



MDS/MPN

se zaměřením na morfolonii s kazuistikami

Šlégrová D.
Hematologicko-transfuzní oddělení Nemocnice Jihlava

XXXVII. Olomoucké hematologické dny, 21. – 23. 5. 2025

ÚVOD

- Skupina klonálních hematopoetických onemocnění s prolínajícími se rysy myelodysplastického syndromu a myeloproliferativních neoplázií na úrovni laboratorní i klinické
- Klinické projevy se odvíjejí od převažující složky onemocnění
- Riziko progresu do AML

MDS	MPN
cytopenie (WBC↓, HGB↓, PLT↓)	cytózy (WBC↑, ↑Mono, PLT↑)
Únava, krvácení, infekce	hubnutí, horečka, noční pocení
splenomegálie, hepatomegalie	
lymfadenopatie	
hyperleukocytóza s leukostázou	

Dg. podjednotky
skupiny MDS/MPN
dle **WHO 2022**

CMML

MDS/MPN s neutrofílií

MDS/MPN s mutací SF3B1 a
trombocytózou

MDS/MPN blíže
nespecifikovaná

Porovnání klasifikací

WHO 2016		WHO 2022	ICC 2022
CMML	➡	CMML	CMML Klonální monocytóza neurčitého významu Klonální cytopenie s monocytózou neurčitého významu
aCML (BCR/ABL neg.)	➡	MDS/MPN s neutrofílií	aCML
MDS/MPN-RS-T	➡	MDS/MPN se SF3B1 a T	MDS/MPN s trombocytózou a SF3B1 MDS/MPN s RS a T, blíže nespecifikovaná
MDS/MPN neklasifikovatelné	➡	MDS/MPN blíže nespecifikovaná	MDS/MPN blíže nespecifikovaná
JMML	⇨	<i>přesun mezi poruchy s mutací zárodečné linie (MPN)</i>	



CMML - chronická myelomonocytární leukémie

Incidence: cca 0,4 na 100 000 ročně

Medián věku v době dg. je 73-75 let

Muži : ženy = 1,5-3 : 1

Riziko transformace do AML (15-20% do 3-5 let)

Podskupiny dle WHO 2022:

WHO 2016 (dle počtu blastů)	WHO 2022 (dle počtu blastů)
CMML-0 (<2% v PK, <5% v KD, bez AT)	CMML-1 (<5% v PK, <10% v KD, bez AT)
CMML-1 (<5% v PK, <10% v KD, bez AT)	CMML-2 (5-19% v PK, 10-19% v KD, AT)
CMML-2 (5-19% v PK, 10-19% v KD, AT)	WHO 2022 (dle počtu leukocytů)
	MD-CMML (WBC < 13x10 ⁹ /L)
	MP-CMML (WBC ≥ 13x10 ⁹ /L)



CMML - chronická myelomonocytární leukémie

Diagnostická kritéria dle WHO 2022:

Základní kritéria

1. Perzistující (>3 měsíce) monocytóza v PK ($\geq 0,5 \times 10^9/L$ a $\geq 10\%$)
2. Blasty < 20% v PK a KD
3. Nejsou splněna diagnostická kritéria pro CML nebo jinou MPN
4. Nejsou splněna diagnostická kritéria pro myeloidní/lymfoidní neoplázie s fúzí tyrosinkinázy

Podpůrná kritéria

1. Dysplázie v ≥ 1 z myeloidních buněčných linií v KD
2. Získané klonální cytogenetické či molekulárně genetické abnormality
3. Abnormální relativní zastoupení klasických monocytů v PK (>94%)

Požadavky pro diagnózu

Všechna základní kritéria musí být splněna

U monocytózy $\geq 1 \times 10^9/L$ v PK, musí být přítomno nejméně jedno podpůrné kritérium

U monocytózy $\geq 0,5 \times 10^9/L$ a $< 1 \times 10^9/L$ v PK, musí být přítomno první a druhé podpůrné kritérium



CMML - chronická myelomonocytární leukémie

Laboratorní obraz:

Periferní krev

Perzistující (>3 měsíce) periferní monocytóza v KO ($\geq 0,5 \times 10^9/L$
a $\geq 10\%$ z WBC dle WHO 2022)

Další hodnoty KO proměnlivé:

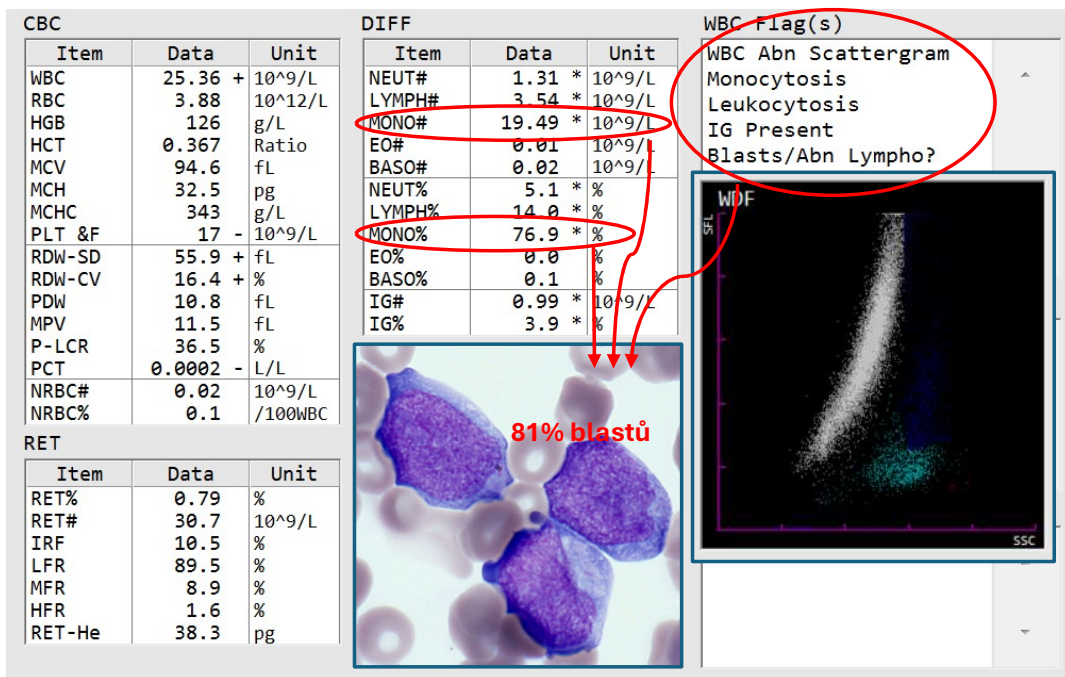
- NEU mohou být snižené i zvýšené
- IG většinou < 10% (často dysgranulopoéza)
- Může být bazofílie i eozinofílie
- Běžná je mírná anémie (typicky normo či makrocytární) a trombocytopenie (s makrotrombocyty)

Perzistující periferní monocytóza v KO ($\geq 0,5 \times 10^9/L$ a $\geq 10\%$)

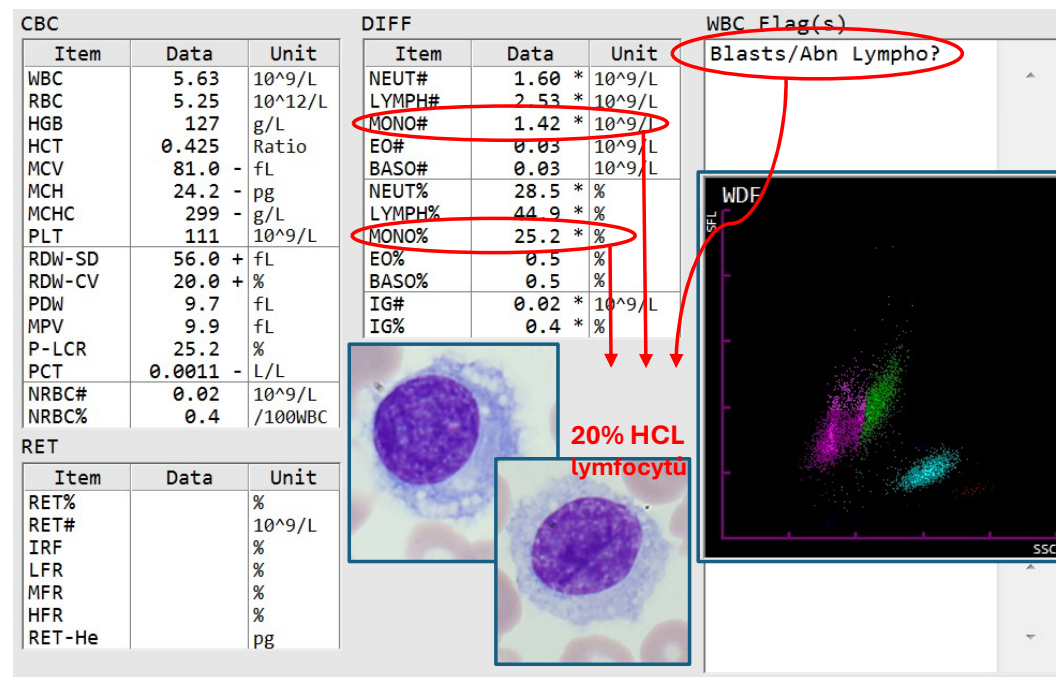
Stanovení počtu monocytů na analyzátořech krevních obrazů

Falešné monocytózy:

A



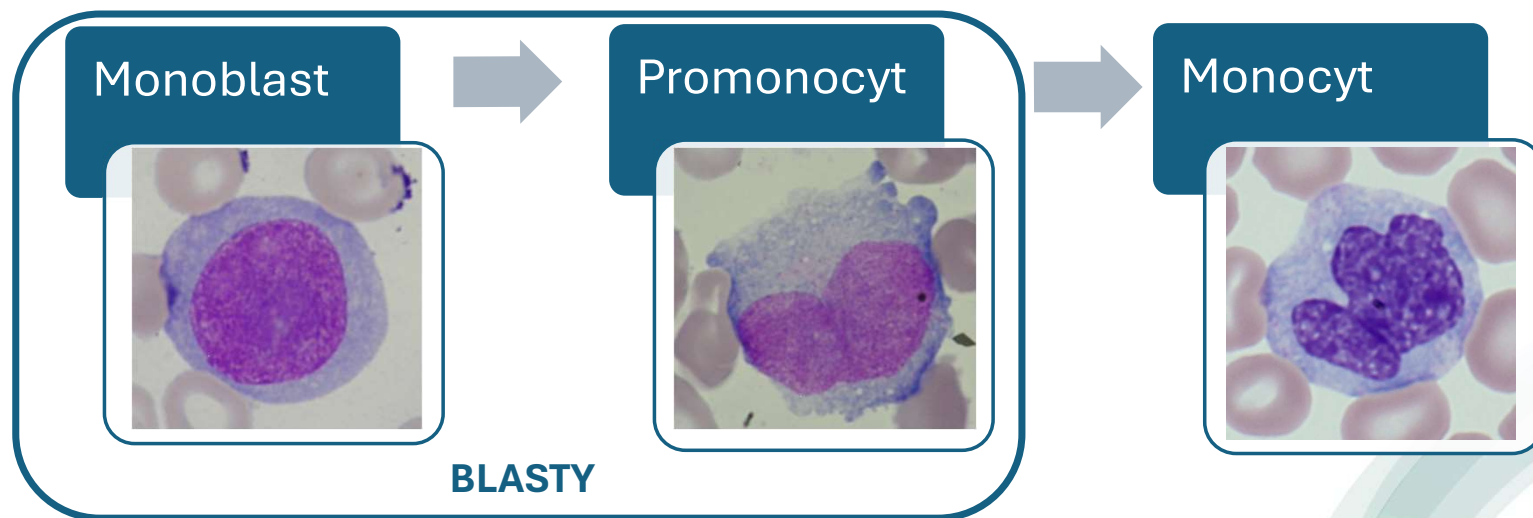
B



➡ Při nesrovnalostech vždy ověřovat monocytózu z analyzátoru mikroskopicky!

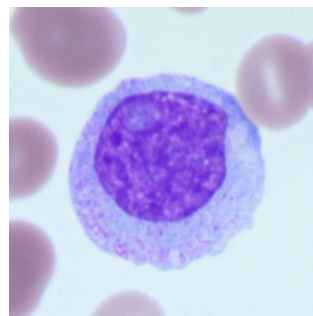
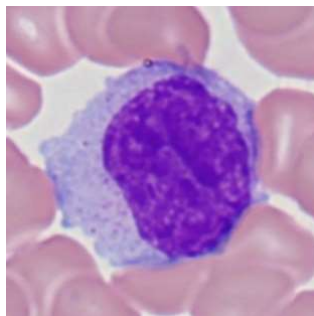
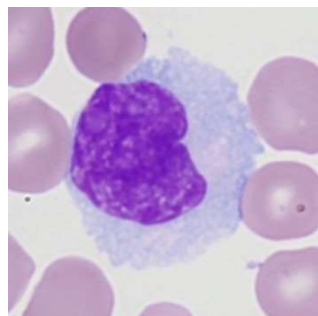
Blasty vždy < 20% v PK i KD

Vývojová řada monocytů:

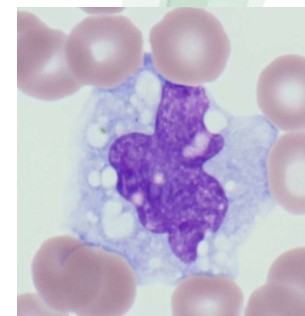


Morfologie monocytů u CMML: často zralé formy bez výraznějších abnormalit

Abnormální morfologie:



X



CMML - chronická myelomonocytární leukémie

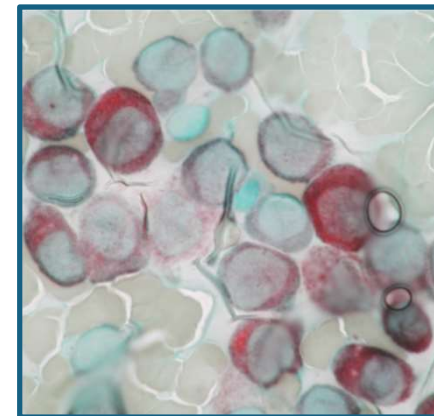
Laboratorní obraz:

Kostní dřeň

- Blasty vždy < 20%
- Převážně hypercelulární
- S variabilní proliferací a dysplázií všech myeloidních řad
- V téměř 80% případů přítomna dysmegakaryopoéza s mikroformami
- Mírná či střední retikulinová fibrotizace v cca 30% případů
- Často problém odlišit myeloidní a monocytární řadu:
imunohistochemie (CD68R, CD163)
doporučeno cytochemické barvení:

Monocyty = NE (ANAE, ANBE) s blokací NaF

Granulocyty = MPO, SBB, CAE





CMML - chronická myelomonocytární leukémie

Laboratorní obraz:

FCM

V případě nepřítomnosti specifického, aberantního imunofenotypu na maligních monocytech je role imunofenotypizace v diagnostice CMML limitovaná.

- K vyloučení reaktivní monocytózy:

klasické monocyty (MO1 = CD14+/CD16-) > 94 %

= odlišení CMML od reaktivní monocytózy s vysokou specificitou (95,1%) i senzitivitou (91,9%)

= podpůrné diagnostické kritérium dle WHO 2022

- Monoblasty většinou CD34 negativní
- V KD: často exprese myelomonocytárních antigenů (CD13, CD33) s variabilní expresí CD14, CD68 a CD64. Markery aberantní exprese: CD2, CD15 a CD56 nebo snížení exprese CD14, CD13, HLA-DR, CD64 nebo CD36



CMML - chronická myelomonocytární leukémie

Laboratorní obraz:

Cytogenetika

- Cytogenetické abnormality u cca 30% případů CMML, ale žádná není specifická
- **Nejčastěji se opakující jsou: +8, -Y, -7/7q-, +21, 20q-**, komplexní karyotyp ojediněle
- +8, -7/7q- a komplexní kar. = vyšší riziko progresu do AML, ↓OS

Molekulární genetika

Pořadí genetických změn vedoucích ke vzniku fenotypu dg. CMML není známo. Předpokládá se, že mezi spouštěče patří mutace TET2 na úrovni HSPCs.

- Nejběžnější somatické mutace, které se mohou objevovat u CMML:
 - TET2 (60%)** ➔ (*TET2*mt/*ASXL1* wt příznivý dopad na OS a lepší odpověď na HMA)
 - ASXL1 (40%)**
 - DNMT3A (5%), IDH2 (5%)
 - SRSF2 (50%)** – spojena s vyšším věkem a méně závažnou anémií
SF3B1 (5-10%), U2AF1 (5-10%)
 - RUNX1 (15%) – spojena s hlubší trombocytopenií a vyšší pravděpodobnost přechodu do AML
 - SETBP1 (15%)
 - NRAS (15%), KRAS (10%), CBL (15%), JAK2(V617F)(10%)
- **Mutace NPM1 = AML!**

CMML

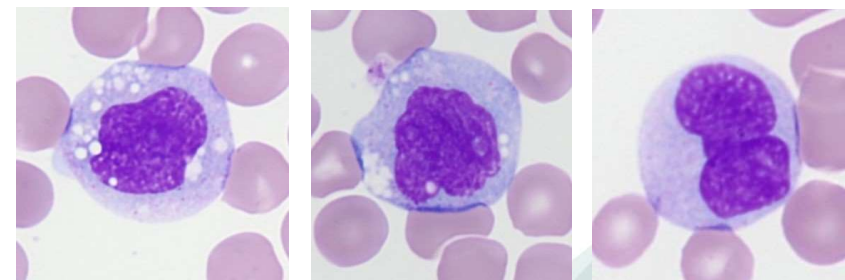
kazuistika



Muž, 59 let

- Od 5/2023 sledován na hematologii pro abnormality v KO
- Další dg.: CHOPN
- V KO přetrvávající neutropenie (Neu# < 1 x10⁹/L), monocytóza, hraniční hodnoty HGB a mírná trombocytopenie do 10/2023 kdy proveden odběr KD.

KO 10/2023			DIF 10/2023			DIF mikroskopicky		
WBC	4,6	x10 ⁹ /L	Ne#	0,9	x10 ⁹ /L	Neu	22,7	%
HGB	135	g/L	Ly	2,2	x10 ⁹ /L	Lym	49	%
Hct	0,394	L/L	Mo#	1,5	x10 ⁹ /L	Mono	25,3	%
MCV	88,0	fl	Eo	0	x10 ⁹ /L	Eo	0	%
MCHC	343	g/L	Ba	0	x10 ⁹ /L	Baso	1	%
RDW	16,5	%	Ne%	18	%	Ne. tyč	2	%
PLT	130	x10 ⁹ /L	Mo%	33	%	blasty	0	%

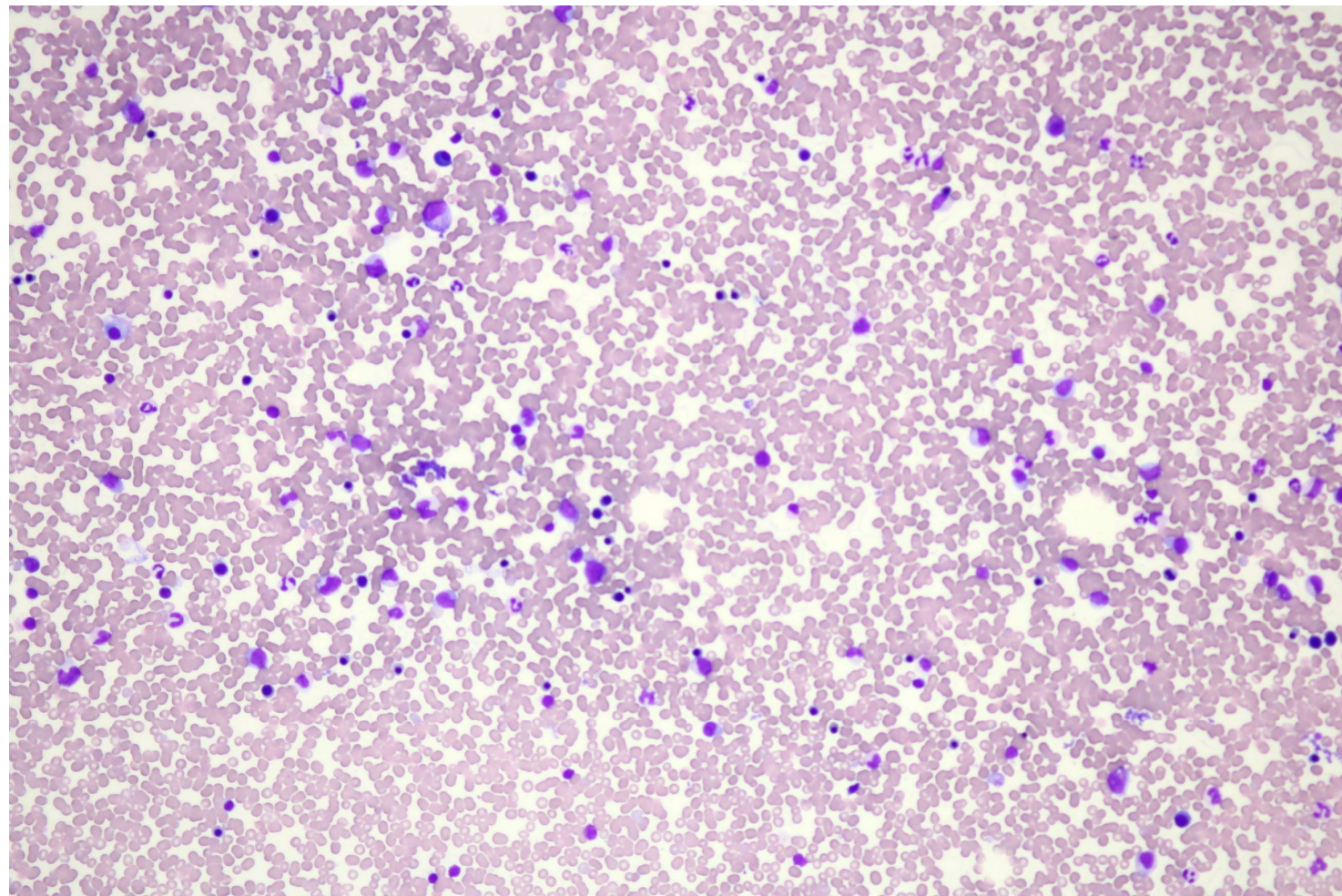


CMML

kazuistika



Muž, 59 let



Aspirát KD 10/2023

Normocelulární

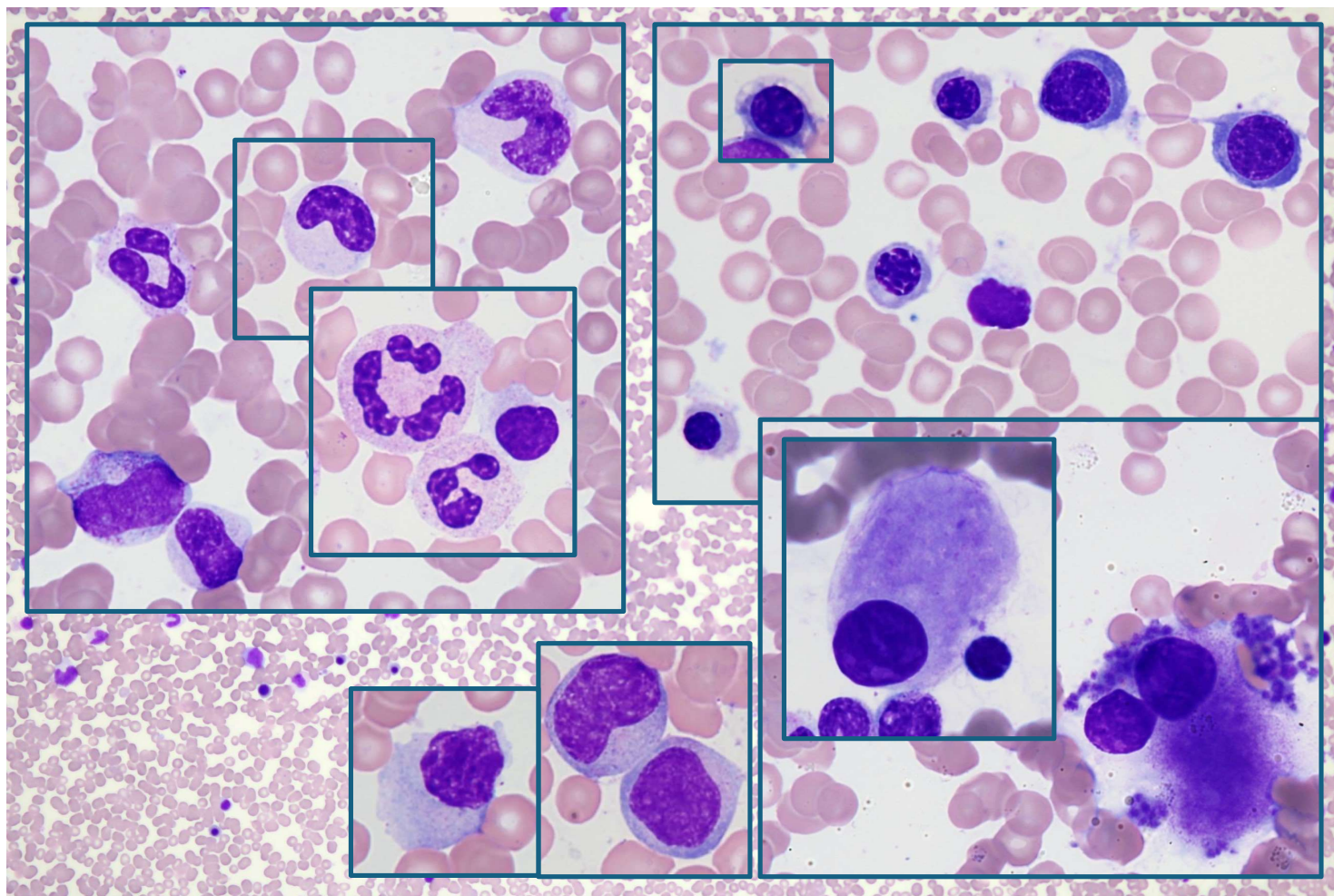
granulopoéza	53,2% dysplázie 9%
erytropoéza	24,6% dysplázie 12%
megakaryopoéza	Přiměřeně dysplázie 16%
monocytopoéza	11,6% atypické formy
blasty	1,2%

CMML

kazuistika



Muž, 59 let



Aspirát KD 10/2023

Normocelulární

granulopoéza	53,2% dysplázie 9%
erytropoéza	24,6% dysplázie 12%
megakaryopoéza	Přiměřeně dysplázie 16%
monocytopoéza	11,6% atypické formy
blasty	1,2%

Závěr: Nález spolu s perzistující perif. monocytózou odpovídá dg. kritériím **CMML, MD-CMML (WHO 2022)**

CMML

kazuistika



Muž, 59 let

Molekulární genetika:

BCR/ABL, JAK2 (V617F, exon12), CALR (exon9), MPL (W515L, W515K): **negativní**

FCM:

KD: CD34+ = **0,02%**

PK monocyty: **CD14+/CD16- = 95,9%**; CD14+/CD16+ = 3,1%; CD14-/CD16+ = 0,1%;
CD14-/CD16- = 1,0%

Cytogenetika + FISH:

48% bb. s del20q12

BCR/ABL, del5q, del7q: **negativní**

Histologie:

Hypercelulární KD s dysplastickými rysy, přítomna subpopulace - menšina menších megakaryocytů s hypolobulovanými jádry. CD14+ buňky zmnoženy, ale pod 10%. Nález sám není diagnostický pro CMML.

Zjištěna mutace CUX1, PHF6, **TET2**, **SRSF2** - jsou v souladu s dg. myeloidní neoplazie



MDS/MPN s neutrofílií

Incidence: 1 na 1 000 000 ročně (1 na 100 případů CML)

Věk v době dg. je většinou 60-76 let

Mírně vyšší zastoupení u mužů

Změna názvu oproti WHO 2016

WHO 2016	WHO 2022
aCML, BCR-ABL negativní	MDS/MPN s neutrofílií

MDS/MPN s neutrofílií

Laboratorní obraz:

Periferní krev

- **WBC vždy $\geq 13 \times 10^9/L$** (medián = $24-96 \times 10^9/L$, oj. i $\geq 300 \times 10^9/L$)
- **Neutrofílie v KO** ($2 - 7 \times 10^9/L$, 45 – 70%)
- **Neutrofilní prekursorzy vždy $\geq 10\%$**
(promyelocyty, myelocyty, metamyelocyty)
- **Blasty v PK $< 20\%$** (obvykle $< 5\%$)
- **Monocyty vždy $< 10\%$**
- **Neutrofilní dysplázie**
- Méně často bazofílie

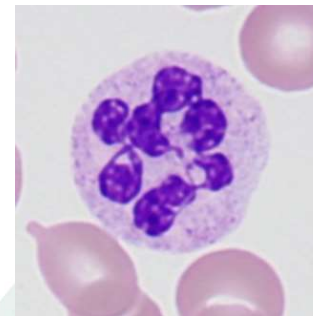
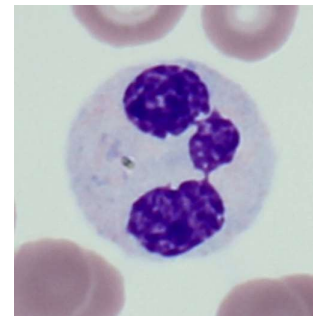
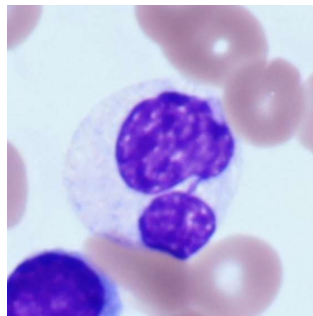
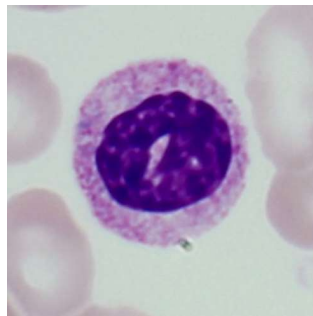
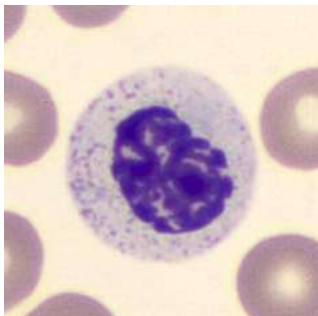
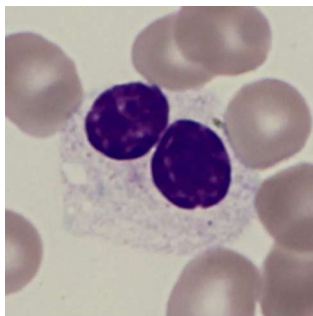
Kostní dřeň

- **Hypercelulární**
- **Hyperplázie a dysplázie granulopoézy**
M:E = většinou $>10:1$, ale u některých případů E $>30\%$
Dyserytropoéza v cca 40% případů,
Megakaryopoéza většinou početně normální či zvýšená.
Dysmegakaryopoéza často
- **Blasty v KD vždy $<20\%$**
- Může být přítomna mírná fibrotizace

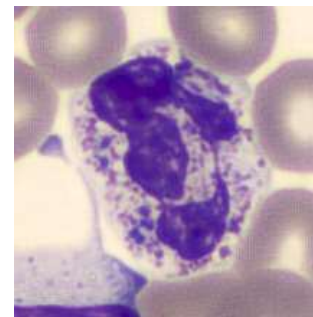
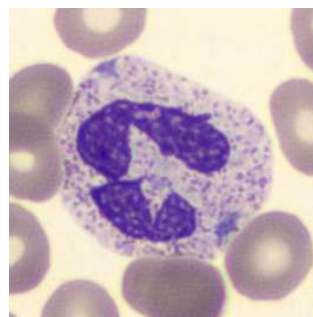
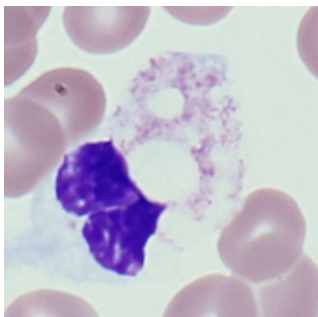


Neutrofilní dysplázie – často výrazná

dysplastické změny neutrofilů:



reaktivní stavy:





MDS/MPN s neutrofílií

Laboratorní obraz:

FCM:

bez specifického imunofenotypu

Molekulární genetika:

- **BCR/ABL negativní** (vyloučení CML)
- **JAK2, CALR, MPL negativní** (vyloučení jiné Ph neg. MPN)
- **PDGFR α a β , FGFR1 a PCM1-JAK 2 negativní** (vyloučení myeloidní/lymfoidní neoplázie s fúzí tyrosinkinázy)
- **CSF3R negativní** (vyloučení CNL)
- **SF3B1 negativní** (vyloučení MDS/MPN-SF3B1-T)
- NGS – žádoucí vyšetřit přítomnost mutace **SETBP1** a/nebo **ETNK1**

Cytogenetika:

Cytogenetické změny v cca 80% případů

nejčastěji: +8, 20q-

dále abnormality chromozomů: 13,14,17,19 a 12

MDS/MPN s neutrofílií kazuistika



Muž, 78 let

- Od 8/2022 sledován na hematologii pro leukocytózu s posunem doleva, trombocytózu a anémii
- Další dg.: hypertenze, hyperlipidémie, DM 2. typu, benigní hyperplázie prostaty, TEP L kyčle, od 9/2022 TU P ledviny, dle CT 9/2022 splenomegalie
- 9/2022 - **BCR/ABL: negativní**
- 12/2022 - JAK2 (V617F, exon12), CALR, MPL: **negativní**
- 1/2023 - provedena trepanobiopsie

MDS/MPN s neutrofílií kazuistika



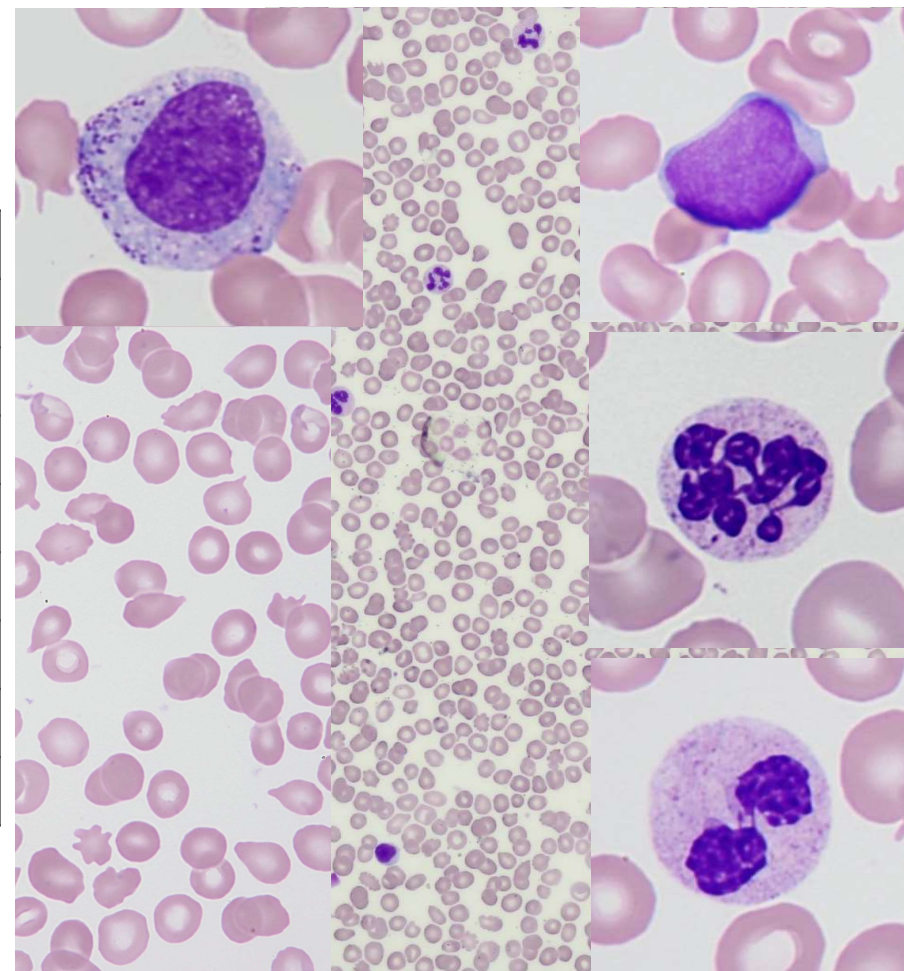
Muž, 78 let

KO 1/2023		
WBC	37,2	x10⁹/L
HGB	96	g/L
Hct	0,293	L/L
MCV	87,9	fl
MCHC	327	g/L
RDW	17,8	%
PLT	499	x10⁹/L

DIF 1/2023		
Ne#	30,8	x10⁹/L
Ly#	1,6	x10 ⁹ /L
Mo#	2,7	x10 ⁹ /L
Eo#	0,9	x10 ⁹ /L
Ba#	1,2	x10 ⁹ /L
Ne%	83	%
Mo%	7	%

DIF mikroskop 1/2023		
Ne.seg.	64	%
Lym	5	%
Mono	6,5	%
Eo	3	%
Ba	1	%
Ne.tyč	8	%
IG	12	%
blasty	0,5	%

BCHM 12/2022		
Kys. Listová	14,7	nmol/L
Vit. B12	390	pmol/L



MDS/MPN s neutrofiíí kazuistika

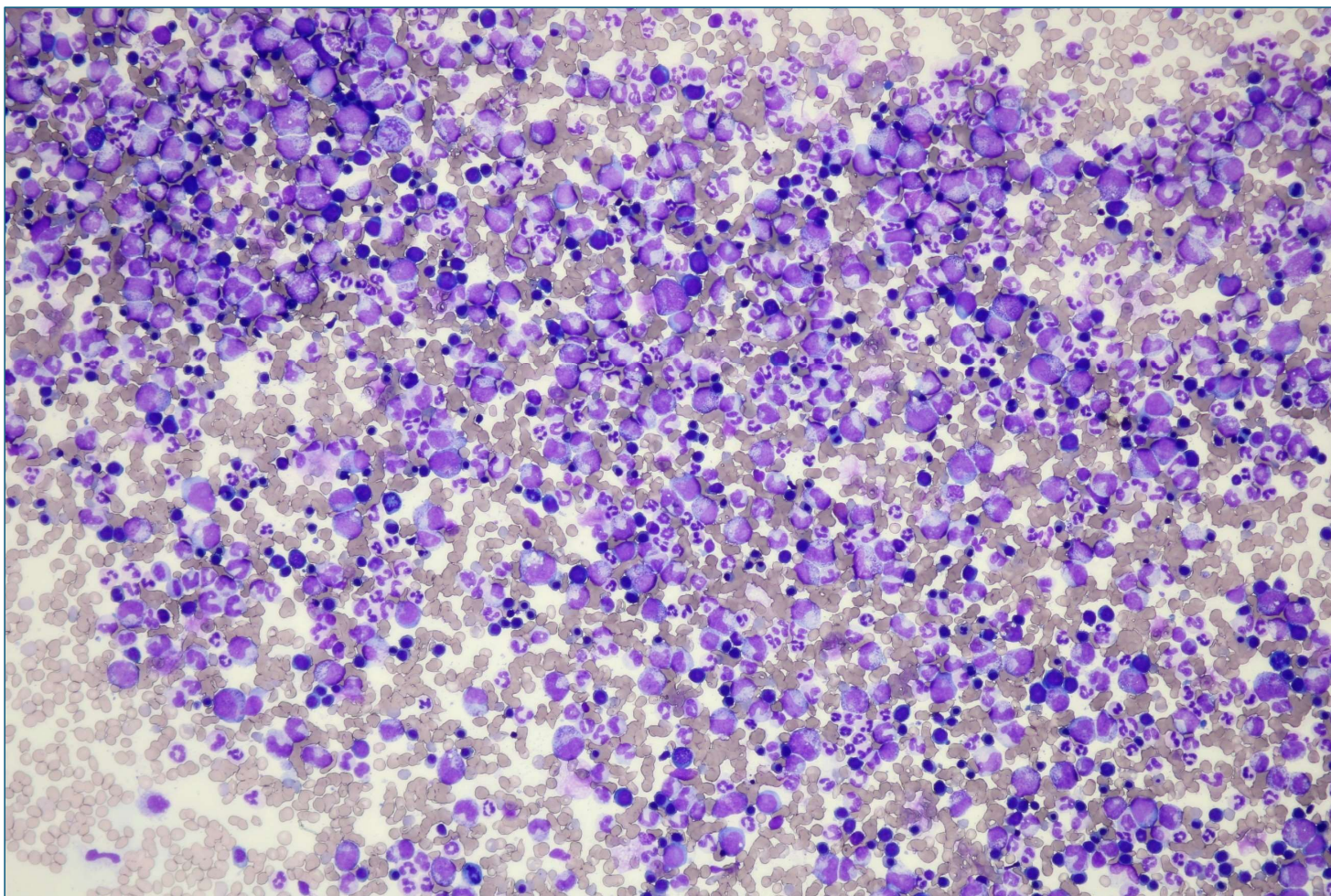


Muž, 78 let

Aspirát KD 1/2023

Hypercelulární

granulopoéza	72,2% dysplázie 74%
erytropoéza	25% dysplázie 63%
megakaryopoéza	zmnožené dysplázie 100%
monocytopoéza	1,8%
blasty	2,6%



MDS/MPN s neutrofilíí kazuistika

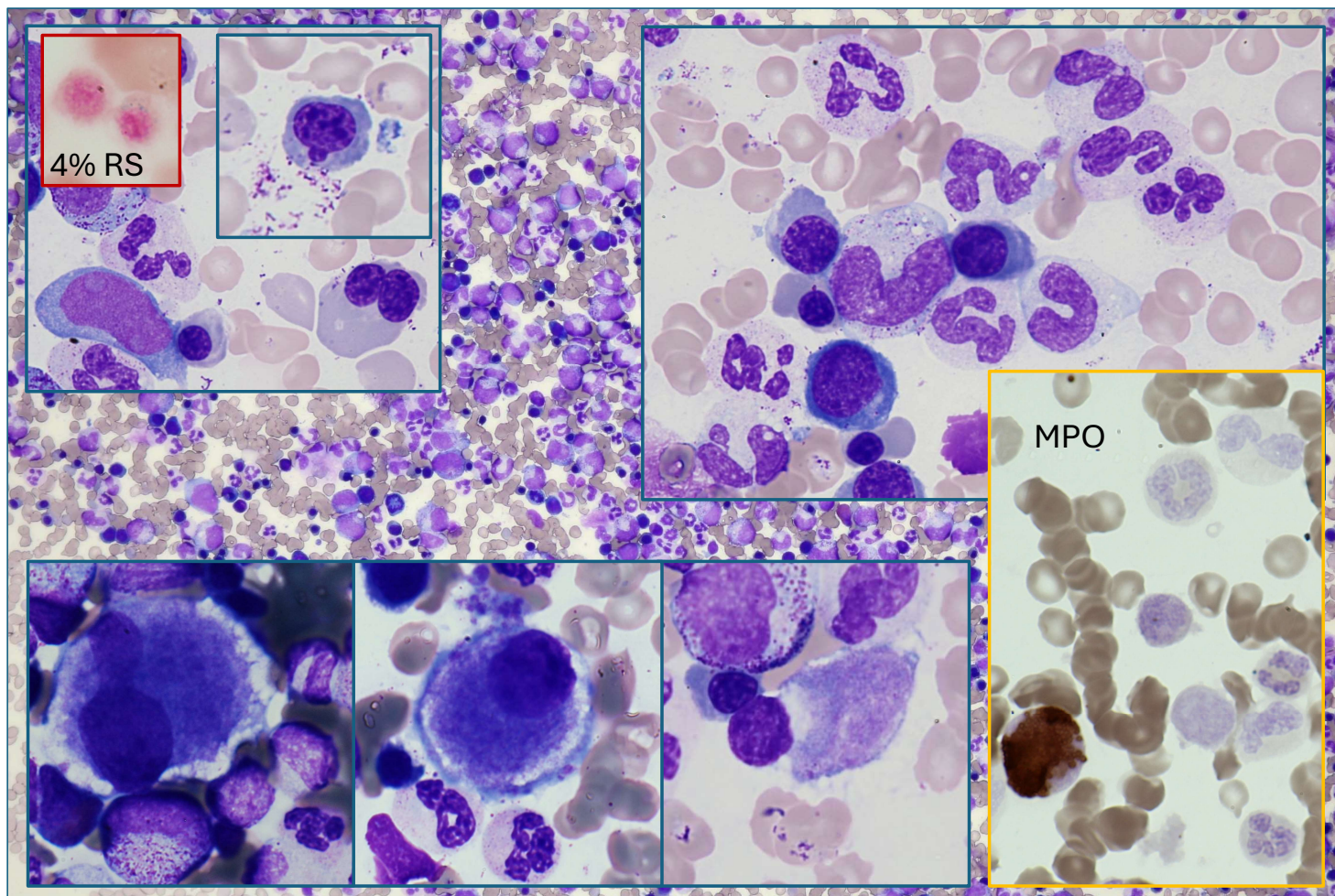


Muž, 78 let

Aspirát KD 10/2023

Hypercelulární

granulopoéza	72,2% dysplázie 74%
erytropoéza	25% dysplázie 63%
megakaryopoéza	zmnožené dysplázie 100%
monocytopoéza	1,8%
blasty	2,6%



Závěr: Nález odpovídá MDS/MPN charakteru atypické (bcr/abl negativní) CML dle WHO 2016, MDS/MPN s neutrofilíí dle WHO 2022.

MDS/MPN s neutrofílií
kazuistika



Muž, 78 let

FCM:

KD: CD34+ = 2,25%

Cytogenetika:

BCR/ABL, del(20q), t(8,21), t(15,17), inv(16), 11q23, 3q26, del(5q), del(7q): **negativní**

Histologie:

Hypercelulární KD s převažující dysplastickou (převážně mikromegakaryocyty) megakaryopoézou, v bílé řadě převažují mladší formy, přesto vyžívá, CD34+ blast vyjímečně. Jedná se o myelodysplazii morfologicky bez excessu blastů.



MDS/MPN s mutací SF3B1 a trombocytózou

Medián věku v době dg. je 74 let

Mírně vyšší zastoupení u žen

Změna názvu oproti WHO 2016

WHO 2016	WHO 2022
MDS/MPN s prstenčitými sideroblasty a trombocytózou	MDS/MPN s mutací SF3B1 a trombocytózou (MDS/MPN s prstenčitými sideroblasty a trombocytózou akceptováno u případů s wt SF3B1)



MDS/MPN s mutací SF3B1 a trombocytózou

Laboratorní obraz:

Periferní krev:

- **Perzistující trombocytóza, PLT vždy $\geq 450 \times 10^9/L$**
- **Anémie**
- **Blasty v PK $< 1\%$**

Kostní dřeň

- **Blasty $< 5\%$**
- **RS $\geq 15\%$:** v případě přítomnosti mutace SF3B1 (VAF $> 10\%$)
není pro potvrzení dg. nutné
MDS/MPN s RS a trombocytózou akceptováno u
případů s wt SF3B1
- **Hyperplázie a dysplázie erytropoézy**
- Může být přítomna multilineární dysplázie



MDS/MPN s mutací SF3B1 a trombocytózou

Laboratorní obraz:

FCM:

bez specifického imunofenotypu

Molekulární genetika:

- **Přítomna mutace SF3B1** (> 80% případů, spolu s JAK2 V617F mutací v 50-60% případů či mutací CALR nebo MPL v <10% případů)

Cytogenetika:

- klonální cytogenetické abnormality méně časté (cca 20%)

MDS/MPN s SF3B1 a T
kazuistika



Muž, 70 let

- 4/2024 hospitalizován na neurologii pro lumbago s ischiasem
- Další dg.: DM 2.typu na PAD, CHOPN, hypertenze
- Záchyt abnormalit v KO a nátěru PK + oj. záchyt blastů v nátěru PK
- 5/2024 proveden odběr KD – sternum

MDS/MPN s SF3B1 a T
kazuistika



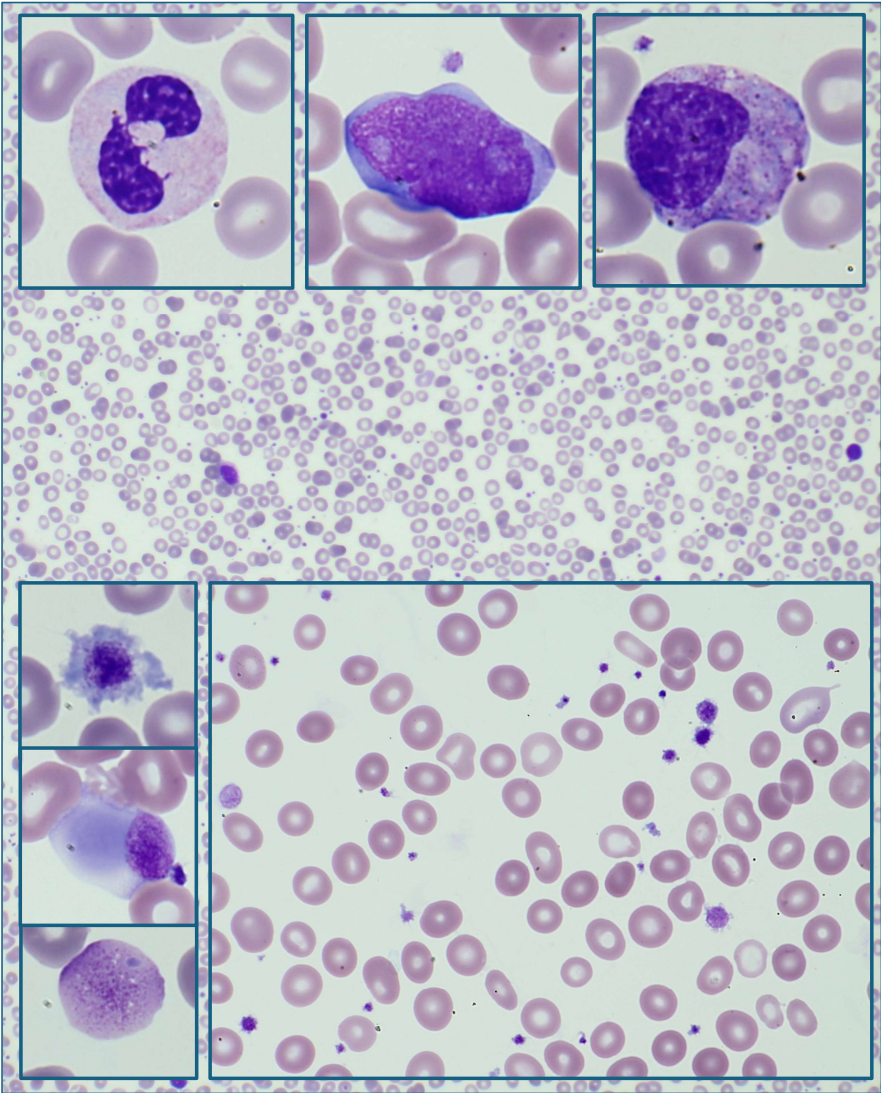
Muž, 70 let

KO 5/2024		
WBC	4,29	x10 ⁹ /L
HGB	96	g/L
Hct	0,310	L/L
MCV	114,4	fl
MCHC	331	g/L
RDW	25,2	%
PLT	536	x10⁹/L

DIF 5/2024		
Ne#	1,69	x10 ⁹ /L
Ly#	1,81	x10 ⁹ /L
Mo#	0,39	x10 ⁹ /L
Eo#	0,08	x10 ⁹ /L
Ba#	0,03	x10 ⁹ /L

DIF mikroskop 5/2024		
Ne.seg.	33	%
Lym	55	%
Mono	2,5	%
Eo	1	%
Ba	1	%
IG	7	%
blasty	0,5	%

BCHM 5/2024		
Kys. Listová	8,6	nmol/L
Vit. B12	427	pmol/L



MDS/MPN s SF3B1 a T
kazuistika

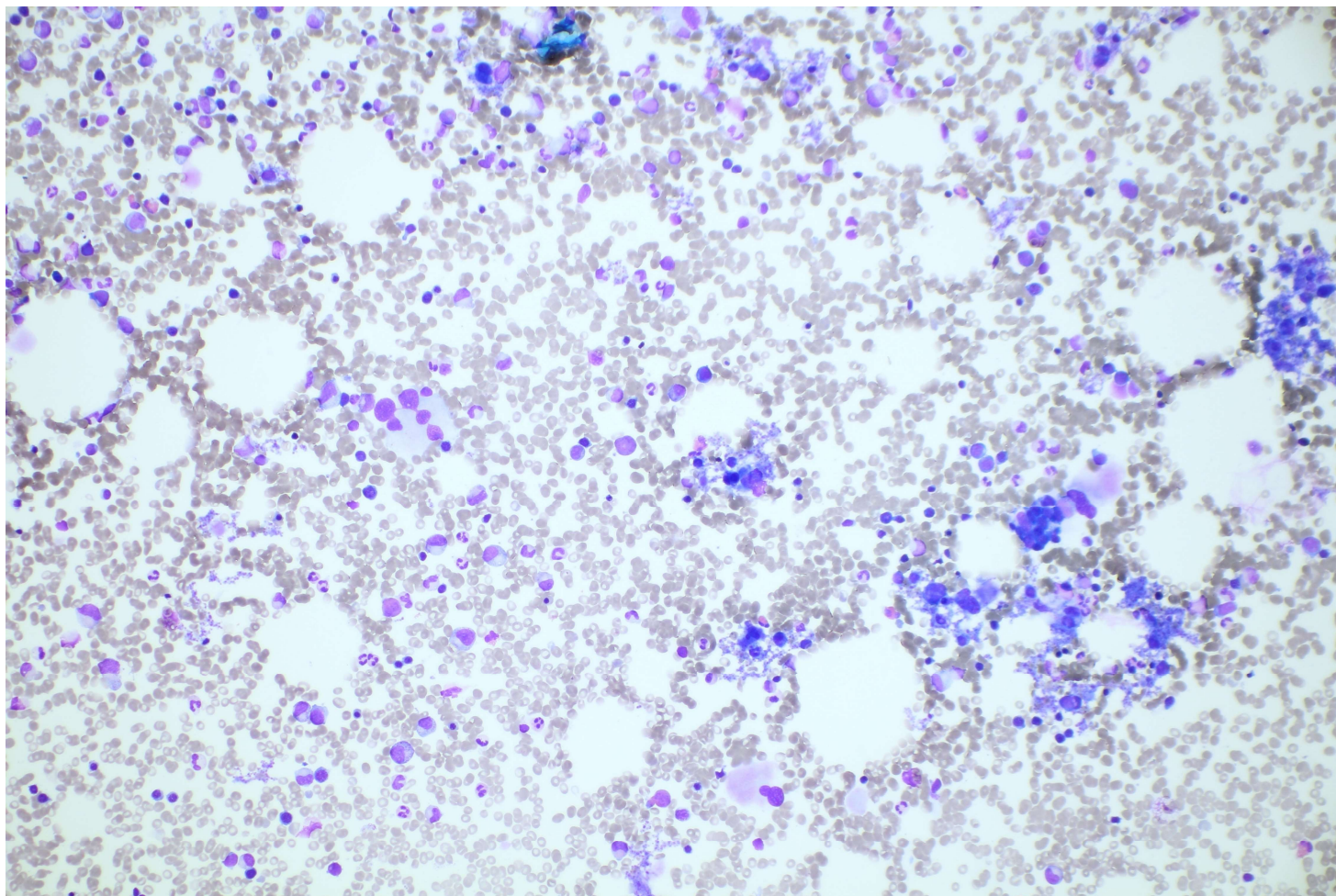


Muž, 70 let

Aspirát KD 5/2024

Normocelulární

granulopoéza	46% dysplázie 18%
erytropoéza	43,2% dysplázie 60%
megakaryopoéza	zmnožené dysplázie 90%
monocytopoéza	0,8%
blasty	2,4%



MDS/MPN s SF3B1 a T kazuistika

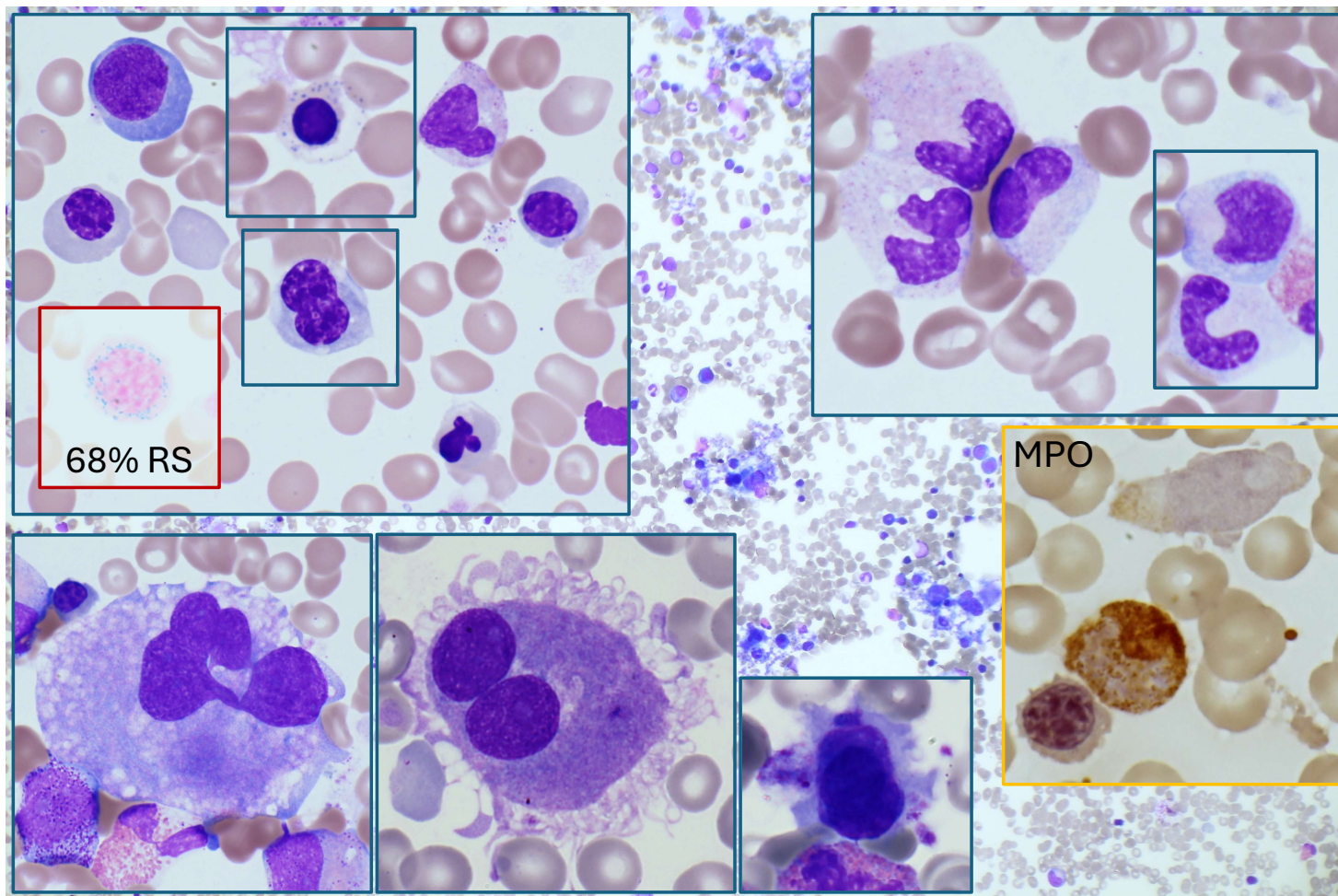


Muž, 70 let

Aspirát KD 5/2024

Normocelulární

granulopoéza	46% dysplázie 18%
erytropoéza	43,2% dysplázie 60%
megakaryopoéza	zmnožené dysplázie 90%
monocytopoéza	0,8%
blasty	2,4%



Závěr: Cytologický nález v KD spolu s výsledky KO svědčí pro dg. MDS/MPN s mutací SF3B1 a trombocytózou dle WHO 2022. Více však mol. gen vyšetření.

MDS/MPN s SF3B1 a T
kazuistika



Muž, 70 let

FCM:

CD34+ = 1,25%

Cytogenetika a mol. genetika:

JAK2 (V617F): pozitivní

SF3B1: pozitivní

BCR/ABL, CALR, MPL: **negativní**

del(20q), t(8,21), t(15,17), inv(16), 11q23, 3q26, del(5q), del(7q), +8: **negativní**



MDS/MPN blíže nespecifikovaná

= „vylučovací diagnóza“

- **naplňuje obecná dg. kritéria pro MDS/MPN:**

cytopenie a dysplázie v jedné či více řadách,
proliferace jedné či více myeloidních řad (WBC
 $\geq 13 \times 10^9/L$, PLT $\geq 450 \times 10^9/L$),

- **ale nesplňuje kritéria ostatních podskupin MDS/MPN**

- **nutno vyloučit:**

MDS

Myeloidní/lymfoidní neoplázie s fúzí
tyrosinkinázy)

„therapy-related“ případy

progresi MPN - neplatí pro případy, kdy není
chronická fáze MPN zachycena/nelze ji stanovit.

vliv růstových faktorů adalších léčiv.

Změna názvu oproti WHO 2016

WHO 2016	WHO 2022
MDS/MPN neklasifikovaná (MDS/MPN-U)	MDS/MPN, blíže nespecifikovaná (MDS/MPN, NOS)

Závěr

- MDS/MPN kombinuje rysy MDS a MPN
- Tato skutečnost znesnadňuje diagnostiku
- Při morfologickém hodnocení:
 - Nepřehlížet dysplastické změny
 - Nezapomínat na monocyty



Děkuji za pozornost

