 \times 10^9 / l</math></b></li> <li>c. Splenomegalie při palpačním vyšetření</li> <li>d. Zvýšené LDH nad horní hranici referenčního rozmezí</li> <li>e. Leukoerytoblastóza</li> </ol>
<p><b>Diagnóza PMF vyžaduje naplnění všech kritérií</b></p>	<p><b>Diagnóza PMF vyžaduje naplnění všech tří velkých a dvou malých kritérií.</b></p>	<p><b>Diagnóza PMF vyžaduje naplnění všech tří hlavních kritérií a nejméně jednoho vedlejšího kritéria.</b></p>

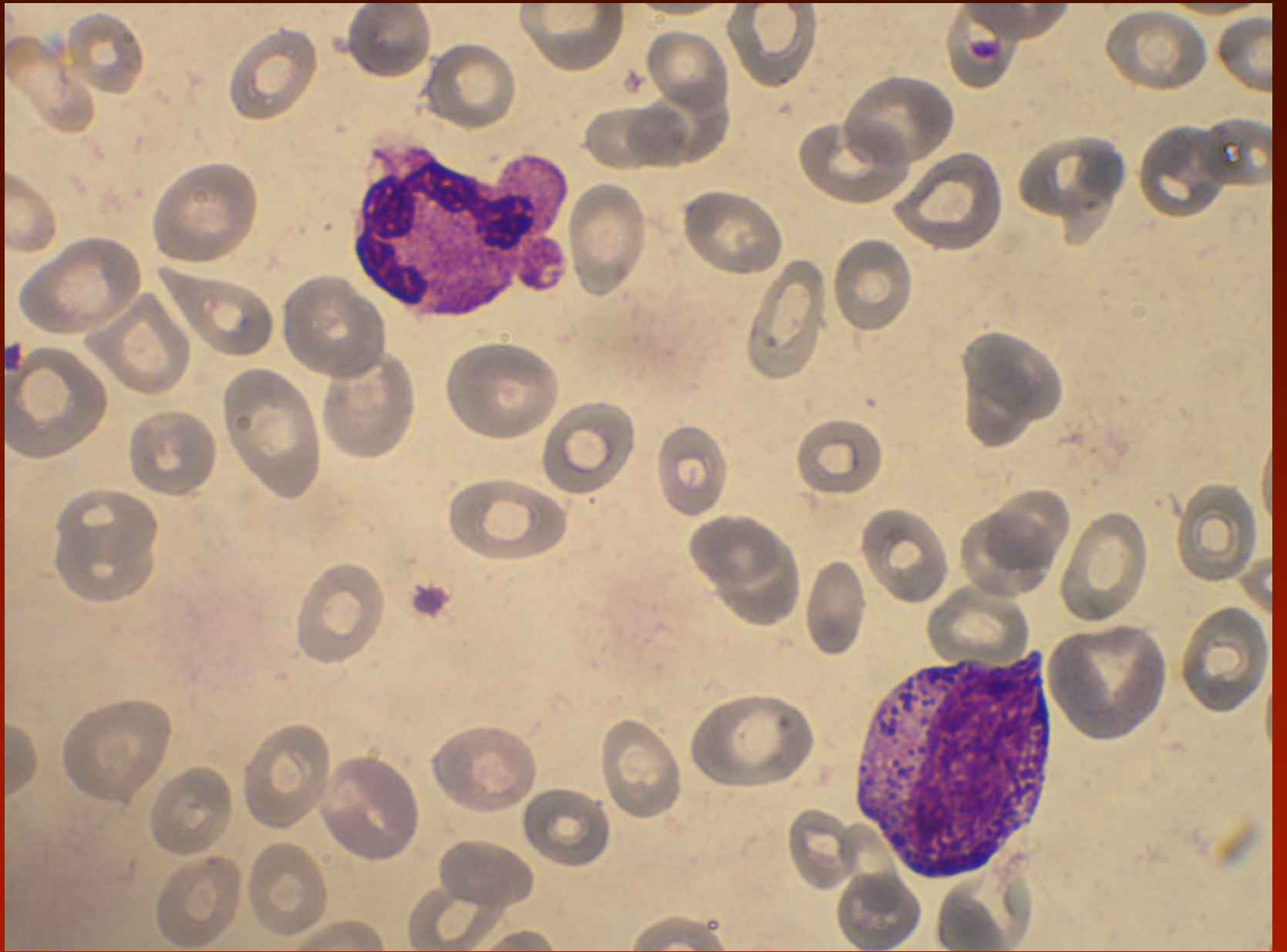


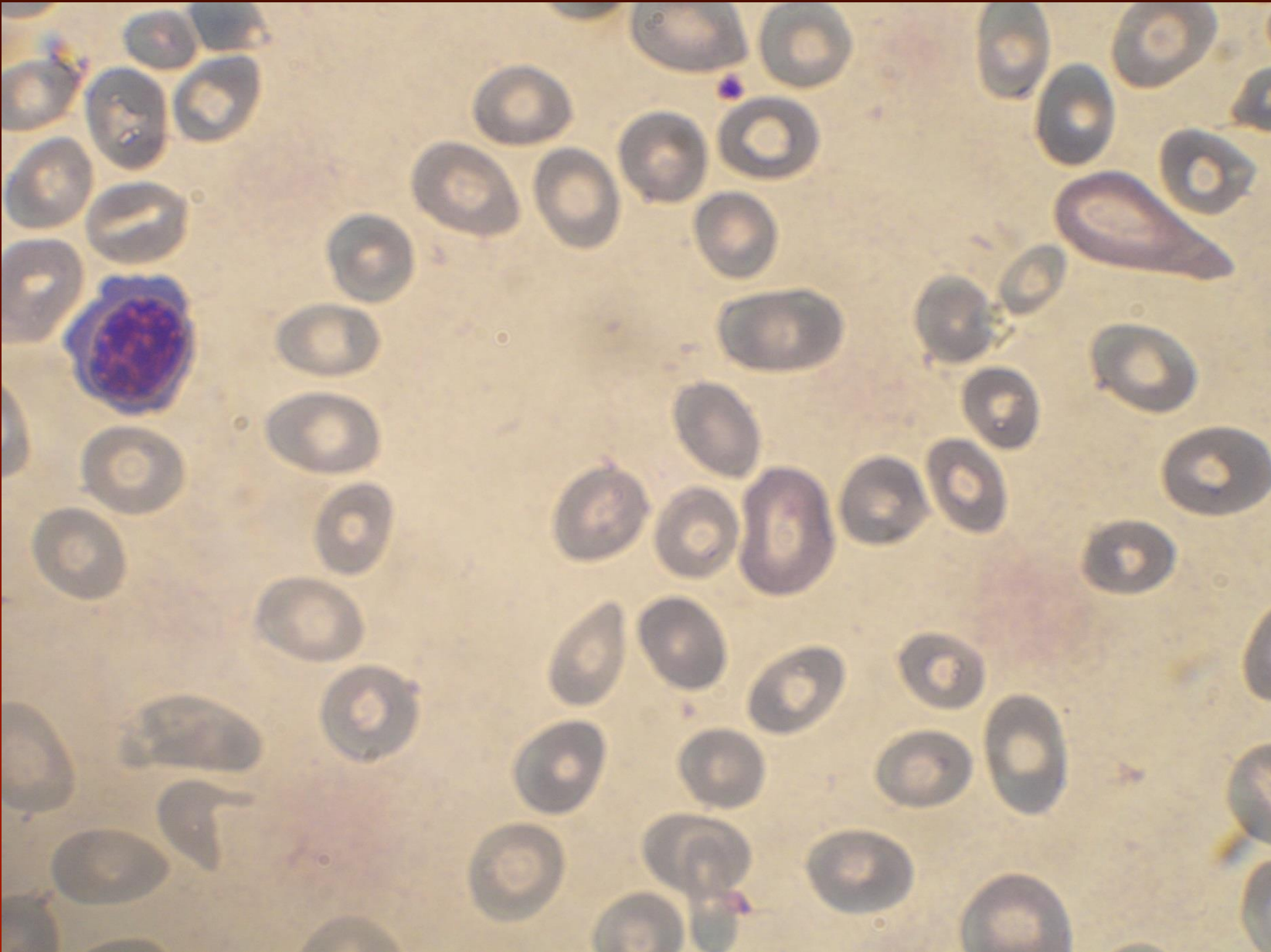








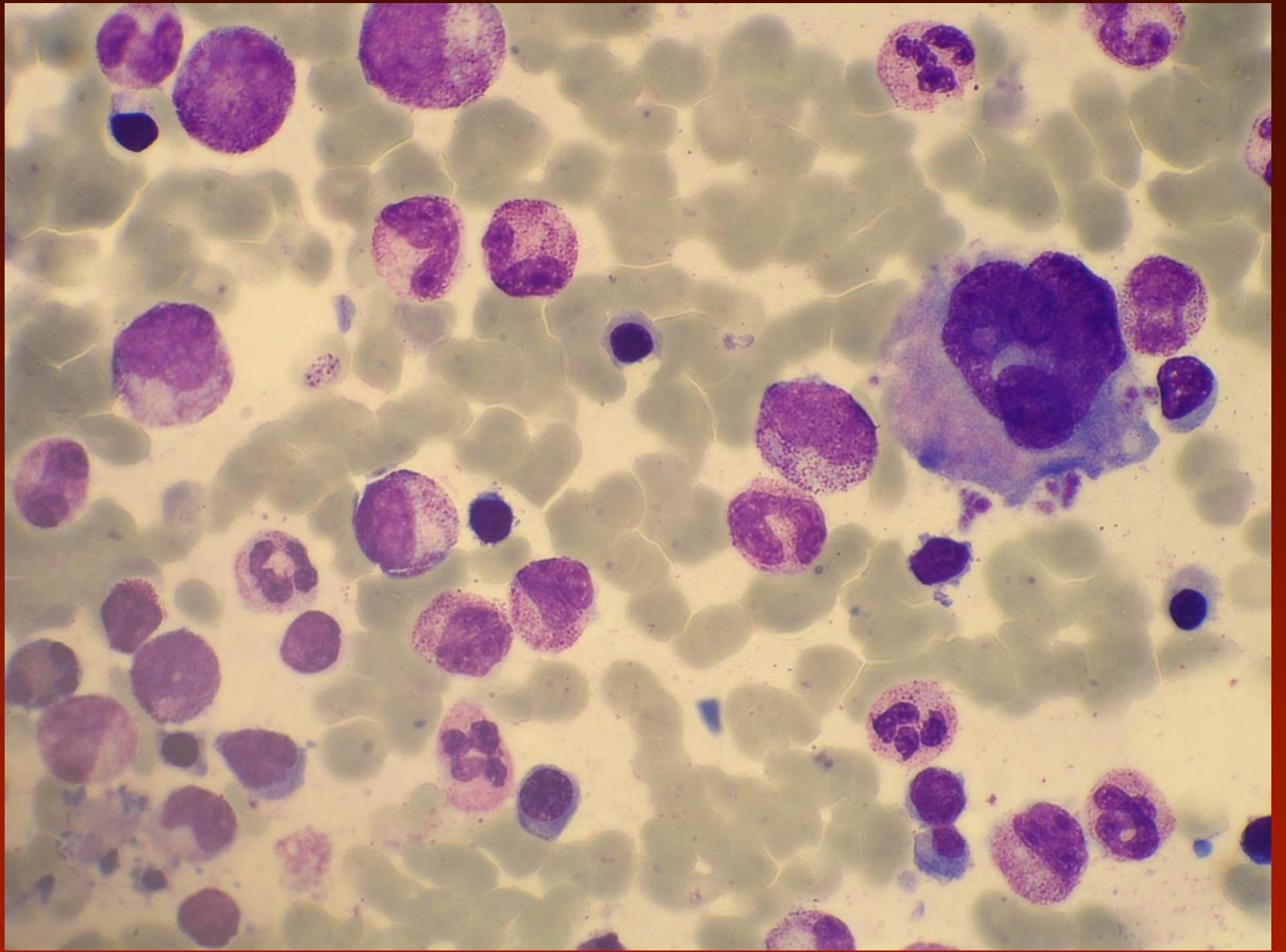


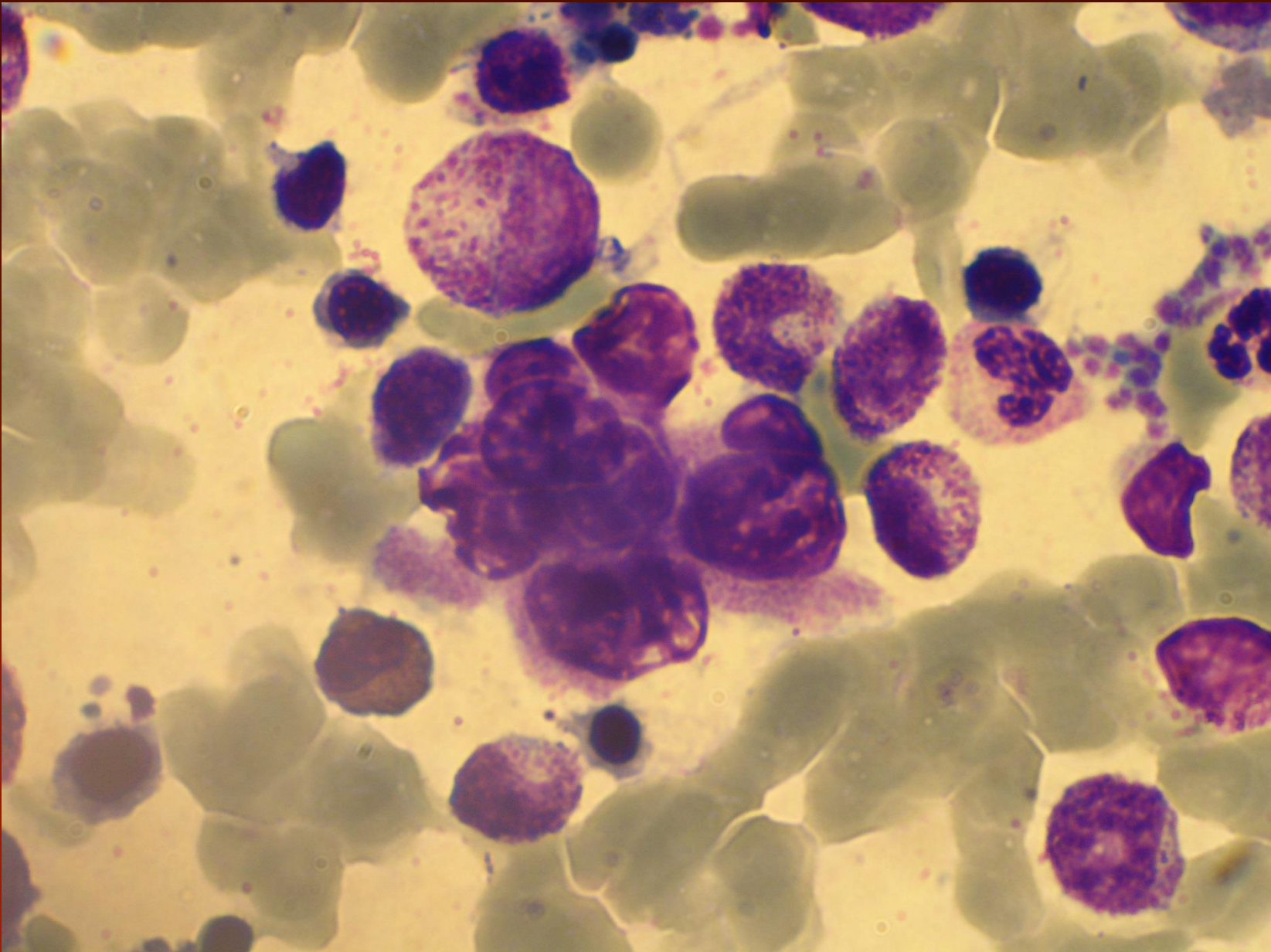


# Primární myelofibróza

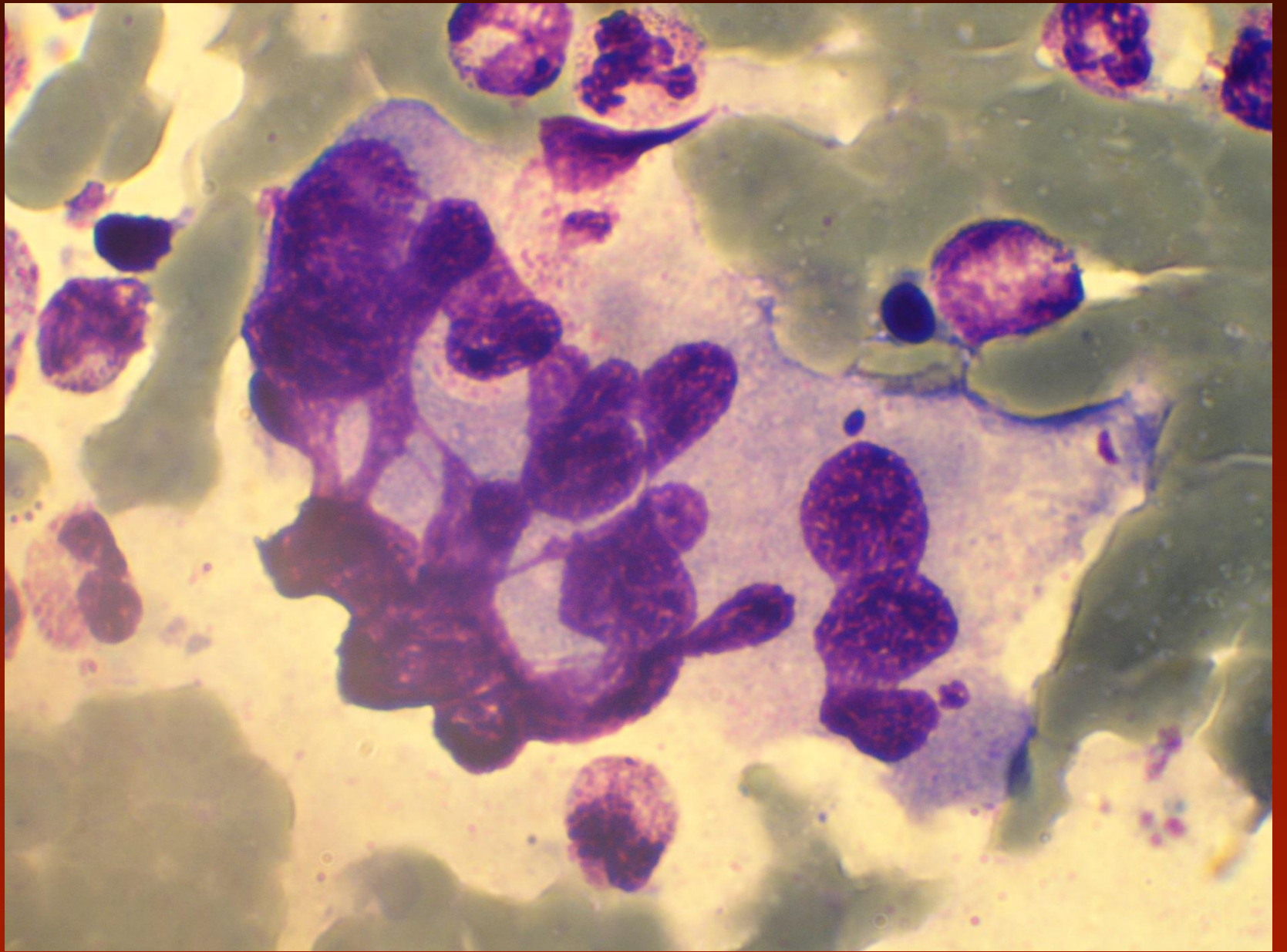
## Kostní dřeň - prefibrotické stadium:

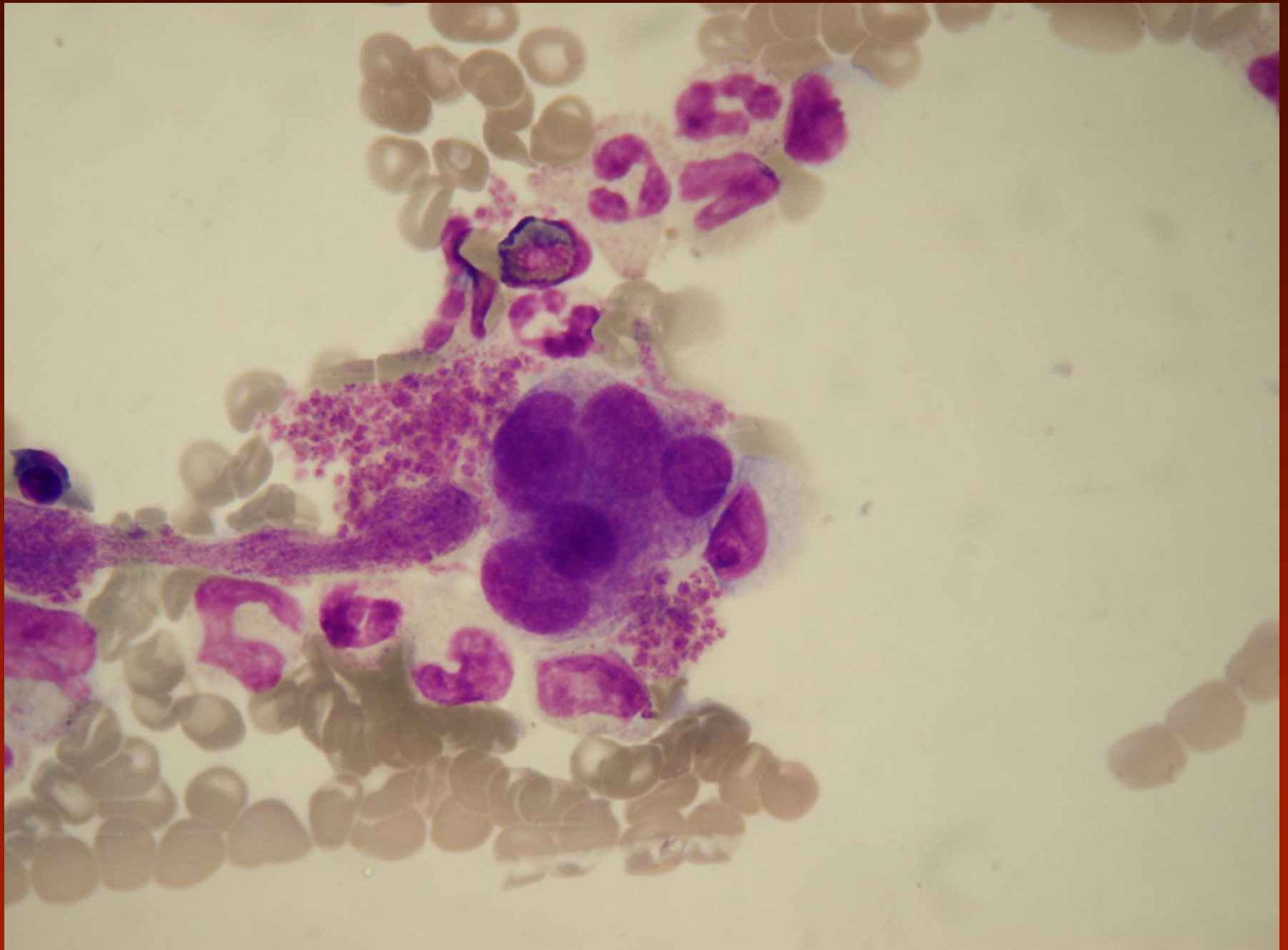
- hypercelularita, zvýšený počet neutrofilů s posunem doleva ale dominantní populací jsou metamy až segmenty, blasty pod 10%
- erythropoéza redukována, ale více nezralých prekurzorů
- megakaryocyty jsou abnormální - často ve shlucích, zvětšené, oj. mikro mgk, dysplastické změny- abnormální chromatinové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











# WHO klasifikace 2016

## Esenciální trombocytémie

### Hlavní kritéria:

1. Počet trombocytů  $\geq 450 \times 10^9 / l$
2. Biopsie kostní dřeně vykazuje proliferaci dominantně megakaryocytární linie se zvýšeným počtem velkých zralých megakaryocytů s hyperlobulovanými jádry. Není signifikantní zvýšení či posun doleva v neutrofilní granulopoeze nebo erytropoeze a velmi zřídka menší (grade 1) zvýšení retikulinových vláken
3. Nejsou naplněna WHO kritéria pro BCR/ABL + CML, PV, PMF, myelodysplastický syndrom nebo jiné myeloidní neoplázie
4. Přítomnost mutace JAK2, CALR nebo MPL

### Vedlejší kritérium:

Přítomnost klonálního znaku nebo nepřítomnost důkazu pro reaktivní trombocytózu

**Diagnóza ET vyžaduje naplnění všech hlavních kritérií nebo první tři hlavní kritéria a vedlejší kritérium**

# Esenciální trombocytémie ve WHO klasifikaci

WHO 2001	WHO 2008	WHO 2016
<p><b>Hlavní kritéria</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Trvalý počet trombocytů <math>\geq 600 \times 10^9 / l</math></li> <li>2. Biopsie kostní dřeně vykazuje proliferaci zejména megakaryocytární linie se zvýšeným počtem zvětšených, zralých megakaryocytů</li> <li>3. Nejsou naplněna kritéria PV, CML, PMF nebo myelodysplastického syndromu</li> <li>4. Žádný důkaz reaktivní trombocytózy</li> </ol> <p><b>Diagnóza ET vyžaduje naplnění všech kritérií.</b></p>	<p><b>Hlavní kritéria</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Trvalý počet trombocytů <math>\geq 450 \times 10^9 / l</math></li> <li>2. Biopsie kostní dřeně vykazuje proliferaci megakaryocytární řady se zvýšeným počtem velkých zralých megakaryocytů. Není signifikantní zvýšení nebo posun doleva v neutrofilní řadě či erytropoeze</li> <li>3. Nejsou naplněna WHO kritéria pro PV, PMF, BCR-ABL1 pozitivní CML nebo myelodysplastický syndrom či jinou myeloidní neoplázii</li> <li>4. Přítomnost JAK2 V617F nebo jiného klonálního znaku, nebo v přítomnosti JAK2 V617F, žádný důkaz reaktivní trombocytózy</li> </ol> <p><b>Diagnóza ET vyžaduje přítomnost všech čtyř kritérií.</b></p>	<p><b>Hlavní kritéria</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Počet trombocytů <math>\geq 450 \times 10^9 / l</math></li> <li>2. Biopsie kostní dřeně vykazuje proliferaci dominantně megakaryocytární linie se zvýšeným počtem velkých zralých megakaryocytů s hyperlobulovanými jádry. Není signifikantní zvýšení či posun doleva v neutrofilní granulopoeze nebo erytropoeze a <b>velmi zřídka menší (grade I) zvýšení retikulinových vláken</b></li> <li>3. Nejsou naplněna WHO kritéria pro BCR/ABL + CML, PV, PMF, myelodysplastický syndrom nebo jiné myeloidní neoplázie</li> <li>4. Přítomnost mutace JAK2, <b>CALR</b> nebo <b>MPL</b></li> </ol> <p><b>Vedlejší kritérium</b> Průkaz klonality nebo nepřítomnost důkazu pro reaktivní trombocytózu</p> <p><b>Diagnóza ET vyžaduje naplnění všech hlavních kritérií nebo první tři hlavní kritéria a vedlejší kritérium.</b></p>

# Esenciální trombocytémie

## Periferie

- trombocytémie  $> 450$  G/l, 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 tělíška, akantocyty, terčovité erytrocyty, sferocyty.

## Kostní dřeň:

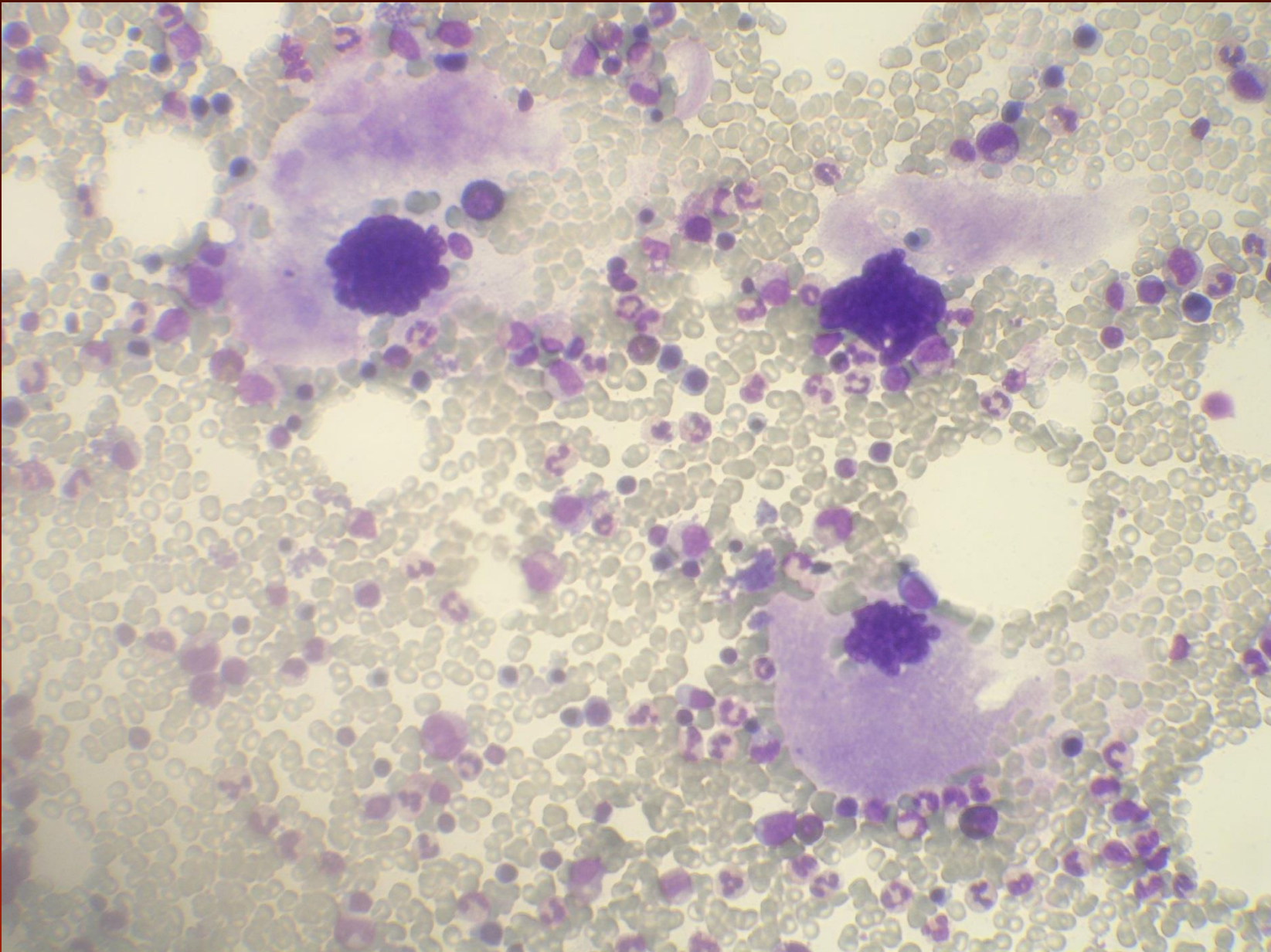
- většinou normo až hypercelulární dřeň, (hypocelularita dg. nevyklučuje)
- zvýšený počet megakaryocytů, někdy v trsech, jsou velké až gigantické, s bohatou zralou cytoplazmou, hyperlobulizovaným jádrem s hladkými konturami, nejsou atypické formy, trsy trombocytů, častý je nálezný emperipolézy

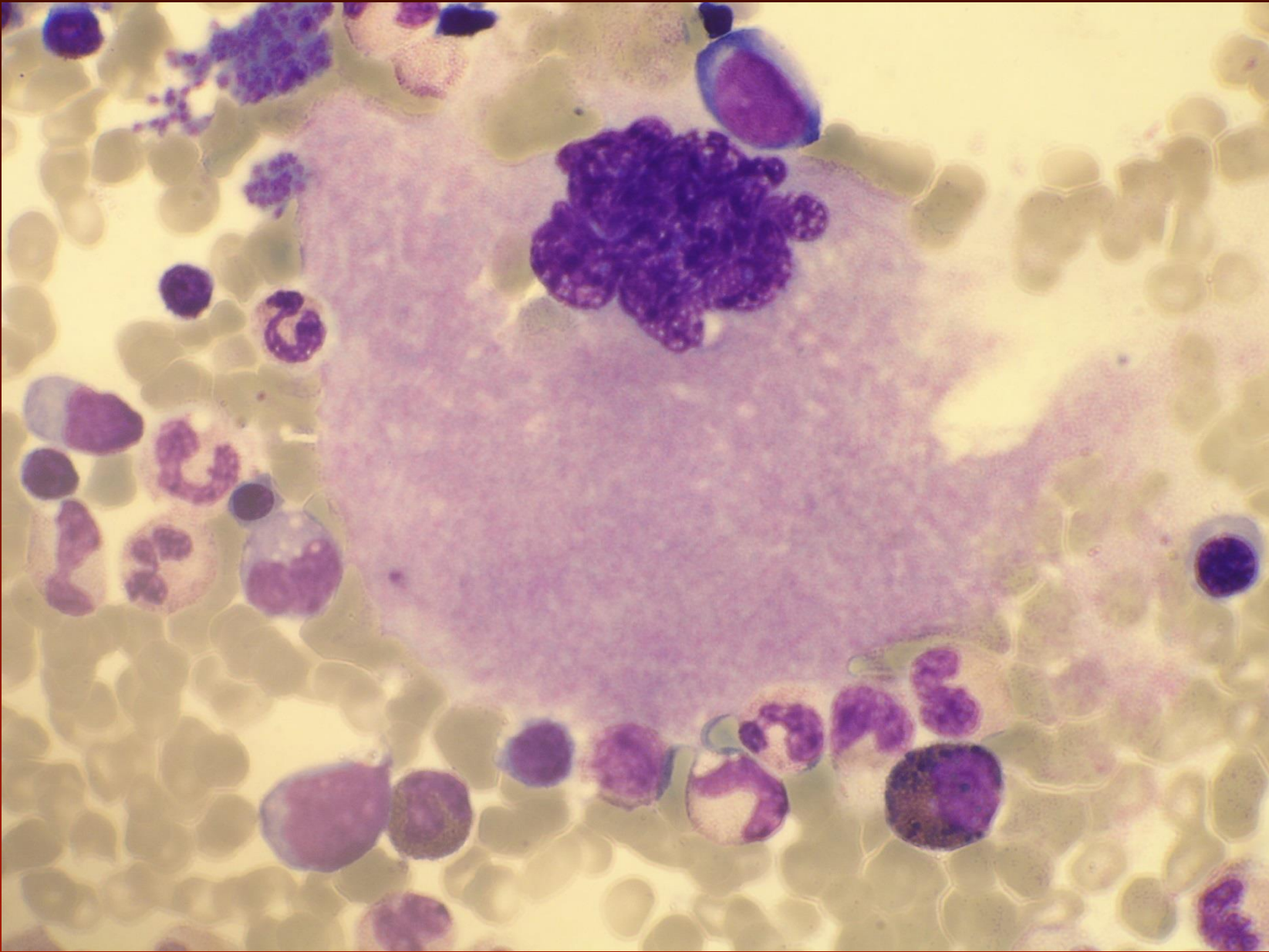
# Esenciální trombocytémie

## dif. dg. reaktivní trombocytémie

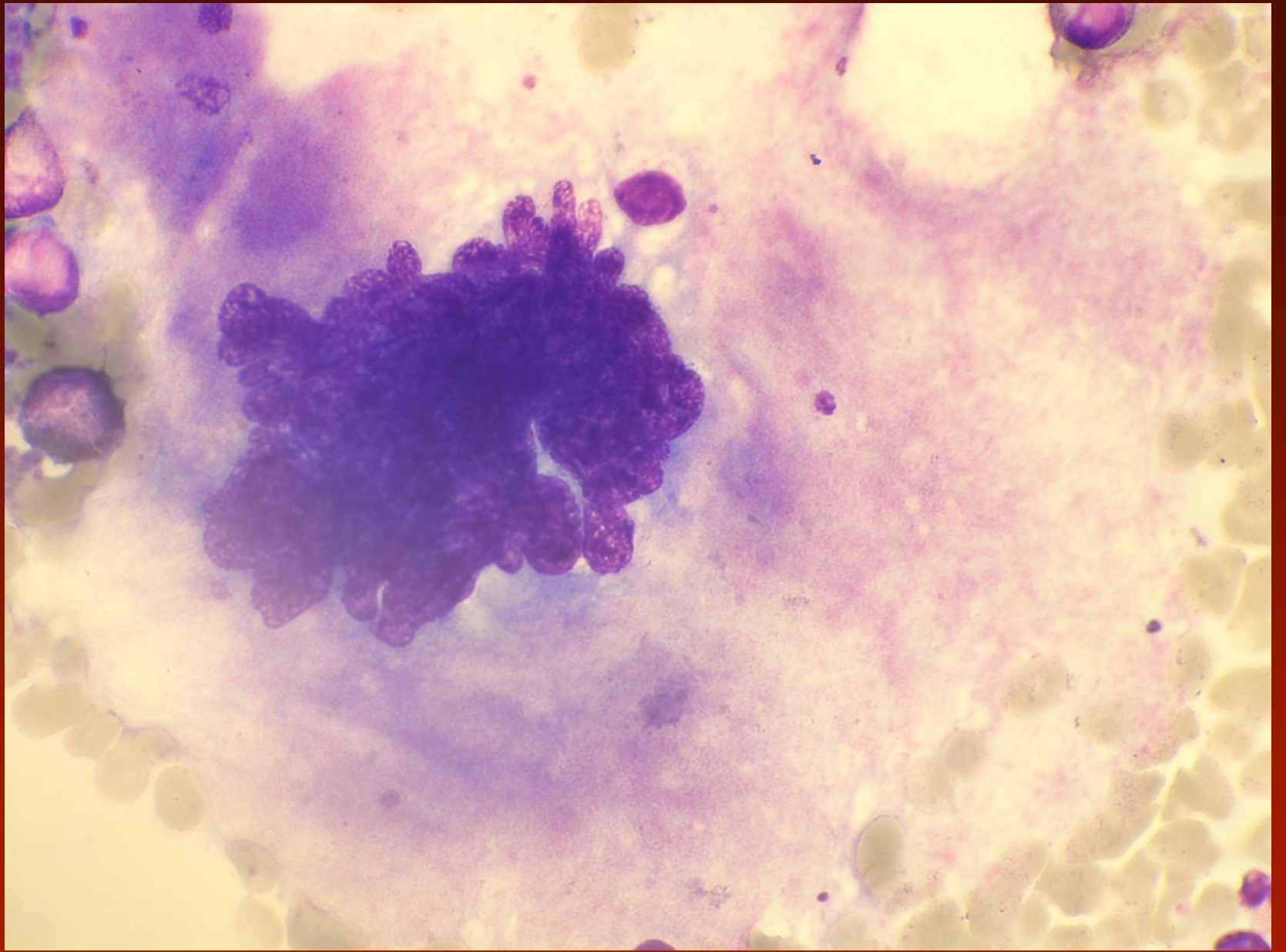
U reaktivní trombocytémie:

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









# ET - genetika

- nejsou specifické odchylky
- změny u 5-10% nemocných
- častějšími nálezy jsou del 20q, del 9q a +8
- 65% nemocných má JAK2V617F
- 20-25% má mutaci CALR
- 5% nemocných má mutaci MPL
- 5-10% je triple negativních

# Chronická neutrofilní leukémie - diagnostická kritéria

## Periferní krev:

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

# Chronická neutrofilní leukémie - diagnostická kritéria

## Kostní dřeň:

- hypercelulární dřeň, zmnožená neutrofilní granulopoéza G/E až 20:1
- myeloblasty < 5%, proporcionální vyzrávání v neutrofilní řadě
- megakryocyty jsou normální nebo s posunem doleva

## Molekulární genetika

- přítomnost mutace CSF3R

Není-li pozitivní mutace, pak leukocytóza > 3 měsíce, splenomegalie a neidentifikovatelná příčina rektivní neutrofilie včetně chorob plazmocytů

# Chronická neutrofilní leukémie - diagnostická kritéria

- je přítomna hepatosplenomegalie
- nezjištěna jiná příčina neutrofilie (zánětlivý proces, tumor)
- není Ph1 chromozom nebo BCR/ABL
- není prokazatelné jiné myeloproliferativní onemocnění PV, PMF, ET
- není přestavba PDGFRA, PDGFRB, FGFR1
- není prokazatelný myelodysplastický syndrom nebo myelodysplasticko-myeloproliferativní onemocnění (není dysplázie granulopoézy, myelodysplastické rysy jiné řady, monocyty  $< 1 \text{ G/l}$ )

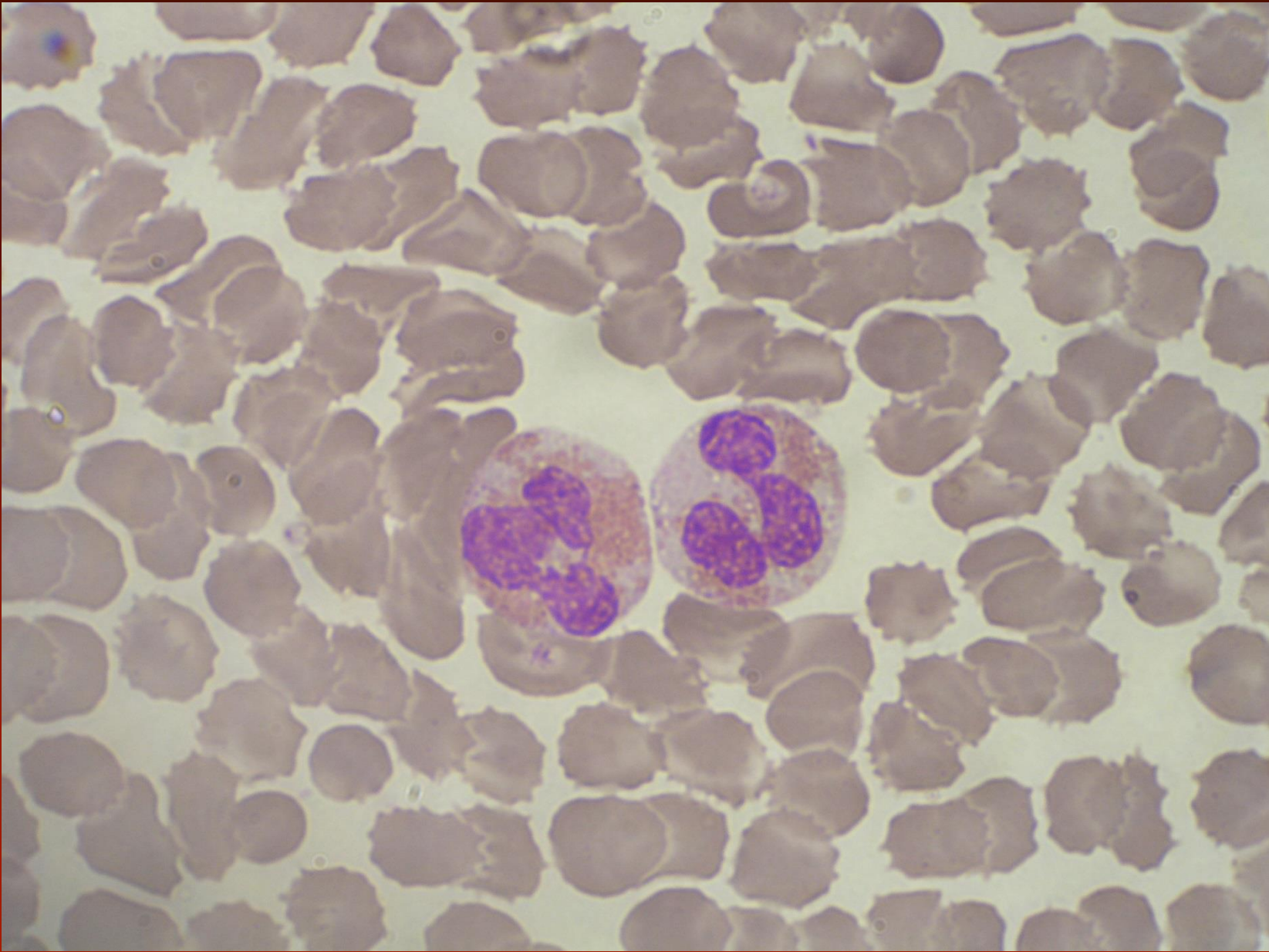
# Chronická eozinofilní leukémie jinak nespecifikovaná

- počet eozinofilů nejméně 1,5 G/l
- není Ph1 nebo BCL/ABL, jiné MDN (PV, ET, PMF)
- Není t(5;2) nebo jiná přestavba PDGFRB
- Není FIP1L1-PDGFR A či jiná přestavba PDGFR A
- Není přestavba FGFR1
- < 20% blastů v periferní krvi či kostní dřeni, není inv nebo t(16) nebo jiná diagnostické známky AML
- je prokázána klonalita onemocnění a/nebo jsou blasty v PK > 2% nebo > 5% v KD

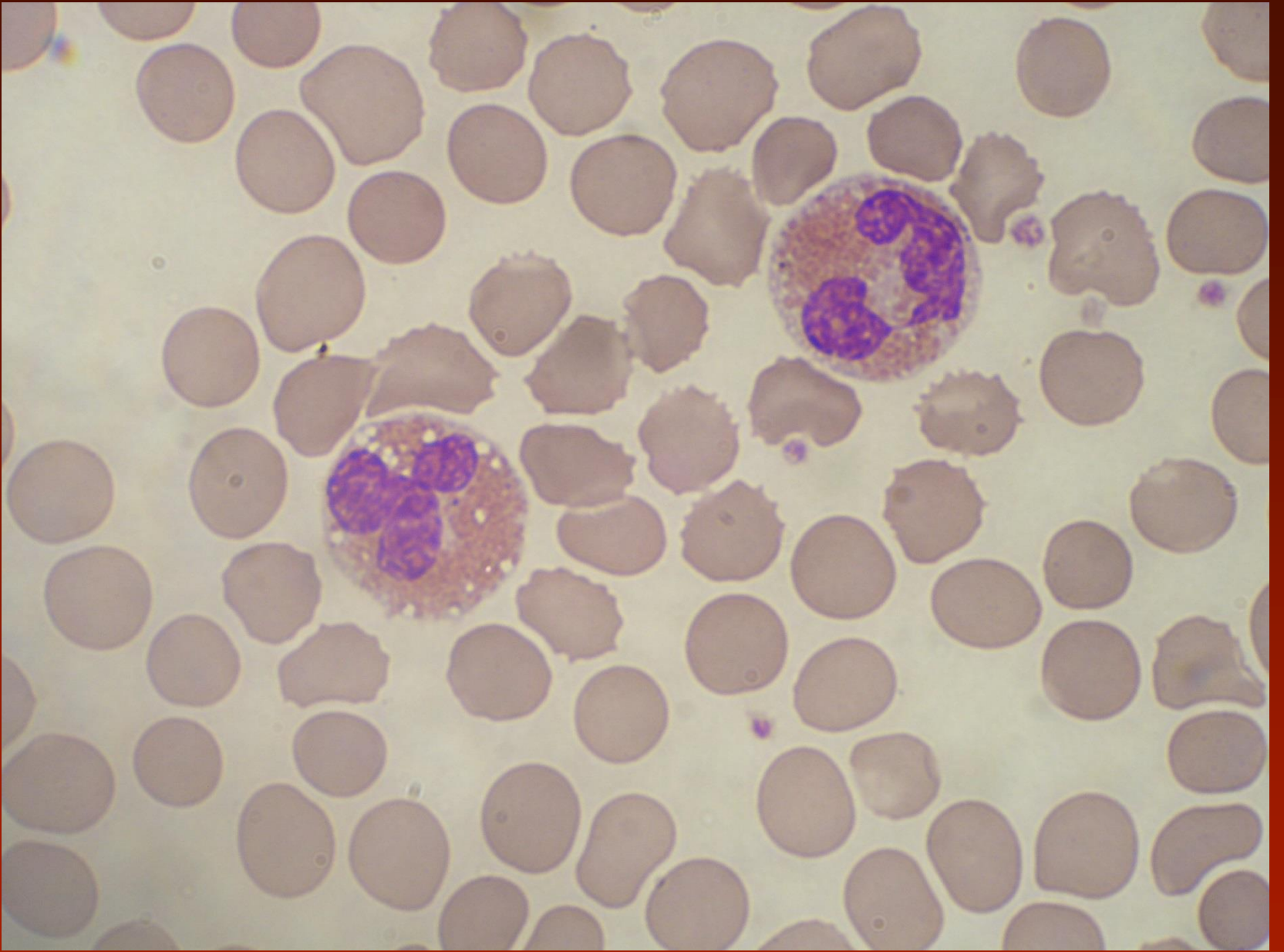
# CEL

## 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



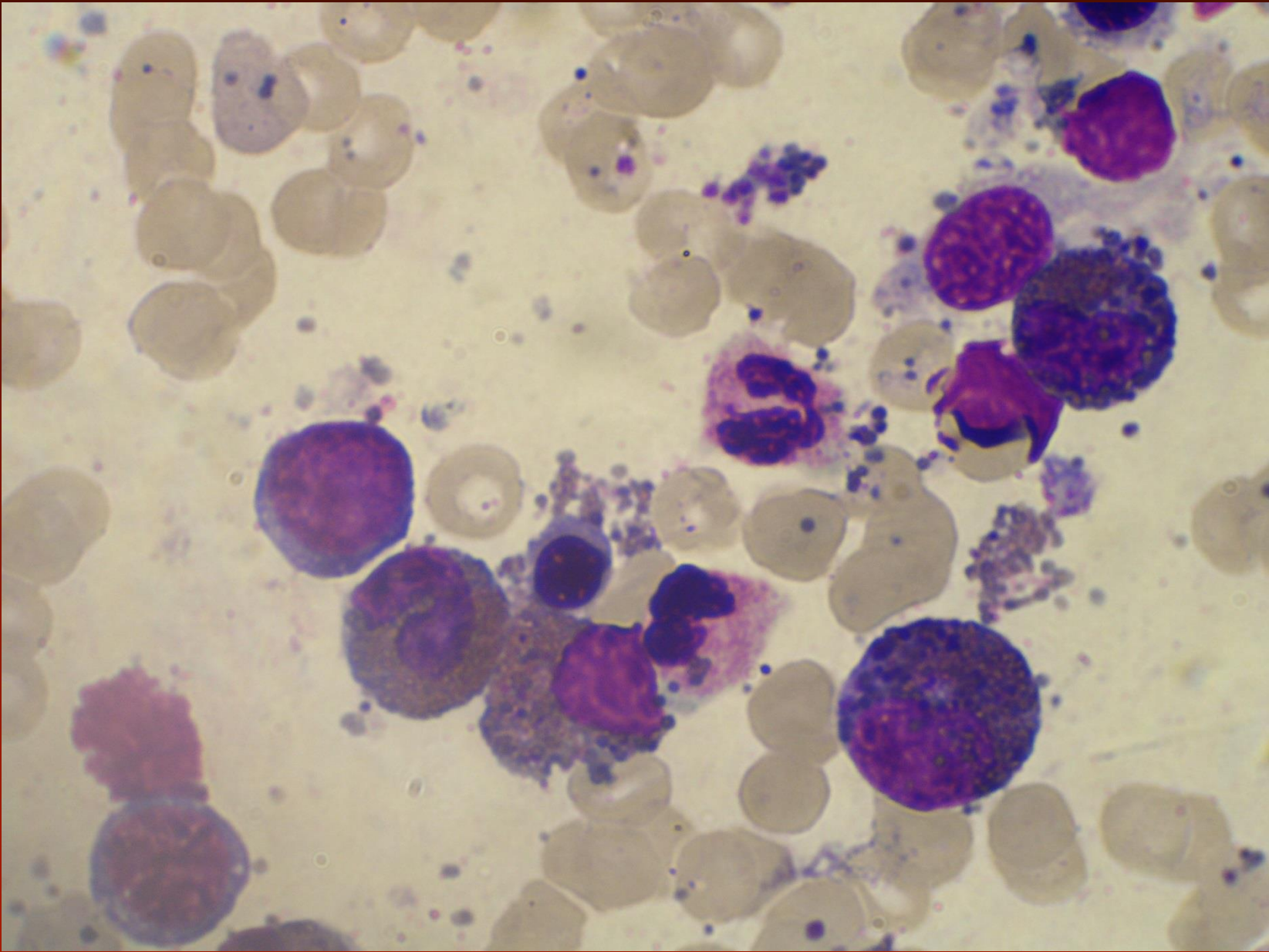


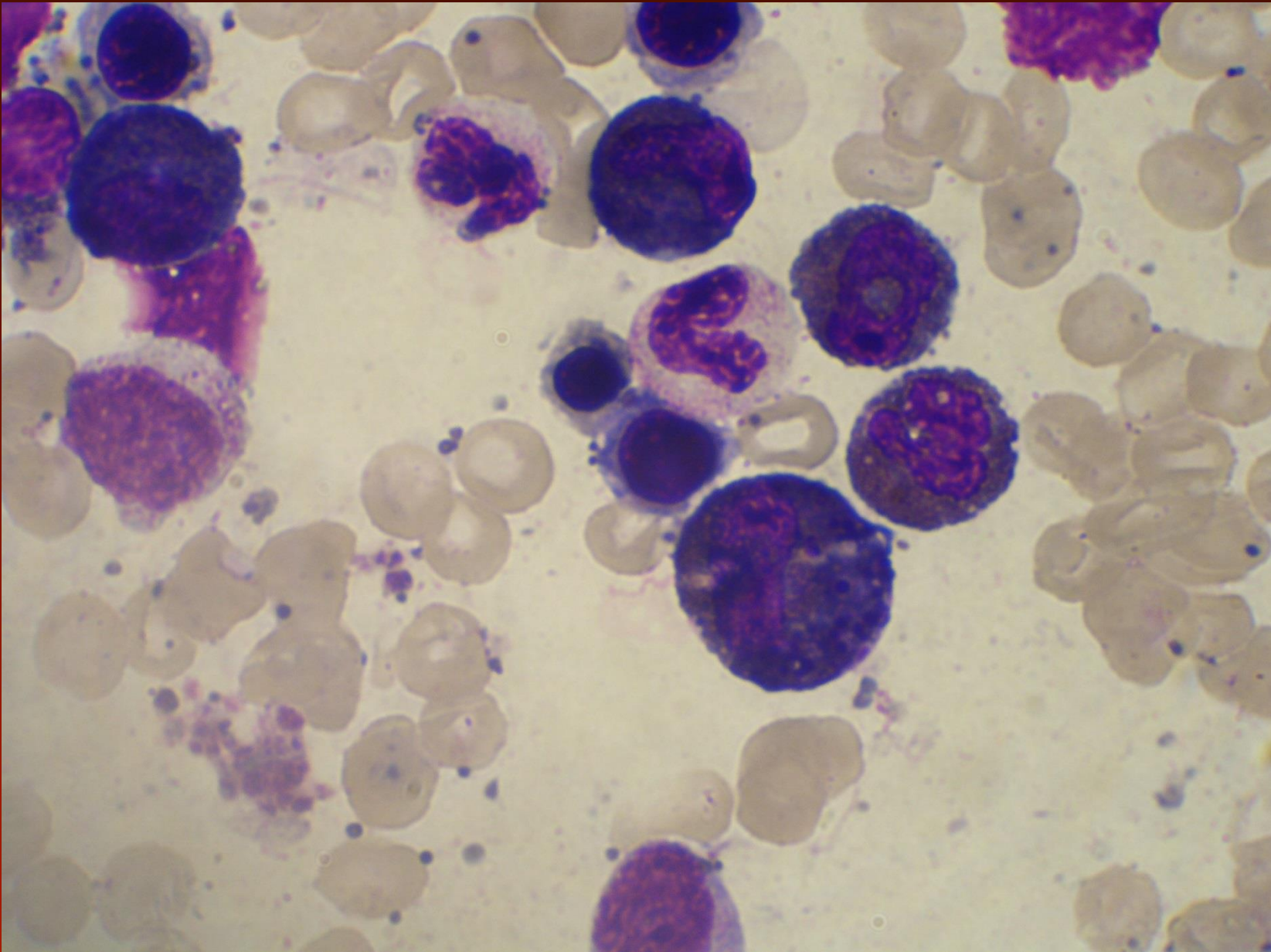


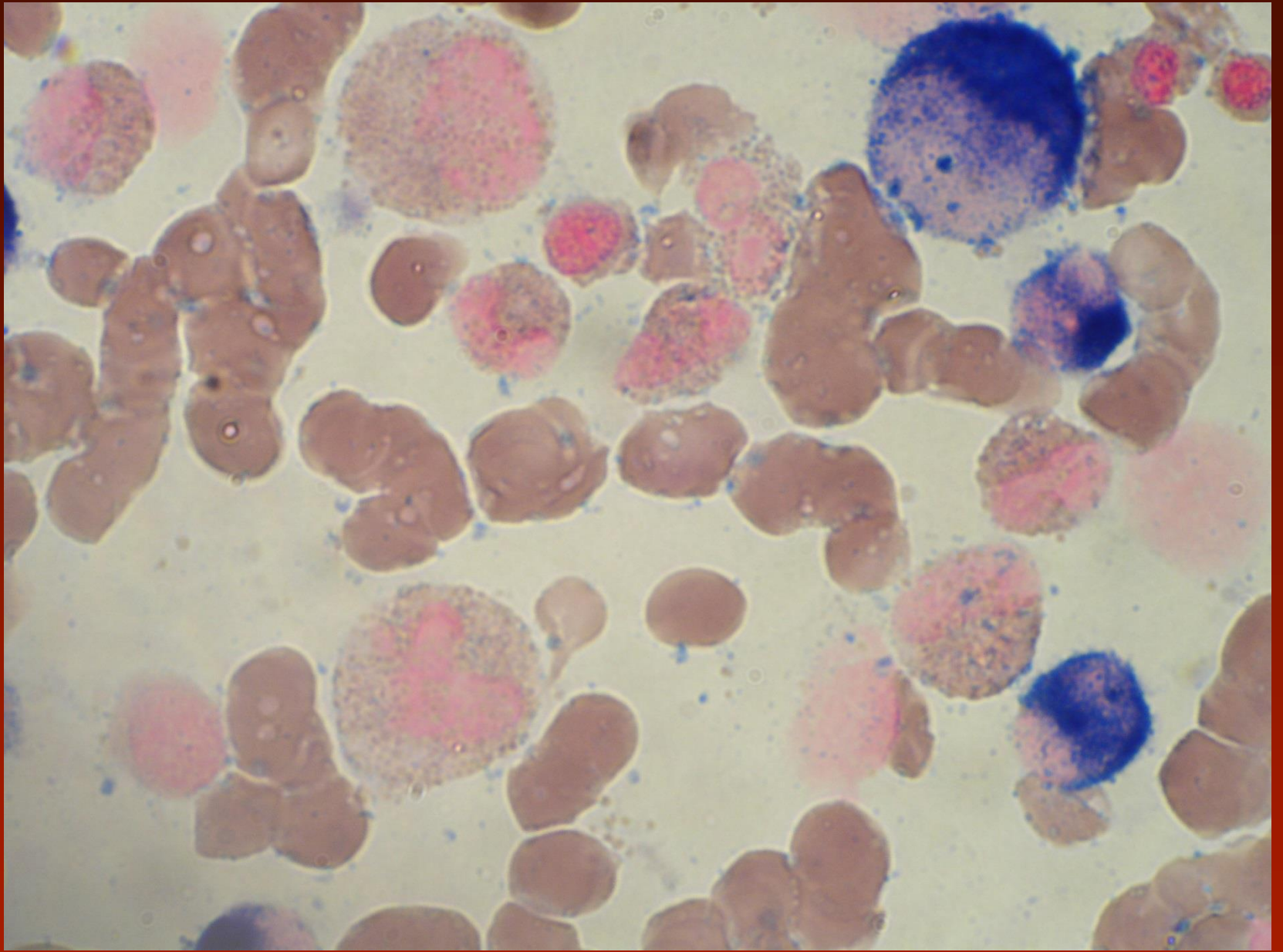
# CEL

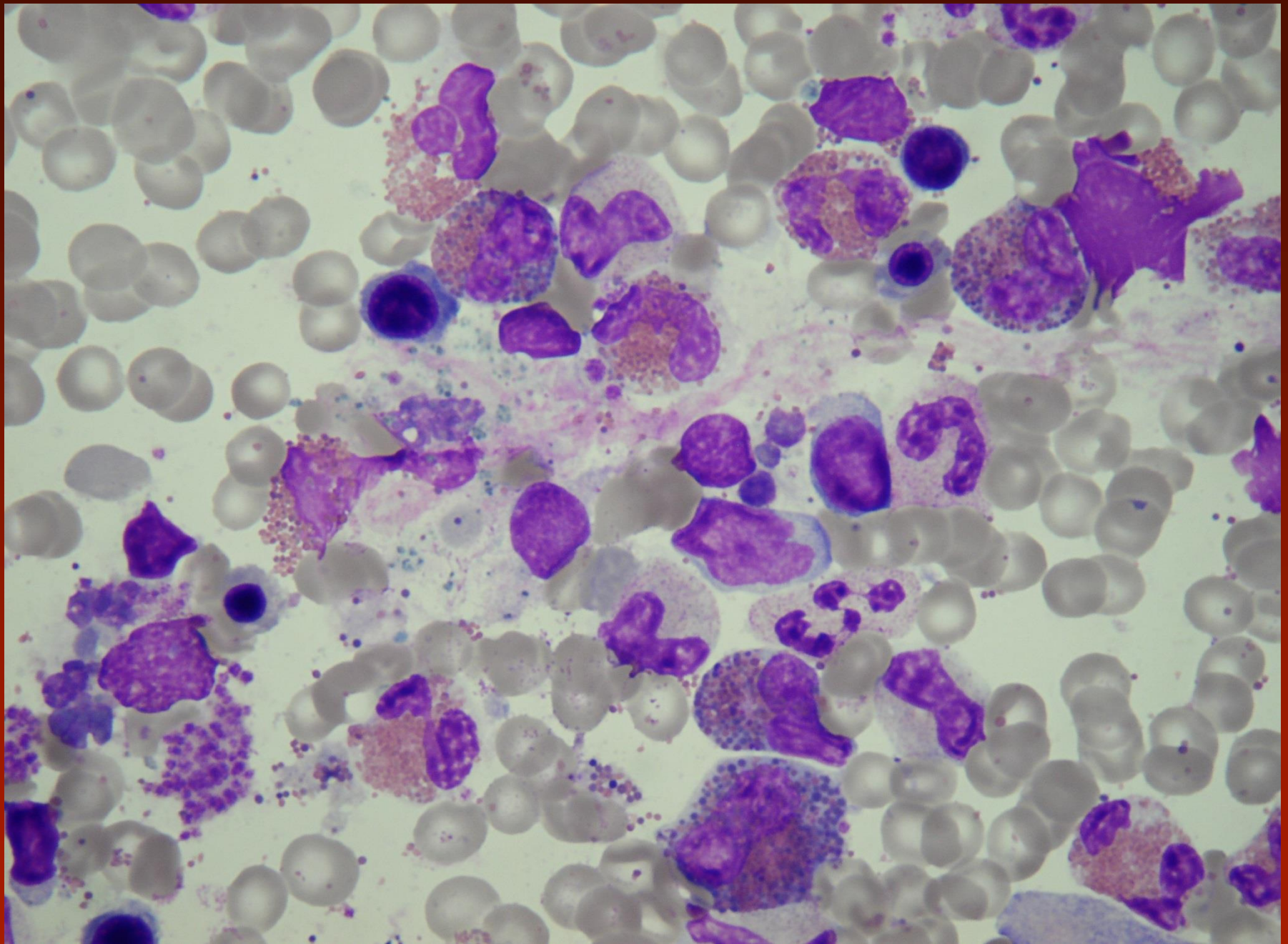
## Kostní dřeň:

- 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
- pozitivita CHE podporuje podezření na nádorové onemocnění, diagnózu však neprokazuje

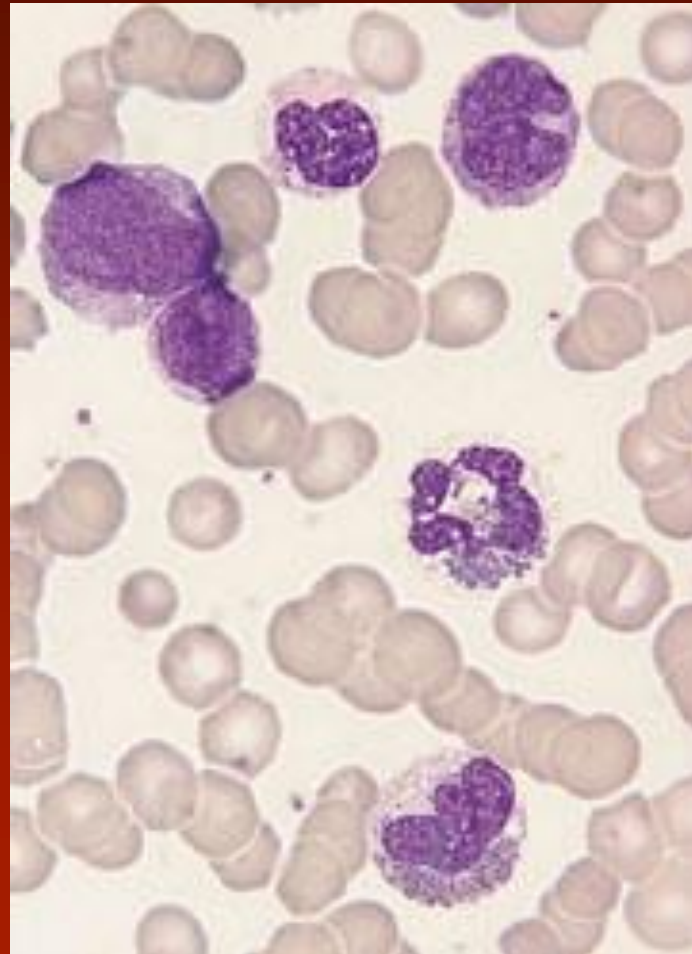
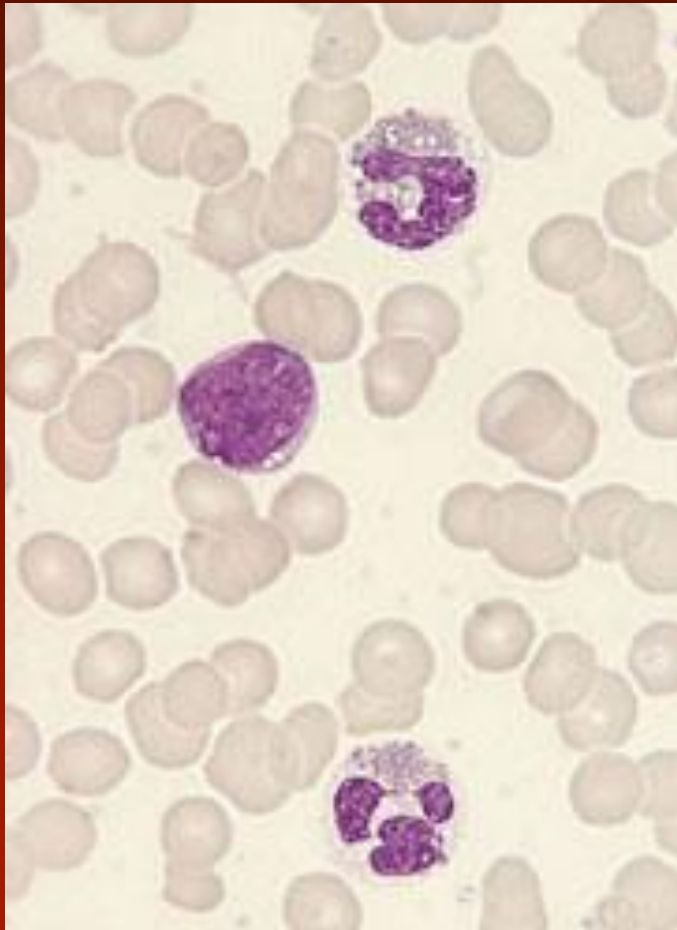








# Eosinophilic leukaemia with trisomy 8



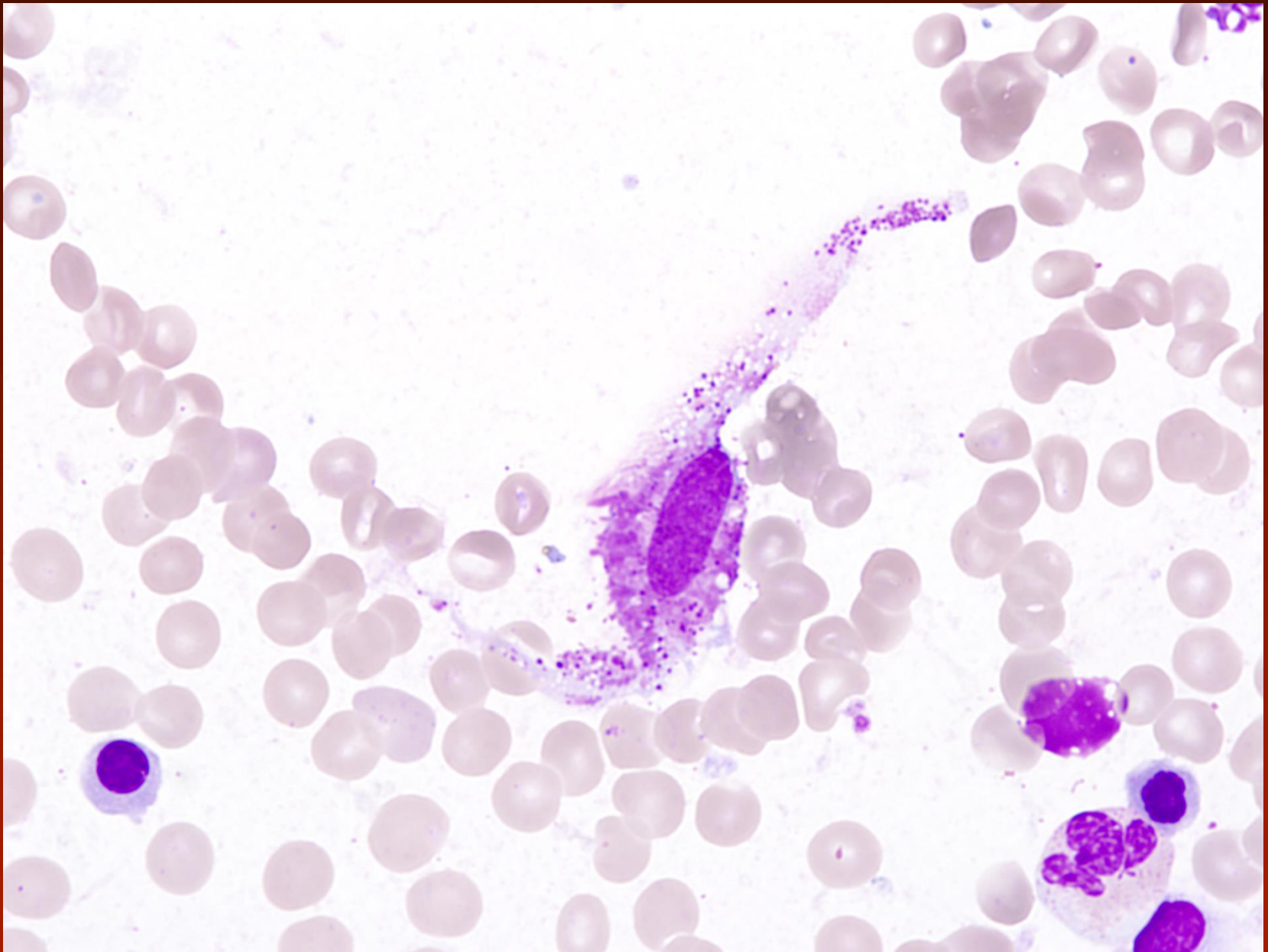
# Chronické myeloproliferativní onemocnění, neklasifikovatelné

- 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



# Mastocytózy

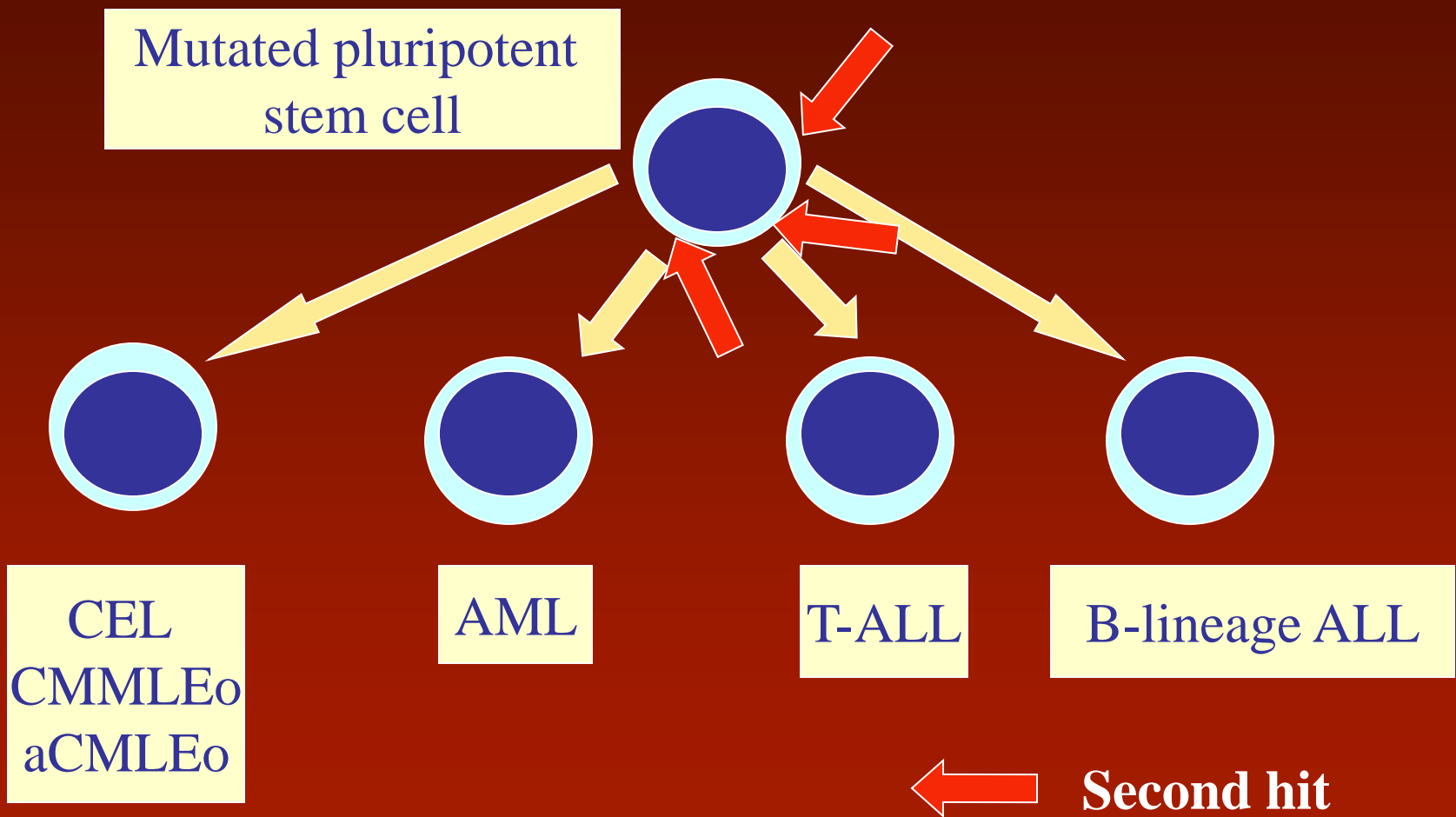
- kožní mastocytóza
- systémová mastocytóza
  - indolentní systémová mastocytóza
  - doutnající systémová mastocytóza
  - systémová mastocytóza spojená s klonální hematologickou chorobou ne-mastocytové linie
  - agresivní systémová mastocytóza
  - leukémie z mastocytů
- sarkom z mastocytů



# Myeloidní a lymfoidní nádory s eozinofilií a abnormalitami PDGFRA, PDGFRB a FGFR1

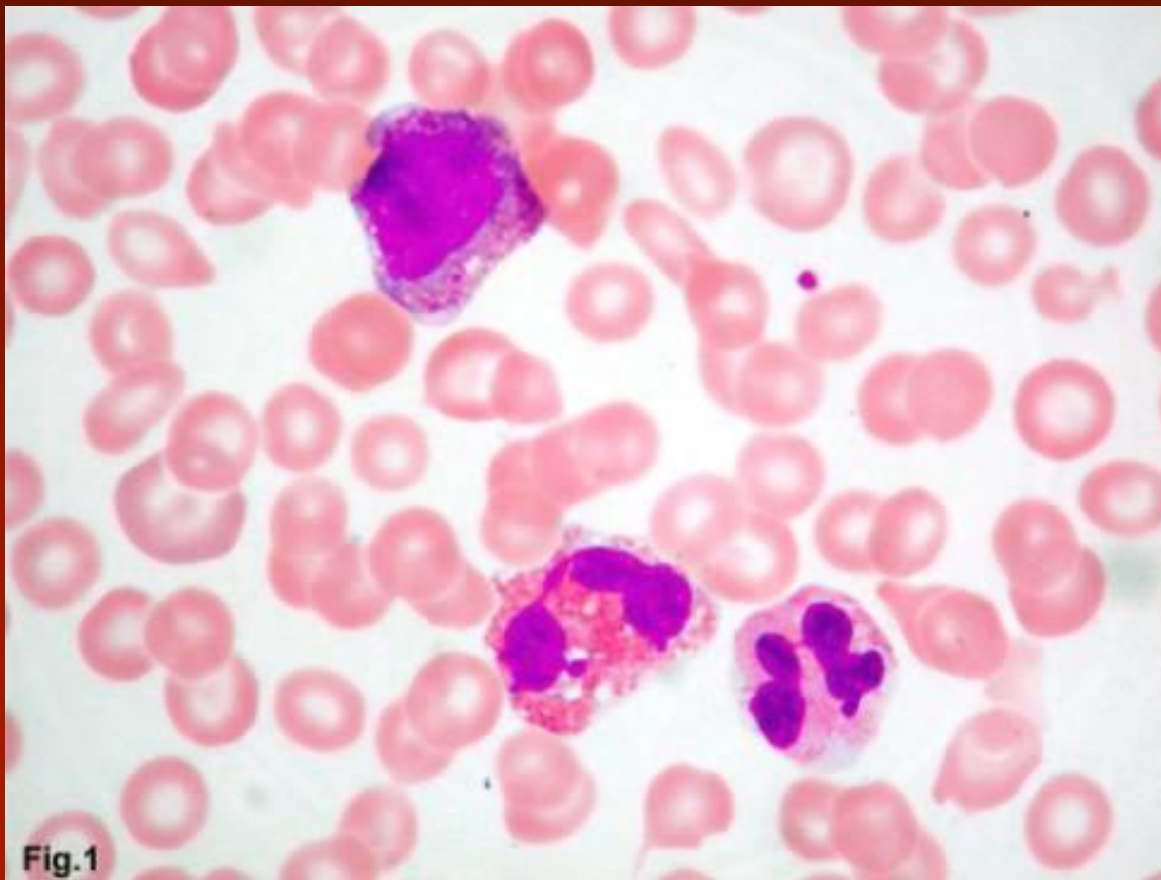
- 8p11 syndrom (přestavba FGFR1)
  - t(8;13), t(6;8), t(8;9), t(8;17), t(8;19), t(8;22) ins(12;8)...
  - není účinnost imatinibu
- 5q33 syndrom (ETV6-PDGFRB nebo jiné přestavby PDGFRB)
  - t(5;12), t(1;5), t(5;7), t(5;10), t(5;14), t(5;15), t(5;17)
- 4q12 syndrom (FIP1L1-PDGRA, BCR-PDGFR1)
  - žádný cytogenetický nález
  - t(4;22)

# The 8p11 syndrome



# 8p11 syndrom

## Case report – periferní krev



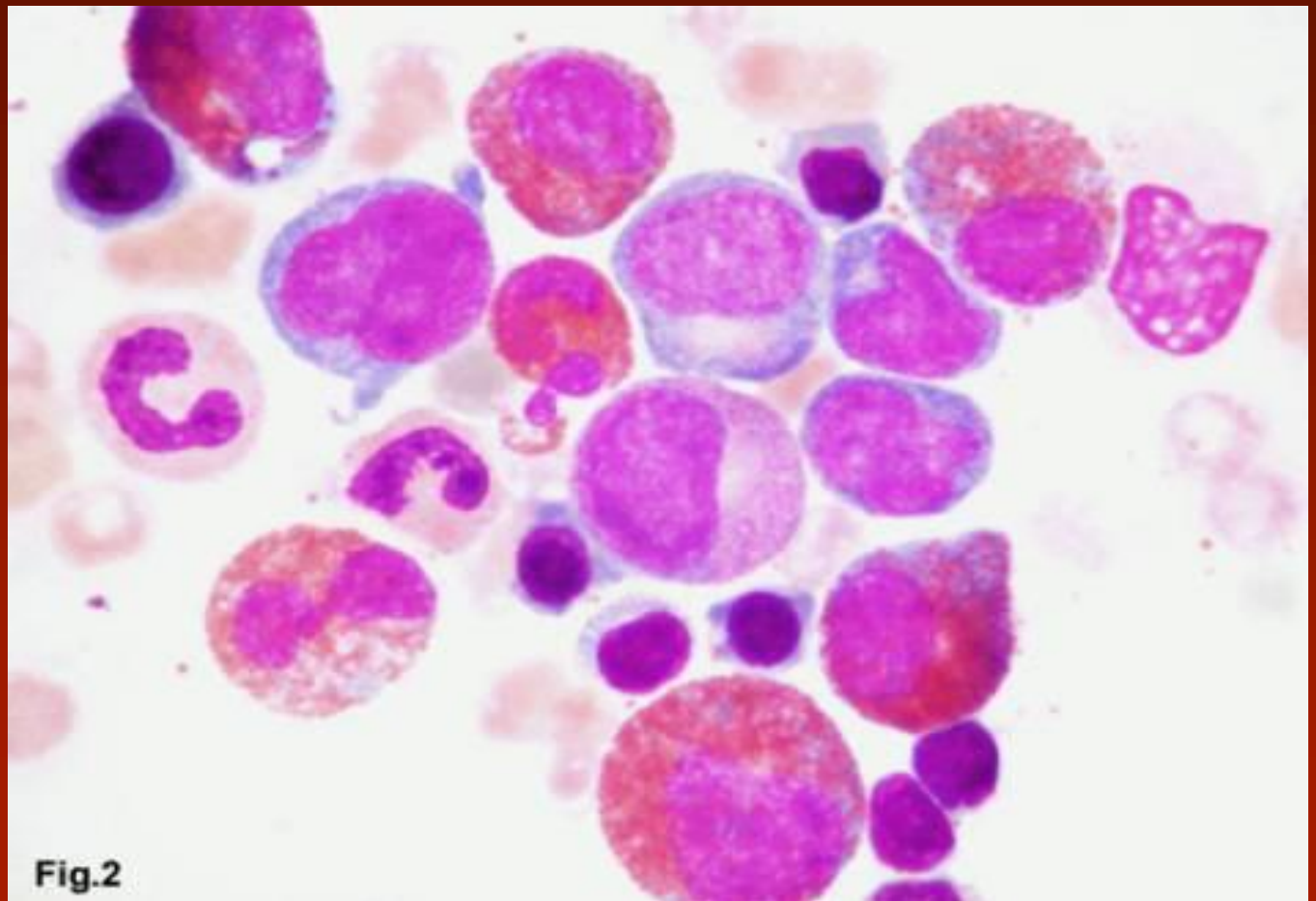
# 8p11 syndrom

## Case report – kostní dřeň

20%  
eosinofilů,  
3% blastů

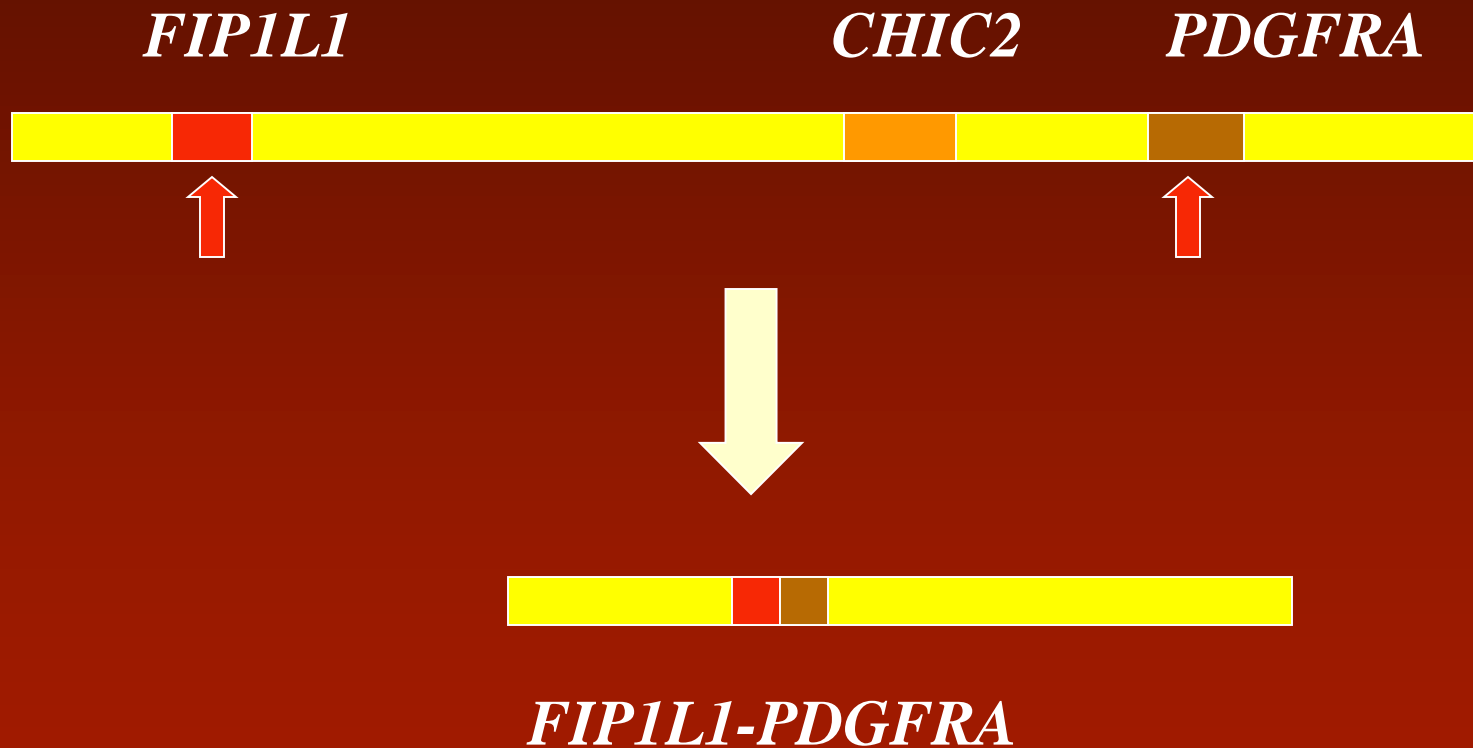
Diagnóza:

aCML s  
eozinofilií





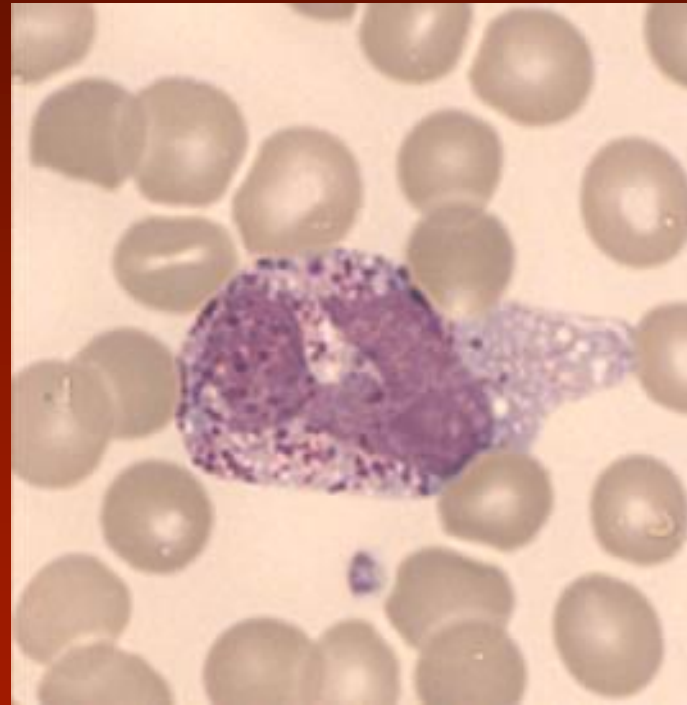
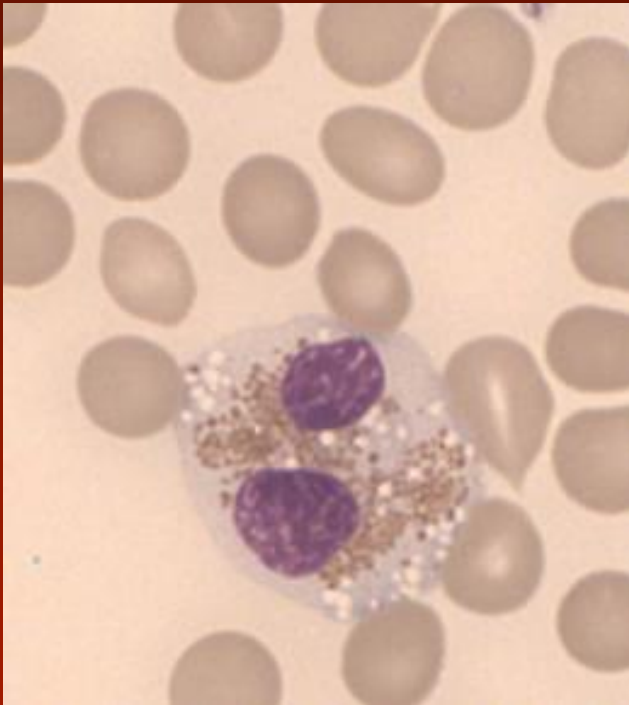
# The *FIP1L1-PDGFR* syndrome



➔ Breakpoints in *FIP1L1* and *PDGFRA*

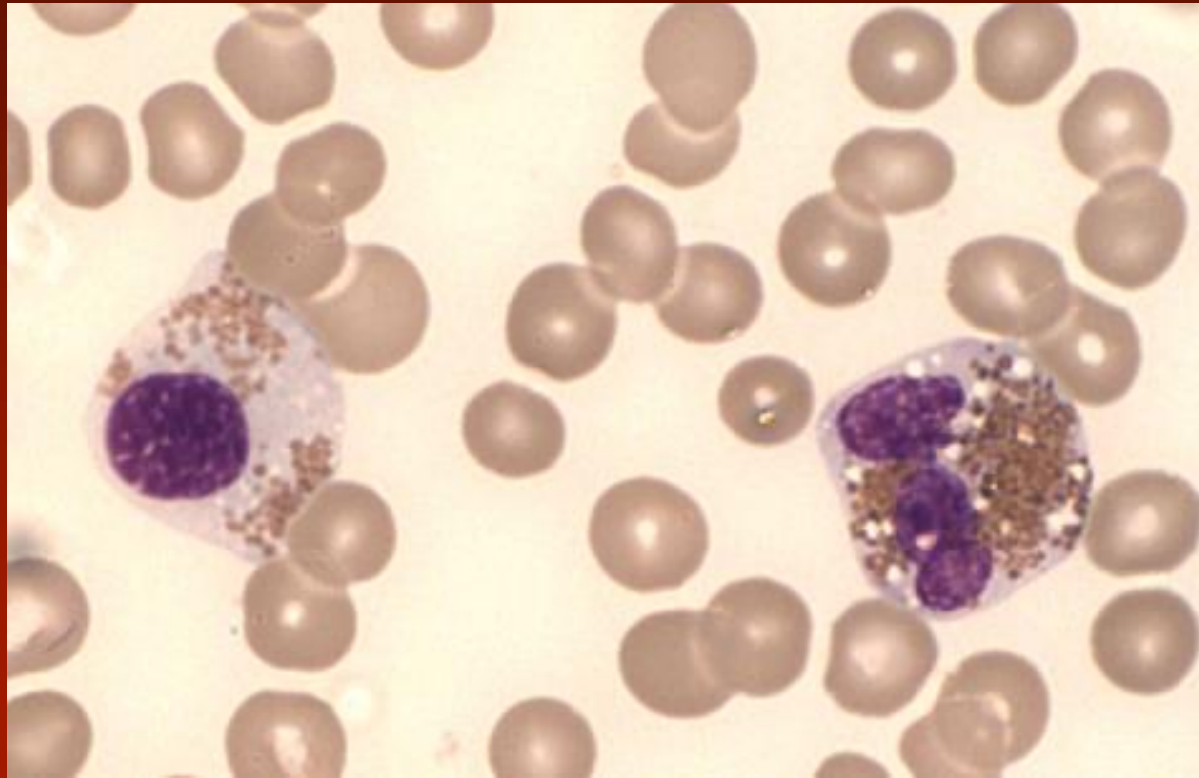


# typický pacient s *FIP1L1-PDGFR* syndromem



Krevní nátěr

# typický pacient s *FIP1L1-PDGFR* syndromem



Krevní nátěr

# Hypereozinofilie

<i>FIP1L1-PDGFR</i> A syndrom	Lymfoproliferativní HES
Hlavně muži Kardiální postižení Zvýšená tryptáza/zvýšení mastocytů GI postižení Akutní transformace možná	Není predominance mužů Časté kožní postižení Zvýšení interleukinu 5 a IgE GI postižení Zjevný lymfom se může vyvinout

# Charakteristika MDS/MPN

- 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 BCR-ABL1 negativní
- Juvenilní myelomonocytární leukémie
- MDS/MPN s prstenčitými sideroblasty a s trombocytémií
- Myelodysplasticko-myeloproliferativní onemocnění, neklasifikovatelné

# Chronická myelomonocytární leukémie

- $> 1$  G/l monocytů v periferní krvi, relativní počet je  $\geq 10\%$
- nejsou kritéria CML, PMF, PV a ET
- není přestavba PDGFRA, PDGFRB nebo FGFR1
- 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

# Chronická myelomonocytární leukémie

- Myelodysplastický typ
  - Leukocyty  $< 13\text{G/l}$
- Myeloproliferativní typu
  - Leukocyty  $\geq 13\text{G/l}$
- CMML-0:  $< 2\%$  blastů v PK a  $< 5\%$  v KD
- CMML-1: 2-4% blastů v PK a 5-9% v KD
- CMML-2: 5-19% blastů v PK, 10-19% v KD  
či přítomnost Auerových tyčí

# CMMol – periferní krev

- monocyty obvykle 2-5G/l, ale i 80G/l, většinou > 10% jaderných buněk; většinou vyzrálé, ale i morfologické atypie: abnormální granulace, neobvyklé štěpení jádra, jemný jaderný chromatin, blasty a promonocyty 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

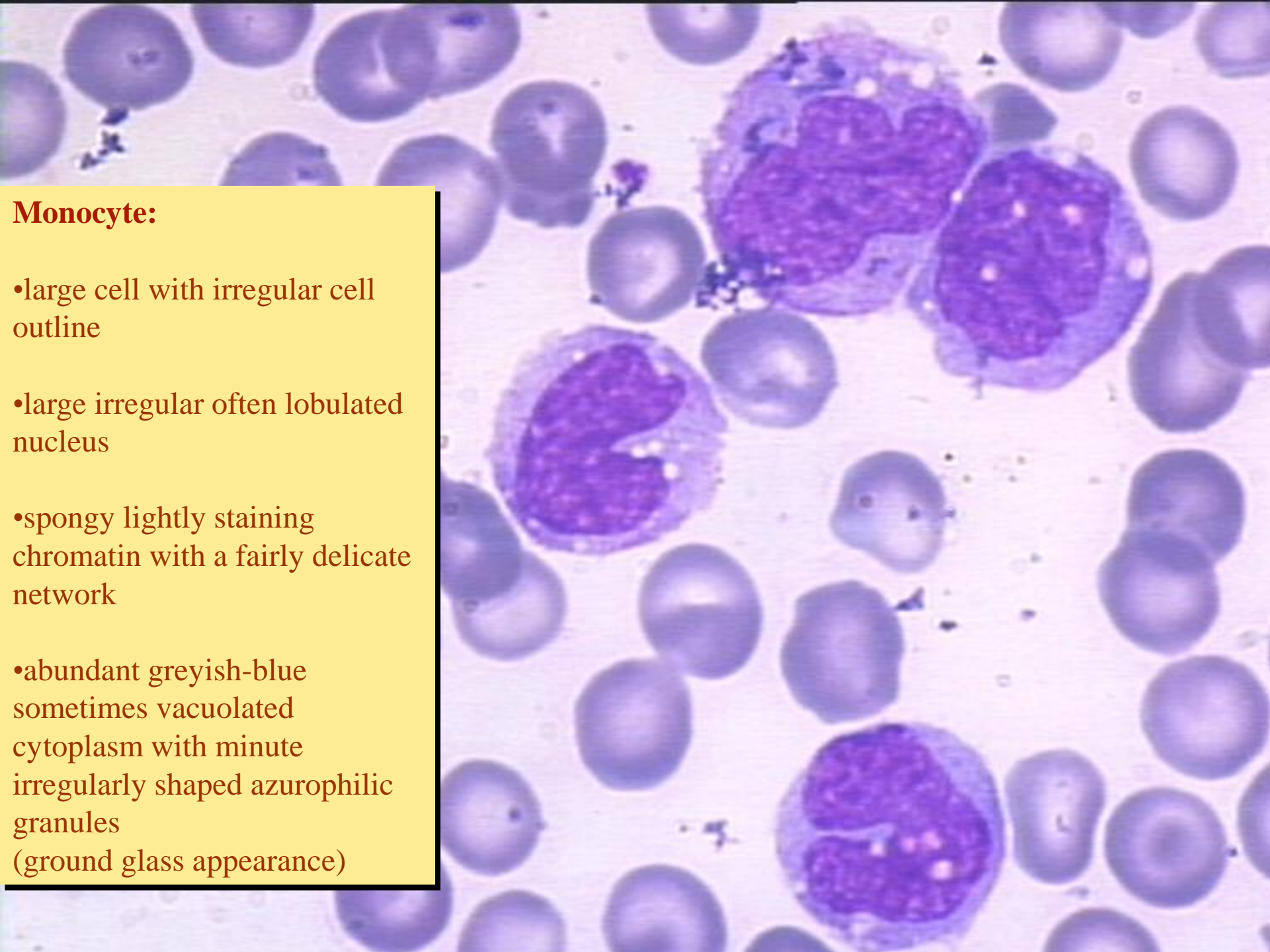


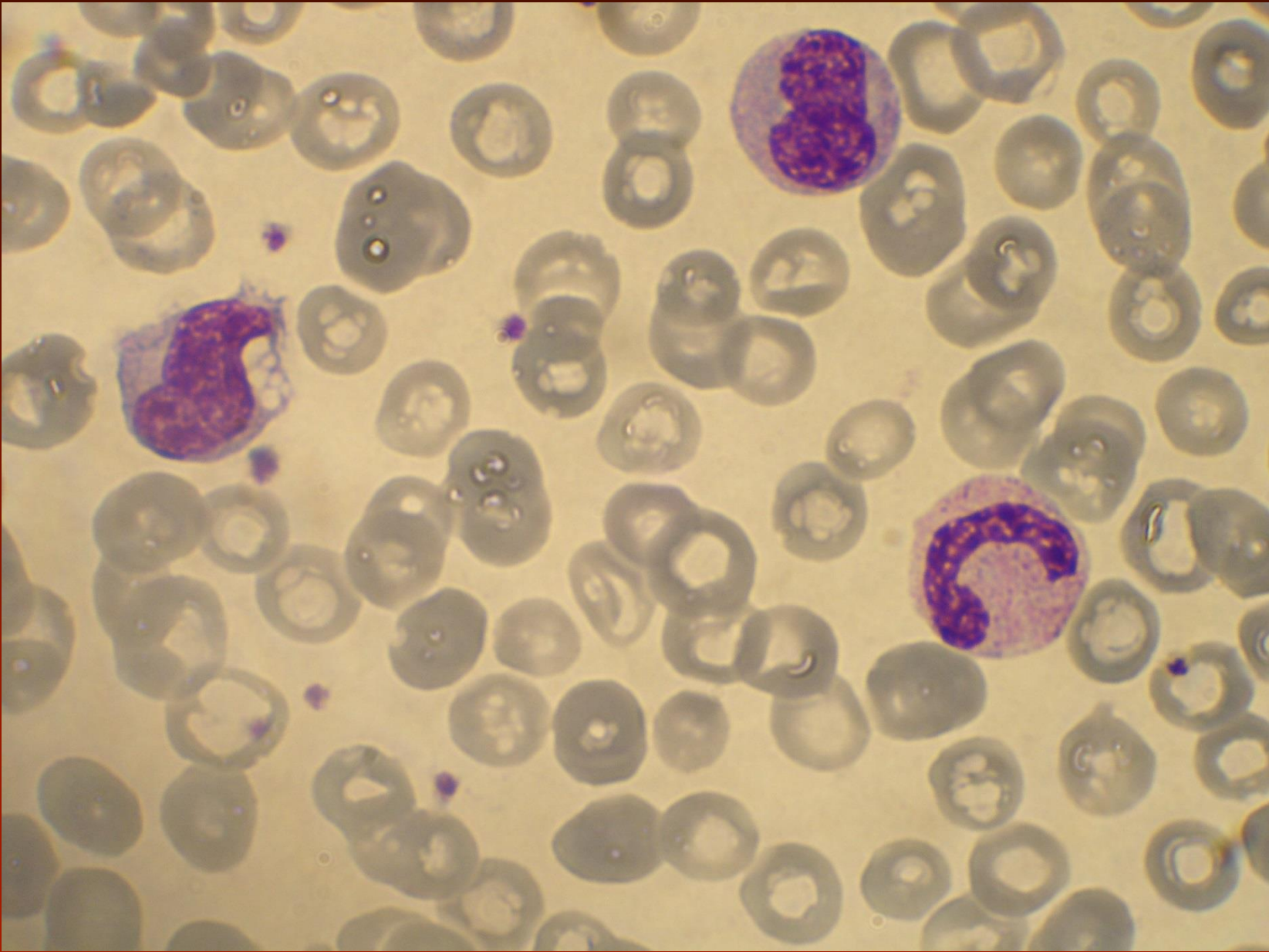
# CMMol – kostní dřeň

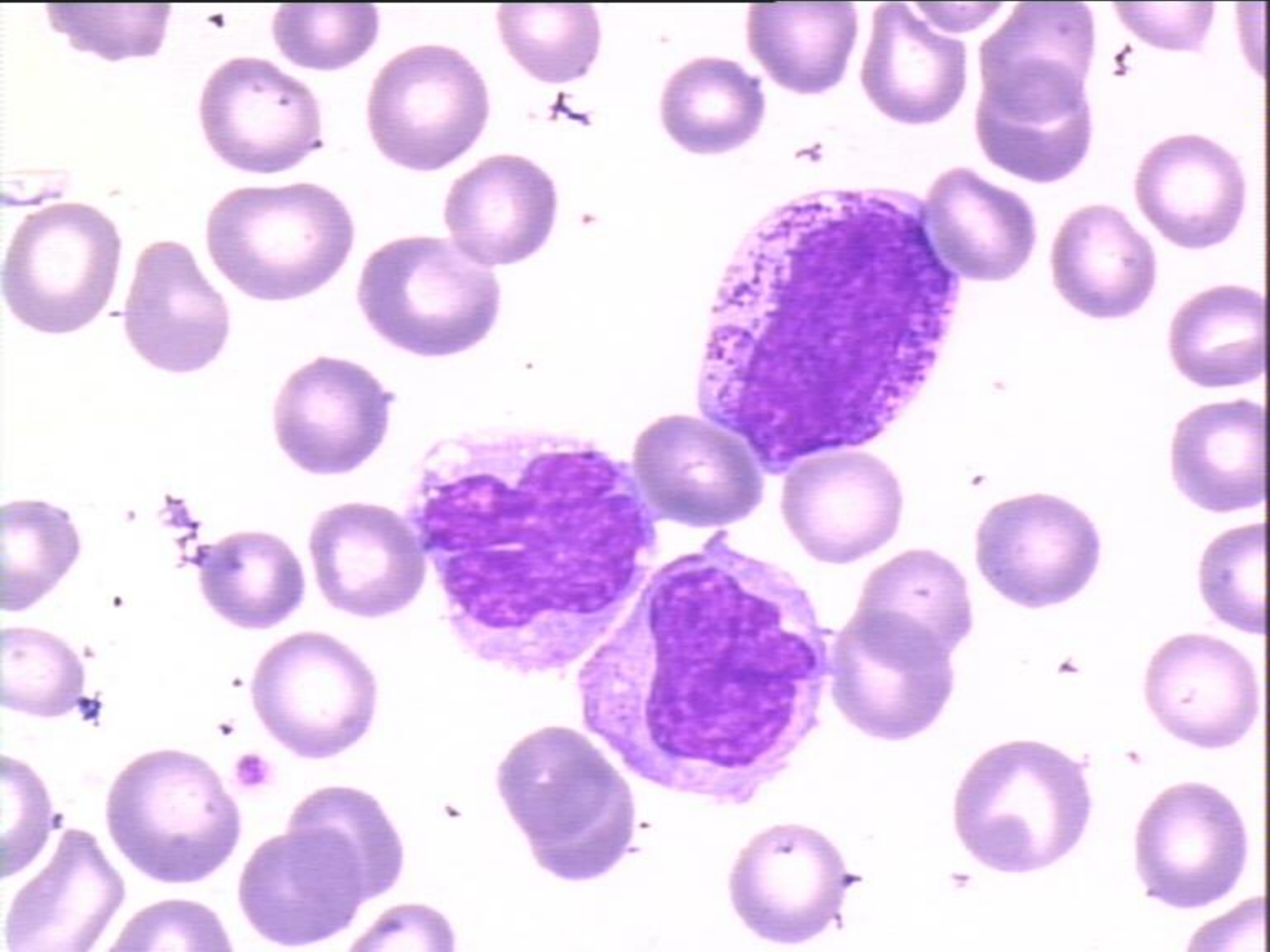
- hypercelulární u 75% případů (ostatní normo i hypocelulární)
- je přítomna granulocytární proliferace, většinou s dysgranulopoézou, méně často i erytrocytární proliferace s dyserytropoézou (cca 50% pacientů)
- monocytární proliferace variabilně, někdy více zřetelná barvením na nespecifickou esterázu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

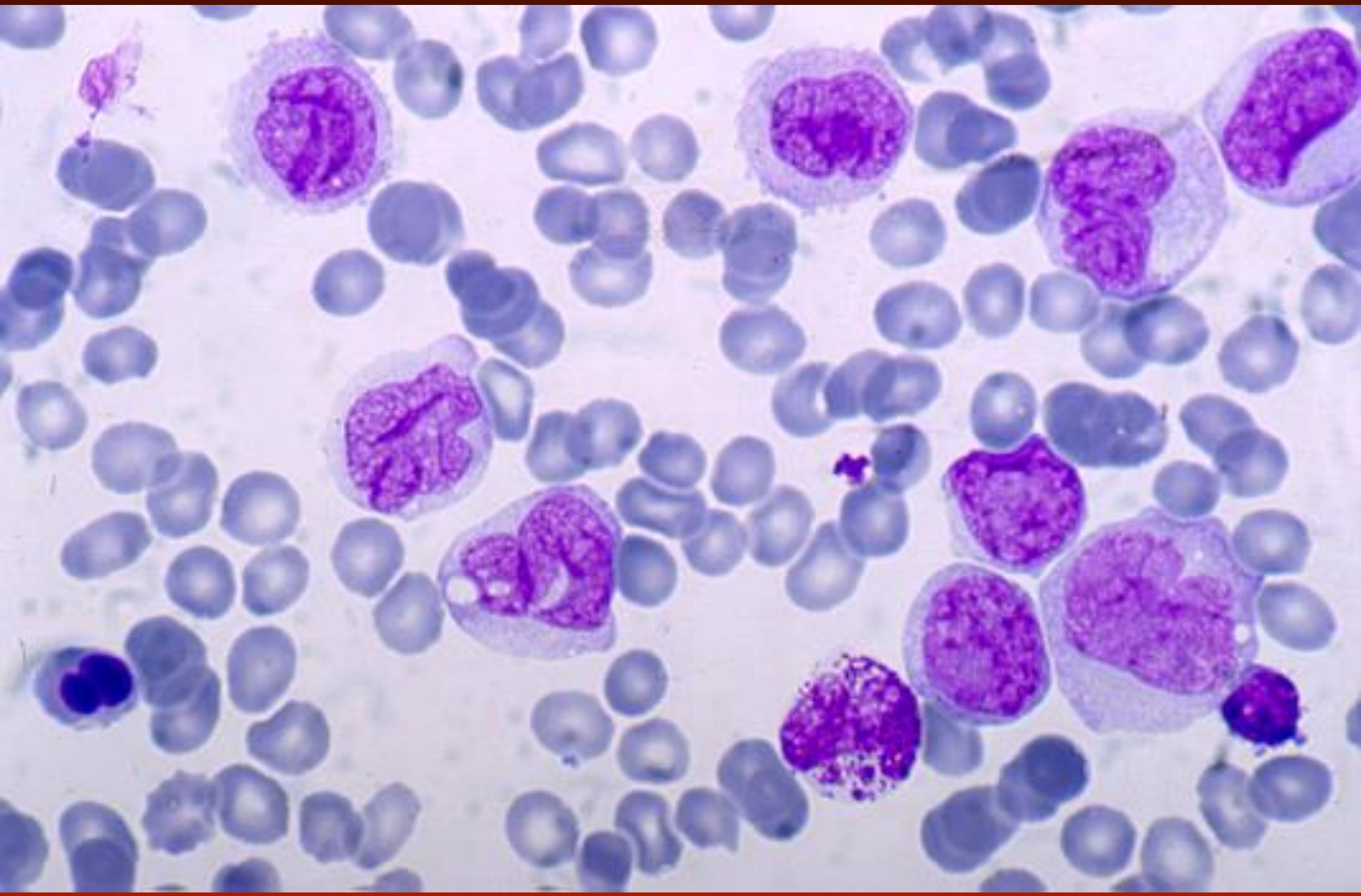
## Monocyte:

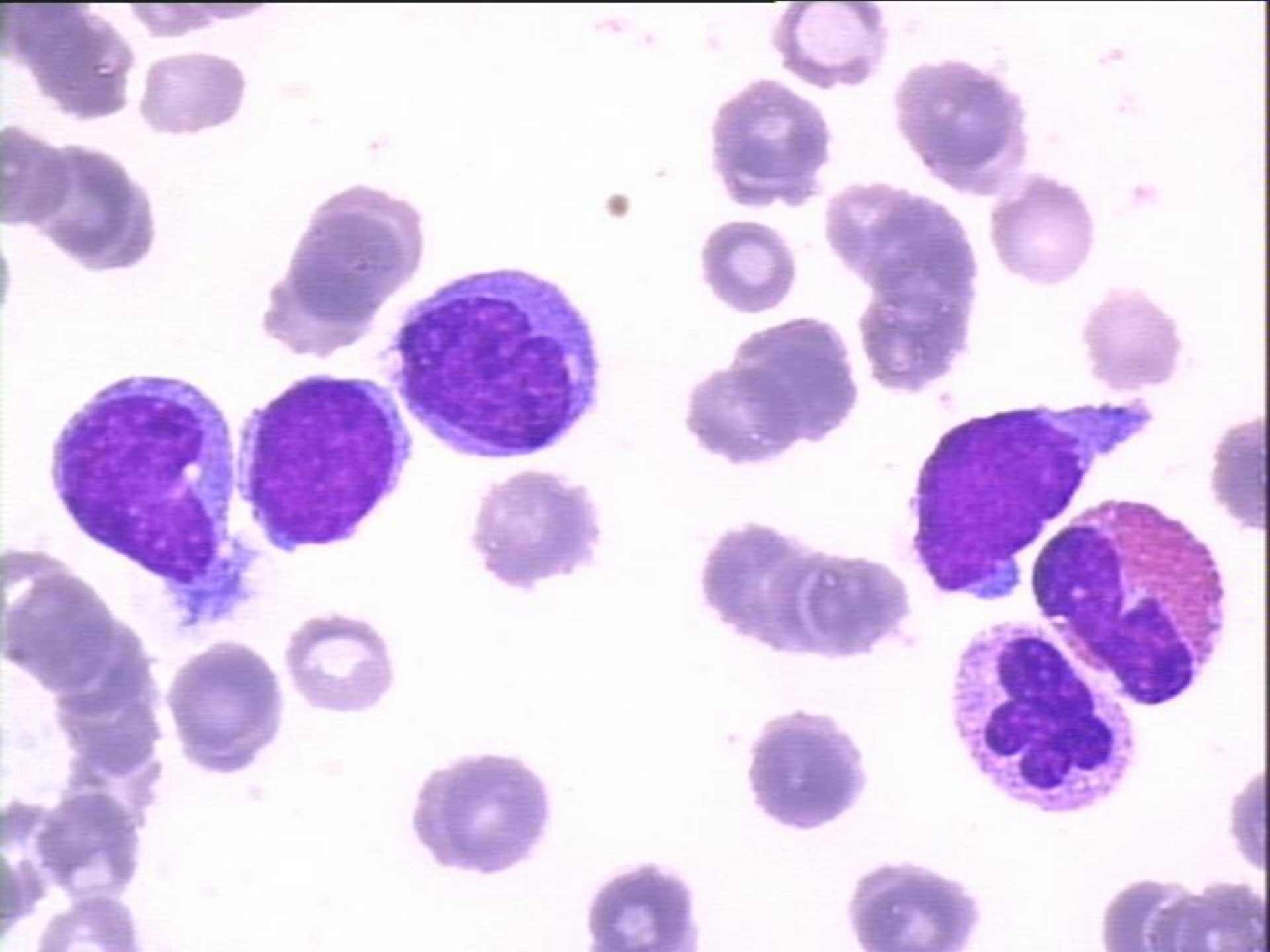
- large cell with irregular cell outline
- large irregular often lobulated nucleus
- spongy lightly staining chromatin with a fairly delicate network
- abundant greyish-blue sometimes vacuolated cytoplasm with minute irregularly shaped azurophilic granules (ground glass appearance)









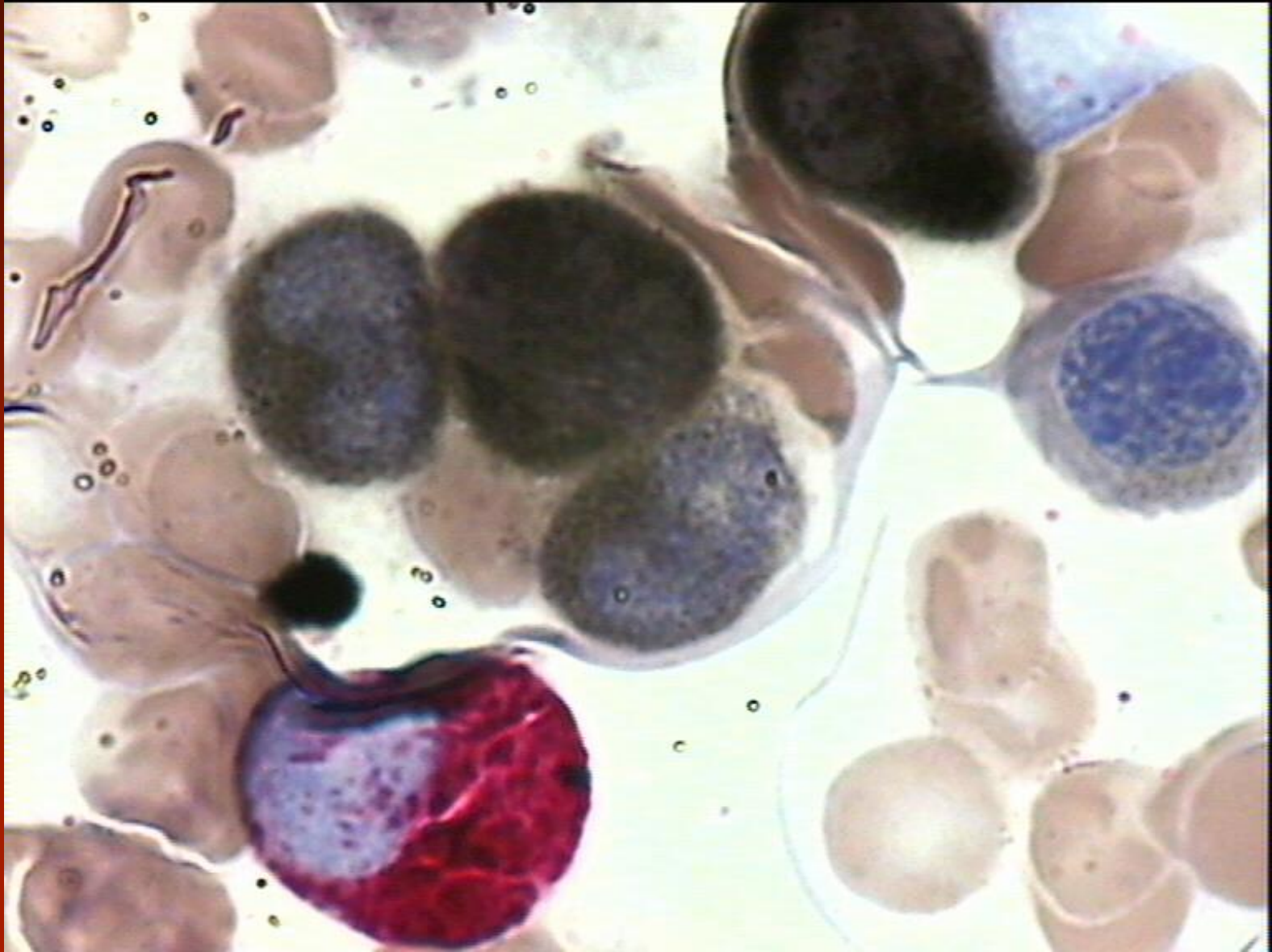


# $\alpha$ -naphthyl acetate esterase (ANAE) cytochemical reaction

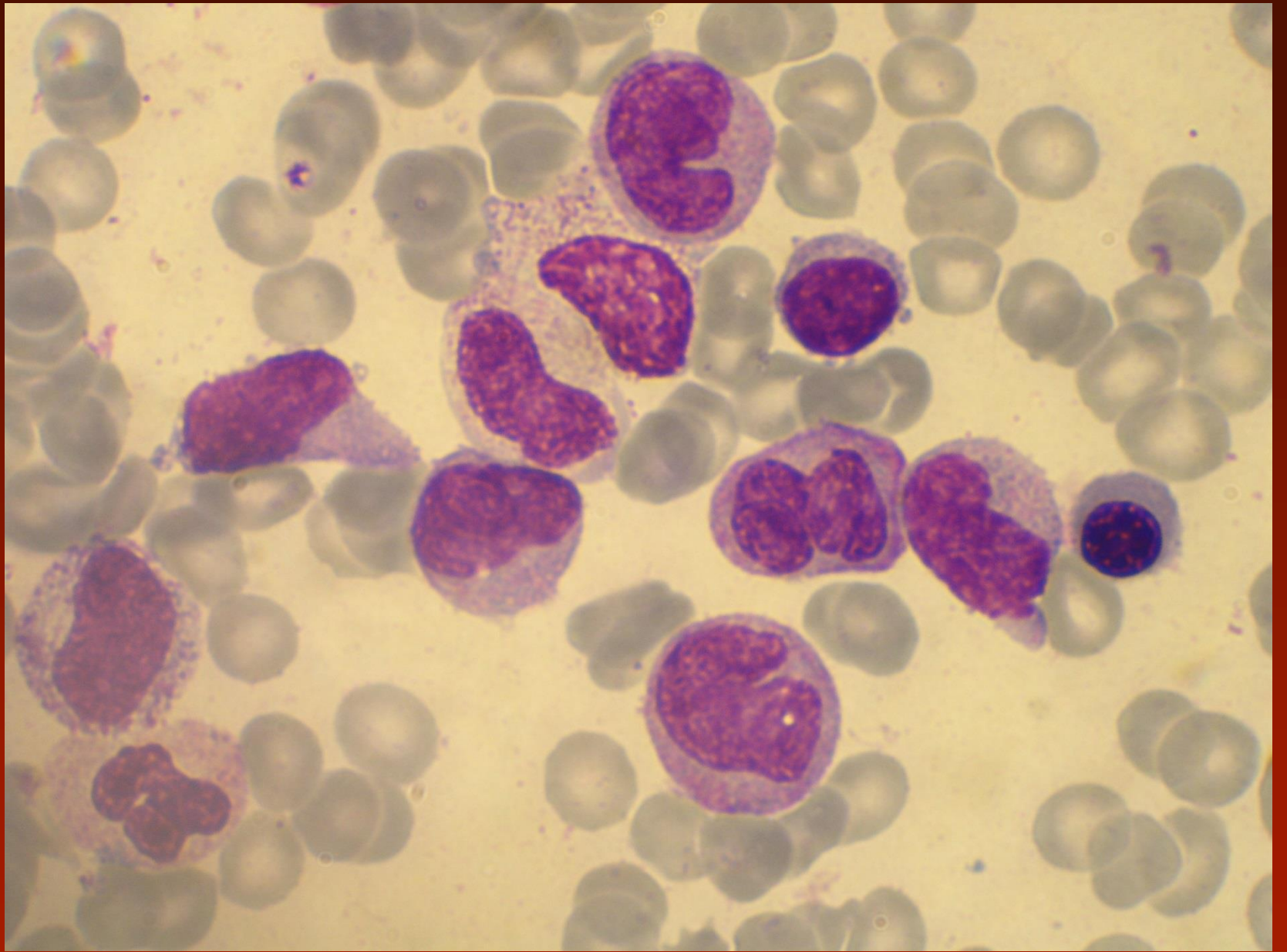


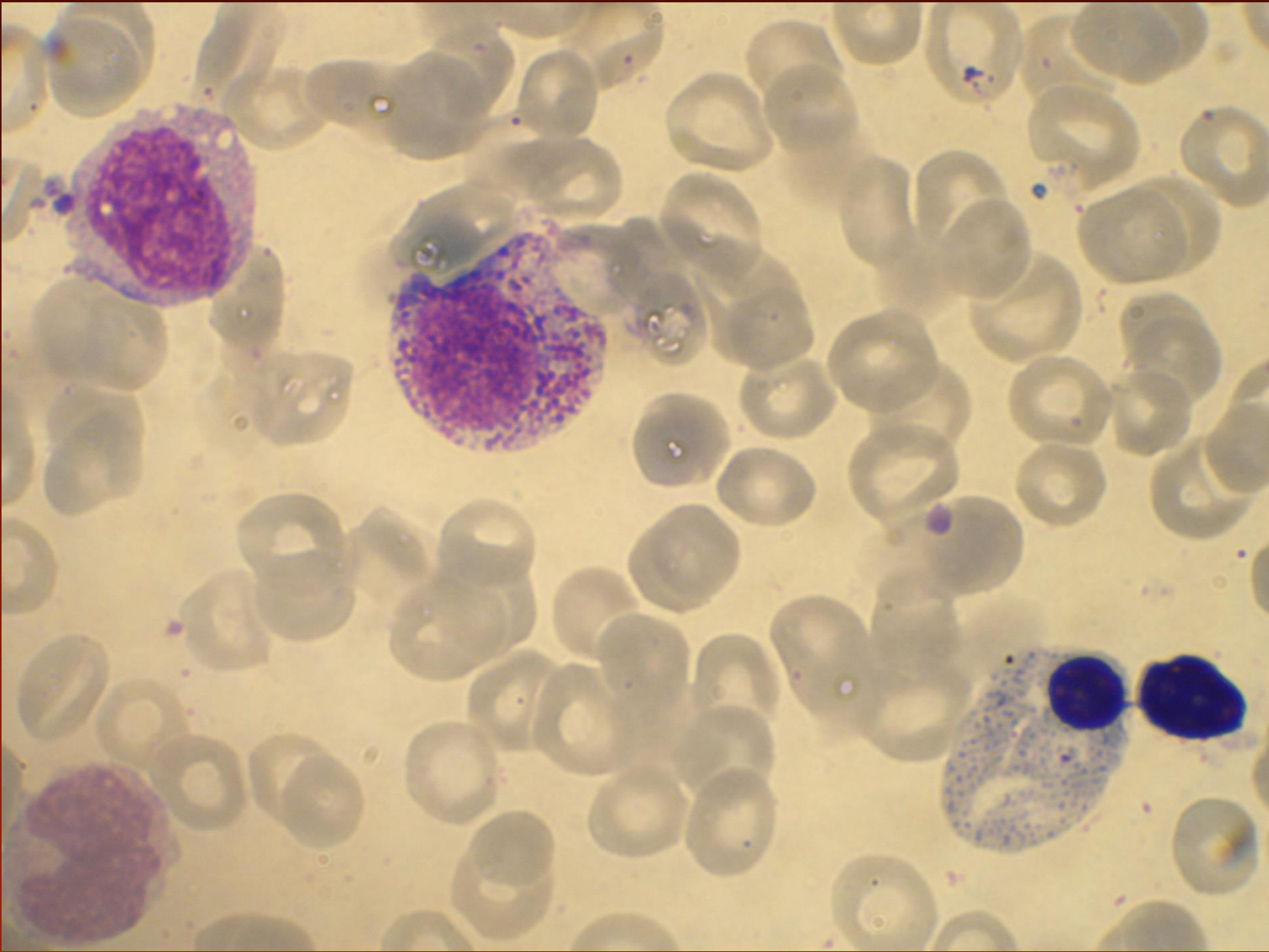
## Combined reaction

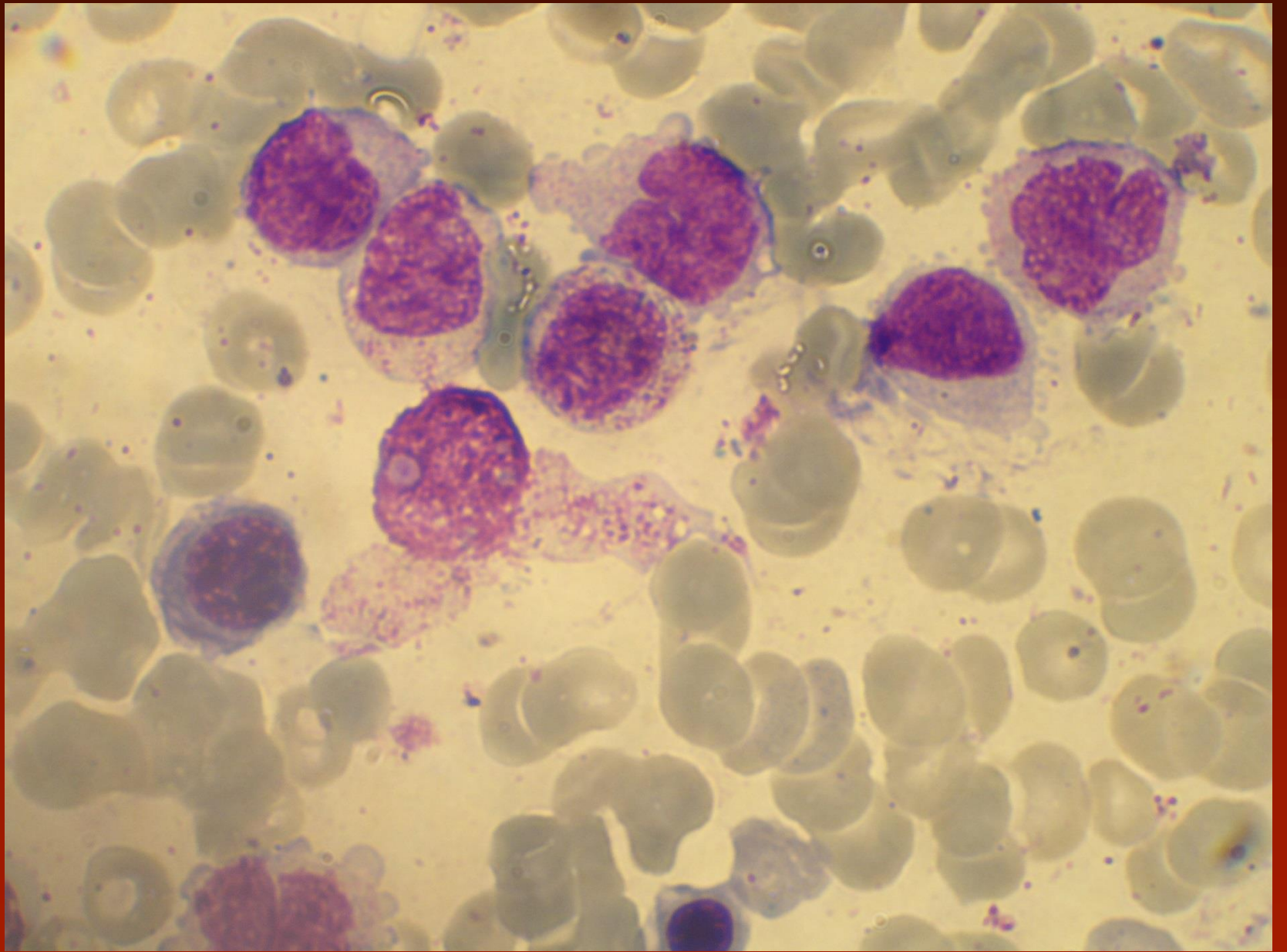
$\alpha$ -naphthyl acetate esterase (ANAE) & naphthol As-D chloro-acetate esterase (CAE)





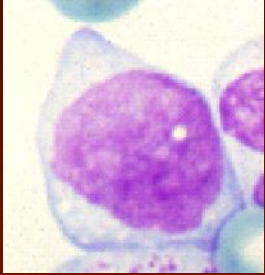
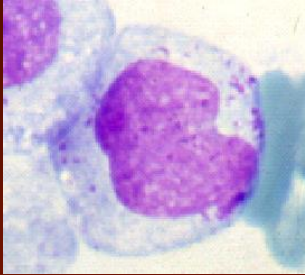
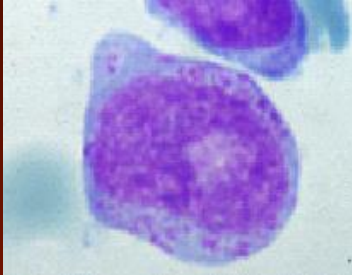




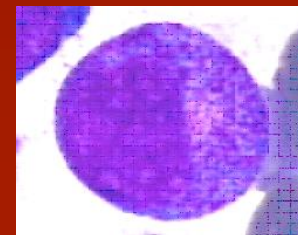


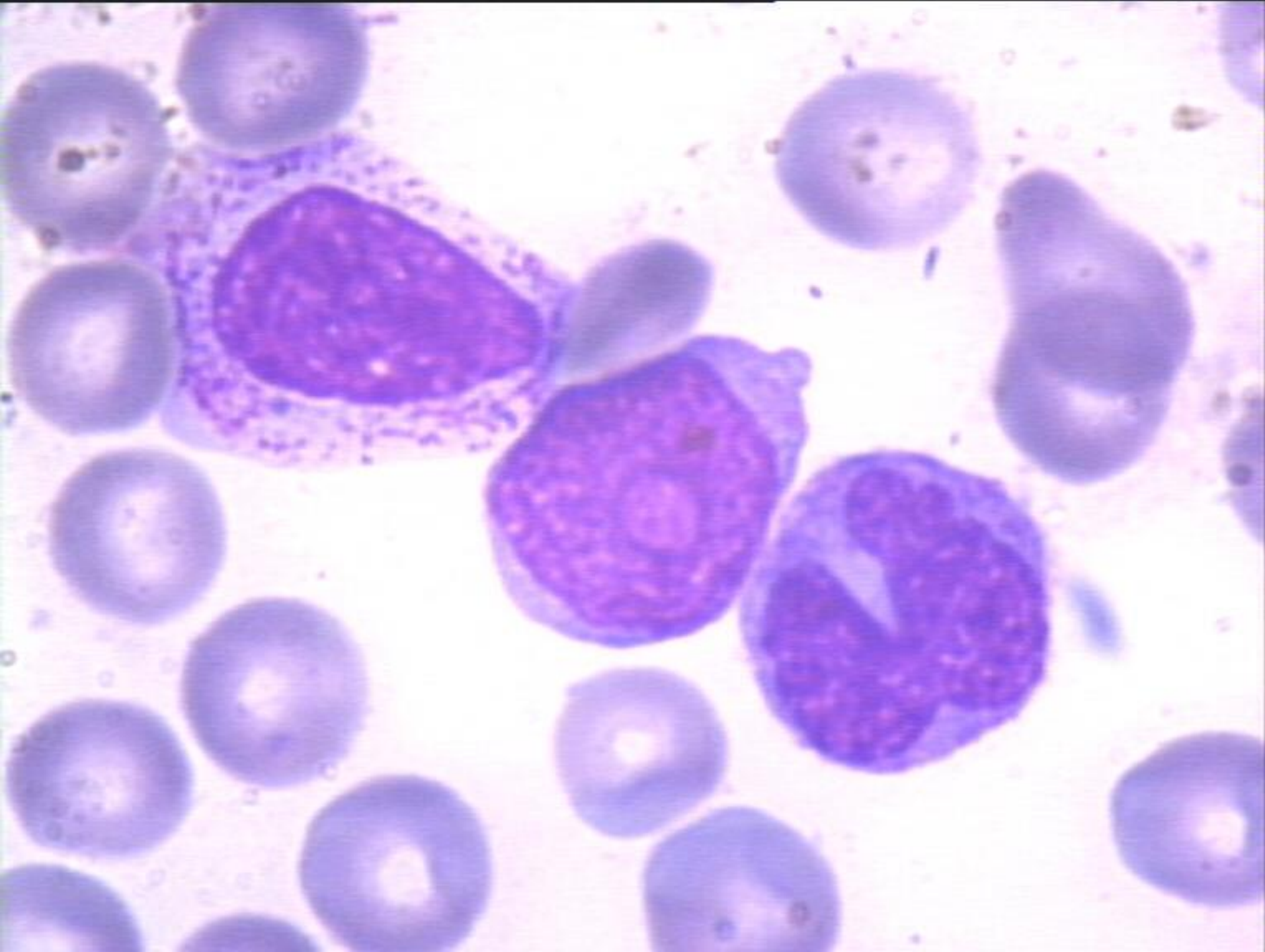
# WHO: Blasts and CMML

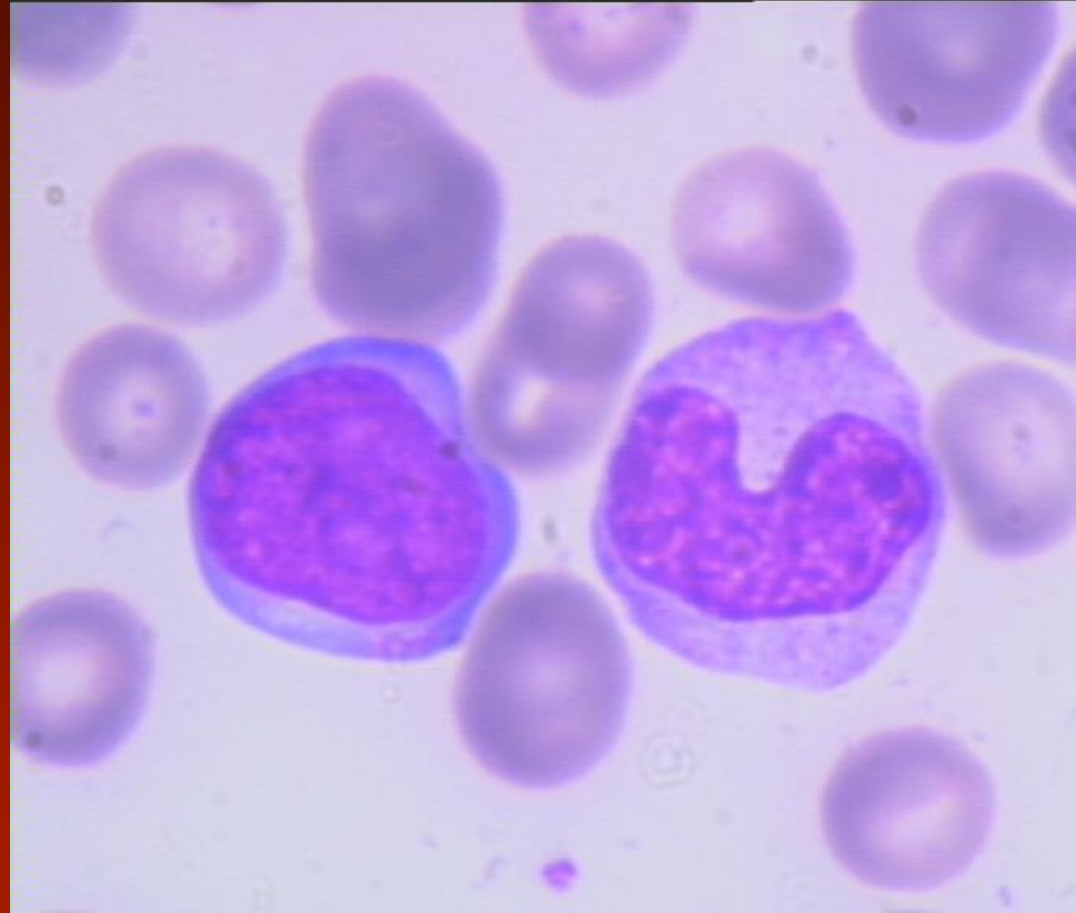
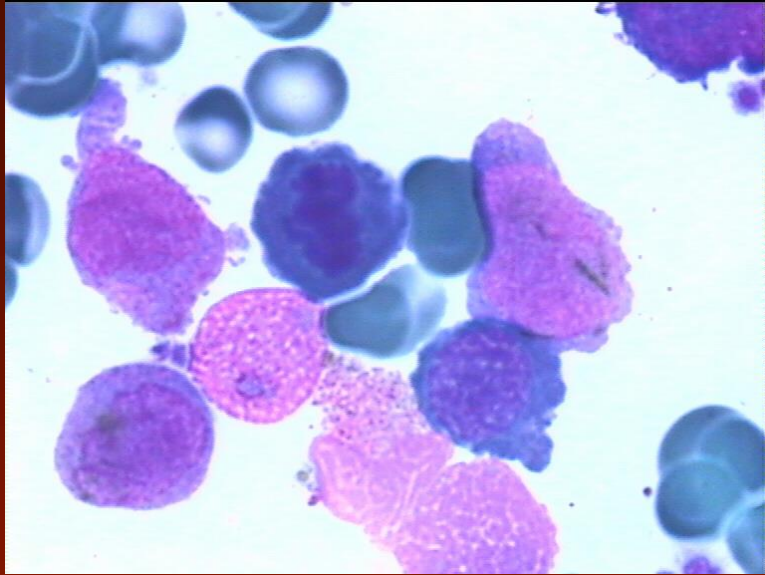
Monoblasts and Promonocytes  
are  
equivalent to blasts

<p><b>Type I blast</b> <b>Undifferentiated blast</b></p> 	<p><b>Type II blast</b> <b>Myeloblast</b></p> 	<p><b>Type III blast</b> <b>Atypical promyelocyte</b></p> 
<p><b>Central nucleus, delicate chromatin, nucleoli</b></p>	<p><b>Central nucleus, delicate chromatin, nucleoli</b></p>	<p><b>Nucleus more or less central</b></p>
<p><b>Basophilic cytoplasm</b></p>	<p><b>More plentiful cytoplasm</b></p>	<p><b>More or less delicate chromatin, one or two nucleoli</b></p>
<p><b>Absence of granules (and Auer rods)</b></p>	<p><b>Some azurophilic granules (&lt;20)</b></p>	<p><b>Numerous azurophilic granules (&gt;20), often very large</b></p>
<p><b>Absence of centrosome</b></p>	<p><b>Absence or irregularity of centrosome</b></p>	<p><b>Absence or irregularity of centrosome</b></p>

**Promyelocyte**





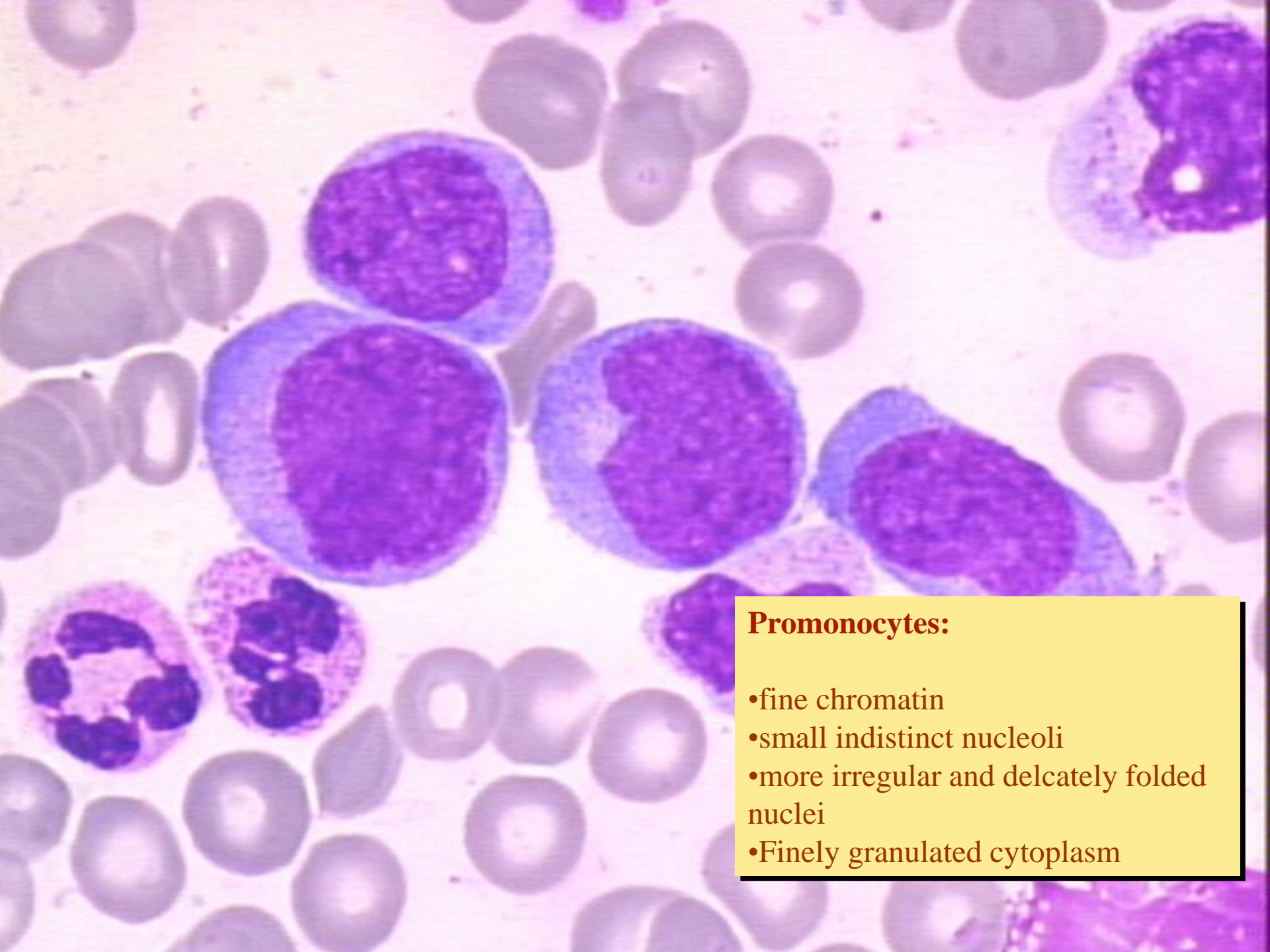


A microscopic image showing several monoblasts. The cells are stained with a purple dye, likely Wright's stain. The monoblasts are characterized by their large, round or slightly indented nuclei with a very loose, spongy, reticular, and homogeneous chromatin pattern. Some cells show one or more nucleoli. The cytoplasm is scanty and basophilic, without a ground glass appearance or granules. The background shows numerous smaller, more typical leukocytes for comparison.

## Monoblasts:

- large round or slightly indented nucleus
- very loose, spongy, reticular and homogeneous chromatin
- one or more nucleoli
- scanty basophilic cytoplasm, without ground glass appearance, without granules

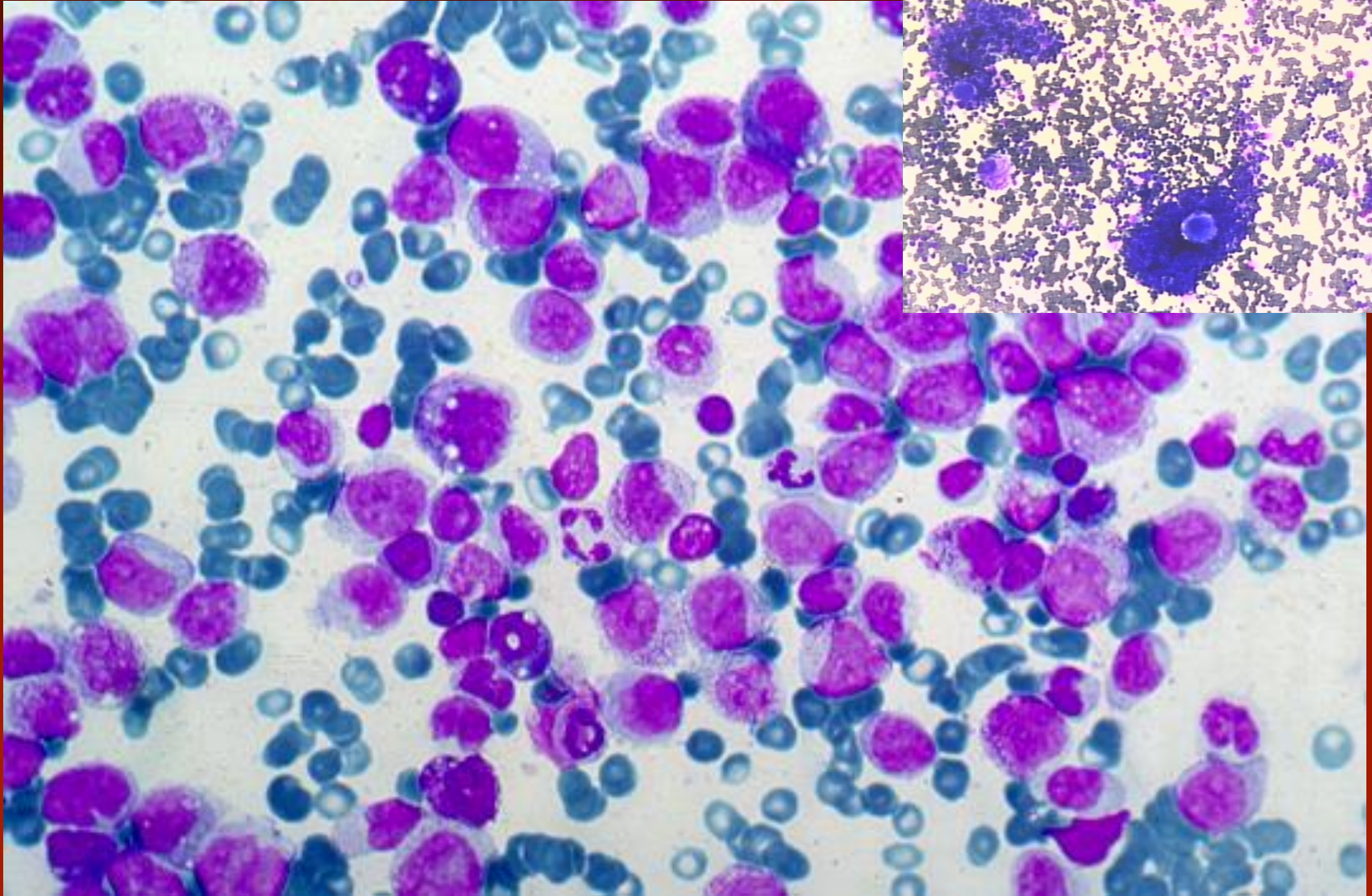




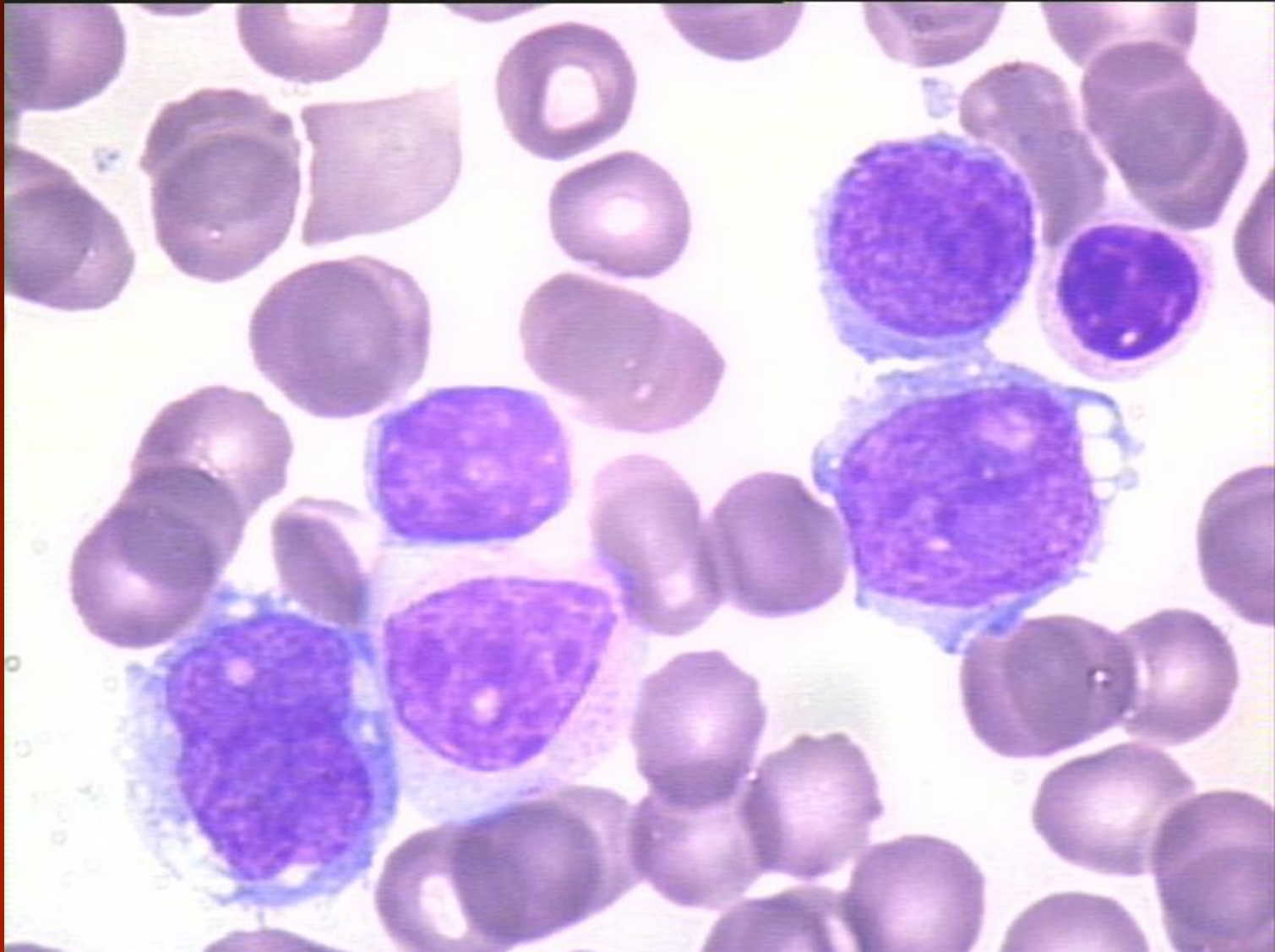
### **Promonocytes:**

- fine chromatin
- small indistinct nucleoli
- more irregular and delicately folded nuclei
- Finely granulated cytoplasm

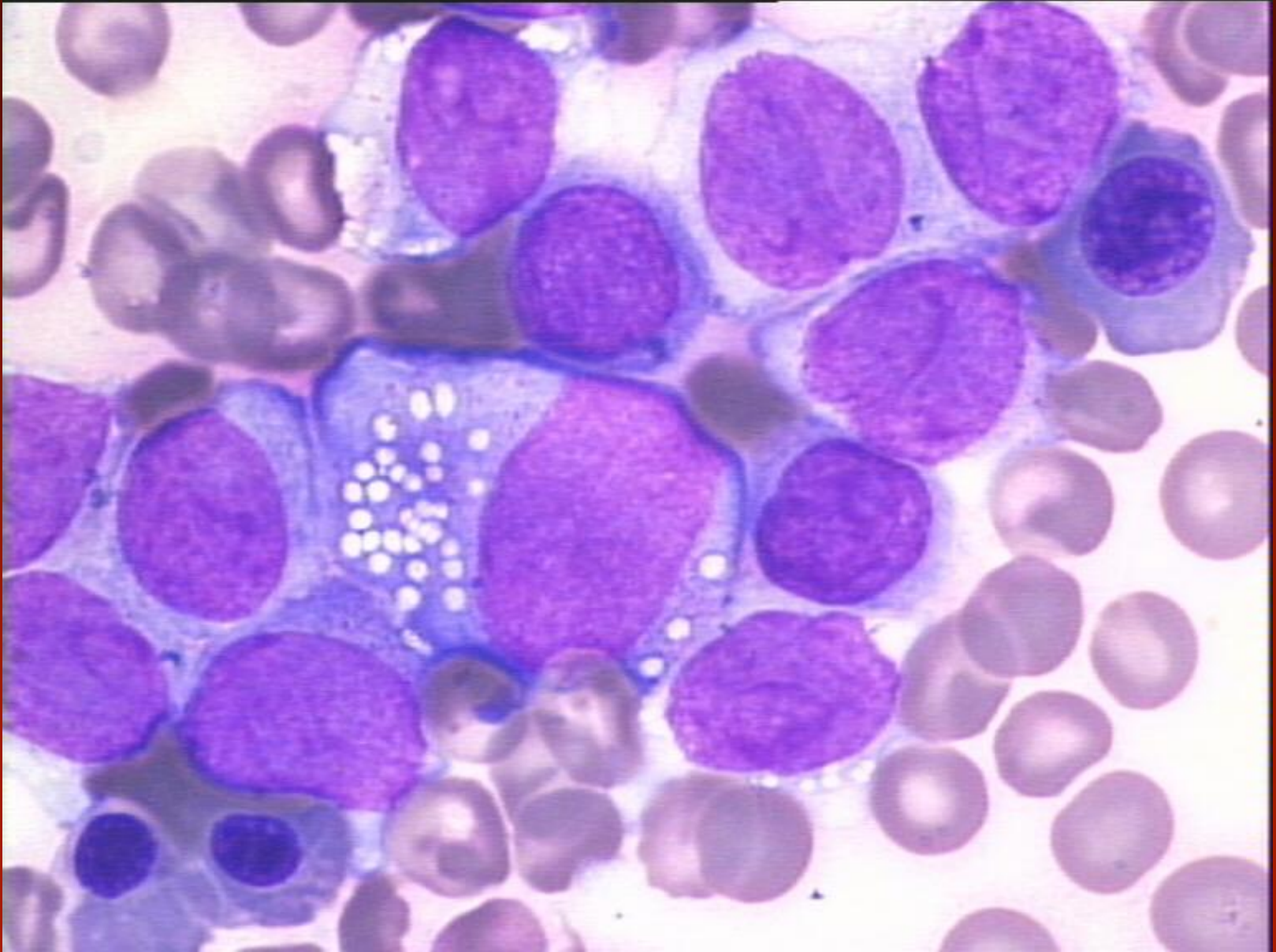
# CMML: Bone marrow (I)

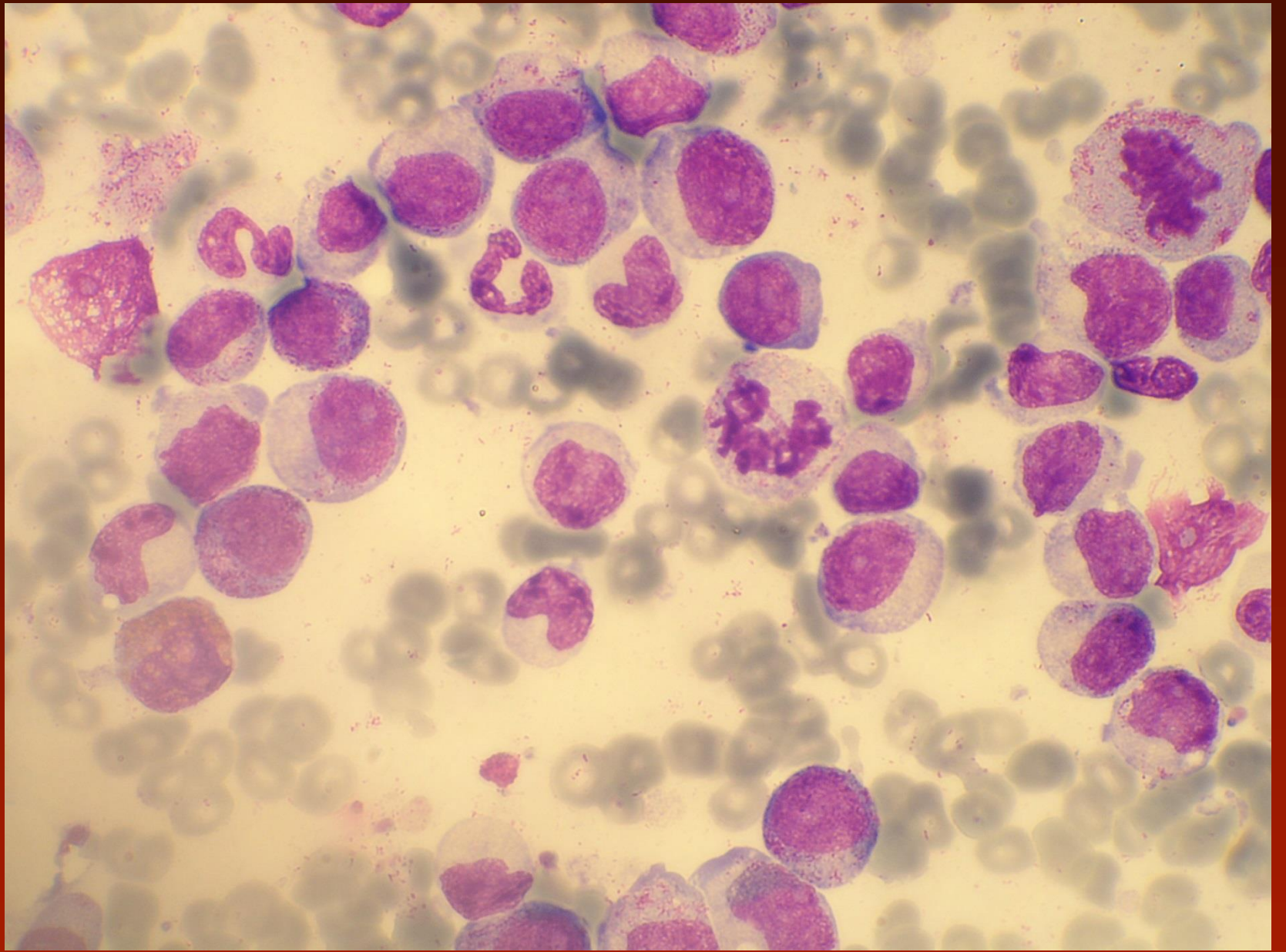


# **CMMML: Bone marrow (II)**



# CMML: Bone marrow (III)





# 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...
- neutrofilní prekurzory (promy až metamy) tvoří nejméně 10% leukocytů (obvykle 10-20%), blastů je < 20% jaderných buněk

# Atypická CML BCR/ABL negativní

- periferní leukocytóza při zvýšení neutrofilů a jejich prekurzorů s výraznou dysgranulopoézou (WBC > 13G/l)
- není Ph chromozom nebo BCR/ABC
- není přestavba PDGFRA nebo PDGFRB
- neutrofilní prekurzory jsou > 10% leukocytů (promyelocyty, myelocyty, metamyelocyty)
- minimální basofilie; < 2%
- žádná nebo minimální monocytóza, monocyty jsou < 10% leukocytů
- hypercelulární kostní dřeň s granulocytární proliferací a dysplázií, s nebo bez dysplázie v erytropoéze a megakaryocytech
- méně než 20% blastů v kostní dřeni

# Atypická CML

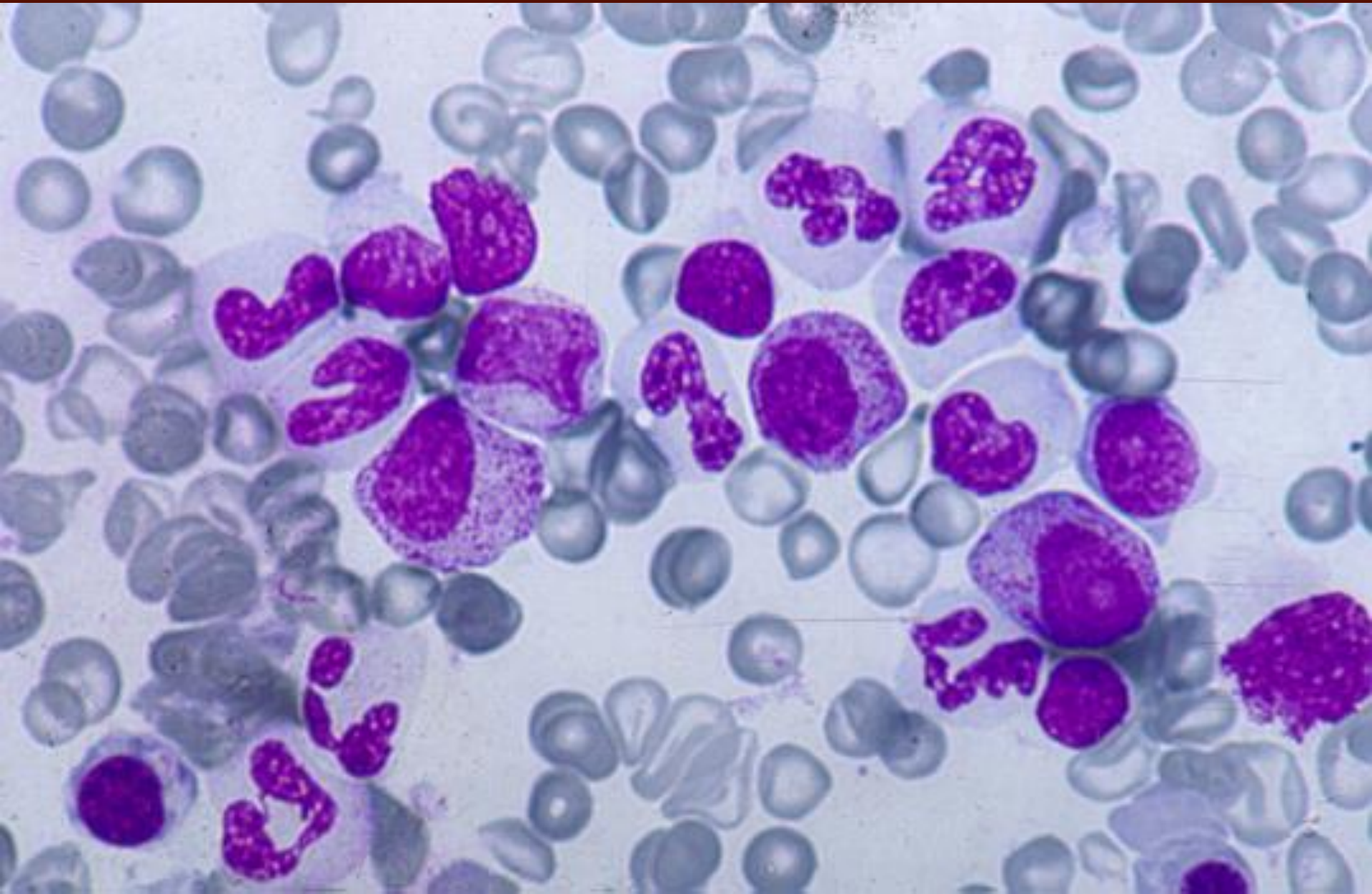
- bazofily < 2% leukocytů; monocyty < 10% leukocytů
- středně významná anémie občas s makroovalocytózou

## Kostní dřeň:

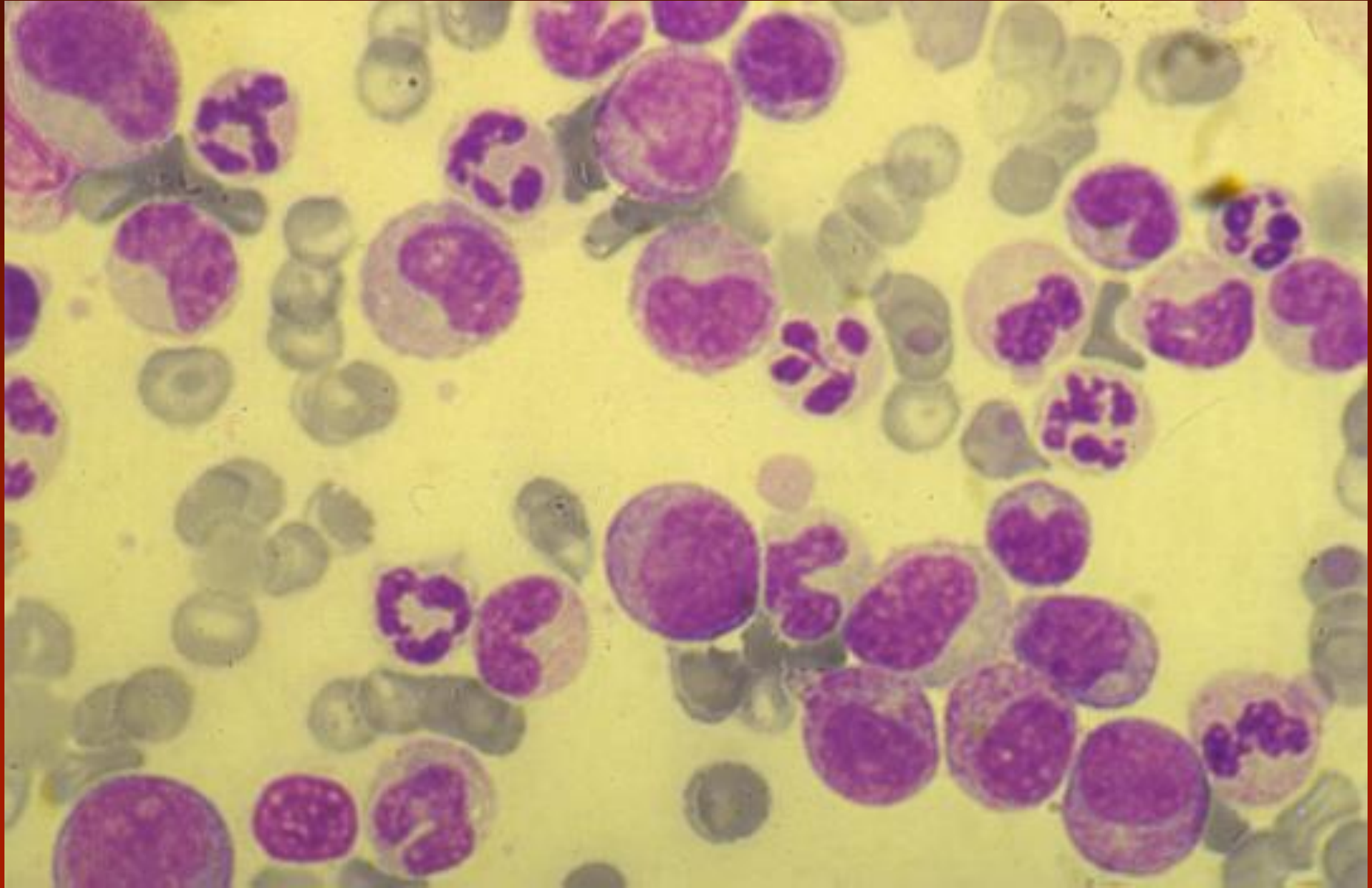
- hypercelulární kostní dřeň s granulocytární proliferací, granulocytární dysplázií, blasty < 20% jaderných buněk dřeně
- obvykle bez významných dysplastických změn v erytroidní a megakaryocytární linii (nějaké mohou být)
- megakaryocyty mohou být sníženy



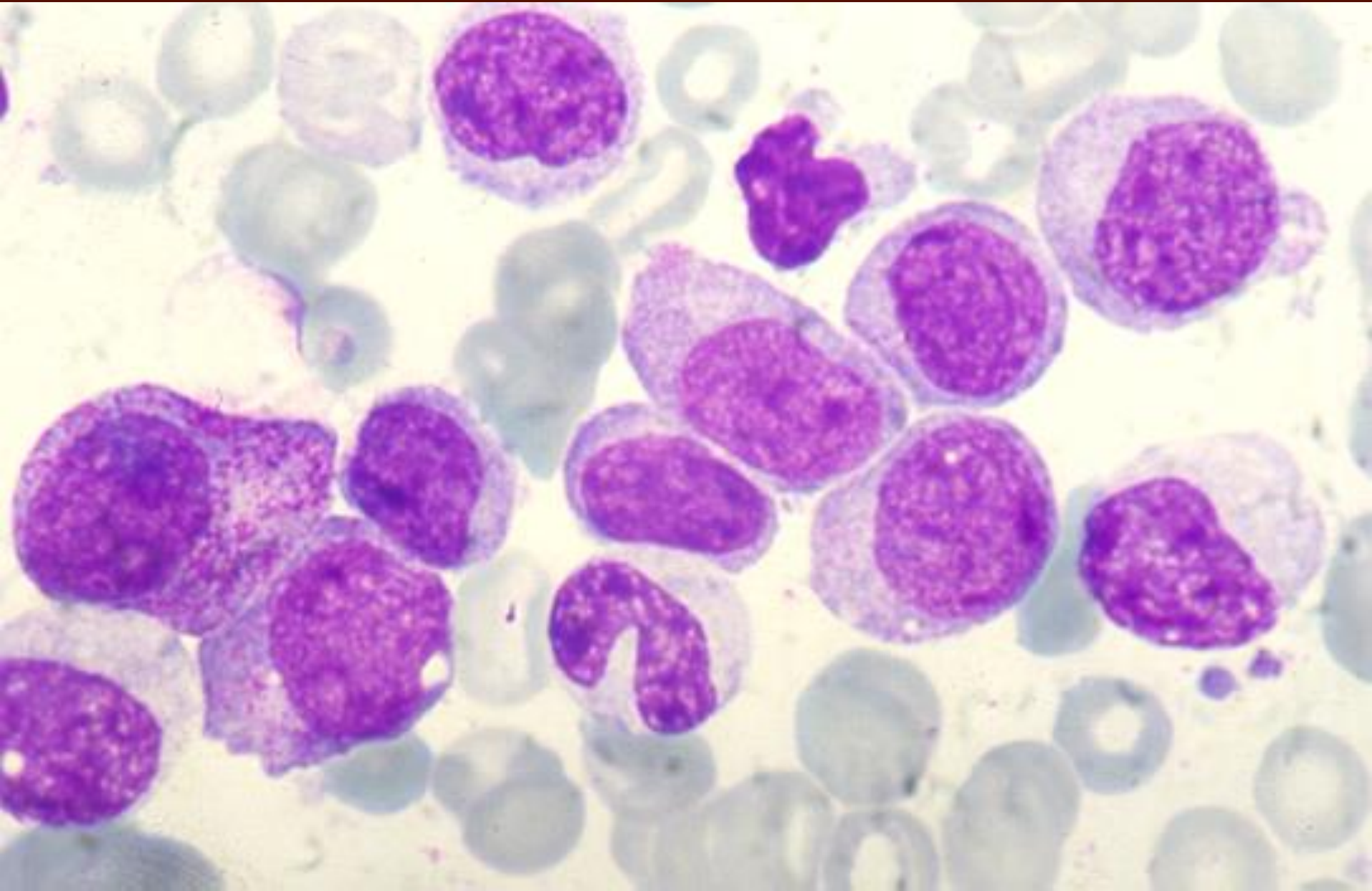
# aCML: Peripheral blood (I)



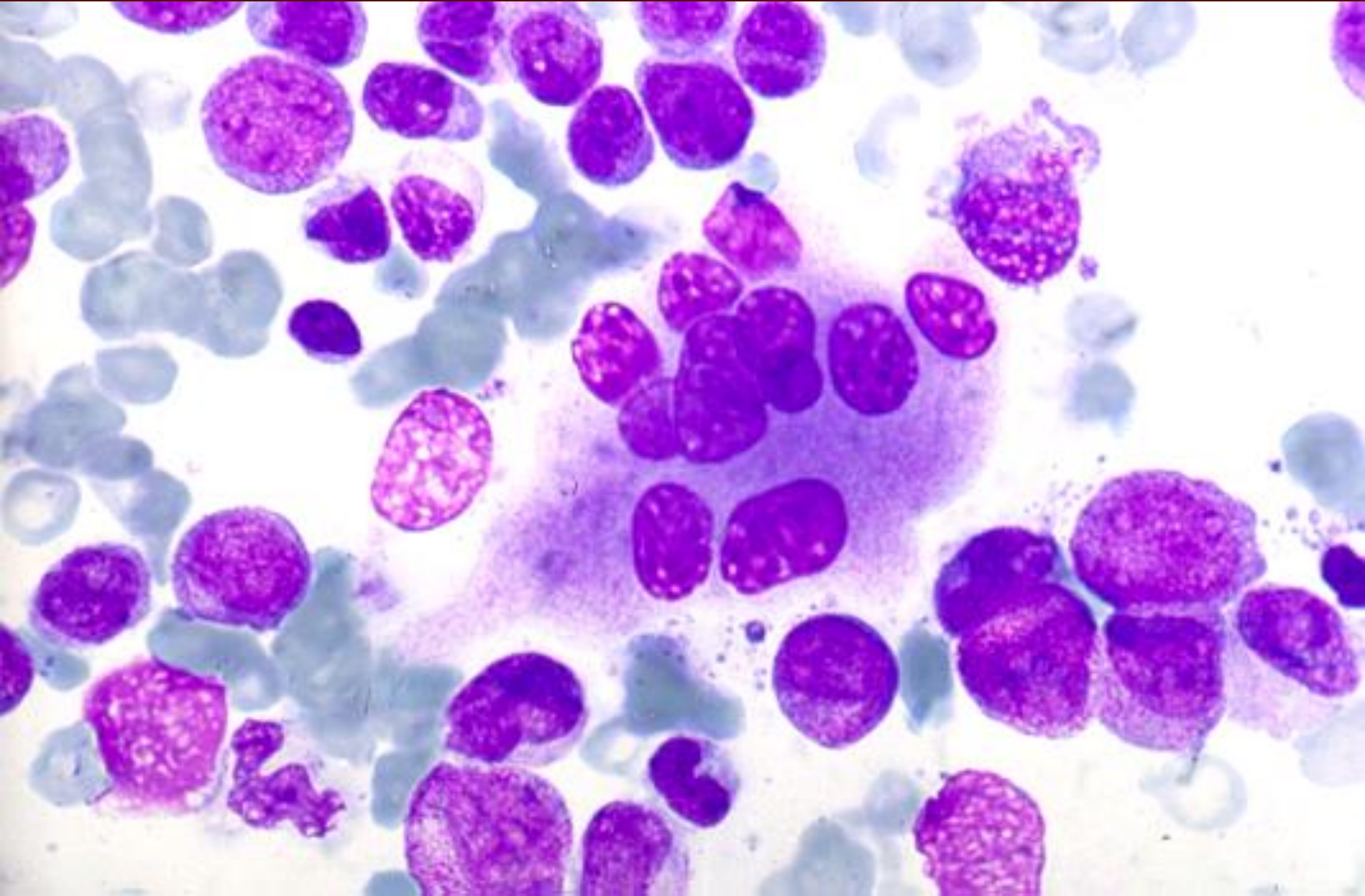
## aCML: Peripheral blood (II)

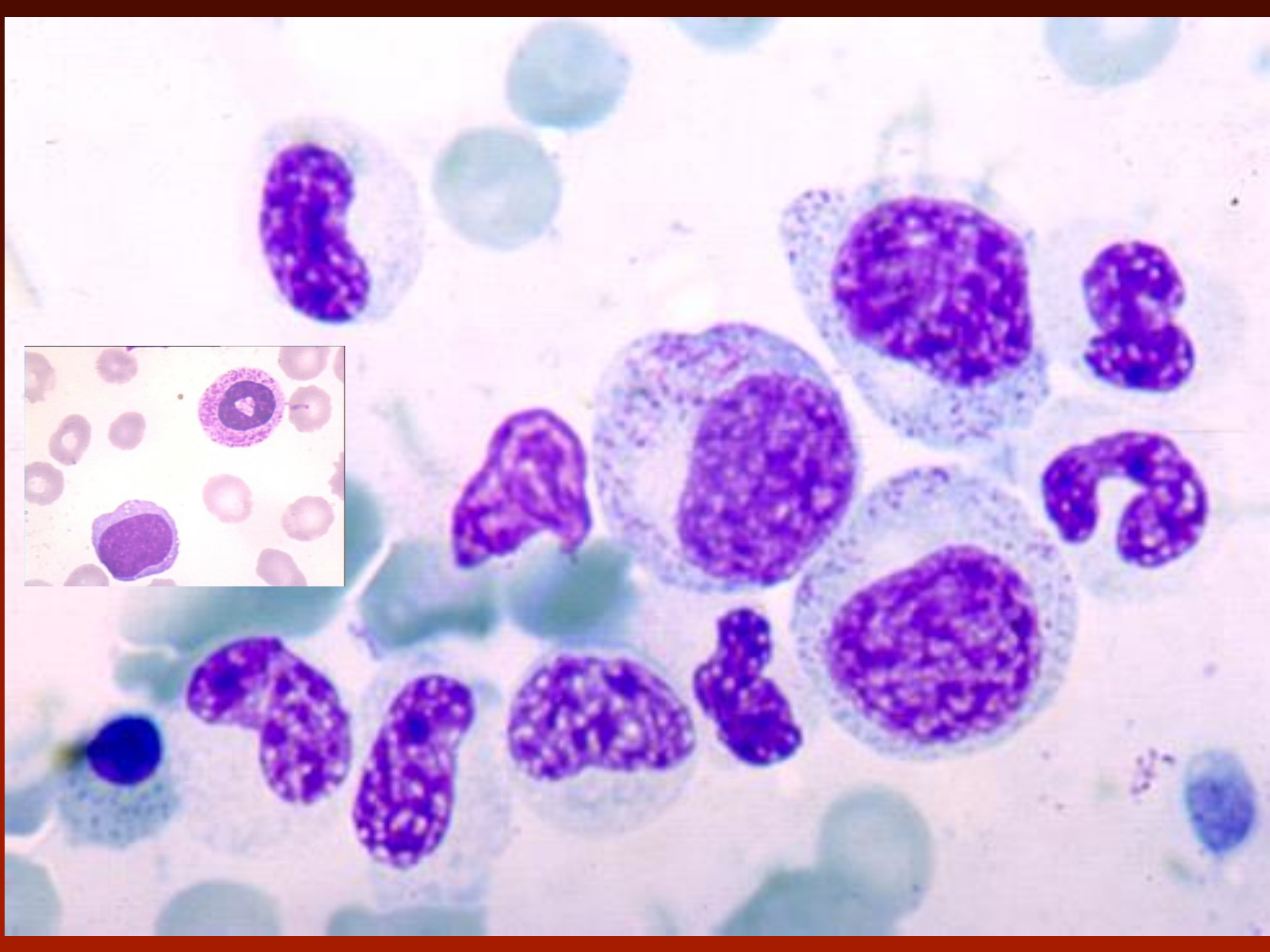


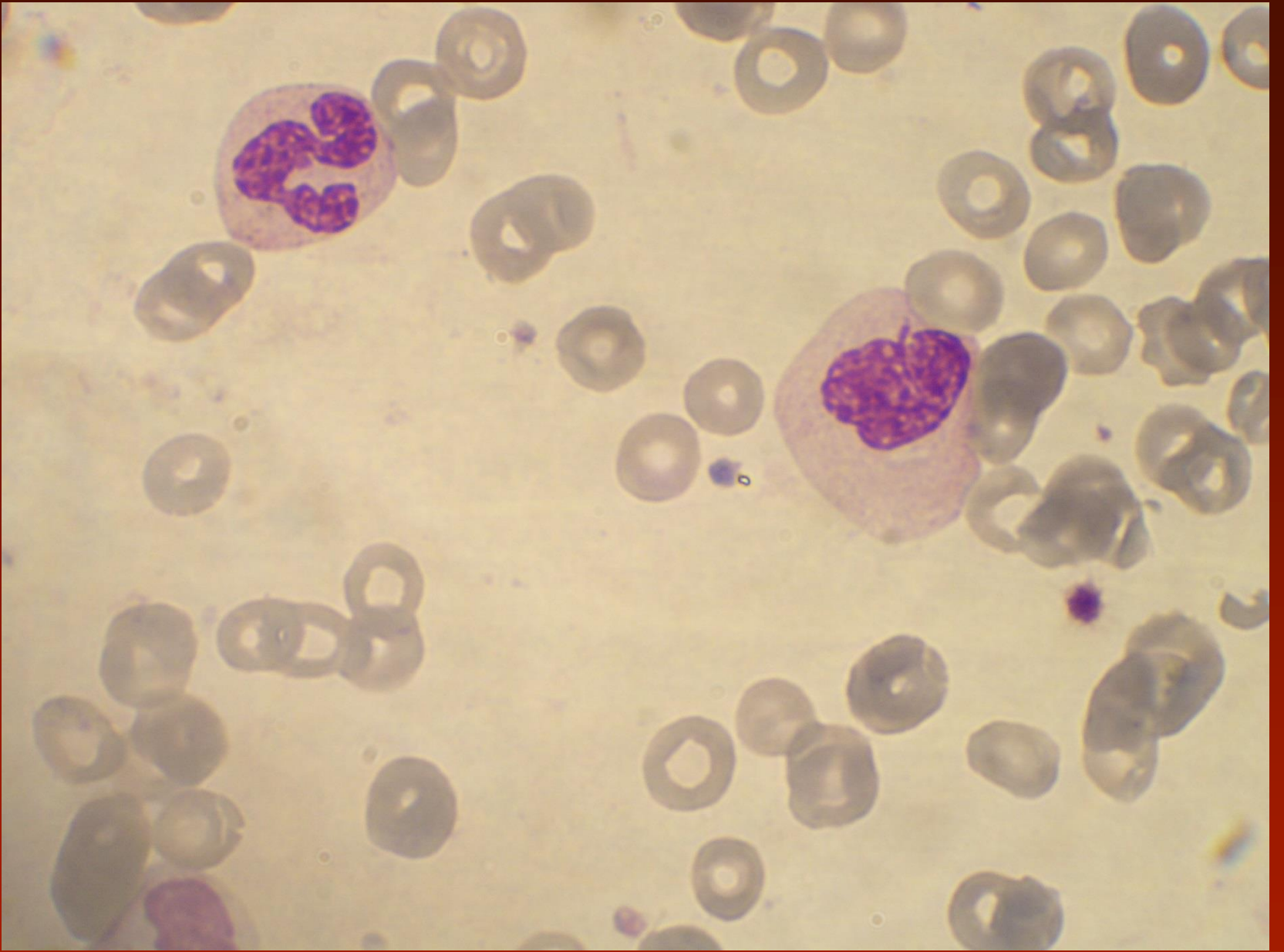
# aCML: Bone marrow (I)

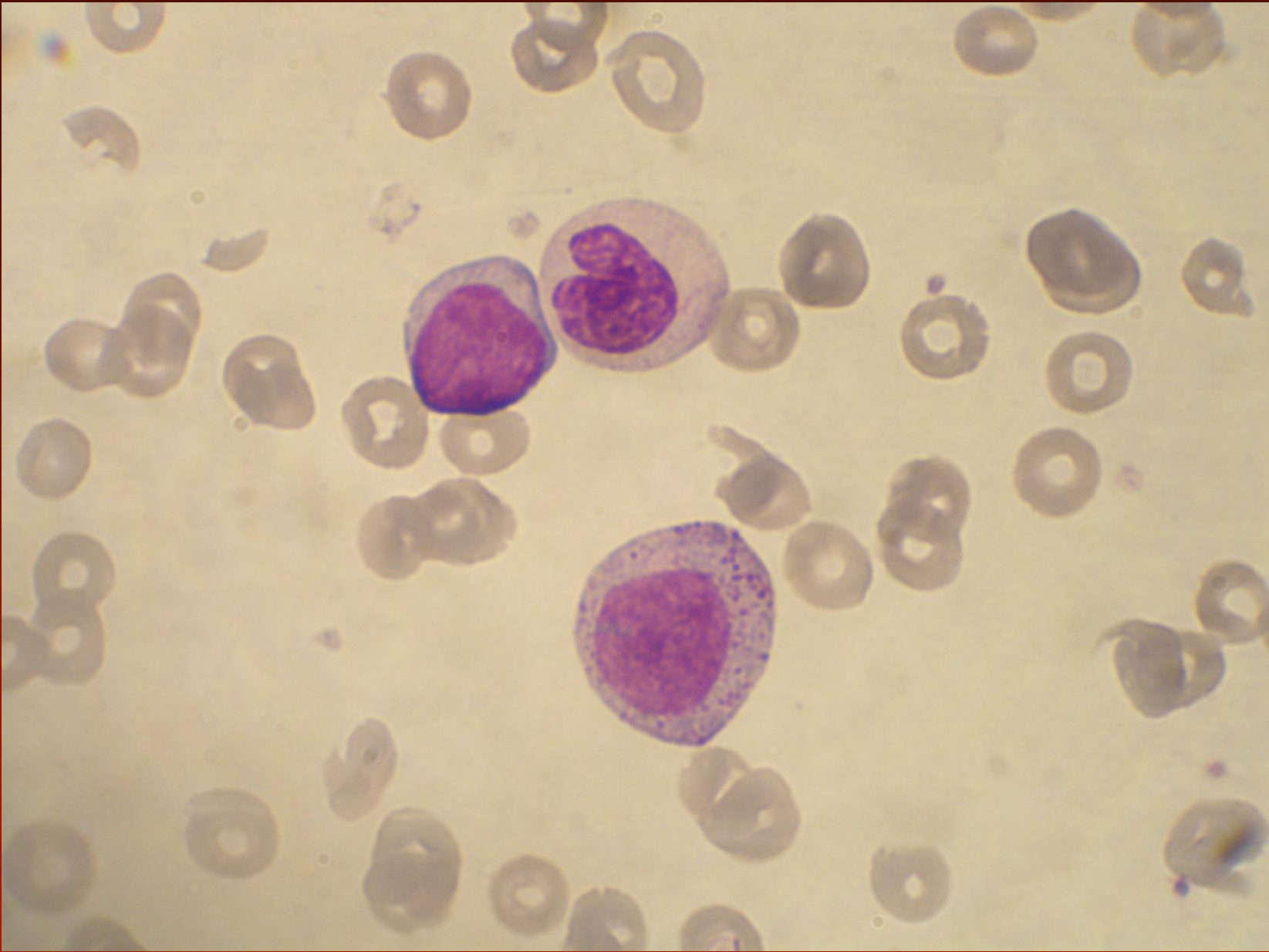


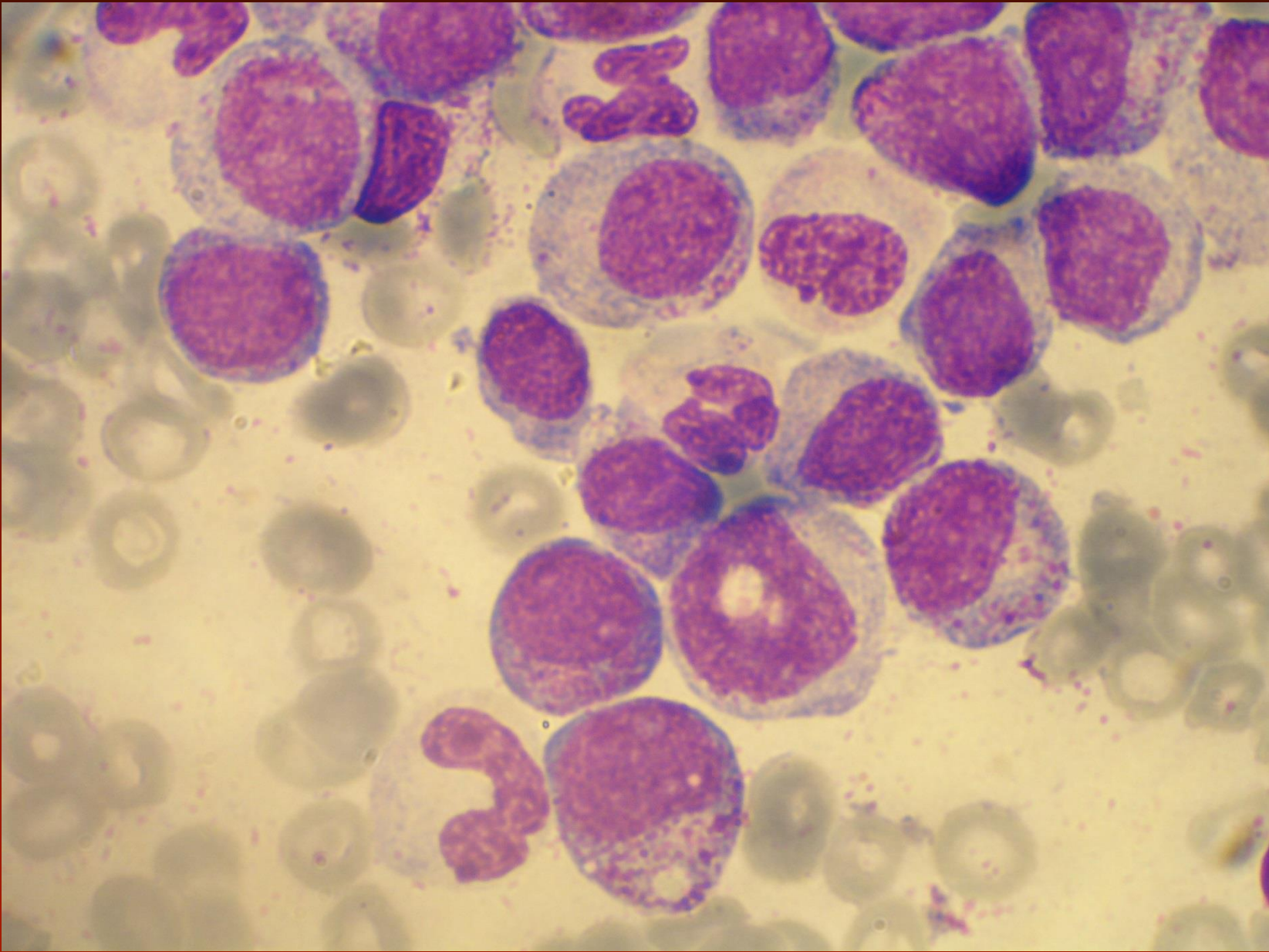
## aCML: Bone marrow (II)













# Juvenilní myelomonocytární leukémie

Jsou přítomny klinické a hematologické nálezy (všechny 4)

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

# Juvenilní myelomonocytární leukémie

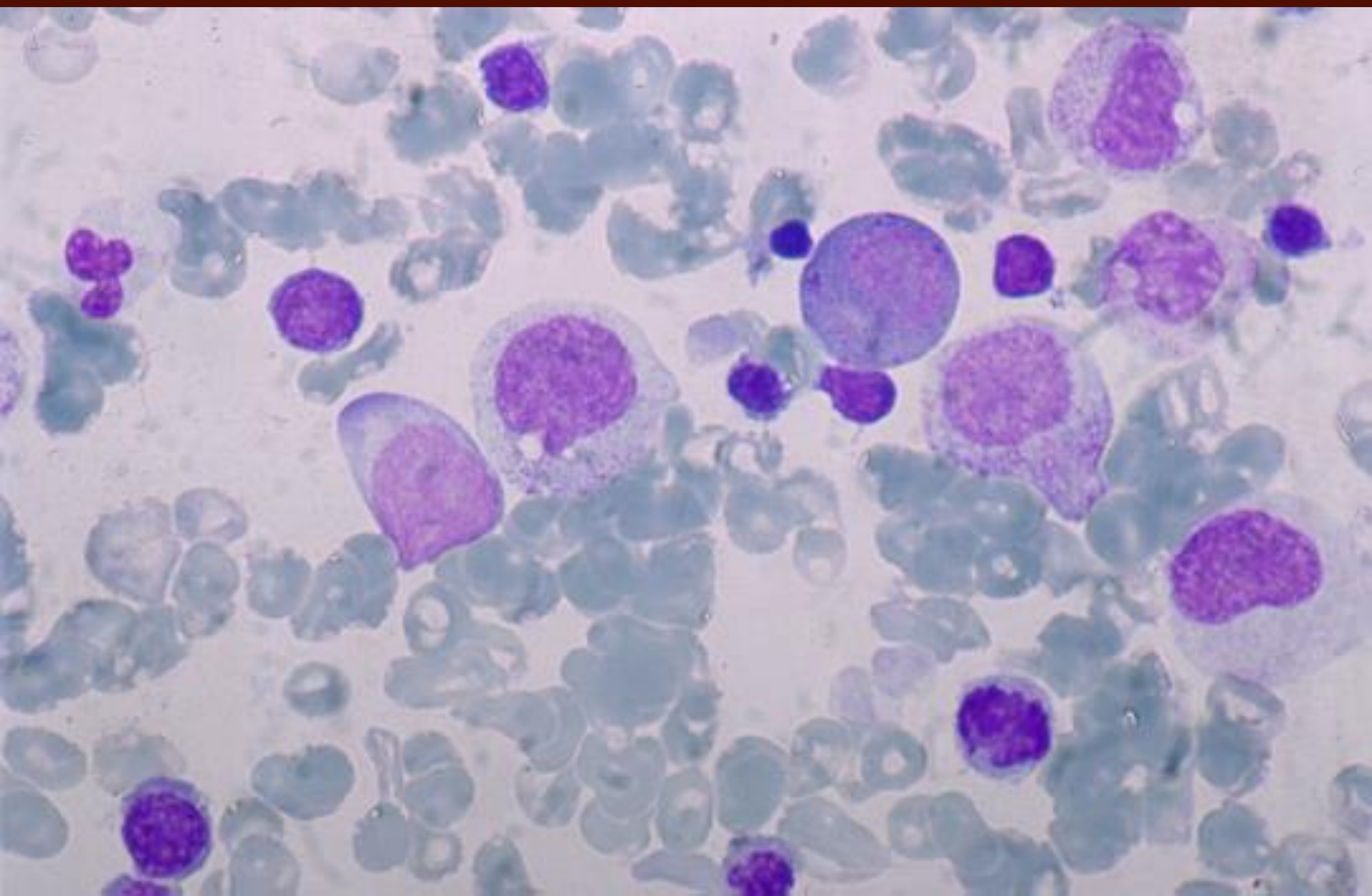
Jsou přítomny genetické nálezy (1 stačí)

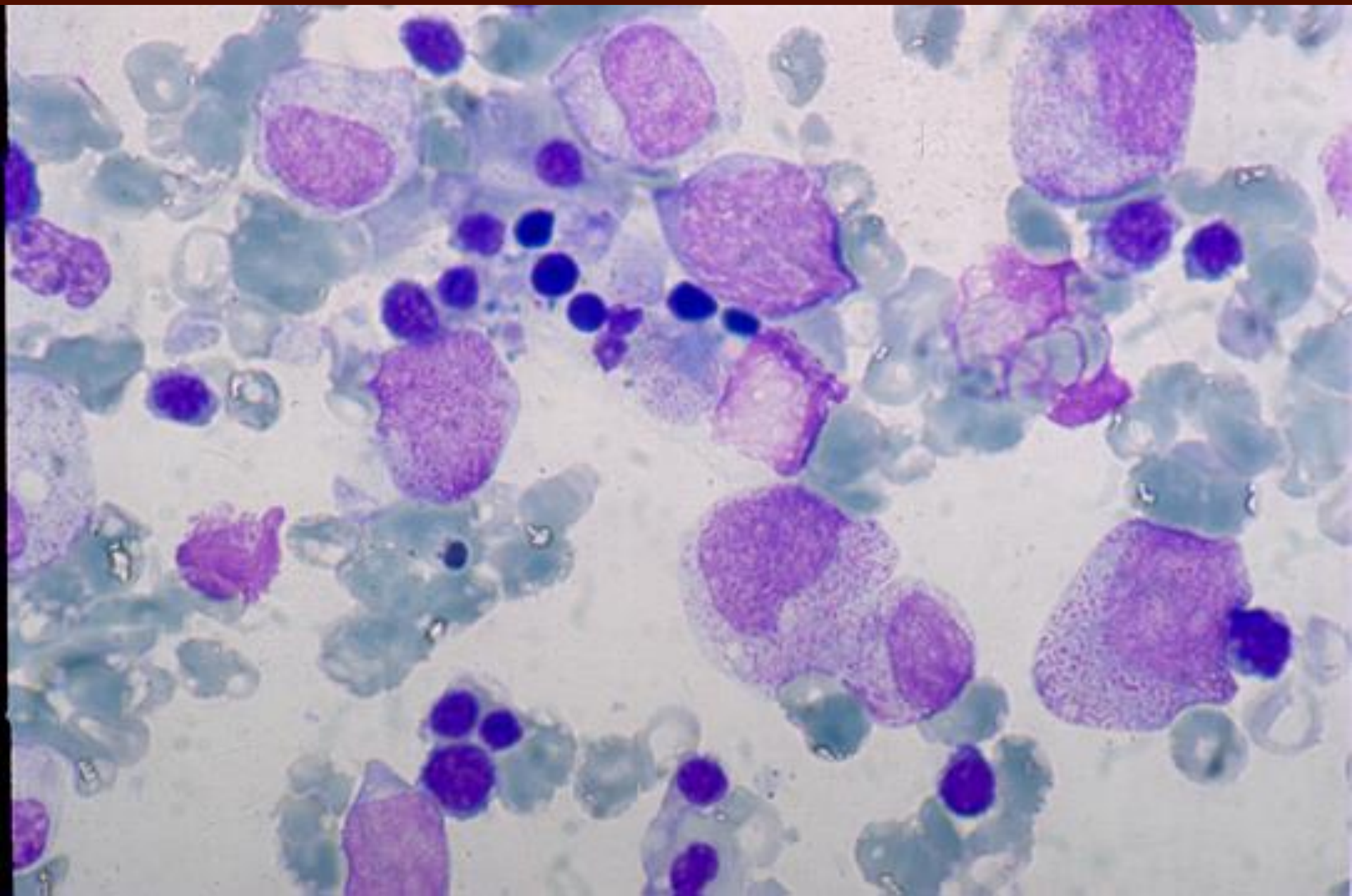
- Somatické mutace PTPN11 nebo KRAS nebo NRAS
- Klinická diagnóza NF1 nebo NR1 mutace
- CBL mutace germinativní linie a ztráta heterozygosity CBL

# Juvenilní myelomonocytární leukémie

kde nejsou genetické nálezy pak musí být:

- je přítomna monosomie 7 nebo jiná chromozomální abnormita +
- jsou přítomna nejméně 2 následující kritéria:
  - hemoglobin F je vyšší než je věku odpovídající
  - jsou přítomny nezralé granulocyty v periferní krvi
  - je prokázána hypersenzitivita myeloidních progenitorů na GM-CFS in vitro
  - je prokázána hyperfosforylace na STAT5





# MDS/MPN s prstenčitými sideroblasty a trombocytózou

- anémie spojená s erytroidní dysplázií nebo s multilineární dysplázií,  $< 1\%$  blastů v PK a  $< 5\%$  v KD
- trombocytémie  $\geq 450\text{G/l}$
- je přítomno nejméně 15% prstenčitých sideroblastů
- přítomnost mutace SF3B1, když není vyloučení cytotoxických vlivů nebo léčba RF
- vyloučení BCR/ABL, PDGFRA, PDGFRB, FGFR1...
- Není anamnéza MPN, MDS (s výjimkou MDS-RS) nebo jiný typ MDS/MPN

# 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  $13\text{G/l}$  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