

Kissová J., Buliková A.
FN Brno

Myeloproliferativní neoplázie a myeloproliferativně - myelodysplastické neoplázie

Myeloproliferativní neoplázie (MPN)

- jsou klonální hematologická onemocnění kmenových krvetvorných buněk charakterizovaná úproliferací jedné nebo více myeloidních řad (tj. granulocytární, erytroidní, megakaryocytární a mastocytární).
- primárně onemocnění dospělého věku s vrcholem mezi 5.-7. dekádou
- výskyt u dětí- chronická myelogenní leukémie a esenciální trombocytémie

Charakteristika MPN

- vzniká odchylkou v multipotentní nebo nejvýše pluripotentní (schopné dát vzniku jak myeloidní tak lymfoidní linie) kmenové buňce i když diferenciací probíhá dominantně v jedné vývojové linii
- maturace nádorových buněk je zachována a buňky si ponechávají jistou schopnost odpovídat na fyziologické regulační mechanismy
- hypercelularita kostní dřeně s efektivním zráním krvetvorby
- zvýšený počet granulocytů, erytrocytů a /nebo krevních destiček v periferní krvi.

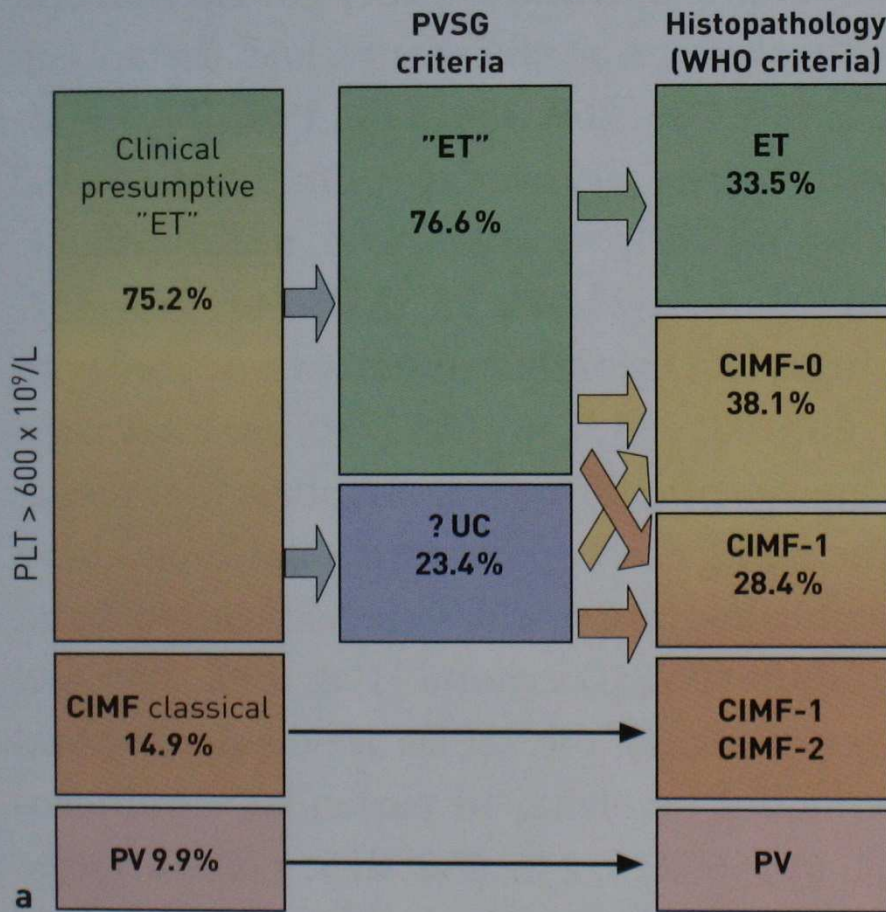
Charakteristika MPN:

- skupina vykazuje různě vyjádřenou tendenci k progresi, která končí selháním kostní dřeně způsobené myelofibrózou, infektivní hematopoezou nebo transformací do akutní blastické fáze (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

Přehled klasifikací MPN

- Dameshek 1951
- PVSG 1975; opakované revize
- WHO 2001
 - CML definována cytogeneticky a/nebo mol. geneticky
 - definovány nové nozologické 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

Differentiation of Ph¹⁻ MPDs with thrombocythemia (n = 839)



Loss of life expectancy in Ph¹⁻ MPDs with thrombocythemia (n = 839)

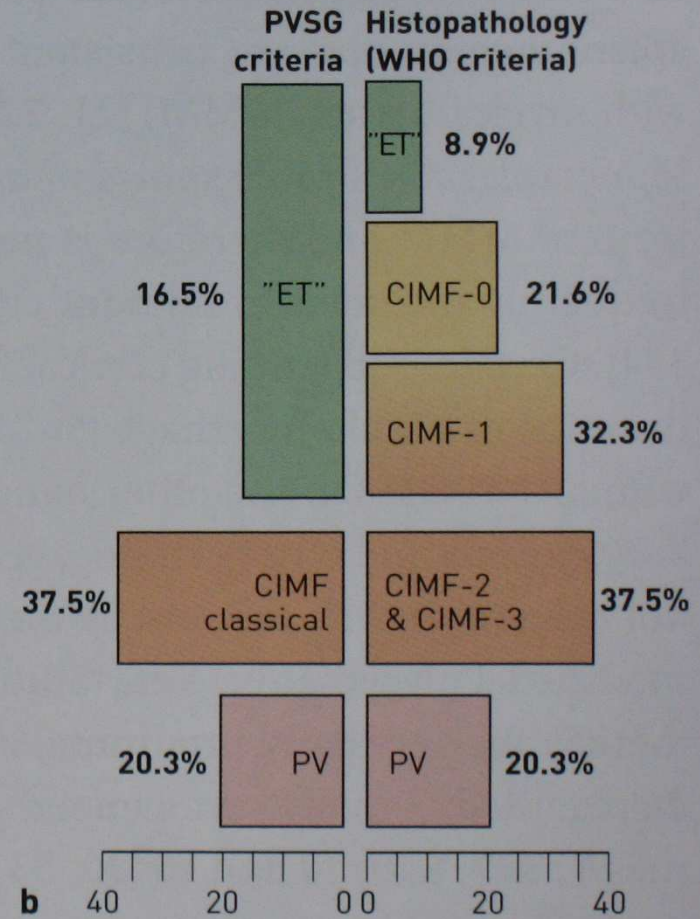


Figure 1 a, b. Comparative evaluation of two major diagnostic classification systems (PVSG versus WHO) for MPDs and the accordingly calculated disease-specific loss of life expectancy [288].

Klasifikace chronických myeloproliferativních chorob

(Tefferi A. Best Pract Res Clin Haematol 2006; 365-385)

A. Klasické myeloproliferativní choroby

1. Molekulárně definované:

a) chronická myeloidní leukémie (Bcr/Abl+)

2. Určené klinicko-patologicky (Bcr/Abl- často spojeny s JAK2

V617F mutací):

a) esenciální trombocytémie

b) pravá polycytémie

c) myelofibróza s myeloidní metaplázií

Klasifikace chronických myeloidních chorob

(Tefferi A. Best Pract Res Clin Haematol 2006; 365-385)

B. Atypické myeloproliferativní choroby

1. Molekulárně definované:

- a) choroby eozinofilů/mastocytů s přestavbou PDGFRA (tj. PIP₁L₁-PDGFRA)
- b) choroby eozinofilů s přestavbou PDGFRB (tj. TEL/ETV6-PDGFRB)
- c) systémová mastocytóza spojená s c-kit mutací (tj. c-kit D816V)
- d) 8p11 myeloproliferativní syndrom (tj. ZNF198/FIM/RAMP-FGFR₁)

Klasifikace chronických myeloproliferativních chorob

(Tefferi A. Best Pract Res Clin Haematol 2006; 365-385)

2. Určené klinicko-patologicky (vzácně spojené s JAK2 V617F mutací)
 - a) chronická neutrofilní leukémie
 - b) chronická eozinofilní leukémie molekulárně neurčená
 - c) hypereozinofilní syndrom
 - d) chronická bazofilní leukémie
 - e) chronická myelomonocytární leukémie
 - f) juvenilní myelomonocytární leukémie (mutace RAS včetně PTPN II a NF I)
 - g) systémová mastocytóza molekulárně nedefinovaná
 - h) neklasifikovatelné myeloproliferativní onemocnění

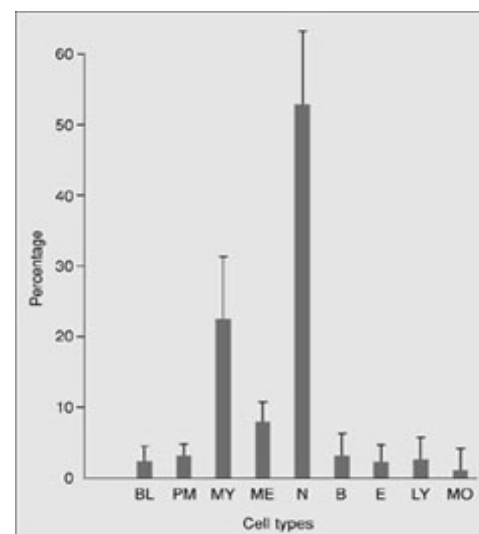
Chronické myeloproliferativní neoplázie dle WHO 2008

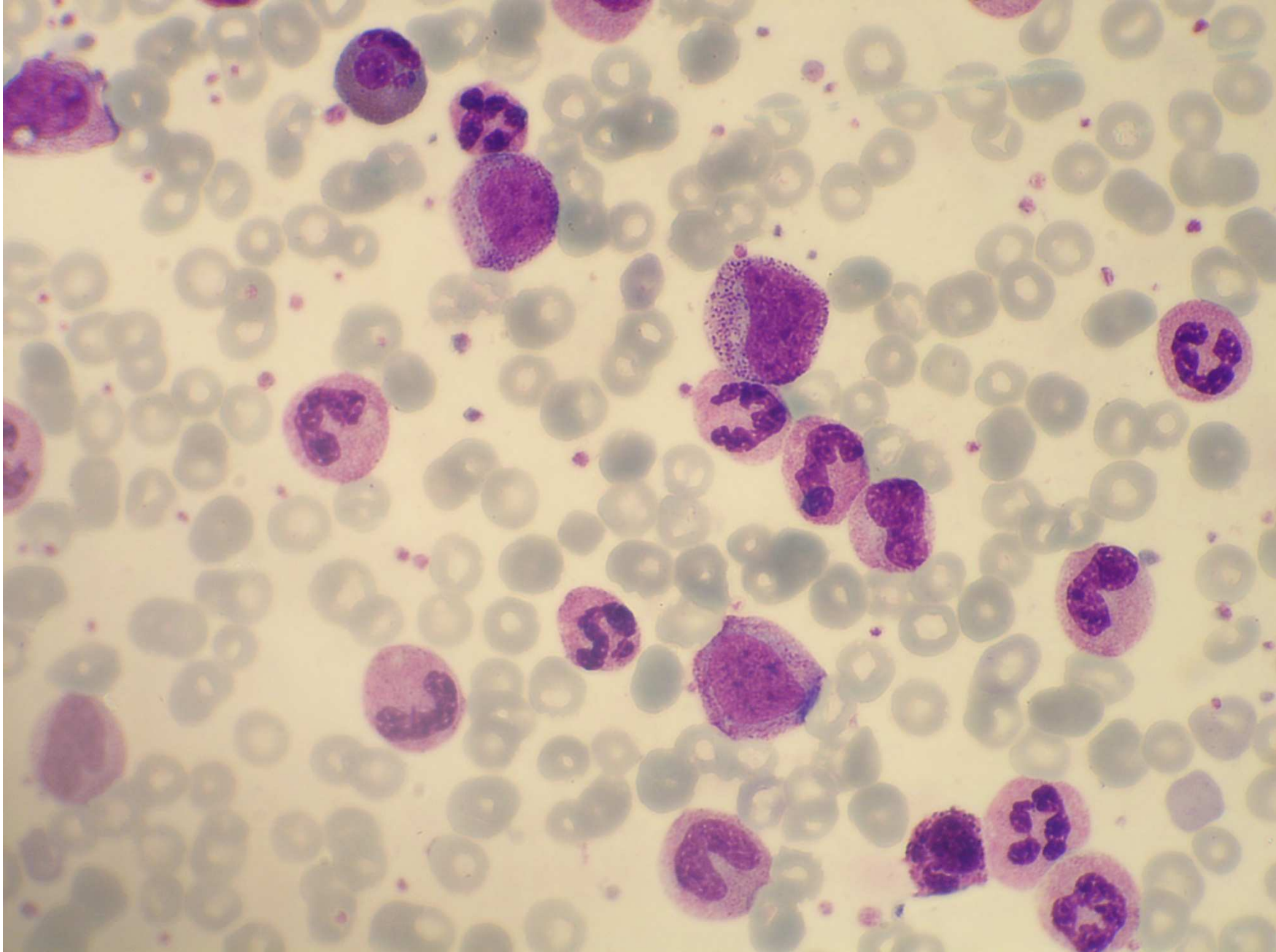
- Chronická myeloidní leukémie s t(9;22)(q34;q11), BCR/ABL pozitivní (CML)
- Chronická neutrofilní leukémie (CNL)
- Chronická eozinofilní leukémie NOS (CEL, NOS)
- Primární myelofibróza (PMF)
- Pravá polycytémie (PV)
- Esenciální trombocytémie (ET)
- Mastocytóza
- Chronické myeloproliferativní onemocnění, neklasifikovatelné (MPN, U)

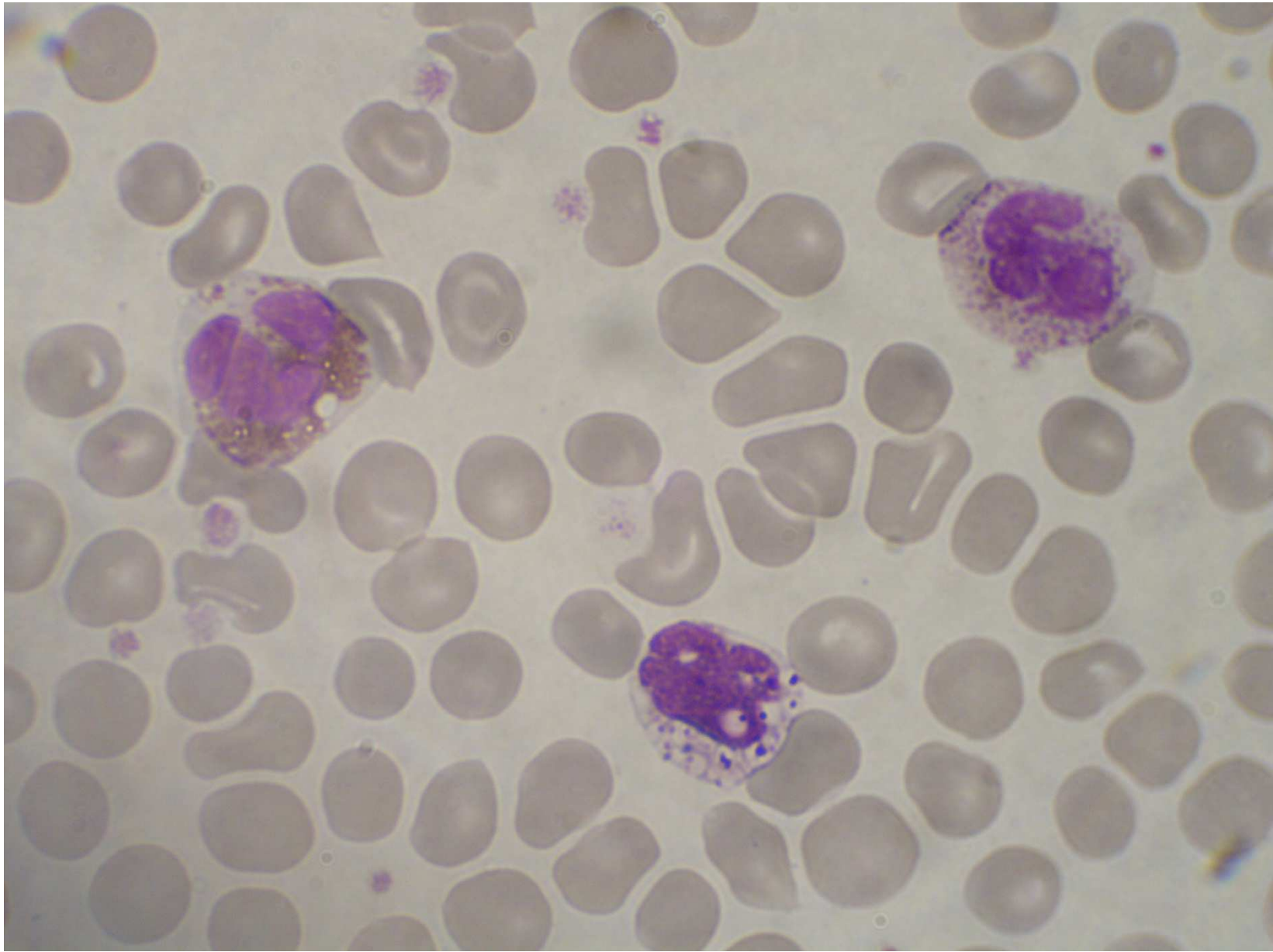
Chronická myeloidní leukémie t(9;22) a/nebo BCR/ABL pozitivní

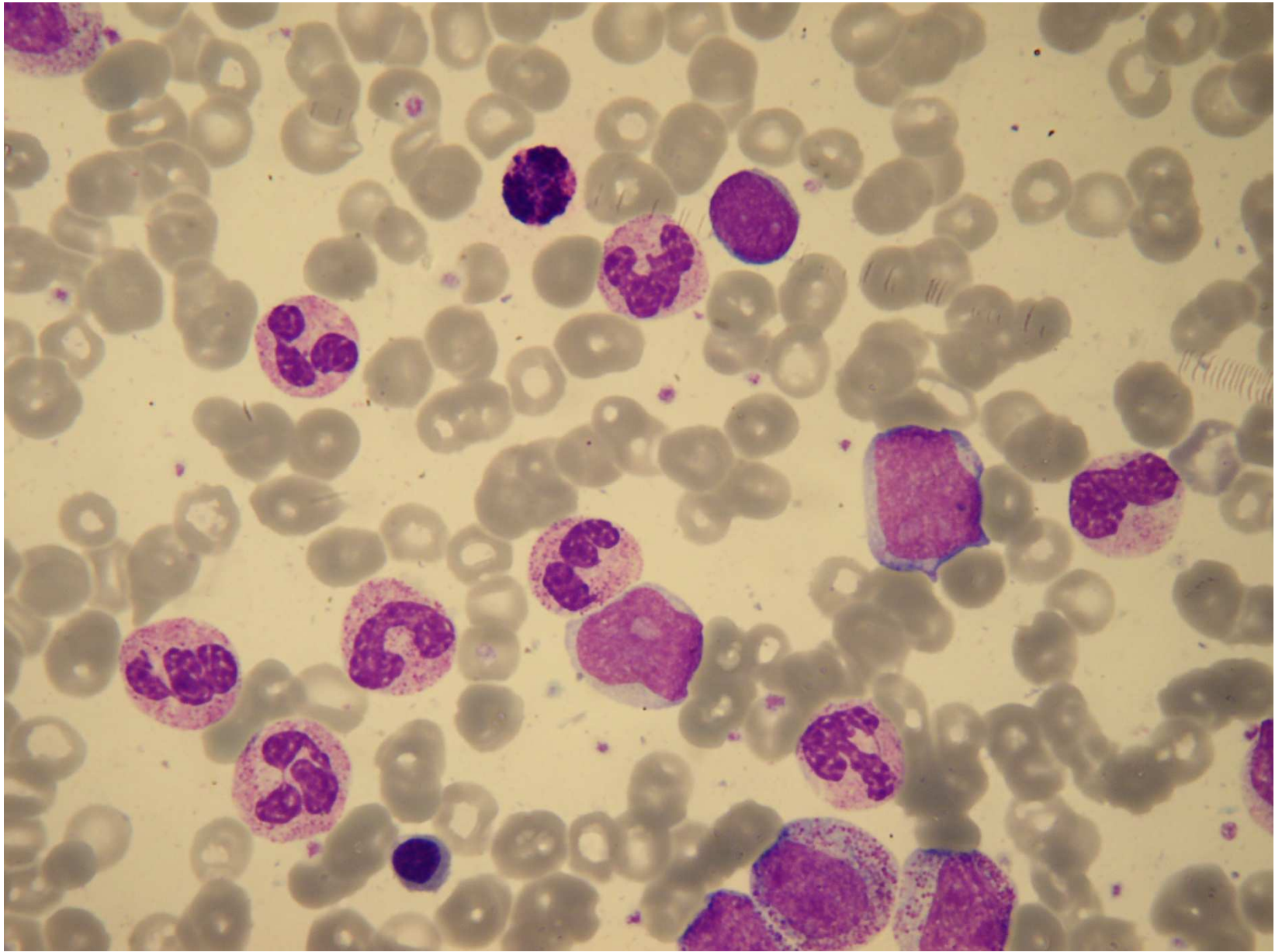
Periferní krev (chronická fáze):

- 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





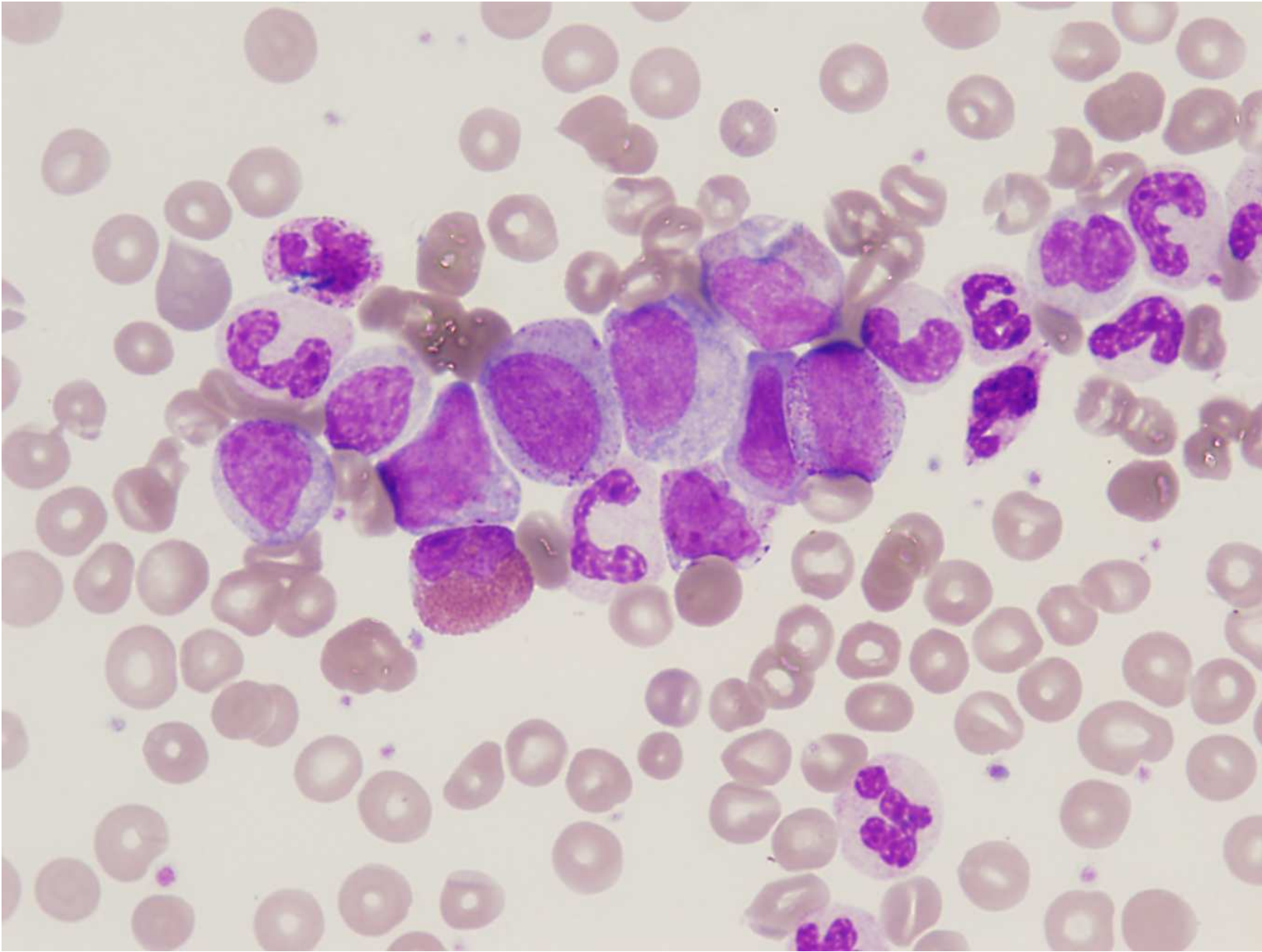




CML - CGL

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



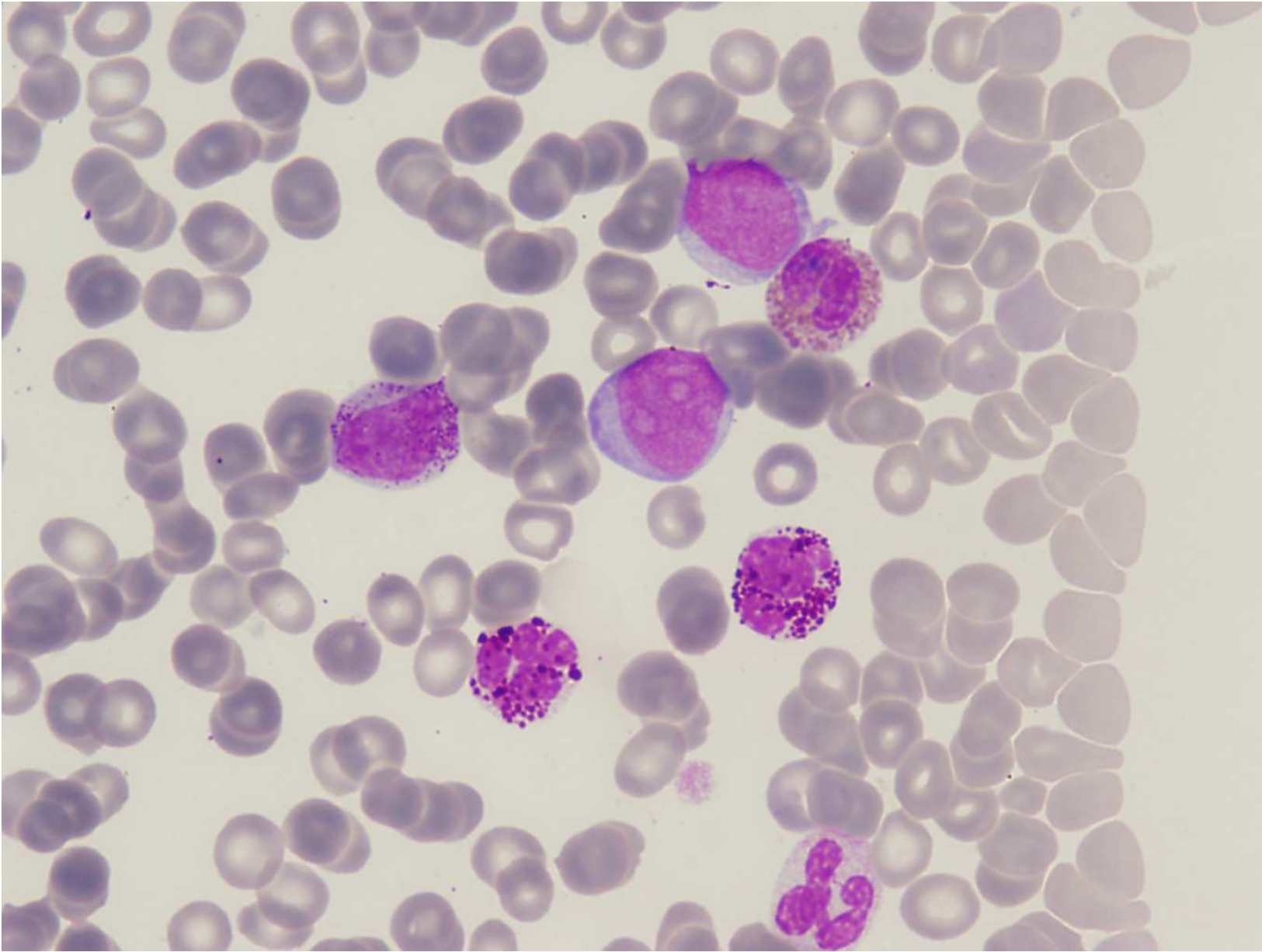
CML - akcelerovaná fáze

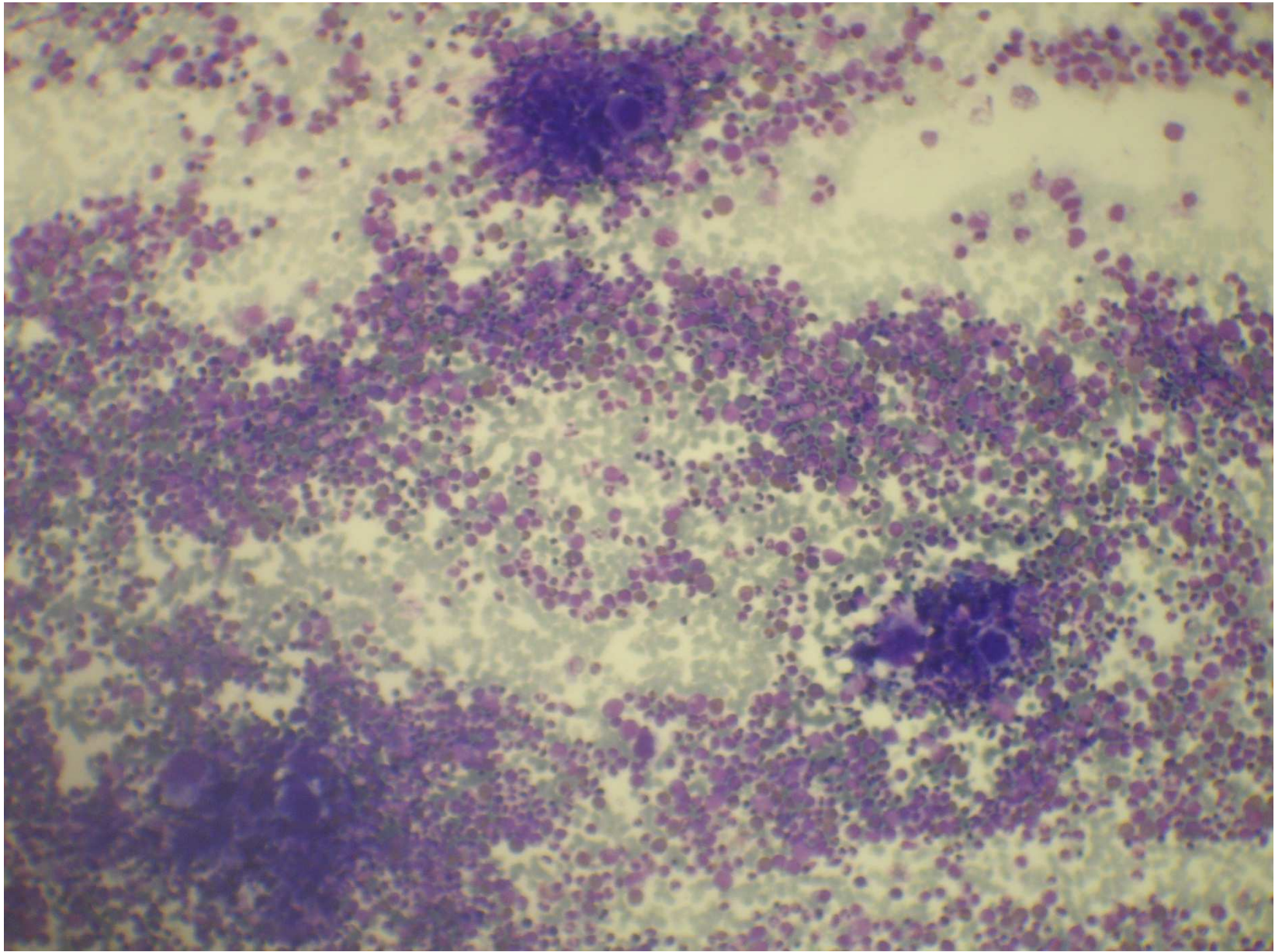
- myeloblasty jsou 10-19% v periferní krvi nebo kostní dřeni
- periferní bazofily jsou nejméně 20%
- trvající trombocytopenie $< 100\text{G/l}$ bez vztahu k léčbě, trvající trombocytémie $> 1000\text{G/l}$ neodpovídající na léčbu
- narůstající počet leukocytů a zvětšující se slezina nereagující na léčbu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

CML - akcelerovaná fáze

Podezřelé známky akcelerace:

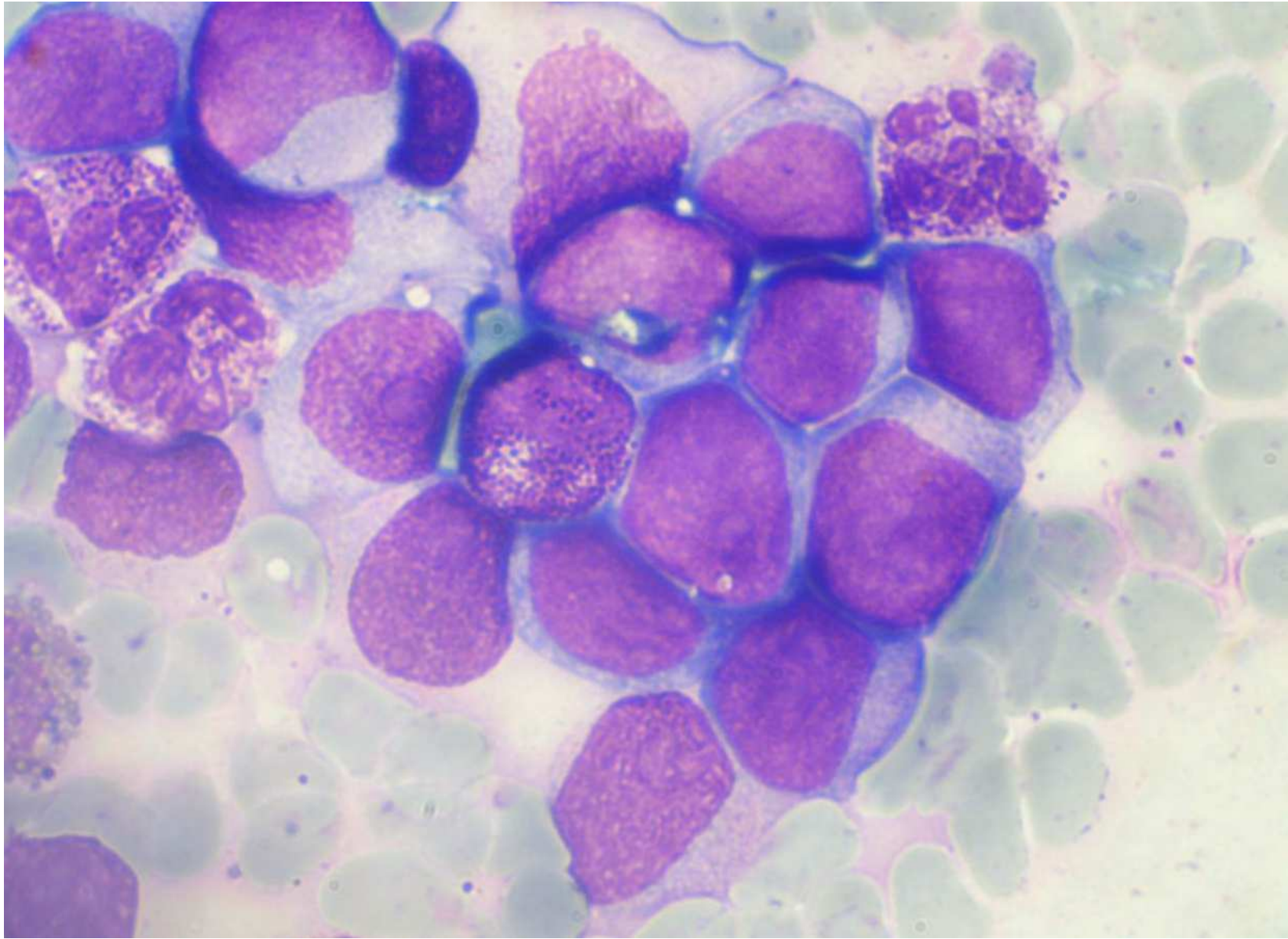
- zřetelná dysplázie granulocytární řady
- výrazná proliferace malých dysplastických megakaryocytů ve velkých shlucích (lépe histologicky)
- přítomnost lymfoblastů může předpovídat lymfoblastický zvrát (i v periferní krvi)





CML - blastická fáze

- blasty tvoří více než 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 bazofilní blasty, stejně jako monoblasty, proerytroblasty nebo megakaryoblasty), 20-30% lymfoblastická proliferace (nutná imunofenotypizace), vzácně i z blastické linie



Pravá polycytemie WHO 2008

Hlavní kriteria:

- 1. Hb > 185 g/l u mužů, > 165g/l u žen nebo jiné známky zvýšeného objemu erytrocytů
- 2. průkaz JAK2V617F nebo jiná podobná funkční mutace, např. JAK2 exon 12

Vedlejší kriteria:

- 1. biopsie KD prokazuje hypercelularitu s trilineárním růstem všech vývojových řad
- 2. snížení hladiny erytropoietinu
- 3. růst EEC in vitro

K diagnóze je zapotřebí obě hlavní a jedno vedlejší kritérium, nebo první hlavní a dvě vedlejší kriteria.

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)

Pravá polycytémie - genetika

- není specifická změna, abnormality detekovány u asi 20% nemocných
- nejčastější abnormality: del(20q), +8, +9, del(13q) a del(9p)
- není BCR/ABL

- 95% má JAK2 V617F, další jiné mutace JAK2 – exon 12, nebo jiné

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

Primární myelofibróza, WHO 2008 (CIMF, AMM, MMM)

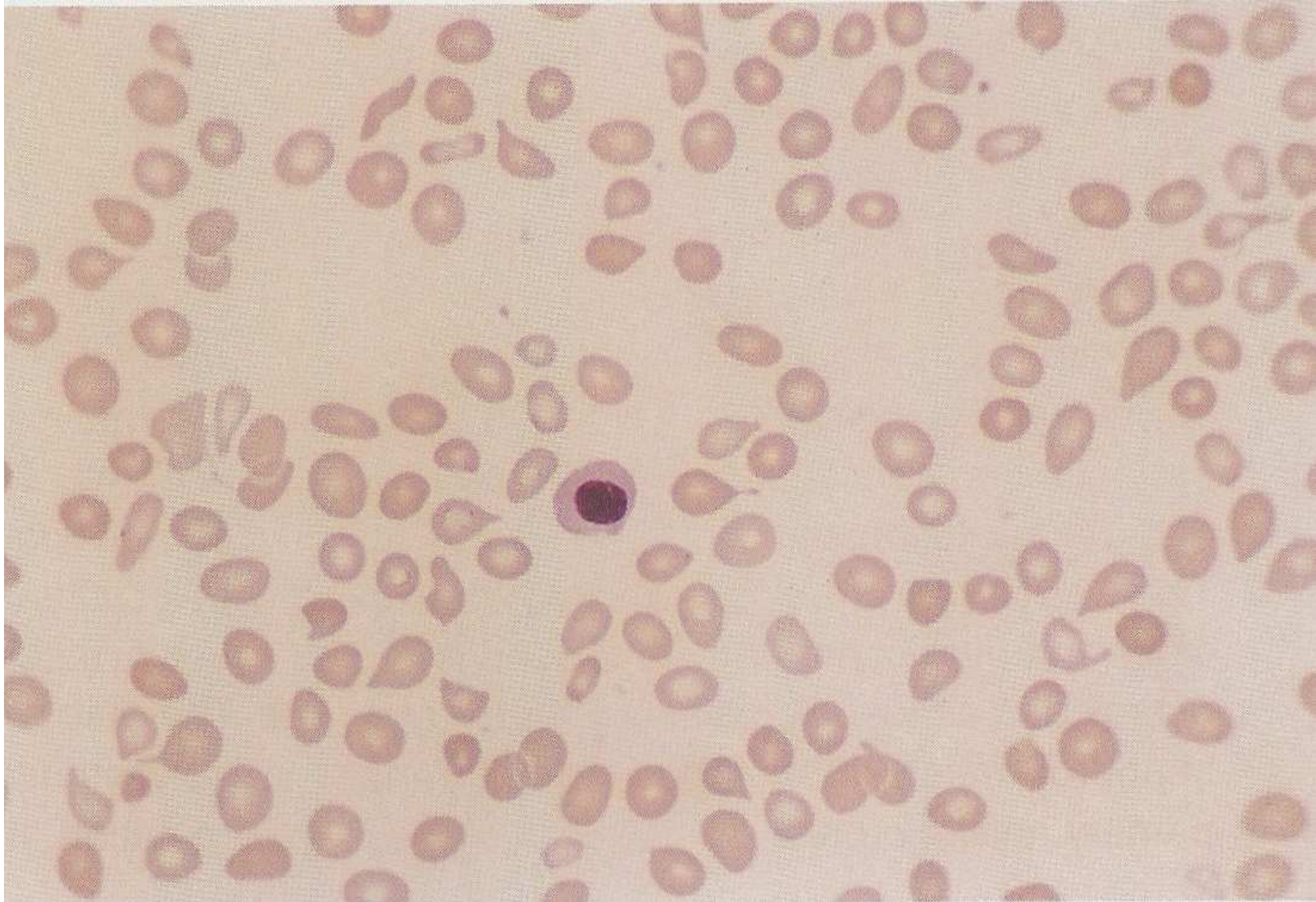
- hlavní kritéria:
 - proliferace megakaryocytů s atypii, obvykle provázená retikulínovou a/nebo kolagenovou fibrózou nebo v případě chybění retikulínové fibrózy změny megakaryocytů musí být doprovázeny zvýšenou celularitou dřene se zvýšením granulopoézy a snížením erytropoézy
 - nejsou WHO kritéria PV, bcr/abl + CML, MDS nebo jiného MPN
 - průkaz JAK2V617F nebo jiného klonálního markeru (např. MPL W515K/L) nebo v případě chybění klonální změny, není prokázáno, že fibróza či jiné změny dřene jsou sekundární u infekce, autoimunitní či jiné chronicky zánětlivé choroby, HCL či jiné lymfatické neoplázie, metastatické malignity či toxické myelopatie
- vedlejší kritéria:
 - splenomegalie
 - zvýšení LDH
 - leukoerytoblastocytóza
 - anémie

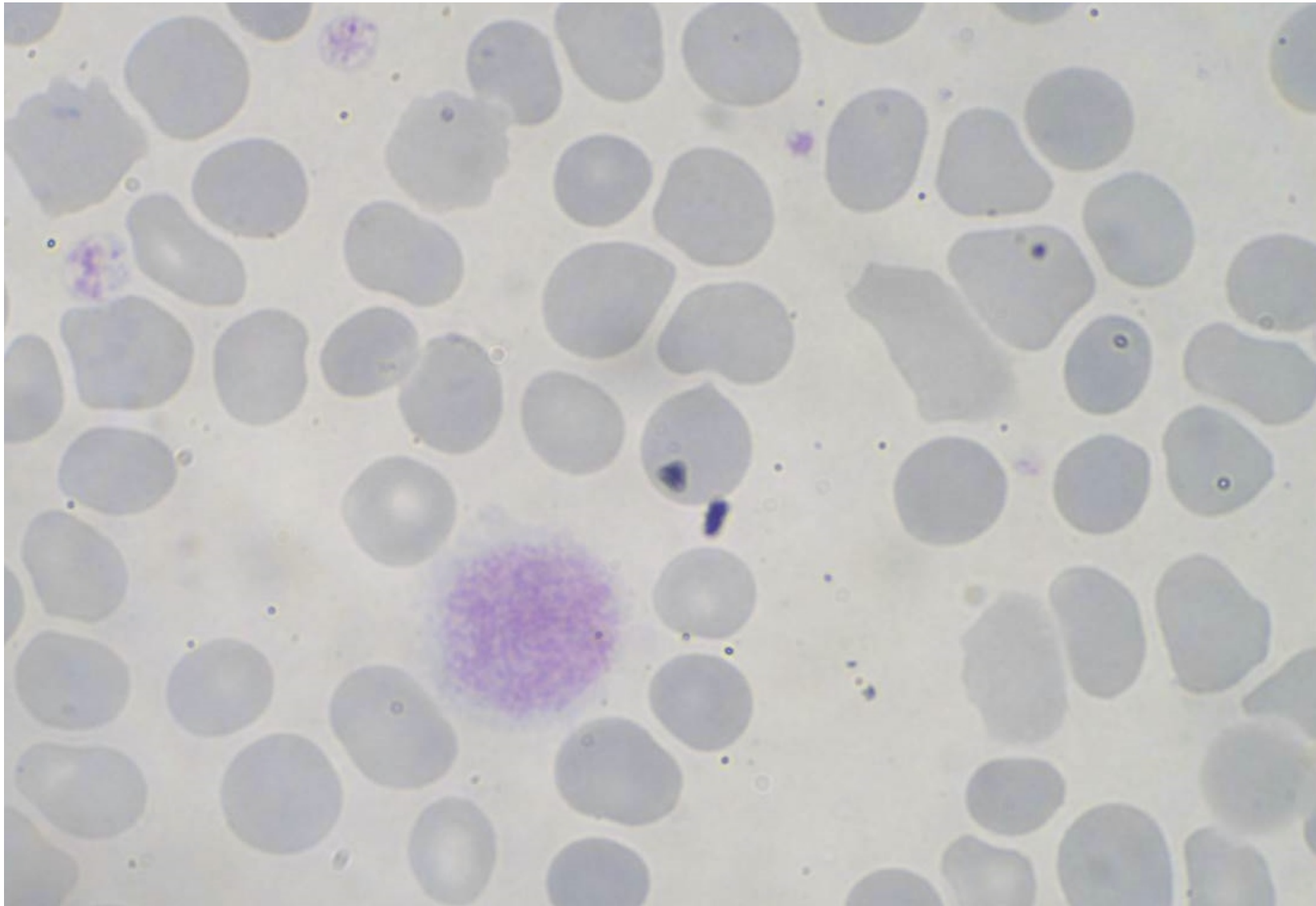
(nutnost naplnění všech 3 hlavních a dvou vedlejších kritérií)

Primární 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

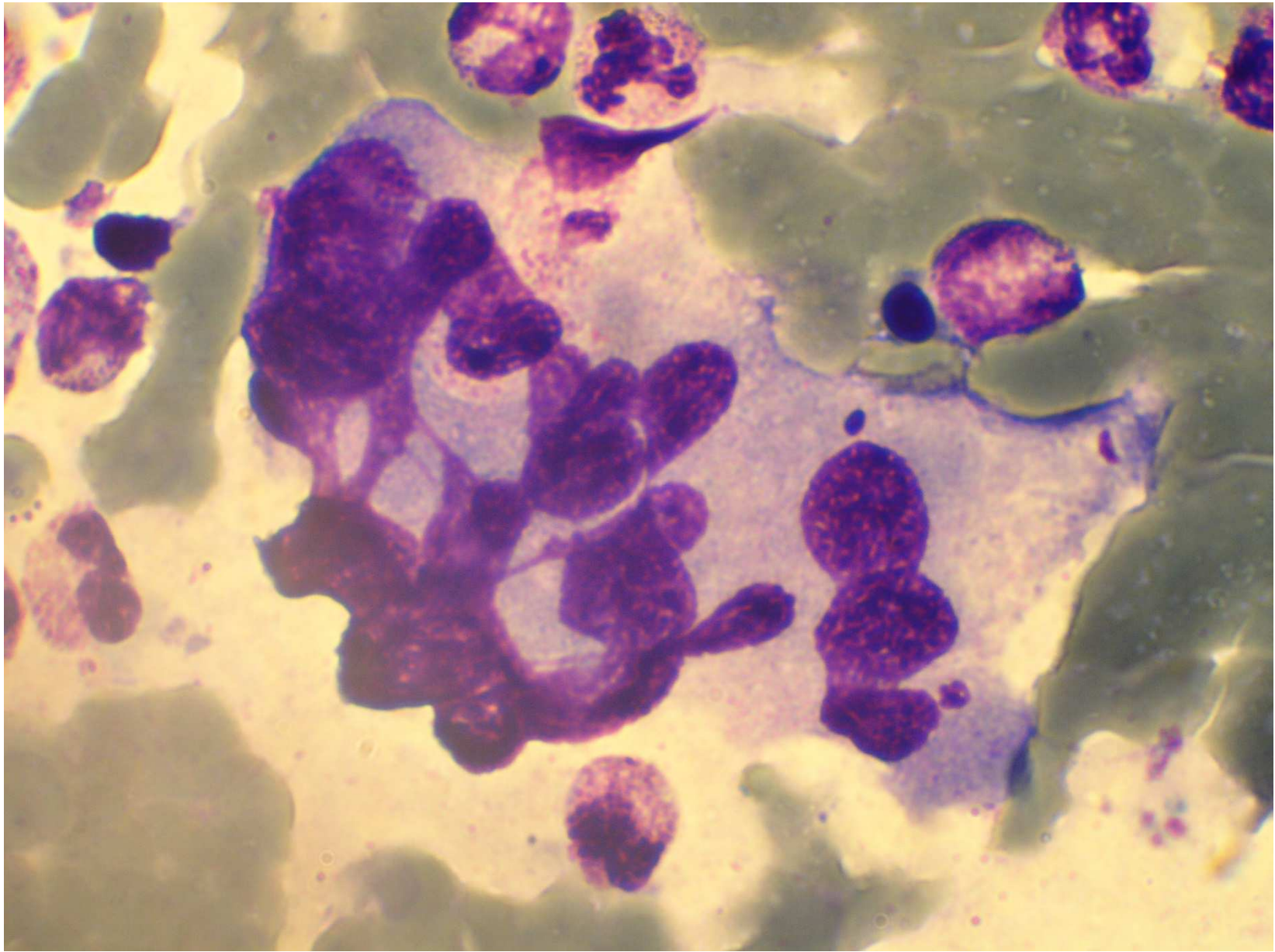


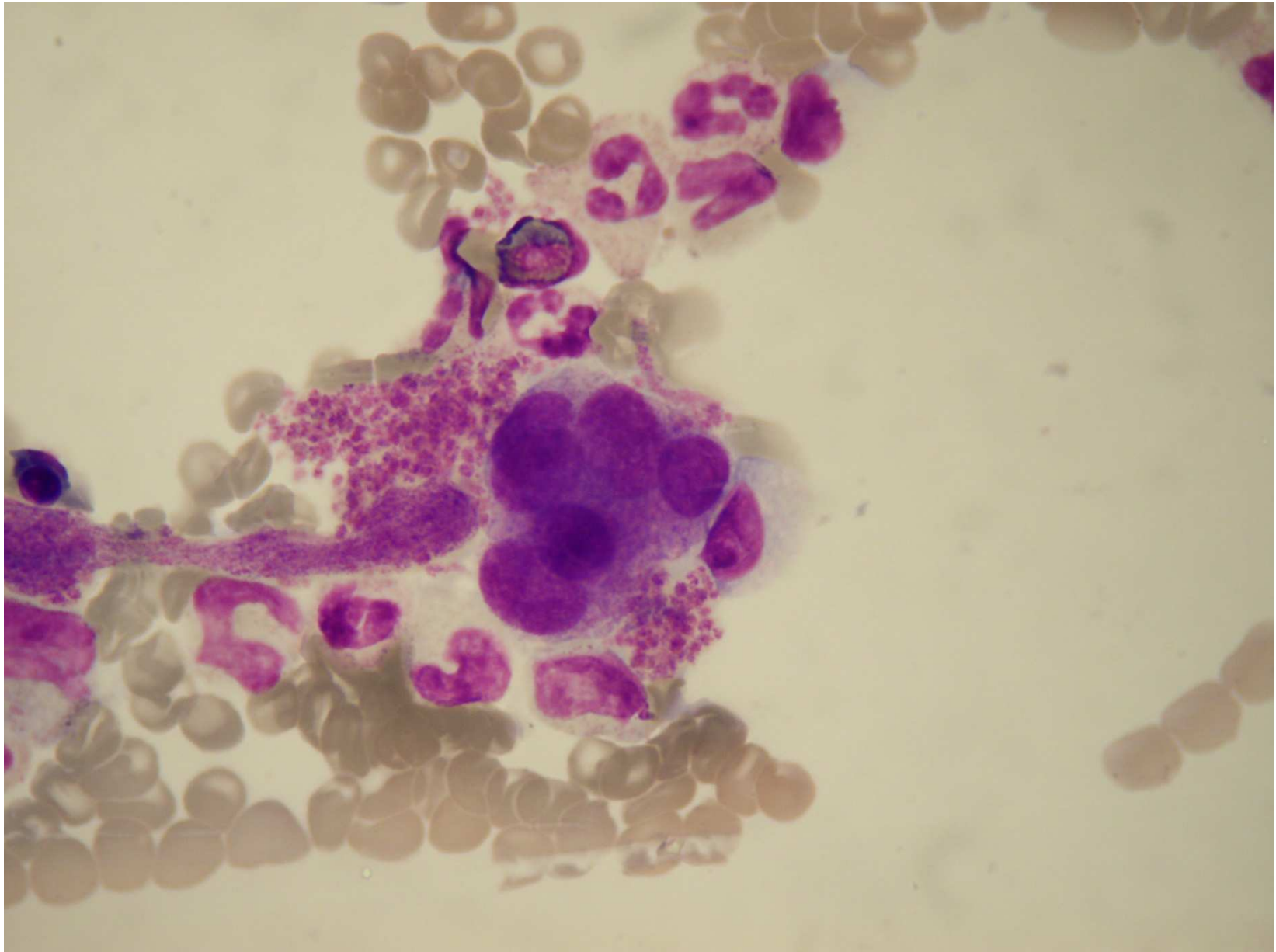


Primární myelofibróza

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. mikromgk, dysplastické změny- abnormální chromatinové shluky, balónovitá jádra, změny poměrů jádra/cytoplazma, četná holá jádra. Největší atypie mezi MPS, dominantní rys.





Primární myelofibróza

Fibrotické stadium:

- v periférii anémie s normálními leukocyty až pancytopenie, méně často leukocytóza, která může být i výrazná, více vyjádřená leukoerythrocytoblastoidní 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

Genetika:

- nejsou typické genetické odchylky, mezi časté patří del (13q), der(6)t(1;6), del (20q), trisomie 1q, +8, +9
- 50% nemocných má JAK2V617F, 5% MPL (W515K/L)

Esenciální trombocytémie

- počet trombocytů ≥ 450 G/l
- nálezn v BM biopsii ukazuje proliferaci megakarocytární řady se zvýšeným počtem velkých zralých megakaryocytů; není zvýšení či posun doleva v granulocytech a erythropoéze
- nejsou naplněna WHO kriteria PV, PMF, CML BCR/ABL pozitivní, MDS nebo jiné MPN
- je průkaz JAK2 V617F nebo jiného klonálního markeru, v případě nepřítomnosti JAK2 není prokázána reaktivní trombocytémie

(diagnóza vyžaduje naplnění všech čtyř kritérií)

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 tělíka, akantocyty, terčovité erytrocyty, sferocyty.

Kostní dřeň:

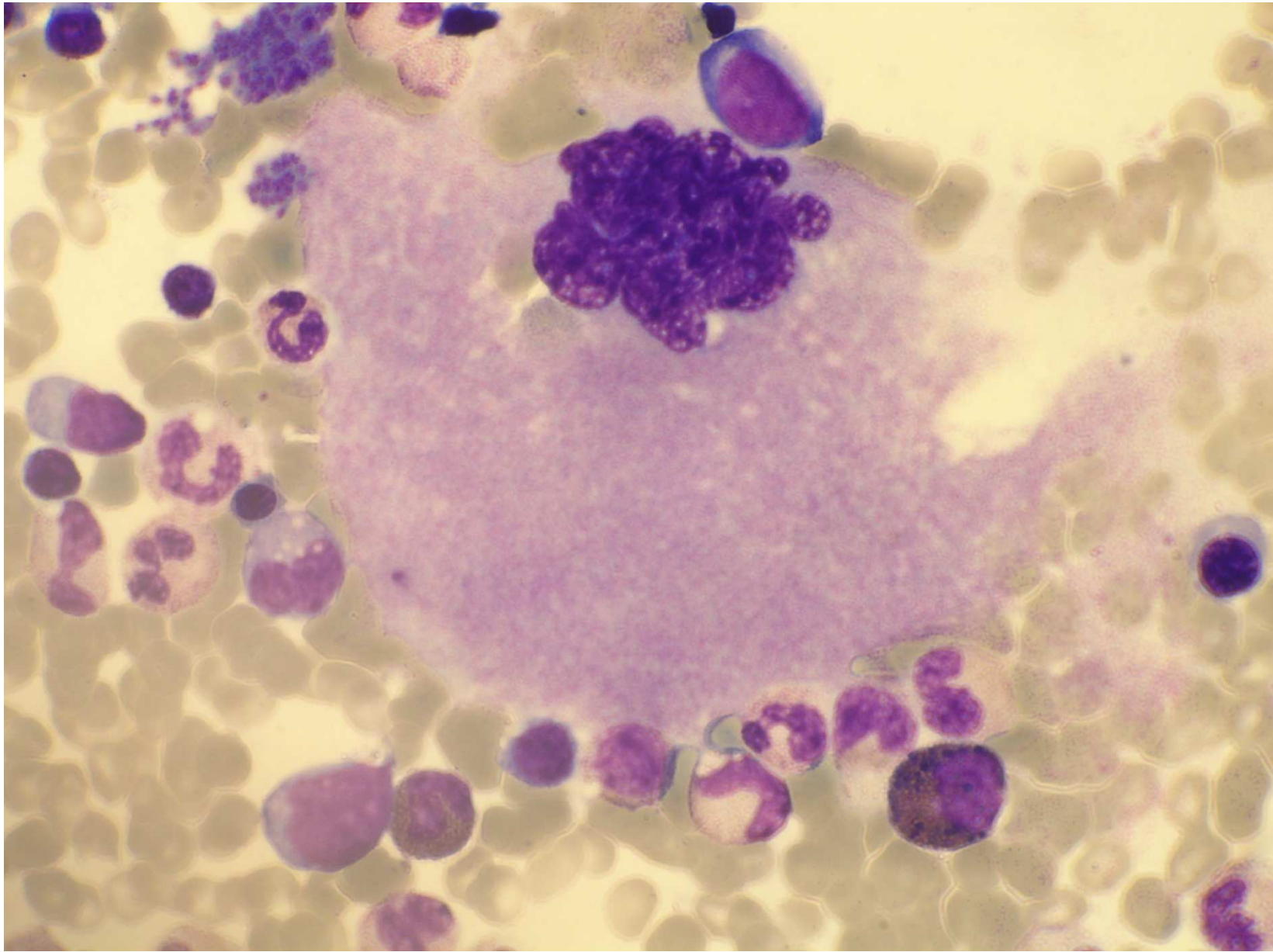
- většinou normo až hypercelulární dřeň, (hypocelularita dg. nevyklučuje)
- zvýšený počet megakaryocytů, někdy v trsech, jsou velké až gigantické, s bohatou zralou cytoplazmou, hyperlobulizovaným jádrem s hladkými konturami, nejsou atypické formy, trsy trombocytů, častý je nálezný emperipolýzy

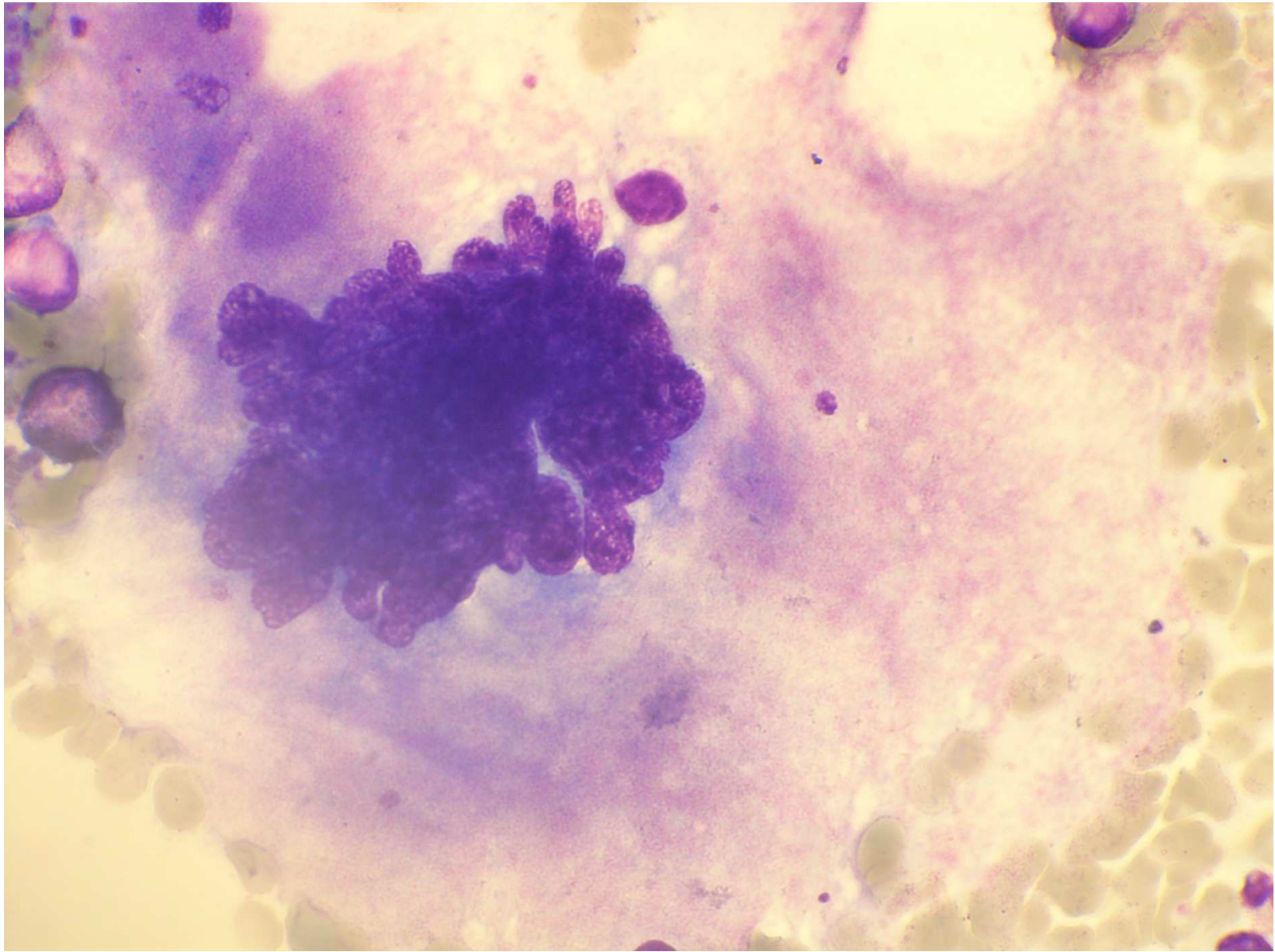
Esenciální trombocytémie

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
- 50% nemocných má JAK2V617F
- 1% nemocných má mutaci MPL W515K/L

Chronická neutrofilní leukémie - diagnostická kritéria

Periferní krev:

- leukocytóza > 25 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 vyzrávání v neutrofilní řadě
- megakryocyty jsou normální nebo s posunem doleva

Cytochemie:

- je zvýšena ALP v leukocytech

Cytogenetika:

- nespecifické nálezy – +8, +9, +21, del 11(q), del 20(q), del 12p

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 G/l)

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

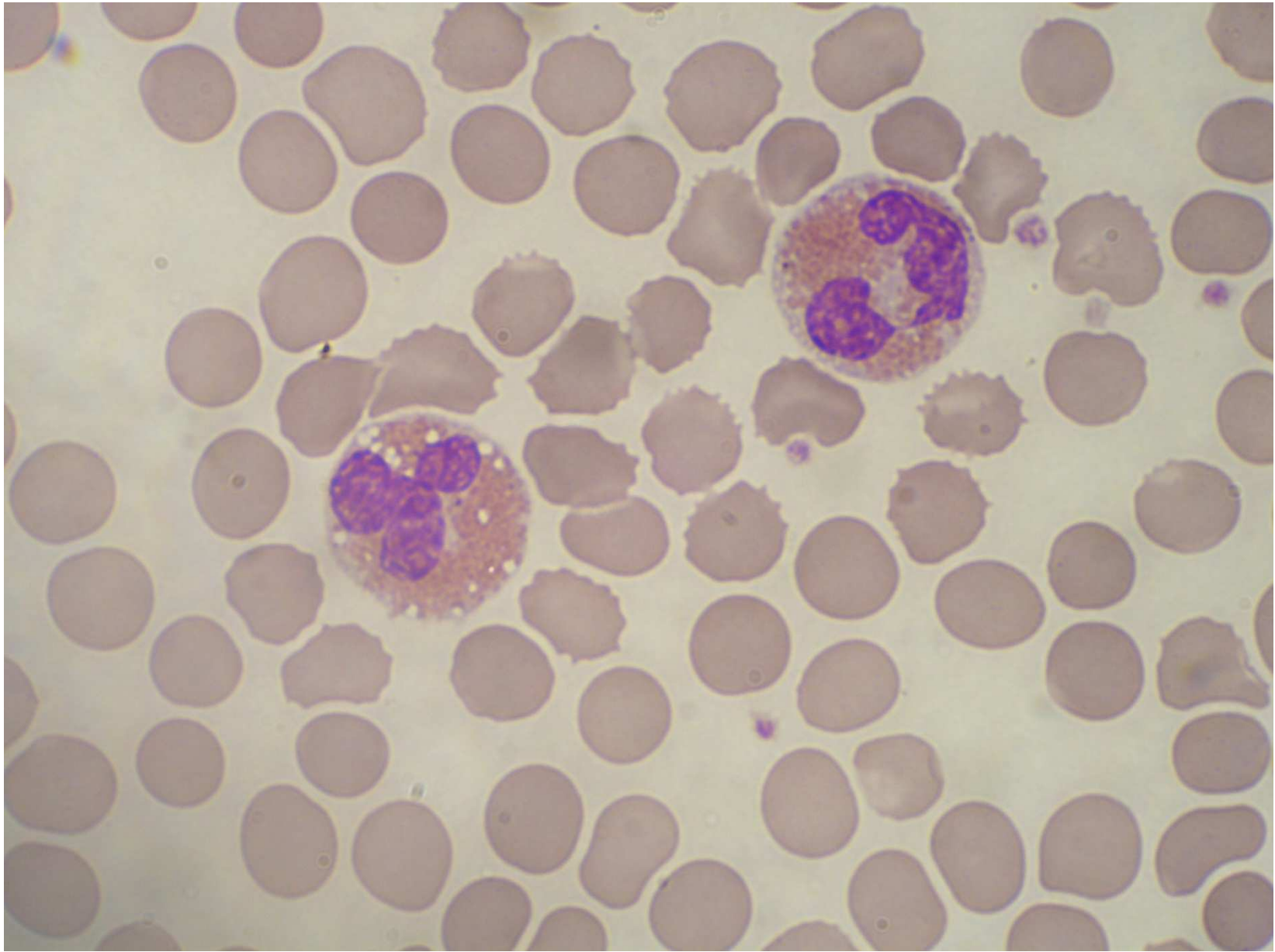
Chronická eozinofilní leukémie jinak nespecifikovaná

- počet eozinofilů nejméně 1,5 G/l
- není Ph1 nebo BCL/ABL, jiné MPN (PV, ET, PMF)
- Není přestavba PDGFRB
- Není FIP₁L₁-PDGFRA či jiná přestavba PDGFRA
- 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:

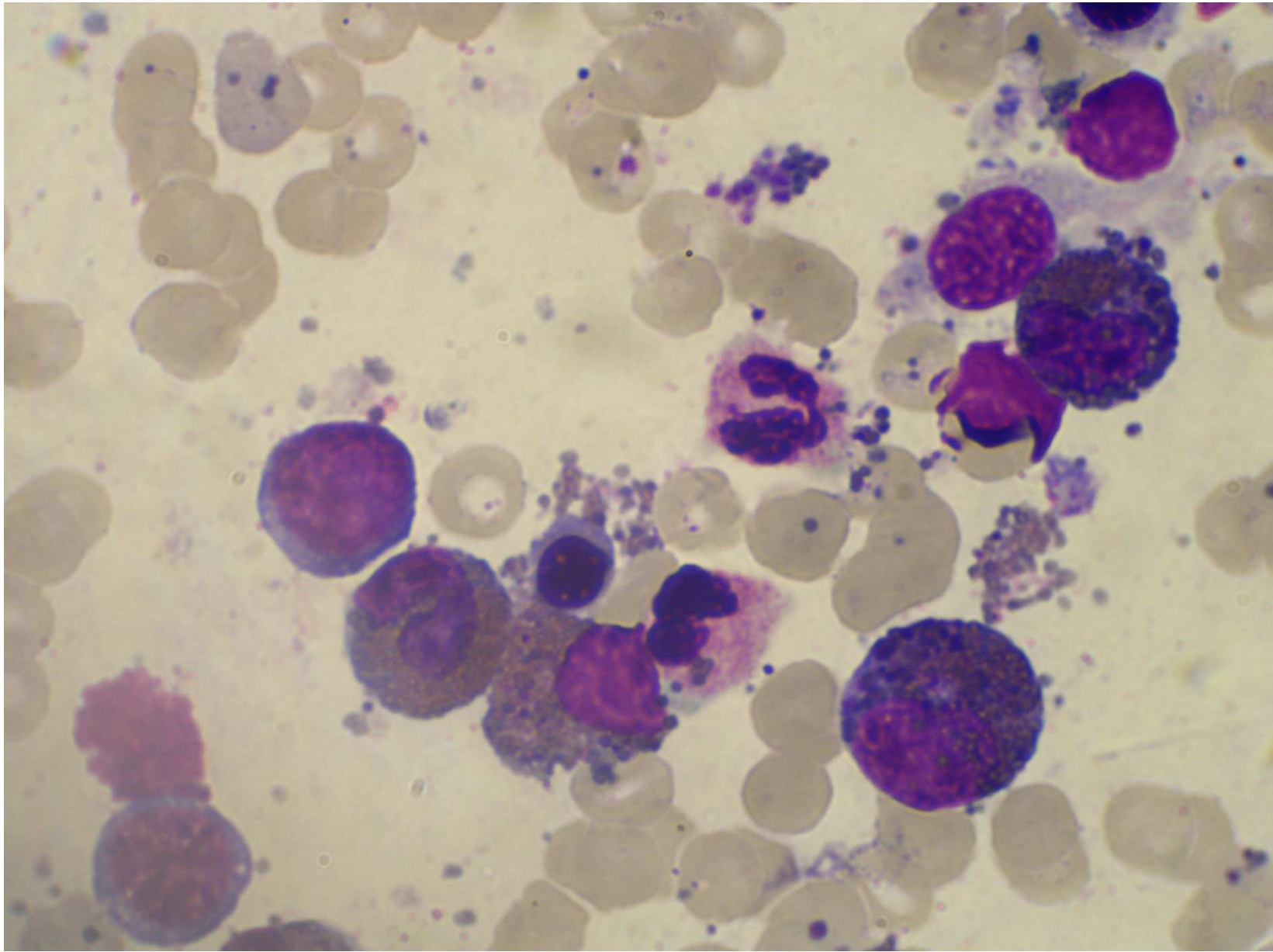
- většinou vyzrálé eozinofily, málo myelocytů a promyelocytů
- abnormality: vypadaná granulace, vakuolizace cytoplazmy, hypersegmentace jader, hyposegmentace a větší velikost, ale i normální
- někdy vyjádřena neutrofilie a nebo i monocytóza, případně i bazofilie
- u diagnózy CEL by mělo být > 2% blastů

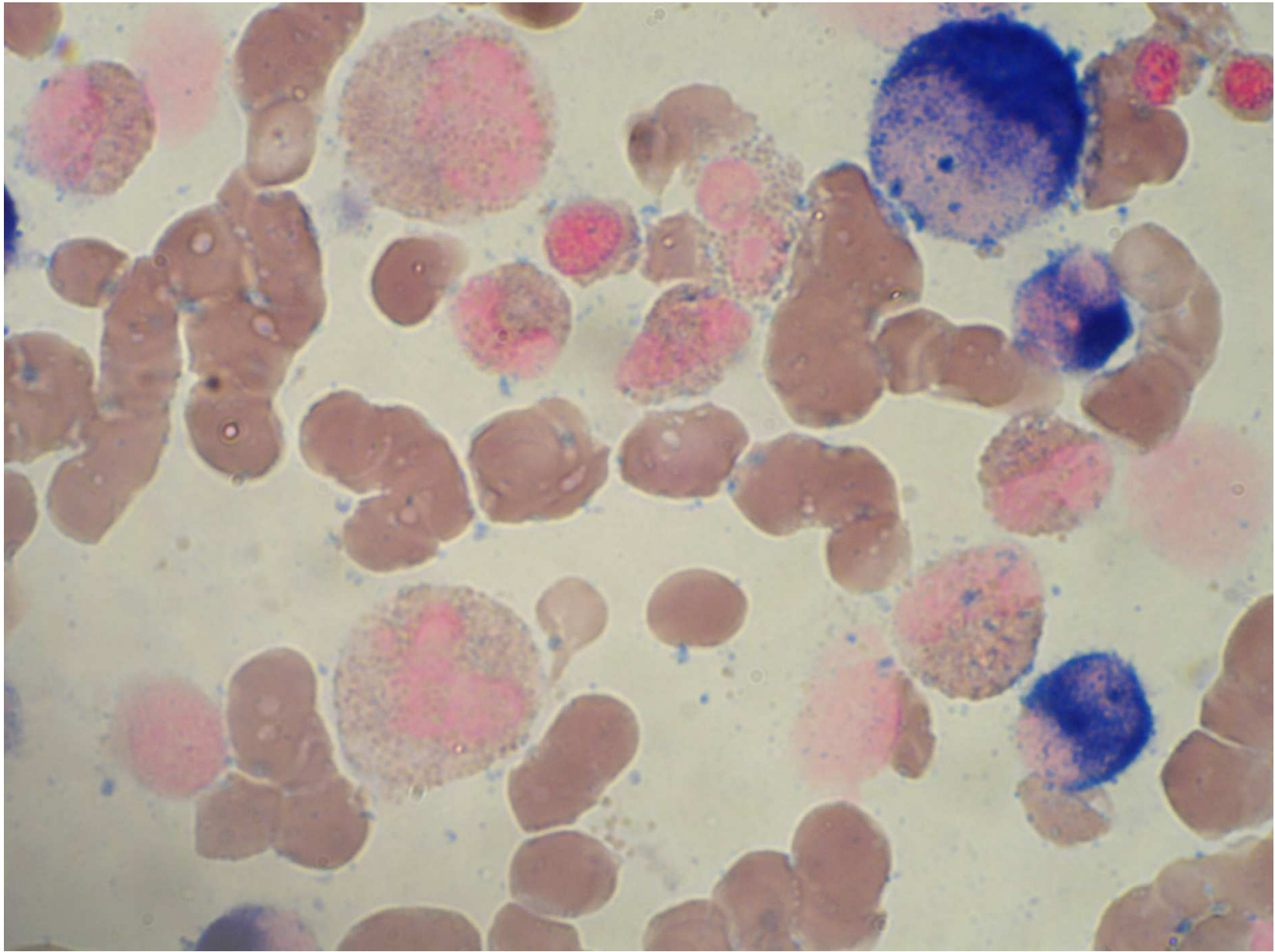


CEL

Kostní dřeň:

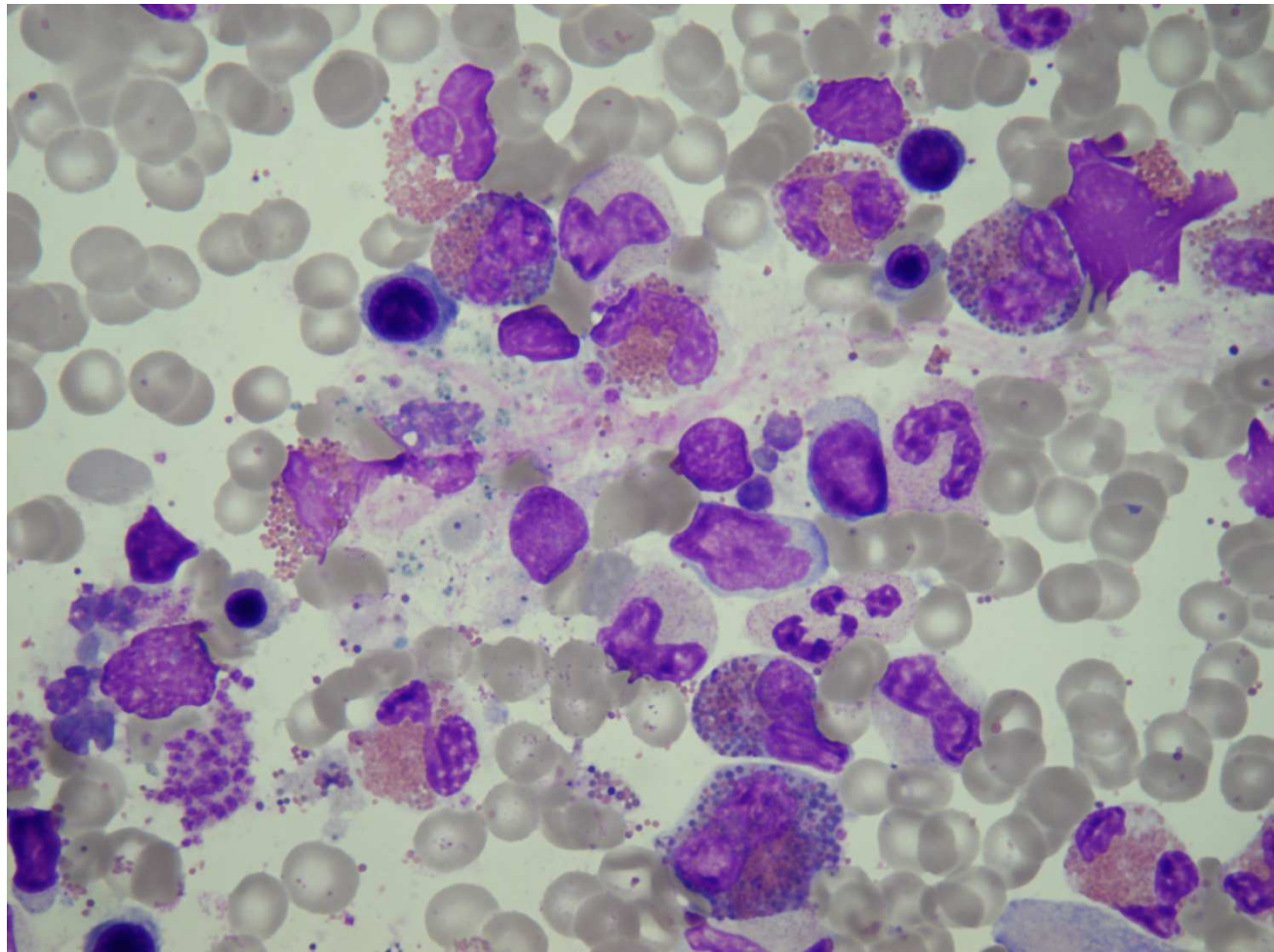
- hypercelularita díky hyperprodukcii eozinofilů, většinou zachováno normální vyzrání, často Charcot-Leydenovy krystaly, eozinofilní myelocyty obsahují proeozinofilní granula barvící se bazofilně
- blasty 5-19%, dysplastické rysy jak eozinofilů tak jiných řad podporují podezření na CEL
- pozitivita CHAE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



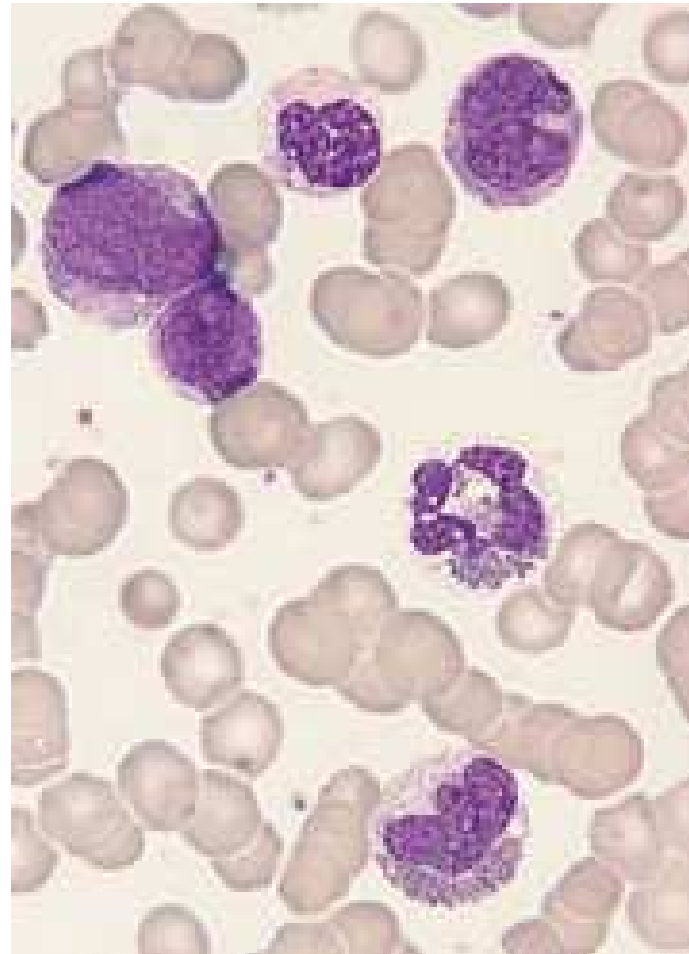
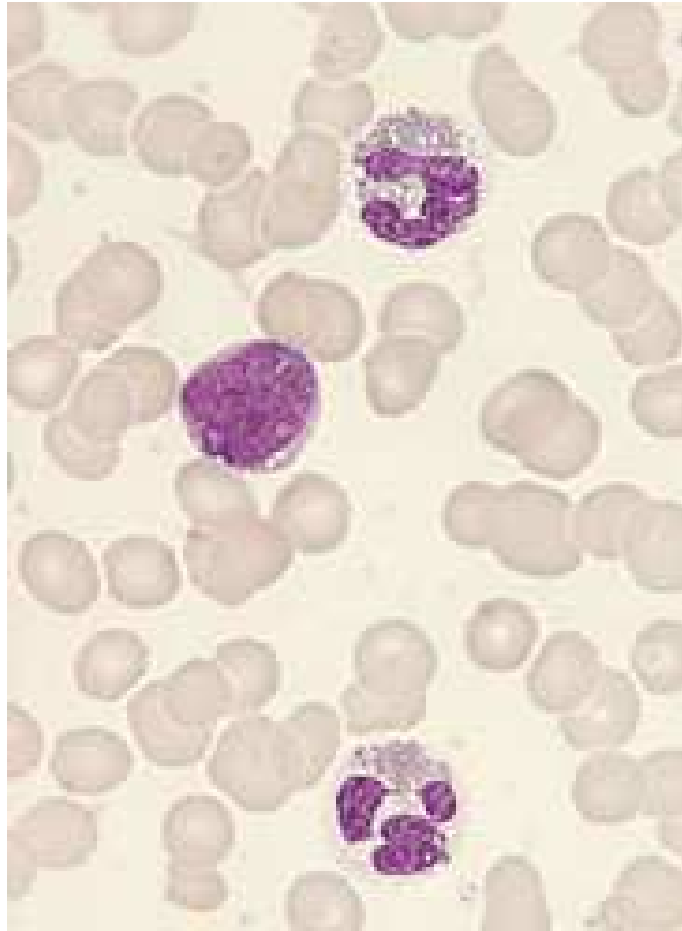


klonální cytogenetické abnormality popsané u eozinofilní leukémie (B.Bain II/2006)

- Trisomie 8 (nejméně 6 případů)
- Trisomie 15 (nejméně 2 případy)
- 20q- (nejméně 2 případy)
- i(17q) (nejméně 2 případy)
- -7 (nejméně 2 případy)



Eosinophilic leukaemia with trisomy 8



Mastocytózy

Podtypy mastocytózy dle WHO 2008

- kožní mastocytóza (CM)
- indoletní systémová mastocytóza (ISM)
- systémová mastocytóza spojená s klonální hematologickou chorobou ne-mastocytové linie
- agresivní systémová mastocytóza (ASM)
- mastocelulární leukémie
- mastocelulární sarkom
- mimokožní mastocytóza

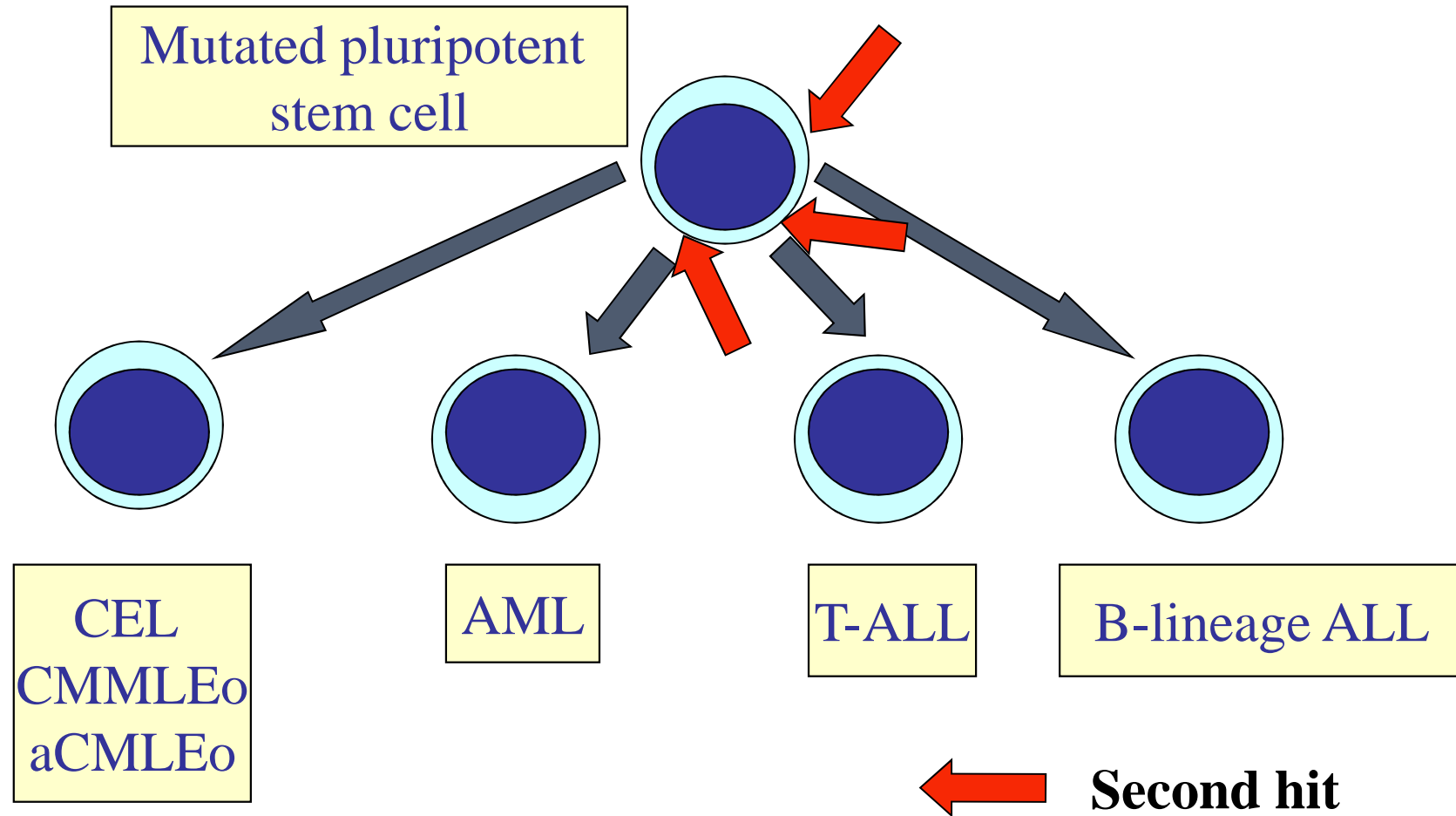
Chronické myeloproliferativní onemocnění, neklasifikovatelné

- 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

Myeloidní a lymfoidní neoplázie s eozinofilií a abnormalitami PDGFRA, PDGFRB a FGFR1

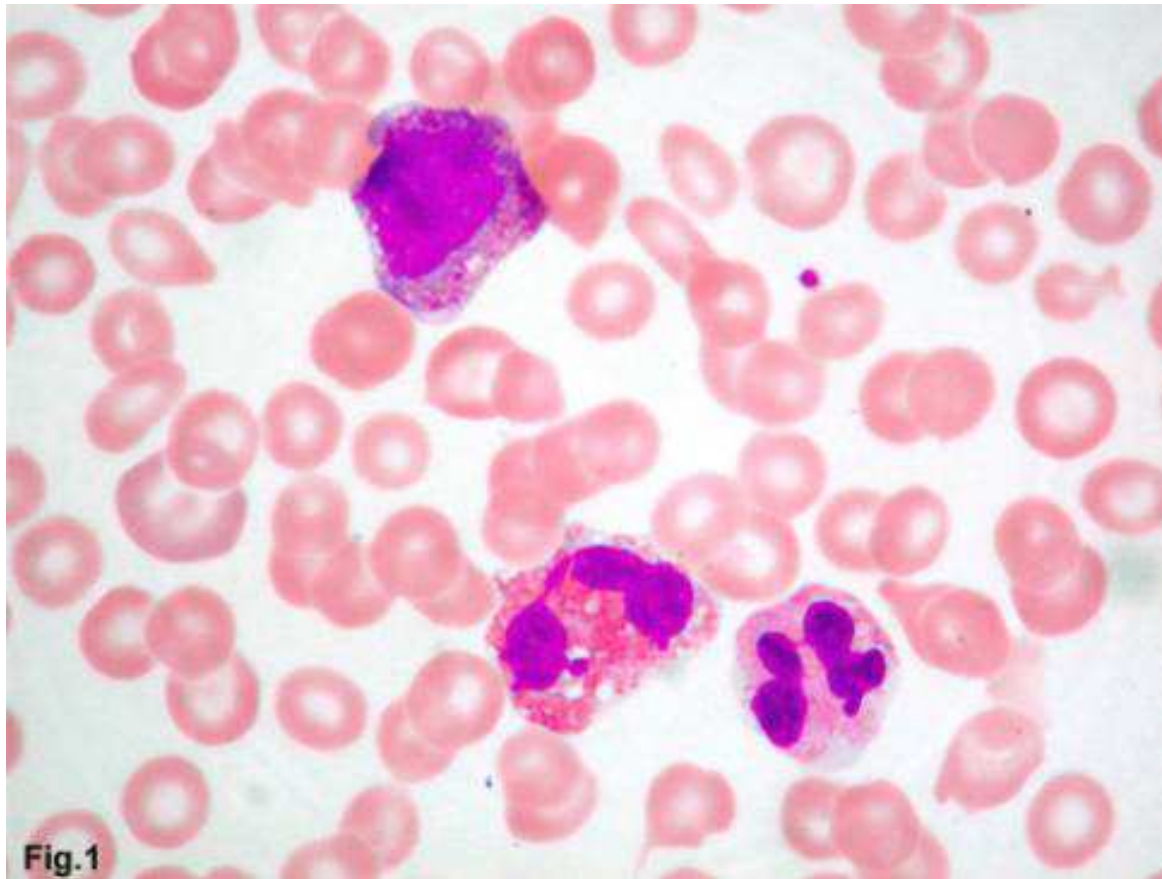
- nová kategorie ve WHO 2008
- 8p11 syndrom (přestavba FGFR1)
 - $t(8;13)$, $t(6;8)$, $t(8;9)$, $t(8;17)$, $t(8;19)$, $t(8;22)$ $ins(12;8)$...
 - není účinnost imatinibu
- 5q33 syndrom (ETV6-PDGFRB nebo jiné přestavby PDGFRB)
 - $t(5;12)$, $t(1;5)$, $t(5;7)$, $t(5;10)$, $t(5;14)$, $t(5;15)$, $t(5;17)$
- 4q12 syndrom (FIP1L1-PDGFRB, BCR-PDGFRB)
 - žádný cytogenetický nález
 - $t(4;22)$

The 8p11 syndrome



8p11 syndrom

Case report – periferní krev



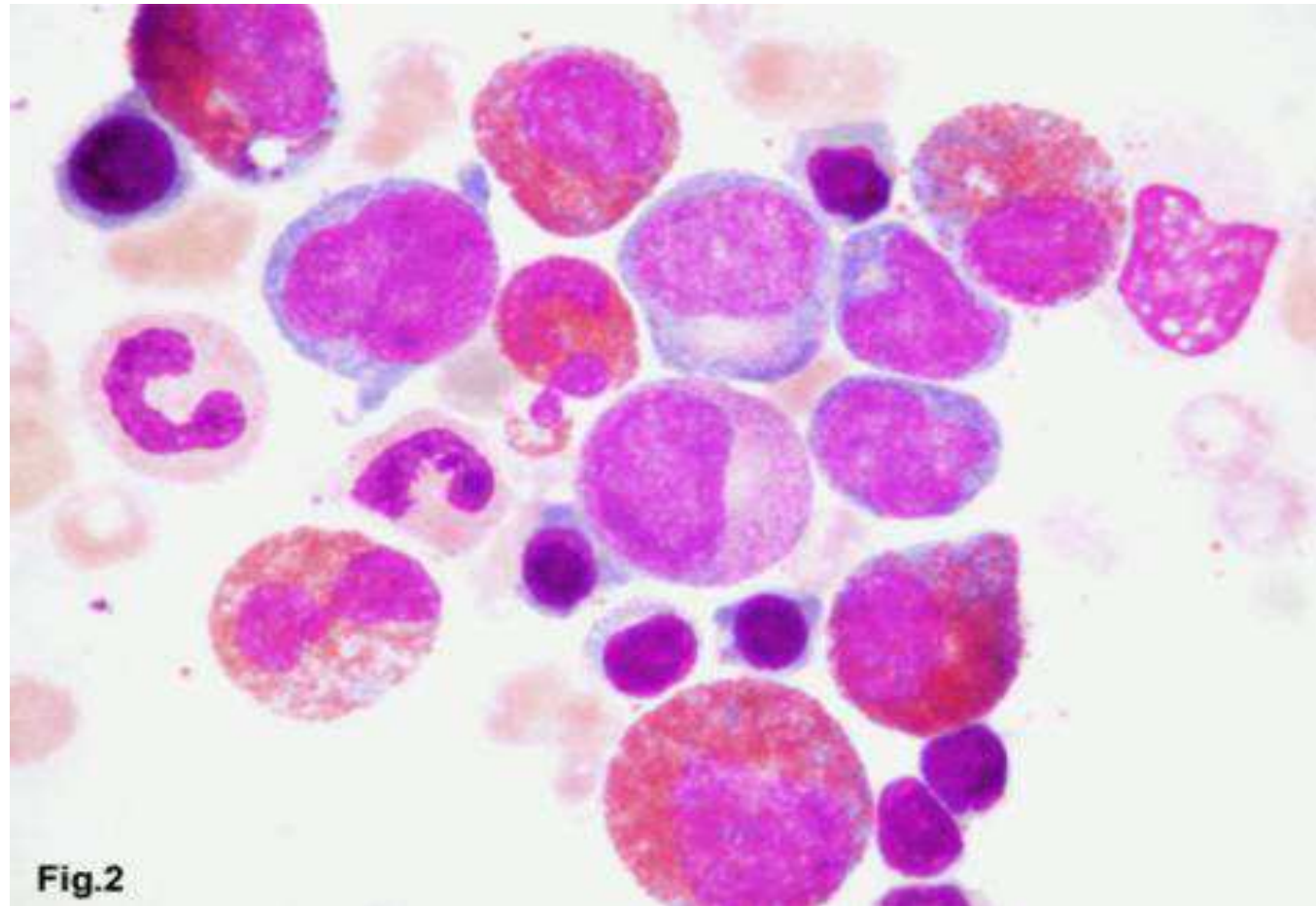
8p11 syndrom

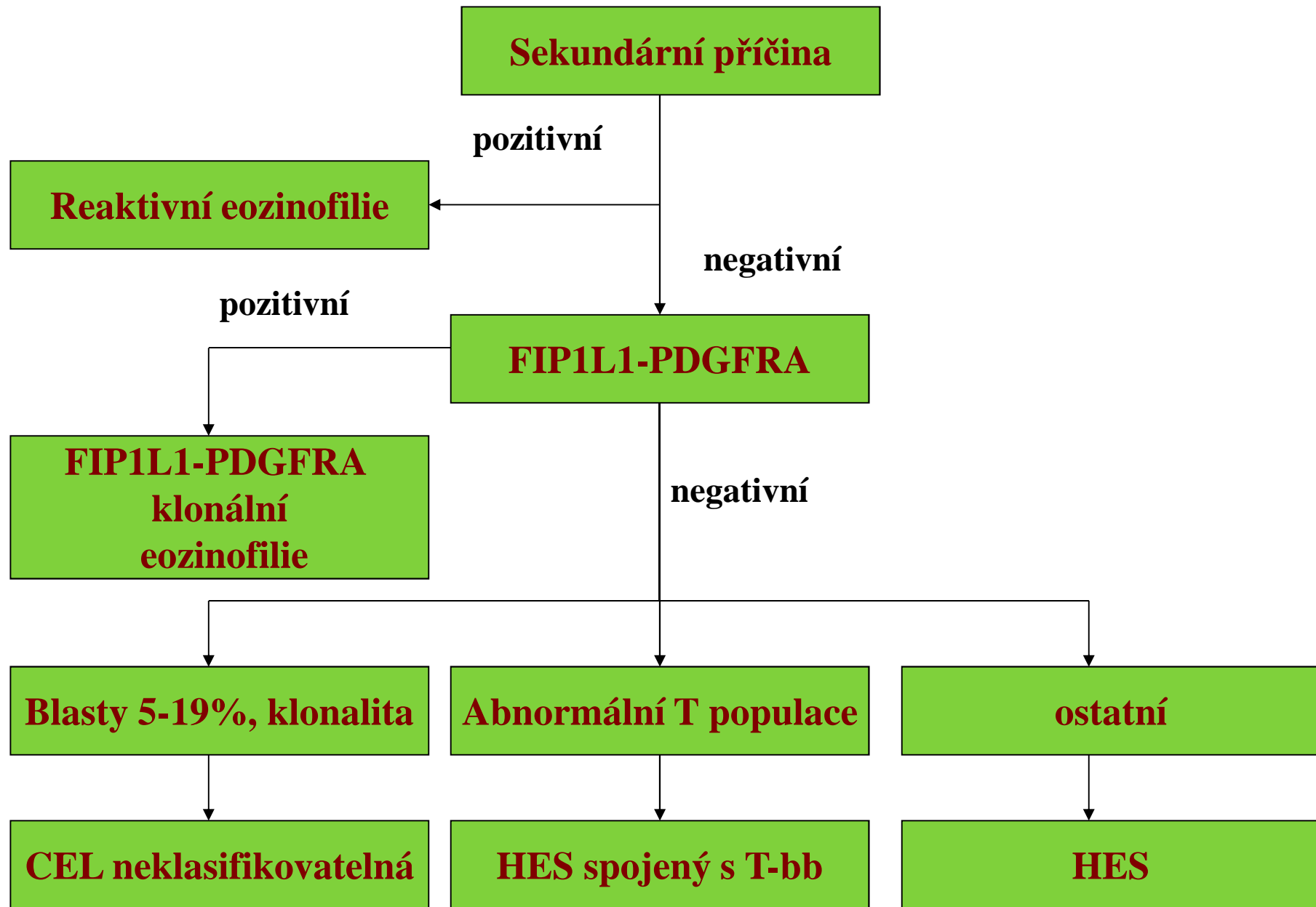
Case report – kostní dřeň

20%
eosinofilů,
3% blastů

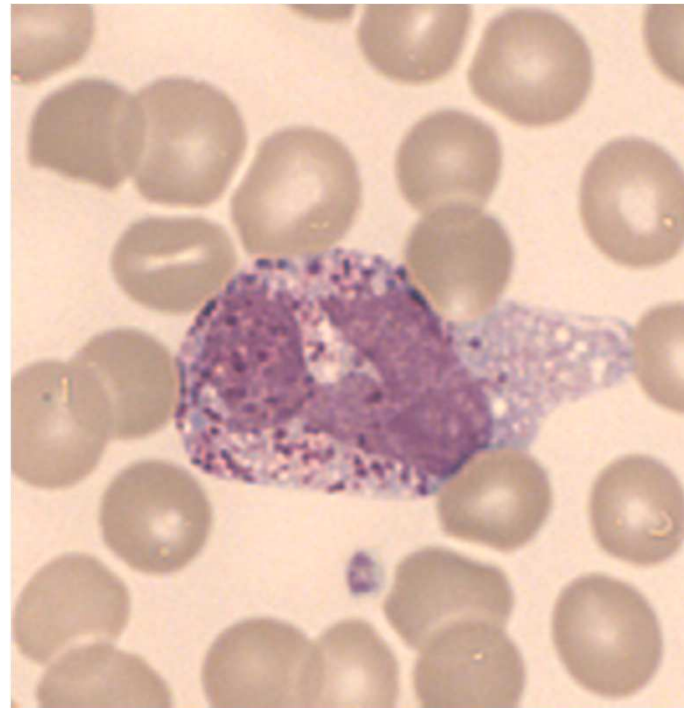
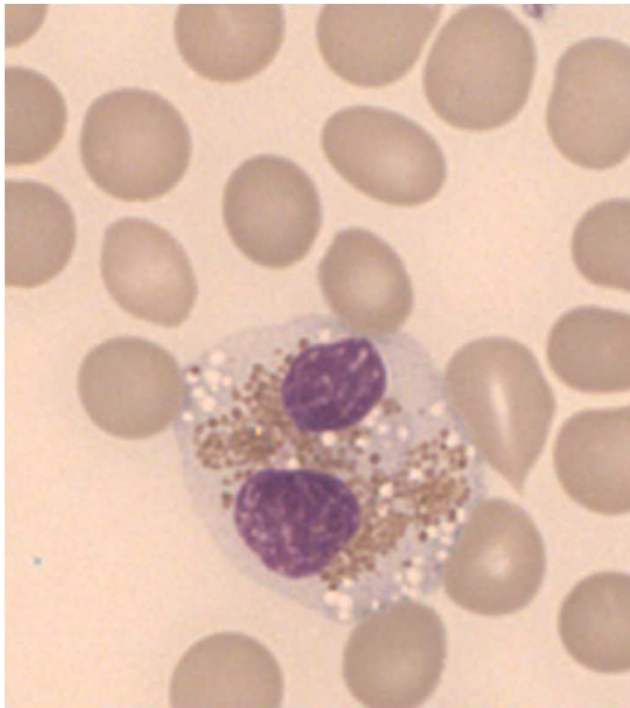
Diagnóza:

aCML s
eozinofilií



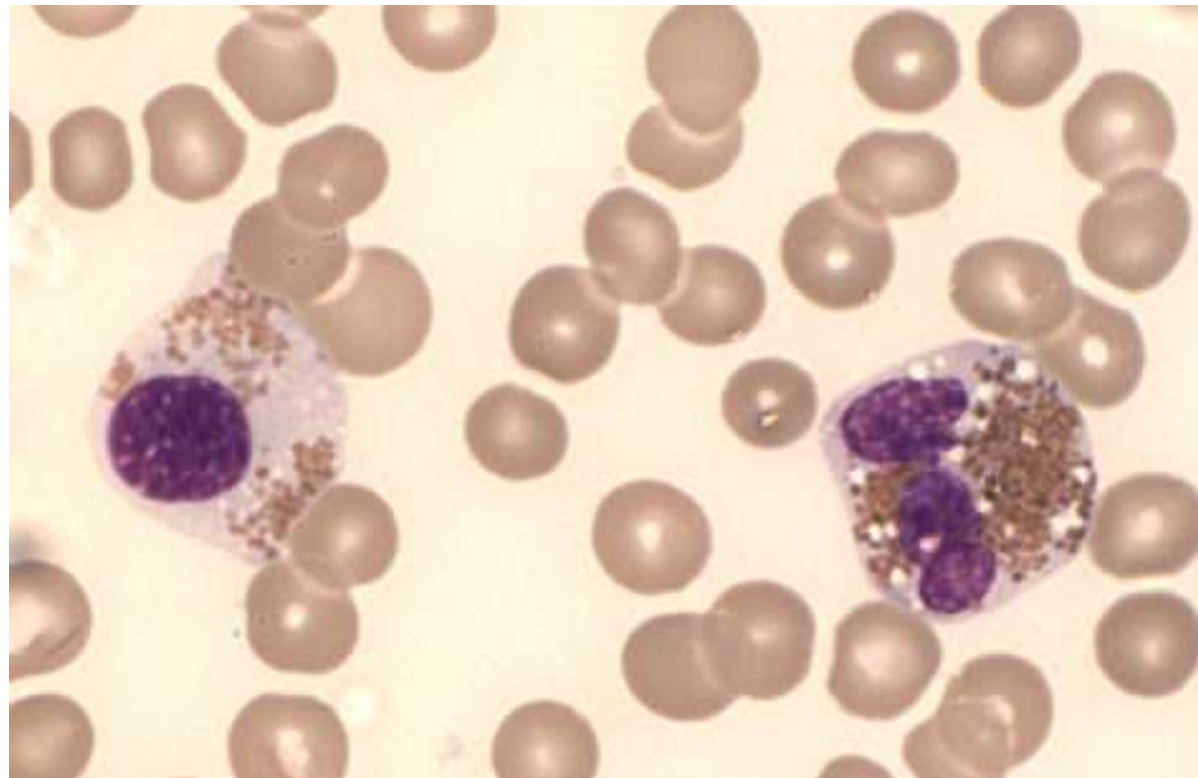


typický pacient s *FIP1L1-PDGFR* syndromem



Krevní nátěr

typický pacient s *FIP1L1-PDGFR*
syndromem



Krevní nátěr

Hypereozinofilie

<i>FIP1L1-PDGFR</i> 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, WHO 2008

- Chronická myelomonocytární leukémie (CMMOL)
- Atypická chronická myeloidní leukémie BCR-ABL₁ negativní (aCML)
- Juvenilní myelomonocytární leukémie (JMML)
- Myelodysplasticko-myeloproliferativní onemocnění, neklasifikovatelné (MDS/MPN, U)
- *Provizorní jednotka: Refrakterní anémie s prstenčitými sideroblasty a trombocytózou (RARS-T)*

Myelodysplasia

Myelodysplastic Syndromes (MDS)

RA, RARS, RCMD, RCMD-RS,
RAEB-1, RAEB-2, MDS-U,
MDS with del(5q)

Myelodysplastic/Myeloproliferative diseases (MDS/MPD)

chronic myelomonocytic leukemia (CMML)
juvenile myelomonocytic leukemia (JMML)
atypical chronic myeloid leukemia (aCML)
unclassifiable (MDS/MPD-U)

Chronic Myeloproliferative Diseases (CMPD)

CML- CNL- CEL- PV-
CIME -ET- CMPD-U

Myeloproliferation

The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms

James W. Vardiman, Nancy Lee Harris, and Richard D. Brunning

Chronická myelomonocytární leukémie

- Perzistující monocytóza > 1 G/l monocytů v periferní krvi
- není Ph1 chromozom nebo BCR/ABL
- není přestavba PDGFRA, PDGFRB
- 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 vyztalé, 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

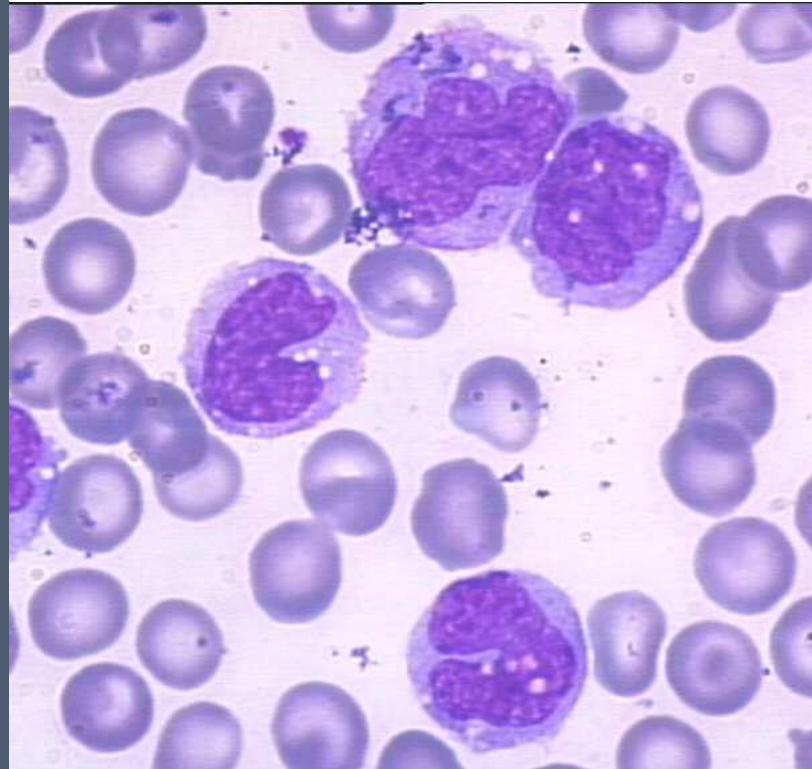
- hypercelulární u 75% případů (ostatní normo i hypocelulární)
- je přítomna granulocytární proliferace, většinou s dysgranulopoézou, méně často i erytrocytární proliferace s dyserythropoézou (cca 50% pacientů)
- monocytární proliferace variabilně, někdy více zřetelná barvením na nespecifickou esterázu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

Chronická myelomonocytární leukémie

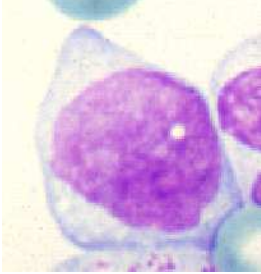
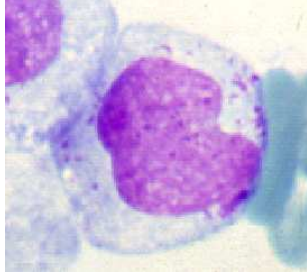
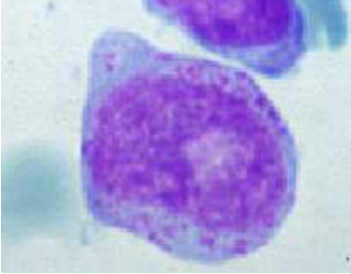
- CMML 1
 - periferní blasty < 5%, dřevňové blasty < 10%
- CMML 2
 - periferní blasty jsou 5-19% a/nebo dřevňové blasty jsou 10-19%, a/nebo jsou přítomny Auerovy tyče a blasty jsou < 20%
- < 13G/l leukocytů – myelodysplastický typ
- > 13G/l leukocytů – myeloproliferativní typ

Monocyte:

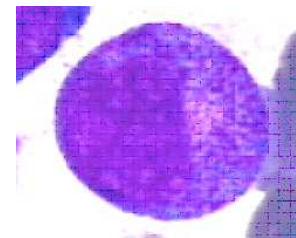
- large cell with irregular cell outline
- large irregular often lobulated nucleus
- spongy lightly staining chromatin with a fairly delicate network
- abundant greyish-blue sometimes vacuolated cytoplasm with minute irregularly shaped azurophilic granules (ground glass appearance)

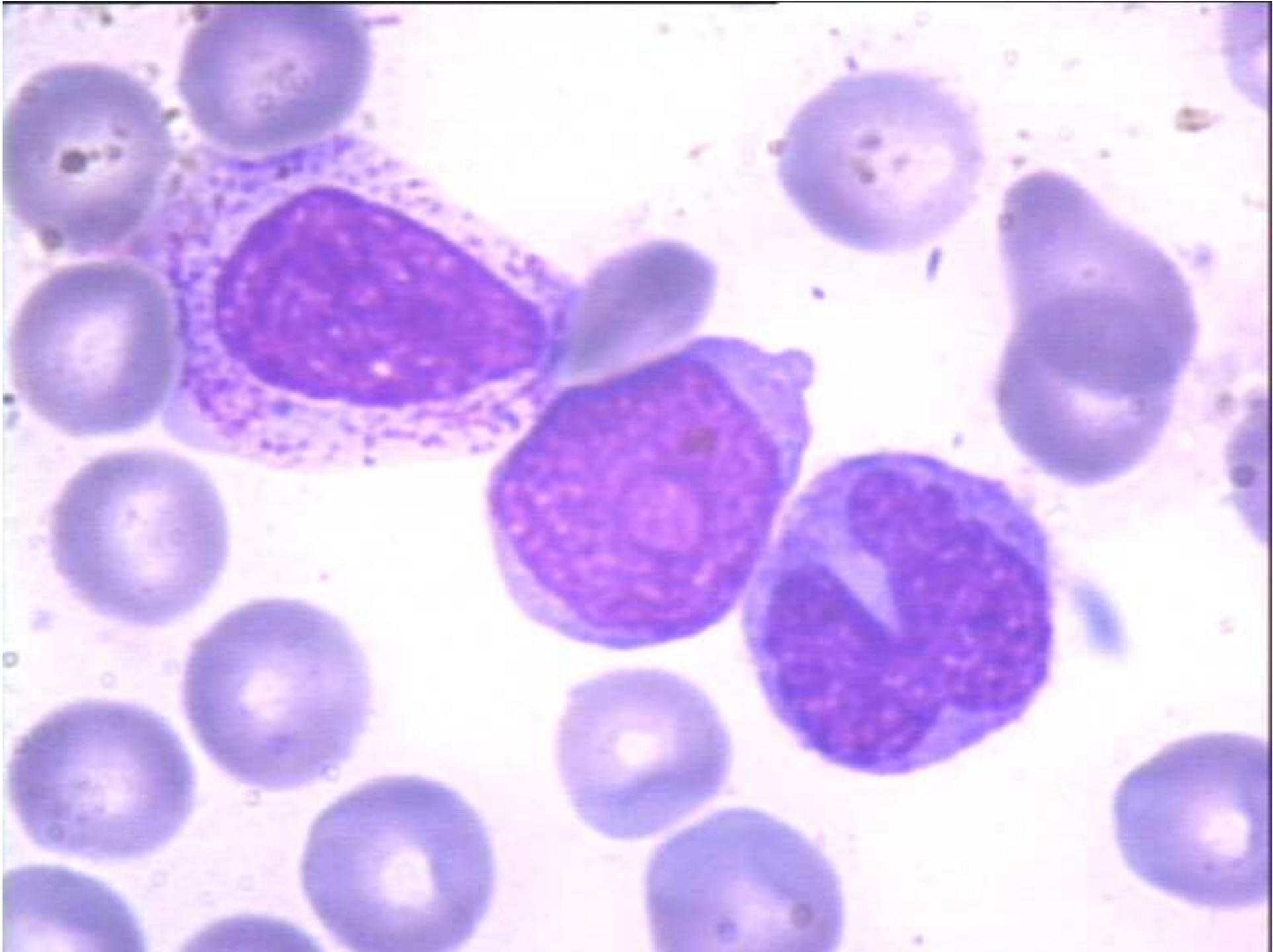


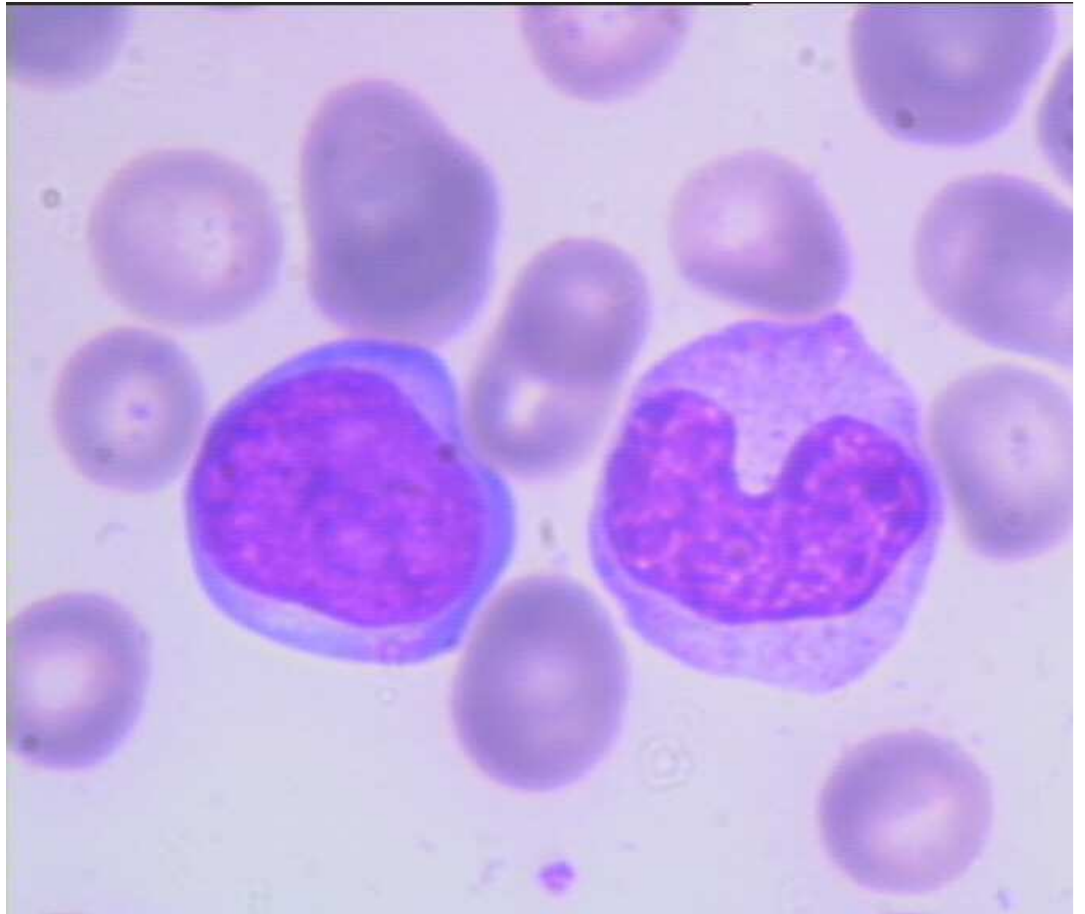
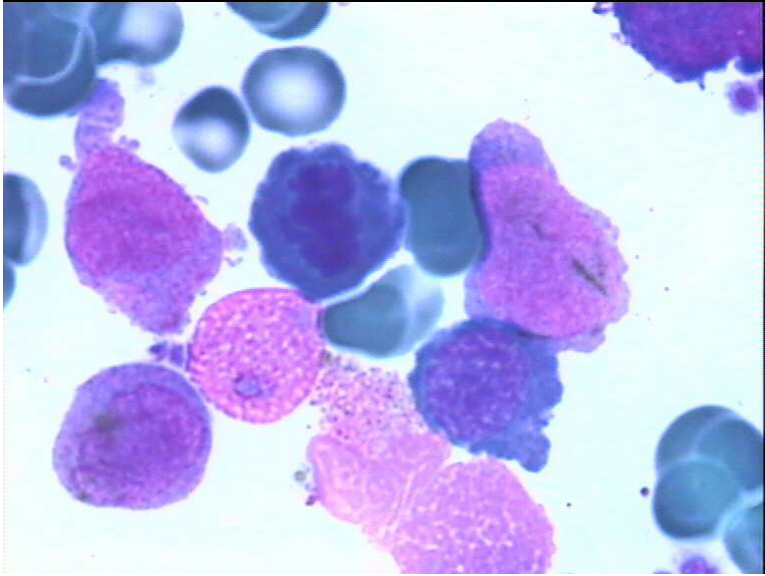


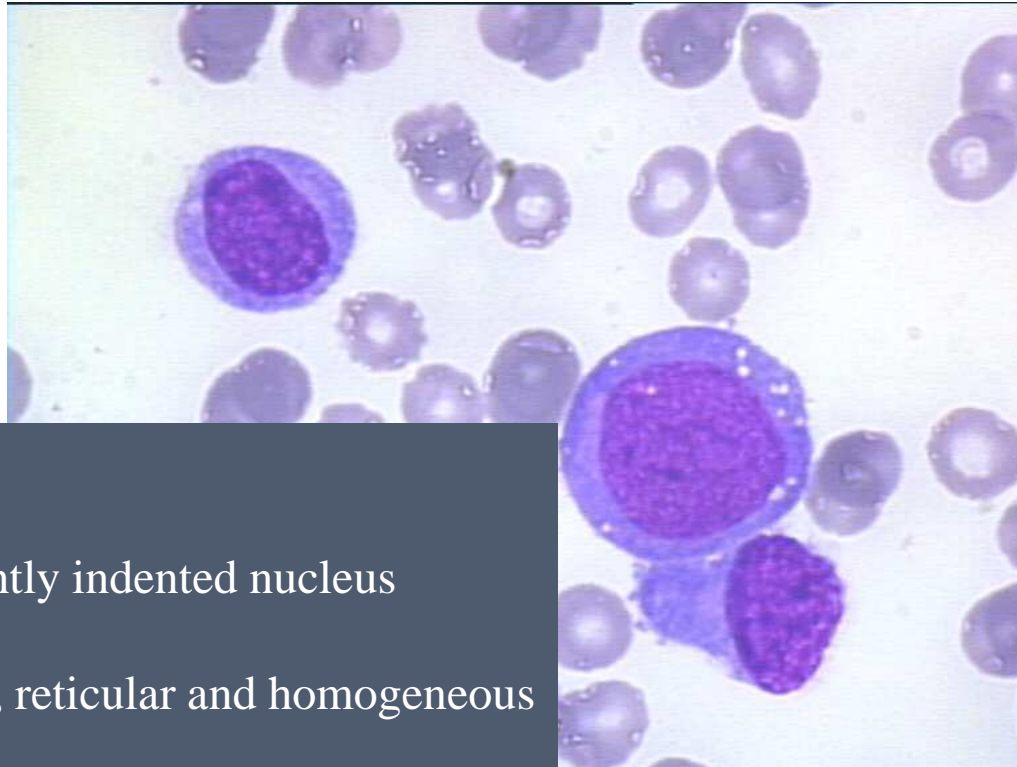
<p style="text-align: center;">Type I blast Undifferentiated blast</p> 	<p style="text-align: center;">Type II blast Myeloblast</p> 	<p style="text-align: center;">Type III blast Atypical promyelocyte</p> 
<p style="text-align: center;">Central nucleus, delicate chromatin, nucleoli</p>	<p style="text-align: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

Promyelocyte



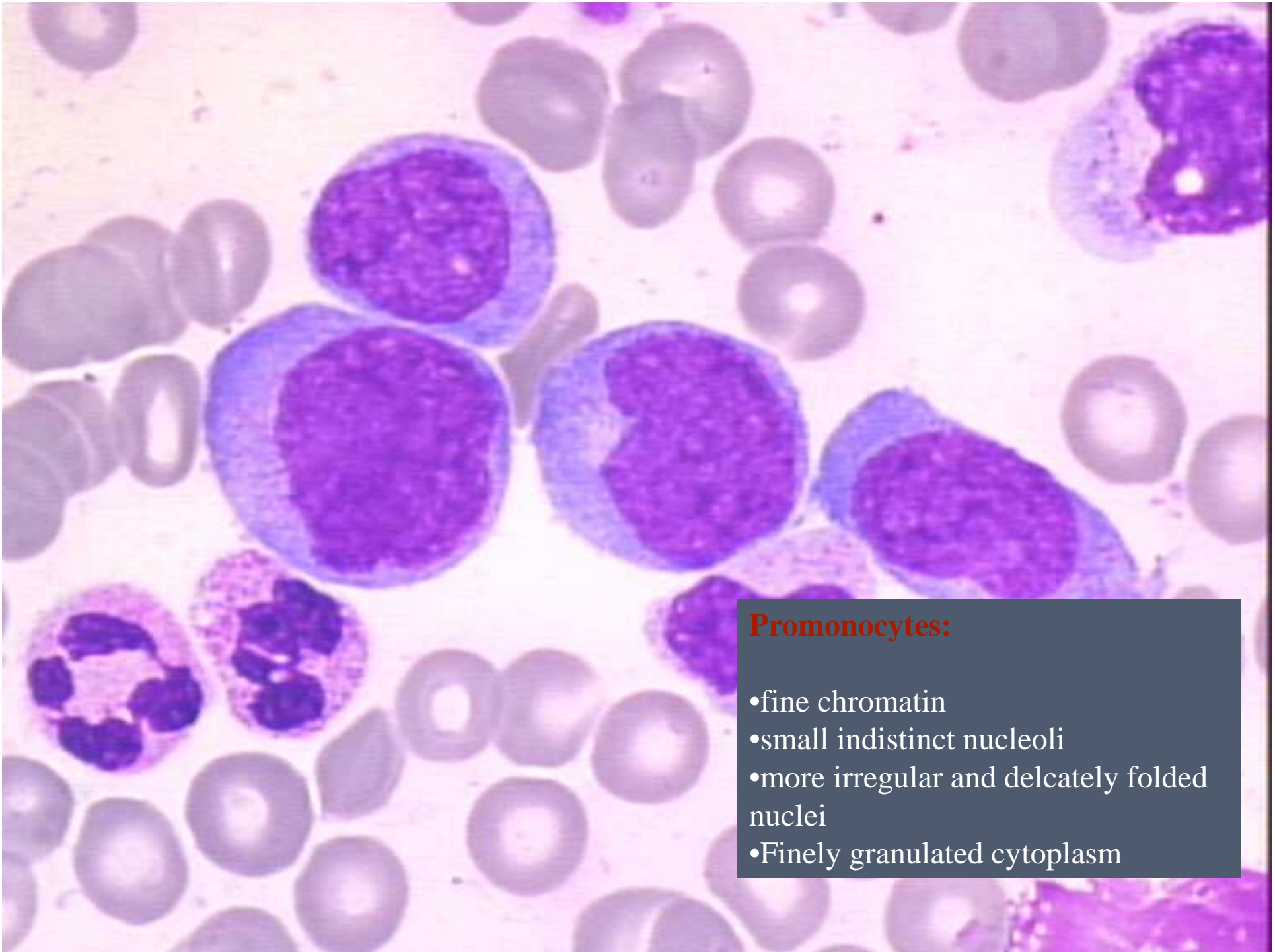






Monoblasts:

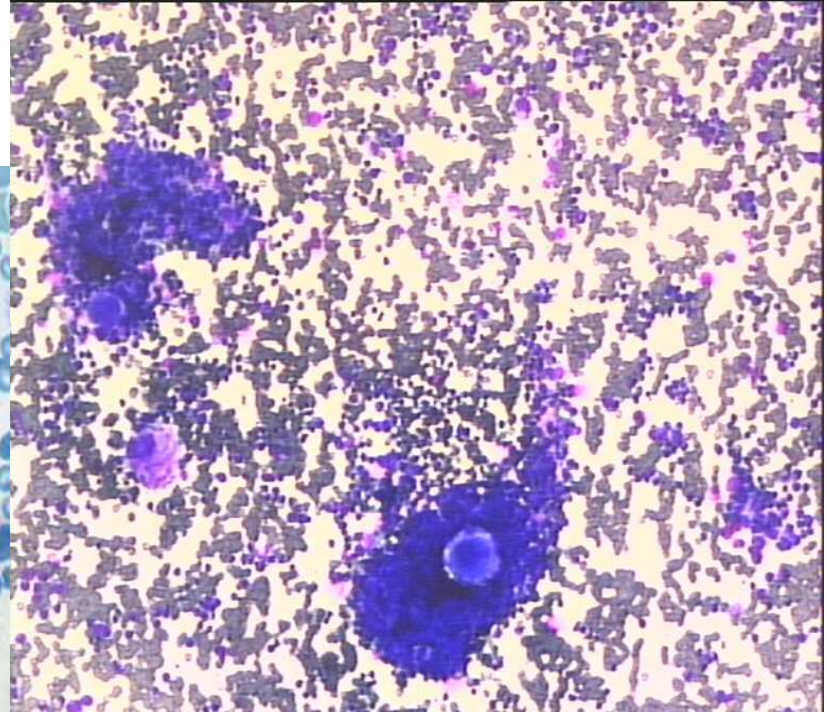
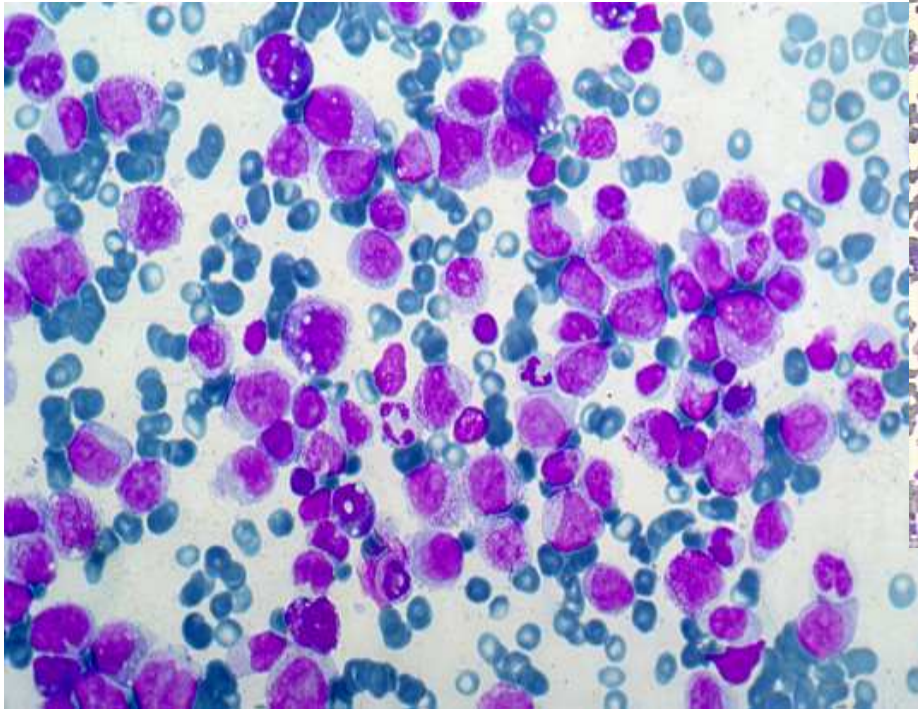
- large round or slightly indented nucleus
- very loose, spongy, reticular and homogeneous chromatin
- one or more nucleoli
- scanty basophilic cytoplasm, without ground glass appearance, without granules



Promonocytes:

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

CMML: Bone marrow



CMMML - cytogenetika a molekulární genetika

- klonální změny u 20-40% pacientů, nejsou specifické
- častými jsou +8, -7/del (7q) a strukturální abnormality 12p
- JAK2V617F jen u 3% nemocných

Atypická CML, BCR-ABL negativní , WHO 2008

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 BCR/ABL negativní

- periferní leukocytóza při zvýšení neutrofilů a jejich prekurzorů s výraznou dysgranulopoezou (WBC > 13G/l)
- není Ph chromozom nebo BCR/ABL
- 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

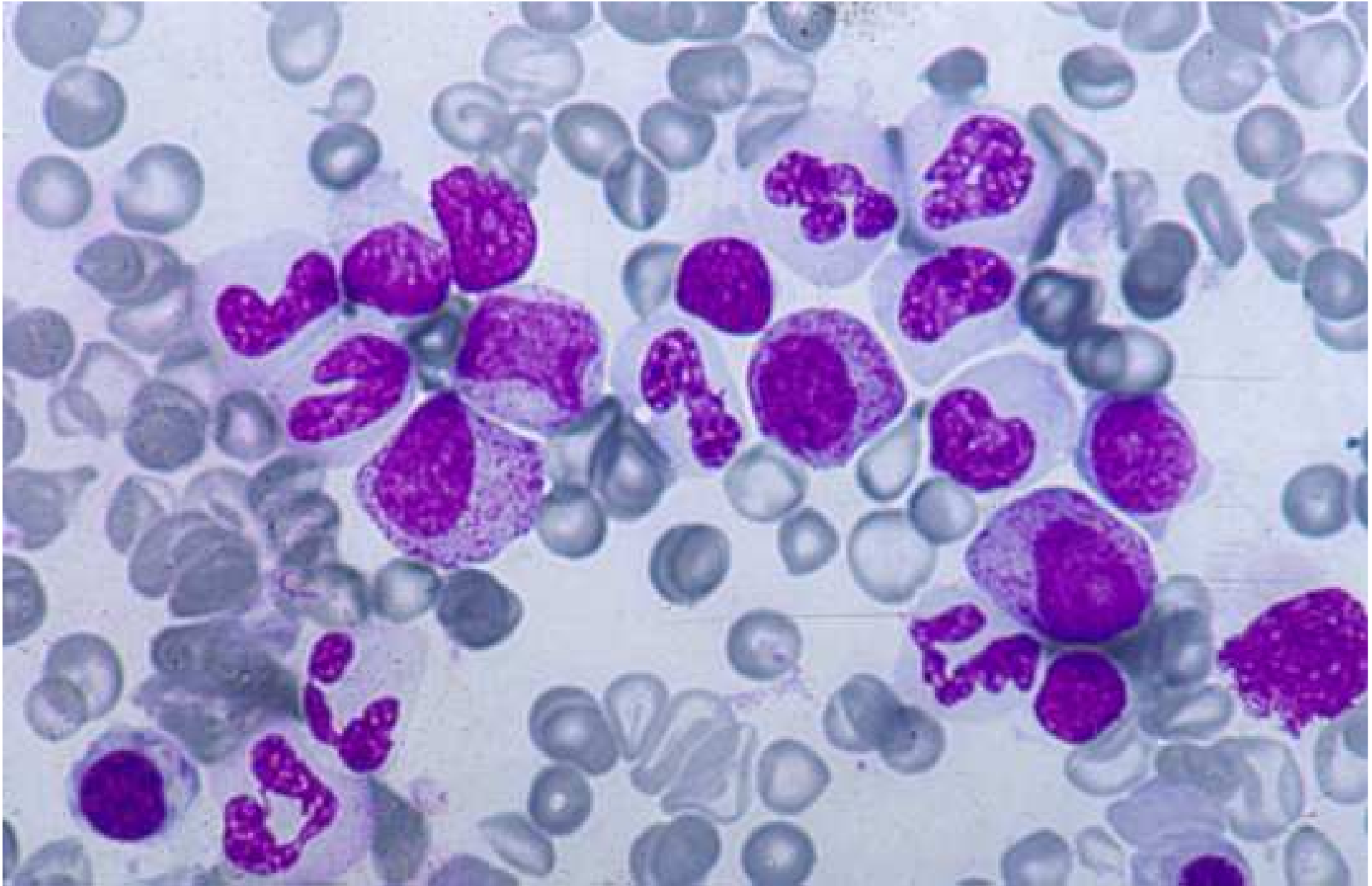
Atypická CML

- 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



Atypická CML - genetika

- 80% pacientů má cytogenetické abnormality
- není Ph ani bcr/abl
- časté nálezy: +8, del(20q), ale i abnormality chromozomů 13, 14, 17, 19 a 12
- jsou případy JAK2 V617F pozitivní
- 30% nemocných má získané mutace NRAS a KRAS
- jsou popsány případy s t(8;9) s pozitivitou PCM1-JAK2 fuzním genem

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-CSF in vitro

JMML - genetika

- monosomie 7 je u 25% nemocných
- mutace postihující některou z cest regulačních molekul včetně genů pro RAS – NRAS, KRAS každý asi 20%
- PTPN 11 (non-receptor protein tyrosine phosphatase) – 35% nemocných
- NF 1 (neurofibromatosis type 1) -20% nemocných

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 > 600G/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

Provizorní jednotka: RARS-T (MDS/MPN)

(Shaw R.G., BJH 2005, 131: 180-184)

diagnostická kritéria

- trombocyty > 500G/l více než 6 měsíců spolu se zvýšeným počtem megakaryocytů v kostní dřeni, občas gigantické formy
- > 15% prstenčitých sideroblastů
- normální cytogenetický nález

vyklučující kritéria

- nedostatek železa
- stav po splenektomii a jiné příčiny reaktivní trombocytémie
- jiné příčiny prstenčitých sideroblastů (alkohol, antitubertikulotika)
- blasty v kostní dřeni > 3% a/nebo cirkulující blasty
- jiné MDS, MPN

WHO 2008: trombocyty > 450G/l, megakarocyty vypadají jako u ET nebo PMF