

Myeloproliferativní neoplázie (MPN),
myelodysplastický syndrom (MDS)
a
akutní myeloidní leukémie (AML)

9.12.2021

Hematologické nádory

nádory myeloidní a lymfoidní

„tekuté“ nádory krve a kostní dřeně - leukémie

„solidní“ nádory uzlin a lymfatické tkáně - lymfomy

Leukémie

λευκός (bílý) αίμα (krev)

Virchow 1845

Leukémie	akutní (blastická)	chronická
myeloidní	AML	CML MPN
lymfoidní	ALL	CLL

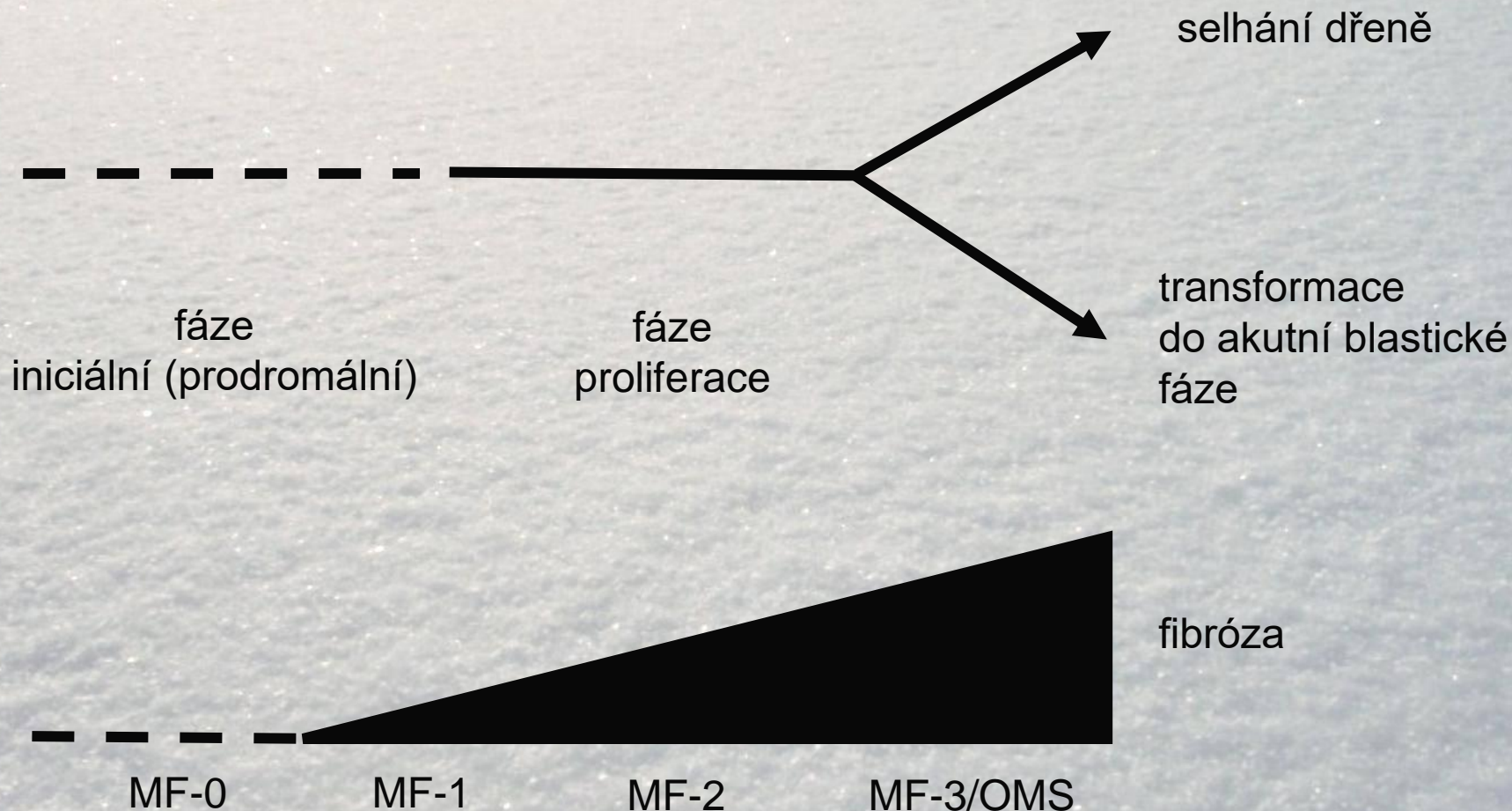
Myeloproliferativní neoplázie (MPN)

Skupina klonálních poruch hematopoetické kmenové buňky vedoucí k proliferaci jedné nebo více myeloidních řad (Ph⁺: CML; Ph⁻: PV, PMF, ET). Pravidelně jsou spojené s abnormalitami genů pro různé tyrozinkinázy.

- buněčnost ve dřeni obvykle zvýšena
- počet blastů normální nebo lehce zvýšen
- vyzrávání přítomno
- morfologie relativně normální
- hematopoeza efektivní
- v periférii zvýšení jedné nebo více řad
- organomegalie běžná
- extramedulární hematopoéza

Tendence k rozvoji myelofibrózy se selháním kostní dřeně anebo k transformaci do akutní blastické fáze.

Klinický průběh myeloproliferací



Klasifikace WHO (update 2016)

Myeloproliferativní neoplázie

Chronická myeloidní leukemie (CML) *BCR/ABL+*

Chronická neutrofilní leukemie (CNL)

Pravá polycytémie (PV)

Primární myelofibróza (PMF)

PMF, fáze prefibrotická/časná

PMF, fáze fibrotická

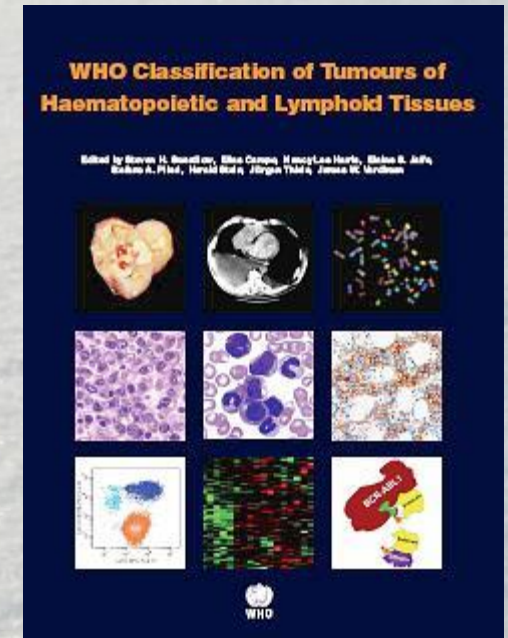
Esenciální trombocytémie (ET)

Chronická eozinofilní leukemie, blíže neurčená (CEL/HES)

Chronické myeloproliferativní onemocnění, neklasifikovatelné (CMPD, U)

Mastocytóza

Myeloidní a lymfoidní neoplázie spojené s eozinofilií a abnormalitami *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* nebo *PCM1/JAK2*



CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKÉMIE (CML)

Definice:

Klonální myeloproliferativní onemocnění vycházející z abnormální pluripotentní kmenové buňky spojené s přítomností Ph1 resp. t(9;22).

incidence 1-2/100.000, vyšší frekvence při radiační zátěži

leukocytóza až $400 \times 10^9/L$,

posun doleva, často bazofilie, eozinofilie

50 % trombocytóza

splenomegalie

CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKÉMIE (CML)

Klinické projevy:

bez potíží (náhodný záchyt leukocytózy)

nebo jen mírné nespecifické příznaky:

- B-symptomy (cytokiny tvořené nádorovými buňkami)
úbytek hmotnosti, subfebrilie, noční poty, únava
- hyperviskózní syndrom (leukocytóza)
(CNS, priapismus, tinnitus, retinální krvácení)
- tlak v podžebří, pocit sytosti (splenomegalie)

zpočátku bez imunodeficitu, bez cytopenií

CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKÉMIE (CML)

Průběh:

fáze chronická

fáze akcelerace

anebo

blastický zvrát

(blasty myeloidní nebo lymfoidní)

Ph-negativní myeloproliferace

polycythaemia vera, primární myelofibróza, esenciální trombocytémie

obvykle mutace *JAK2* V617F nebo *CALR*, vz. *MPL* aj.

klinická prezentace: běžně izolovaná trombocytóza (Ph⁻ MPN-T)

- trombotické příznaky
 - hluboké žilní i tepenné trombózy, embolizace, infarkty
- hemoragické příznaky
 - patol. trombocyty nad $1.000 \times 10^9/L$ + funkční deficit vWf
 - epistaxe, do GIT, do mozku, ...
- vazomotorické příznaky
 - bolesti hlavy, synkopy, atyp. bolesti na hrudi, poruchy zraku
 - erytromelalgie – bolestivé zarudnutí a pálení končetin
- splenomegalie

PRAVÁ POLYCYTÉMIE (PV)

Definice:

Klonální trilineární myeloproliferace s excesivní produkcí zejména erytrocytů nezávislou na regulaci erythropoézy.

Laboratorní nálezy:

hemoglobin nad 165 g/L (muži) či 160 g/L (ženy) anebo

hematokrit nad 49 % (muži) či 48 % (ženy)

typický histologický obraz v trepanobiopsii kostní dřeně

mutace *JAK2* (V617F)

nízká hladina erythropoetinu

Diferenciální diagnóza:

sekundární polyglobulie (erytrocytóza) 2/3 erytrocytóz
(arteriální hypoxie, renální hypoxie, EPO-produkující tumory,
léky, játra)

PRAVÁ POLYCYTÉMIE (PV)

Klinické projevy:

- krvácení a trombózy
- hyperviskózní syndrom (bolest hlavy, závratě, ...)
- splenomegalie a pyletrombóza
- GIT potíže (vředová choroba – histamin ze zmnož. bazofilů)
- cyanóza
- svědění kůže potencované teplou vodou
- dna z rozpadu krevních buněk

Průběh:

- stadium iniciální (prepolycytemické, „masked“ PV)
- stadium proliferativní, polycytemické
- stadium terminální („spent phase“, post-PV myelofibróza)
možnost transformace do akutní leukémie

PRIMÁRNÍ MYELOFIBRÓZA (PMF)

Definice:

Klonální myeloproliferace bez t(9;22) spojená s reaktivní dřevnou fibrotizací a extramedulární hematopoézou.

(mutace *JAK2* nebo *CALR*, vzácně *MPL*)

Průběh:

stadium prefibrotické

stadium fibrotické (→ osteomyeloskleróza)

možnost akcelerace a transformace do akutní leukémie

ESENCIÁLNÍ TROMBOCYTÉMIE (ET)

Definice:

Klonální myeloproliferace bez t(9;22) postihující převážně megakaryocytární řadu, s trombocytózou (nad $450 \times 10^9/L$) nikoli sekundární.

(mutace *JAK2* nebo *CALR*, vzácně *MPL*)

Průběh:

stadium iniciální (pretrombocytemické)
stadium proliferativní, trombocytemické
minimální tendence k fibrotizaci („post-ET fibróza“)
či transformaci do akutní leukémie

Myelodysplastický syndrom

Skupina klonálních poruch hematopoetické kmenové buňky charakterizovaná poruchami vyžívání (dysplázií a neefektivní hematopoézou) s rizikem přechodu do AML (MDS s unilineární a multilineární dysplázií, MDS s excesem blastů). Incidence stoupá s věkem (30-50/100.000 nad 70 let). Vznik *de novo* nebo po terapii.

- buněčnost ve dřeni obvykle zvýšena
- počet blastů normální (do 5 %) nebo zvýšen (do 20 %)
- vyžívání přítomno
- morfologie dysplastická v jedné nebo více liniích
- hematopoéza často neefektivní
- v periférii cytopenie v jedné nebo více řadách
- obvykle bez organomegalie

Tendence k rozvoji selhání kostní dřeně (infekce, krvácení) anebo k přechodu do akutní leukémie (až 30 %).

Model rozvoje MDS

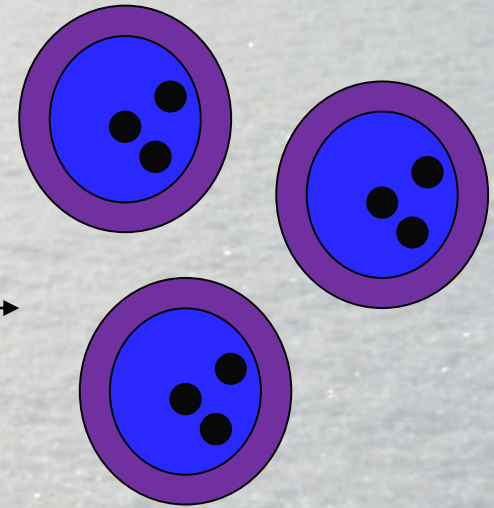
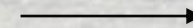
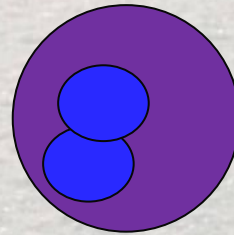
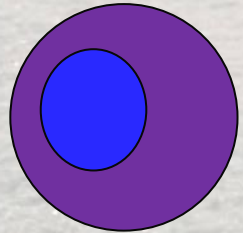
Fáze pre-MDS

Fáze časného MDS

Fáze pozdního MDS

Kmenová buňka MDS?

Porucha diferenciace



Genetická nestabilita

„driver“ mutations

Vyvolávající příčiny:

- Věk
- Toxiny zevního prostředí
- Chemo- a radioterapie
- Genetická vnímavost + vrozené poruchy (*GATA2*, *SAMD9/L*,...)

Apoptóza ↑

- ↓ telomery, ↑ telomeráza
- epigenetické změny (metylace DNA)
- mutace pro- a anti-apoptotických genů a mitoch. DNA (*BCL2*, *p53*...)
- imunologická odpověď na poškozené progenitorové buňky

Apoptóza ↓

Proliferace ↑

- ↑ prolif. geny (*N-RAS*, *WT1*, ...)
- ↓ diferenciační geny (*p15*)
- rozvoj AML-MRC

CHIP, ICUS, CCUS

Klasifikace WHO (update 2016)

Myelodysplastický syndrom (MDS)

MDS s unilineární dysplázií (dříve refrakterní anemie RA)

MDS s prstenčitými sideroblasty

a s unilineární dysplázií

a s multilineární dysplázií

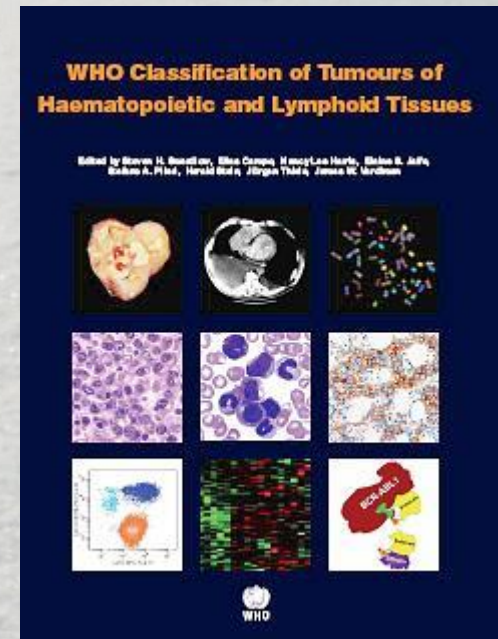
MDS s multilineární dysplázií (dříve RCMD)

MDS s excesem blastů (dříve RAEB)

MDS spojený s izolovanou del(5q)

MDS, neklasifikovatelný

Dětská refrakterní cytopenie (RCC)



Myelodysplastické / myeloproliferativní neoplázie (MDS/MPN)

Chronická myelomonocytární leukemie (CMML)

Atypická chronická myeloidní leukemie BCR/ABL-negativní (aCML)

Juvenilní myelomonocytární leukemie (JMML)

MDS s prstenčitými sideroblasty a trombocytózou

Myelodysplastické / myeloproliferativní onemocnění, neklasifikovatelné

Akutní myeloidní leukemie (AML)

Skupina klonálních poruch hematopoetické kmenové buňky charakterizovaná proliferací a akumulací (klonální expanzí) nezralých buněk obvykle s jejich vyplavováním do periferní krve. V kostní dřeni je více než 20 % nezralých buněk (blastů). Incidence stoupá s věkem (cca 15/100.000 nad 65 let), 80 % AL. Klasifikace podle FAB (AML M0-M7) a WHO (rekur.genet., MRC, TRAL, blíže neurč. - FAB)

- buněčnost ve dřeni obvykle zvýšena
- počet blastů zvýšen (nad 20 %)
- vyzrávání nepřítomno (v PK hiatus leukaemicus)
- v periférii blasty + cytopenie v jedné nebo více řadách
- často bez organomegalie

Etiologie AML

- radiační záření
- kancerogeny
benzen a jeho deriváty, herbicidy, pesticidy, ...
- cytostatika
blokátory topoizomerázy II (etoposid, teniposid)
alkylační cytostatika (cyklofosamid, chlorambucil, ...)
- hereditární choroby spojené s vyšší fragilitou chromatinu
Bloom, Fanconi, Kostman, Wiskott-Aldrich, ataxia teleang.
Down, Klinefelter, Patau

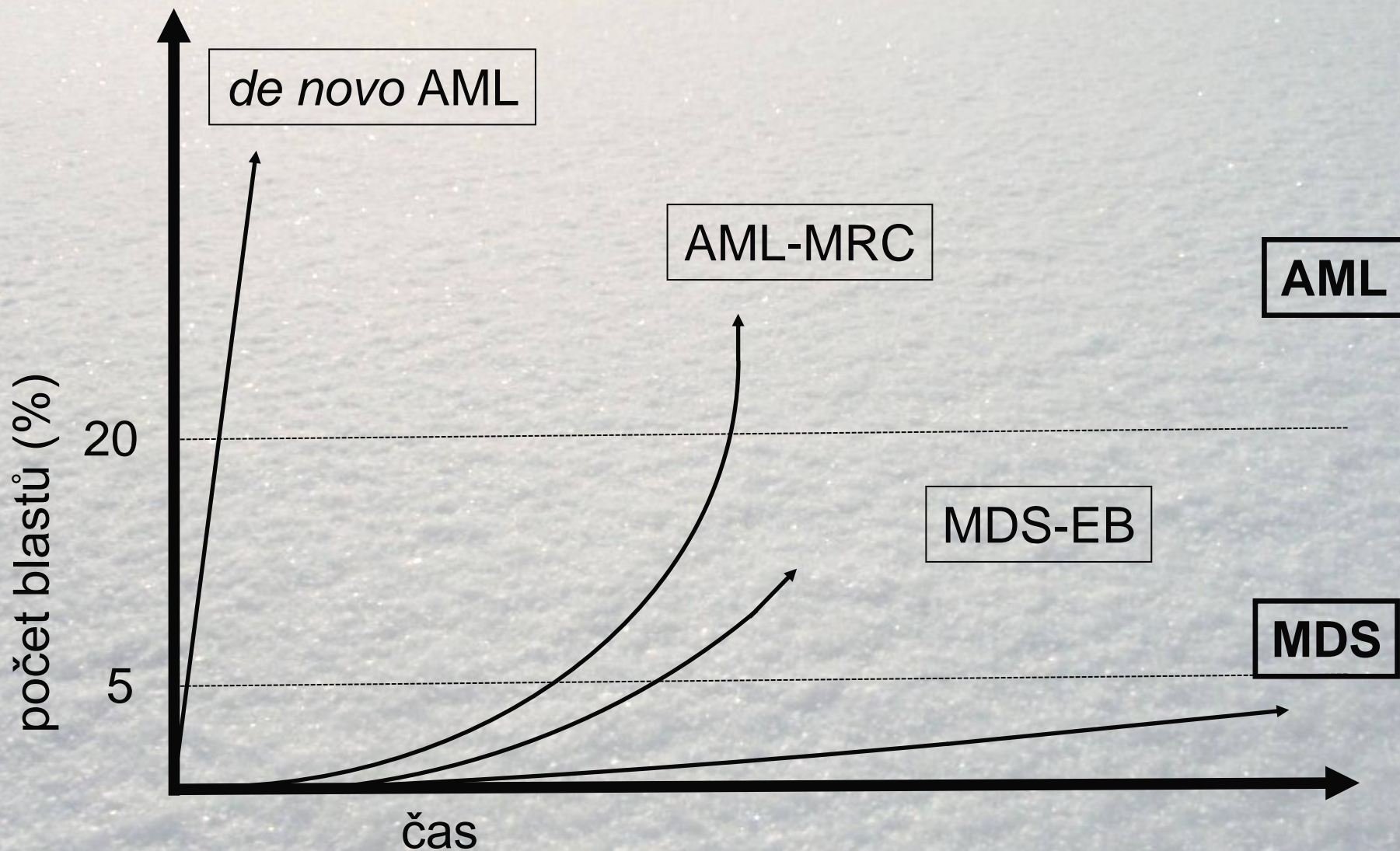


rekurentní chromosomální přestavby

(translokace se vznikem fúzních genů
s aktivitou transkripčních faktorů)

deregulace vývoje kmenové buňky, diferenciační arest

Vztah MDS a *de novo* AML



Klinické projevy AML

- anémie:
 - malátnost, únava, vyčerpání, bledost, ICHS
- granulocytopenie:
 - infekce – agresivní průběh, špatná odpověď na terapii
 - horečky bez prokazatelné infekce
- trombocytopenie:
 - krvácení (nos, dásně, metroragie, petechie)
- hyperleukocytóza (leu nad $100 \times 10^9/L$):
 - hyperviskózní syndrom
 - tumor lysis syndrom ($\uparrow K^+$ $\uparrow PO_4^{3-}$ \uparrow uráty $\downarrow Ca^{2+}$)

Subklasifikace AML

Morfologický přístup

klasifikace FAB (1976)

- cytologie
- cytochemie

podle stupně vyzrání a směru diferenciacce
AML M0 – M7

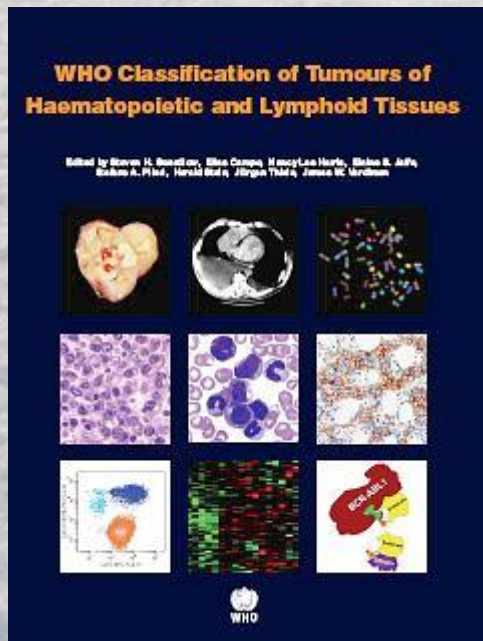
Komplexní přístup klasifikace WHO (2001, 2008, update 2016)

- molekulárně genetické vyšetření
- klinický obraz
- morfologie

cytologie a cytochemie
průtoková cytometrie
histologie

Klasifikace WHO (update 2016)

AML A PŘÍBUZNÉ NEOPLÁZIE



Akutní myeloidní leukemie s rekurentními genetickými abnormalitami
AML s t(8;21); *RUNX1-RUNX1T1*
AML s inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22); *CBFB-MYH11*
APL s t(15;17)(q22;q11-12); *PML-RARA* (M3)
AML s t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*
AML s t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*
AML s inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); *GATA2, MECOM*
AML (megakaryoblastická) s t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*
AML s mutovaným *NPM1*
AML s bíaleickými mutacemi *CEBPA*
AML s BCR/ABL1
AML s mutací RUNX1

Akutní myeloidní leukemie s myelodysplastickými změnami (AML-MRC)
Poterapeutické myeloidní neoplázie

Akutní myeloidní leukemie, blíže neurčená (M0 až M7)

AML s minimální diferenciací (M0)

AML bez vyžívání (M1)

AML s vyžíváním (M2)

Akutní myelomonocytická leukemie (M4)

Akutní monoblastická a monocytická leukemie (M5)

Akutní erytroidní leukemie (M6)

Akutní megakaryoblastická leukemie (M7)

Akutní bazofilní leukemie

Akutní panmyelóza s myelofibrózou

Myeloidní sarkom

Myeloidní proliferace související s Downovým syndromem

Transientní abnormální myelopoéza

Další myeloidní leukemie u Downova syndromu

Blastický nádor z plazmocytoidních dendritických buněk (BPDCN)

Díky za pozornost.