

## Prikaz slučaja | Case report



# Morfologija mijelodisplastičnih/mijeloproliferativnih neoplazma (MDS/MPN)

## Morphology of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN)

Biljana Jelić Puškarić<sup>1</sup>, Gordana Kaić<sup>1</sup>, Marina Pažur<sup>1</sup>, Mia Šunjić Stakor<sup>1</sup>, Suzana Katalenić Simon<sup>1</sup>, Inga Mandac Rogulj<sup>2</sup>, Slobodanka Ostojić Kolonić<sup>2,3,✉</sup>, Delfa Radić Krišto<sup>2,4</sup>, Ika Kardum-Skelin<sup>1,3</sup><sup>1</sup>Zavod za kliničku citologiju i citogenetiku, KB Merkur, Zagreb<sup>2</sup>Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KB Merkur, Zagreb<sup>3</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb<sup>4</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Osijek

### Deskriptori

MIJELODISPLASTIČNE-MIJELOPROLIFERATIVNE NEOPLAZME – dijagnoza, klasifikacija, patologija;  
 KRONIČNA MIJELOMONOCITNA LEUKEMIJA – dijagnoza, patologija; JUVENILNA MIJELOMONOCITNA LEUKEMIJA – dijagnoza, patologija;  
 ATIPIČNA KONIČNA MIJELOIČNA LEUKEMIJA, *BCR-ABL* NEGATIVNA – dijagnoza, patologija; TROMBOCITOZA; SIDERBLASTIČNA ANEMIJA

### Descriptors

MYELODYSPLASTIC-MYELOPROLIFERATIVE DISEASES – classification, diagnosis, pathology;  
 LEUKEMIA, MYELOMONOCYTIC, CHRONIC – diagnosis, pathology; LEUKEMIA, MYELOMONOCYTIC, JUVENILE – diagnosis, pathology;  
 LEUKEMIA, MYELOID, CHRONIC, ATYPICAL, *BCR-ABL* NEGATIVE – diagnosis, pathology; THROMBOCYTOSIS; ANEMIA, SIDERBLASTIC

Dijagnostička kategorija mijelodisplastične/mijeloproliferativne neoplazme (MDS/MPN) obuhvaća klonске hematopoetske neoplazme koje u vrijeme postavljanja dijagnoze istodobno pokazuju klinička, laboratorijska i/ili morfološka obilježja i mijelodisplastičnog sindroma (MDS) i mijeloproliferativne neoplazme (MPN). Obično su karakterizirane hipercelularnom koštanom srži zbog proliferacije jedne ili više mijeloidnih loza. Često je proliferacija jedne ili više mijeloidnih loza efektivna s posljedičnim porastom broja cirkulirajućih stanica. Istodobno, jedna ili više drugih linija mogu pokazivati neefektivnu proliferaciju s posljedičnom citopenijom. Postotak blasta u perifernoj krvi i koštanoj srži uvijek je < 20%. Bolesnici s prije dijagnosticiranim MPN-om kod kojih se razviju mijelodisplastične promjene kao posljedica evolucije bole-

**SAŽETAK.** Dijagnostička kategorija mijelodisplastične/mijeloproliferativne neoplazme (MDS/MPN) obuhvaća klonске hematopoetske neoplazme koje u vrijeme postavljanja dijagnoze istodobno pokazuju klinička, laboratorijska i/ili morfološka obilježja i mijelodisplastičnog sindroma (MDS) i mijeloproliferativne neoplazme (MPN). Citopenija i displazija jedne ili više mijeloidnih loza (obilježja MDS-a) mogu se vidjeti istodobno s leukocitozom, trombocitozom i/ili organomegalijom (obilježja koja su češće povezana s MPN-om). Bolesnici s prije dijagnosticiranim MPN-om, kod kojih se razviju mijelodisplastične promjene kao posljedica evolucije bolesti ili kemoterapije, ne ubrajaju se u ovu dijagnostičku kategoriju. Prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization* – WHO) iz 2008. godine te njezinoj reviziji iz 2016. godine, MDS/MPN obuhvaća pet entiteta: kroničnu mijelomonocitnu leukemiju (engl. *chronic myelomonocytic leukemia* – CMML), juvenilnu mijelomonocitnu leukemiju (engl. *juvenile myelomonocytic leukemia* – JMML), atipičnu kroničnu mijeloidnu leukemiju, *BCR-ABL 1* (engl. *atypical chronic myeloid leukemia* – aCML), MDS/MPN s prstenastim sideroblastima i trombocitozom (engl. *MDS/MPN with ring sideroblasts and thrombocytosis* – MDS/MPN-RS-T) i neklasificirani MDS/MPN (engl. *MDS/MPN, unclassifiable* – MDS/MPN, U).

**SUMMARY.** Diagnostic category of MDS/MPN includes clonal hematopoietic neoplasms, which show the concomitant clinical, laboratory and/or morphologic features of both myelodysplastic syndrome (MDS) and myeloproliferative neoplasm (MPN) at the time of diagnosis. Cytopenia and dysplasia of one or more myeloid lineages (the MDS features) can be present accompanied with leukocytosis, thrombocytosis and/or organomegaly (all features more often related to MPN). Patients with a previous diagnosis of MPN who develop the myelodysplastic alterations secondary to disease evolution or chemotherapy are not assigned to this diagnostic category. According to the WHO (World Health Organization) classification from 2008 and the 2016 revision, the MDS/MPN category includes five entities as follows: CMML (chronic myelomonocytic leukemia), JMML (juvenile myelomonocytic leukemia), aCML (atypical chronic myeloid leukemia) *BCR-ABL 1*, MDS/MPN-RS-T (MDS/MPN with ring sideroblasts and thrombocytosis) and MDS/MPN-U (MDS/MPN, unclassifiable).

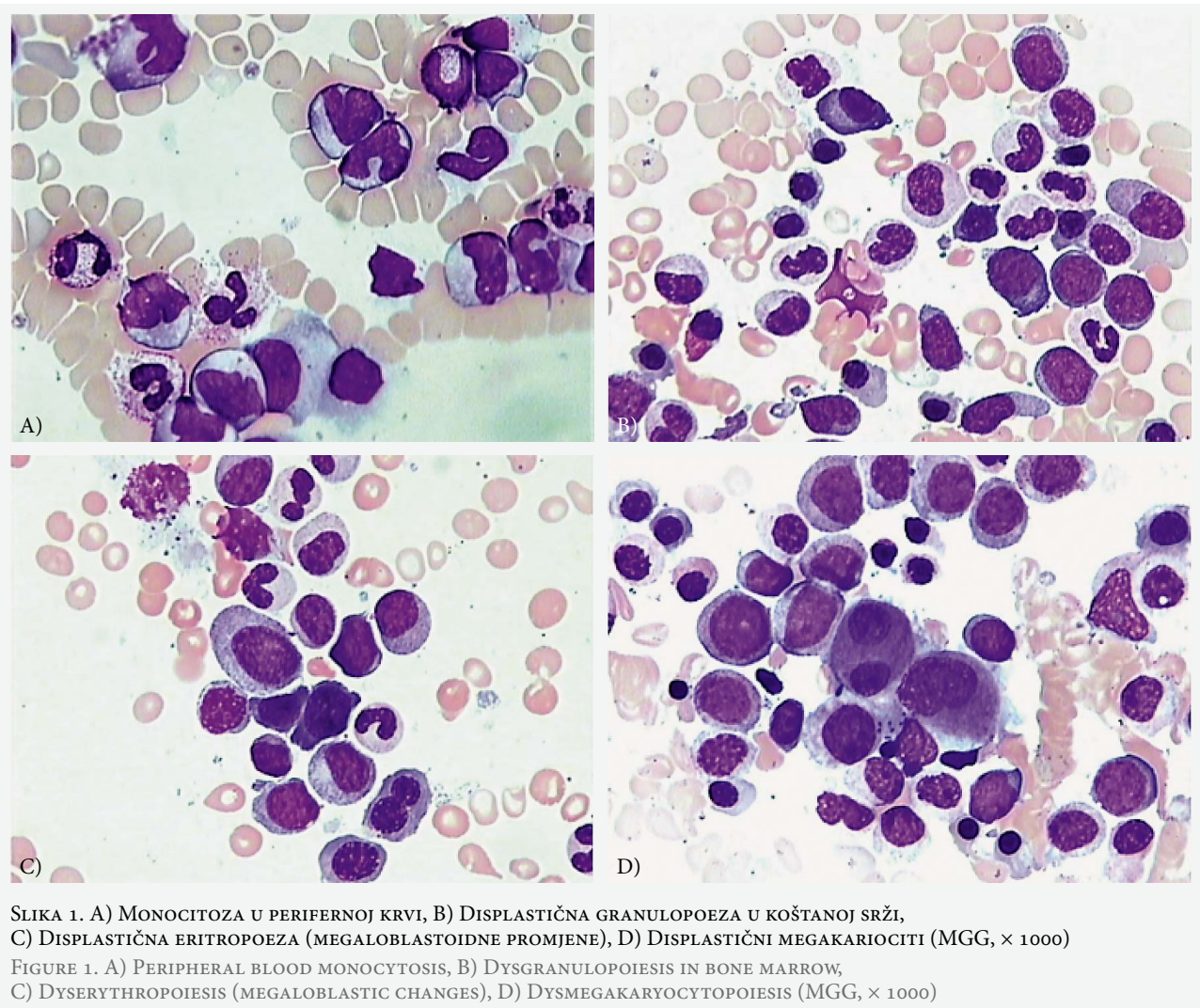
sti ili kemoterapije ne ubrajaju se u ovu dijagnostičku kategoriju. Kromosom *Philadelphia* i fuzijski gen *BCR-ABL1* moraju biti negativni, a slučajevi s dokazanom preuredbom gena *PDGFRA*, *PDGFRB* ili *FGFR1* ili *PCMI-JAK2* fuzijskim genom izdvajaju se u posebnu kategoriju (to se posebice odnosi na slučajeve s eozinofilijom).<sup>1–3</sup>

Prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization* – WHO) iz 2008.

### ✉ Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Slobodanka Ostojić Kolonić, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KB Merkur, I. Zajca 19, 10000 Zagreb; e-mail: [ostojic@net.hr](mailto:ostojic@net.hr)

Primljeno 6. svibnja 2019., prihvaćeno 1. srpnja 2019.



godine te njezinoj reviziji iz 2016. godine, MDS/MPN obuhvaća pet entiteta: kroničnu mijelomonocitnu leukemiju (engl. *chronic myelomonocytic leukemia* – CMML), juvenilnu mijelomonocitnu leukemiju (engl. *juvenile myelomonocytic leukemia* – JMML), atipičnu kroničnu mijelocitnu leukemiju, *BCR-ABL1*<sup>-</sup> (engl. *atypical chronic myeloid leukemia* – aCML, *BCR-ABL1*<sup>-</sup>), MDS/MPN s prstenastim sideroplastima i trombocitozom (engl. *MDS/MPN with ring sideroblasts and thrombocytosis* – MDS/MPN-RS-T) i neklasificirani MDS/MPN (engl. *MDS/MPN, unclassifiable* – MDS/MPN, U).<sup>1,3</sup>

### Kronična mijelomonocitna leukemija (CMML)

Kronična mijelomonocitna leukemija rijetka je klon-ska hematopoetska neoplazma starije dobi s incidencijom od oko 3/100.000 osoba starijih od 60 godina. Medijan dobi pri postavljanju dijagnoze jest 65 – 75 godina.<sup>1,4</sup>

Monocitoza u perifernoj krvi glavno je obilježje CMML-a. Broj monocita mora biti  $\geq 1 \times 10^9/L$ , a najčešće iznosi od 2 do  $5 \times 10^9/L$ . Monociti čine  $\geq 10\%$  leukocita (slika 1. A). Morfologija monocita obično je uredna, ali se mogu naći i monociti s poremećajem granuliranosti citoplazme ili lobulacije jezgara. Blasti i promonociti mogu biti umnoženi u perifernoj krvi, ali njihov ukupni postotak mora biti manji od 20%.<sup>1,3</sup> Postotak blasta važan je prognostički čimbenik kod bolesnika s CMML-om. Prema klasifikaciji SZO-a iz 2008. godine, CMML se prema broju blasta dijelio u dvije kategorije, CMML-1 i CMML-2.<sup>1</sup> Međutim, noviji radovi pokazuju prognostičko značenje preciznijeg određivanja broja blasta pa revizija klasifikacije SZO-a iz 2016. godine uvodi novu kategoriju CMML-0 za slučajeve s  $< 2\%$  blasta u perifernoj krvi te  $< 5\%$  u koštanoj srži.<sup>3</sup> Kod CMML-1 postotak blasta u perifernoj krvi iznosi 2 – 4%, a u koštanoj srži 5 – 9%. Kod CMML-2 postotak blasta u perifernoj krvi jest 5 – 19%, a u koštanoj srži 10 – 19%. Bolesnici kod kojih se

nađu Auerovi štapići ubrajaju se u CMML-2 bez obzira na broj blasta.<sup>3,5</sup> Broj leukocita može biti normalan ili blago smanjen, ali je u oko polovice bolesnika prisutna leukocitoza kao rezultat monocitoze i neutrofilije. Neutrofilni prekursori obično čine < 10% leukocita. Disgranulopoeza (hiposegmentacija jezgara, hipogranularnost citoplazma) prisutna je kod većine bolesnika, ali može biti manje izražena u bolesnika s leukocitozom nego u onih s normalnim ili smanjenim brojem leukocita. Često su prisutne blaga anemija i umjerena trombocitopenija. Koštana je srž kod većine bolesnika hipercelularna s umnoženom i morfološki displastičnom granulopoezom (slika 1. B). Monocitna proliferacija često je manje izražena u koštanoj srži nego u perifernoj krvi. Displastični granulociti i njihovi prekursori u hipercelularnoj koštanoj srži često se teško razlikuju od monocita i promonocita pa morfološku analizu treba upotpuniti citokemijskom i imunocitokemijskom obradom. Displastične promjene mogu biti izražene i na eritroidnim prekursorima (megaloblastoidne promjene, prstenasti sideroblasti) te na megakariocitima (mikromegakariociti, megakariociti s hipolobuliranim jezgrama) (slike 1. C i D).<sup>1,4</sup>

Klonske citogenetičke abnormalnosti nalaze se u 20 – 40% bolesnika s CMML-om. Najčešće su +8, -7/del(7q) i strukturalne abnormalnosti 12p. Molekularne su abnormalnosti češće i vide se u > 90% bolesnika. Najčešće su *TET2*, *AXL1*, *SRSF2*, *RAS*, *CBL* i *RUNX*. Kromosom *Philadelphia* i fuzijski gen *BCR-ABL1* moraju biti negativni. Bolesnici s dokazanom preuredbom gena *PDGFRA*, *PDGFRB* ili *FGFR1* ili *PCM1-JAK2* fuzijskim genom izdvajaju se u posebnu kategoriju (to

se posebice odnosi na slučajeve s eozinofilijom).<sup>6,7,8</sup> Na tablici 1. navedeni su kriteriji za postavljanje dijagnoze CMML-a.<sup>3</sup>

Bolesnici s CMML-om imaju lošu prognozu s medijanom preživljenja od 20 do 40 mjeseci. Progresija u akutnu mijeloidnu leukemiju događa se u 15 – 30% pacijenata.<sup>1</sup>

### Juvenilna mijelomonocitna leukemija (JMML)

Juvenilna mijelomonocitna leukemija klonska je hematopoetska bolest dječje dobi karakterizirana proliferacijom stanica granulopoeze i monopoeze. Medijan dobi pri postavljanju dijagnoze 2 je godine, a 75% slučajeva javlja se u djece mlađe od 3 godine. Incidencija je 1,3 na milijun djece u dobi od 0 do 14 godina. Dva puta češće javlja se u dječaka nego kod djevojčica. Oko 10% slučajeva javlja se u djece s kliničkom dijagnozom neurofibromatoze tipa 1 (NF1).<sup>1,3</sup>

Većina bolesnika prezentira se općim simptomima ili znakovima infekcije. Obično je izražena hepatosplenomegalija, a oko polovice bolesnika ima limfadenopatiju. Četvrtina bolesnika žali se na svrbež kože, a kod djece s NF1 mogu se vidjeti mrlje na koži *café au lait*. U velikog broja bolesnika, osobito onih s urednim kariogramom, nalazi se povećana sinteza fetalnog hemoglobina. Važno dijagnostičko obilježje JMML-a jest povećana osjetljivost *in vitro* mijeloidnih progenitorskih stanica na GM-CSF (engl. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*).<sup>1,2</sup>

U perifernoj krvi, koja je najvažniji uzorak u dijagnostici JMML-a, izražena je leukocitoza. Broj leukocita najčešće iznosi od 25 do 30 × 10<sup>9</sup>/L, a rijetko prelazi 100 × 10<sup>9</sup>/L. Leukocitoza je posljedica neutrofilije i monocitoze (slika 2. A). Broj monocita u perifernoj krvi mora biti ≥ 1 × 10<sup>9</sup>/L. U razmazu periferne krvi mogu se vidjeti i neutrofilni prekursori te promonociti, a broj blasta, uključujući promonocite, mora biti < 20%. Uz leukocitozu obično su prisutne i trombocitopenija te makrocitna anemija. Koštana je srž hipercelularna s izraženom granulocitnom proliferacijom. U nekih bolesnika može se vidjeti predominantna eritroidna proliferacija. Monocitoza u koštanoj srži obično je manje izražena nego u perifernoj krvi, a monociti čine 5 – 10% stanica. Postotak blasta, uključujući promonocite, kao i u perifernoj je krvi < 20%. Broj megakariocita u koštanoj srži obično je smanjen. Displastične promjene kod većine su bolesnika blago izražene, najčešće na granulocitnoj i eritroidnoj lozi. Leukemijska infiltracija vrlo je česta, a najčešća su sijela jetra, slezena, limfni čvorovi, koža i pluća (slika 2. B).<sup>1–3</sup>

U oko 25% bolesnika nalazi se monosomija 7, oko 10% bolesnika ima druge citogenetičke abnormalnosti, a 65% normalan kariotip. Kromosom *Philadelphia*

TABLICA 1. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI ZA CMML<sup>3</sup>

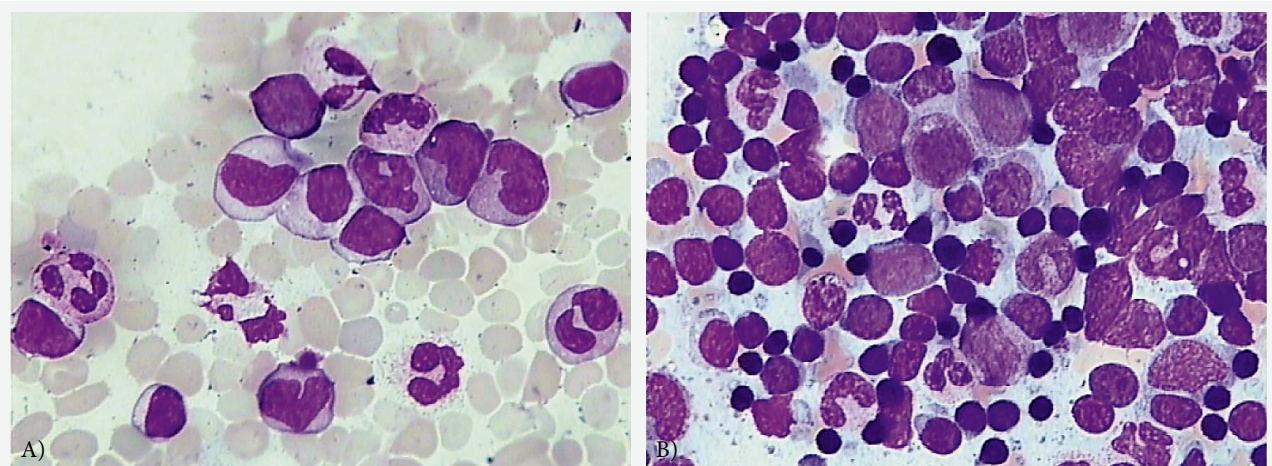
TABLE 1. DIAGNOSTIC CRITERIA FOR CMML<sup>3</sup>

- Perzistentna monocitoza u perifernoj krvi (monociti ≥ 1 × 10<sup>9</sup>/L, monociti ≥ 10% leukocita/*Persistent monocytosis in peripheral blood (monocytes ≥ 1 × 10<sup>9</sup>/L, monocytes ≥ 10% of leukocytes)*)
- Nisu ispunjeni kriteriji SZO-a za MPN  
*/Not fulfilling WHO criteria for MPN*
- Nije dokazana preuredba gena *PDGFRA*, *PDGFRB* ili *FGFR1* ili *PCM1-JAK2*/*No rearrangement of PDGFRA, PDGFRB, or FGFR1, or PCM1-JAK2*
- < 20% blasta u perifernoj krvi i koštanoj srži  
*/<20% blasts in the blood and bone marrow*
- Displazija u jednoj ili više mijeloidnih loza  
*/Dysplasia involving one or more myeloid lineages\**

\*Slučajevi s minimalnom displazijom ili bez izražene displazije ubrajaju se u CMML ako su ispunjeni ovi kriteriji:  
*/Cases with minimal or no myelodysplasia are included in CMML if the following criteria are met:*

- Stečena, klonska citogenetička ili molekularna abnormalnost ili  
*/An acquired, clonal cytogenetic or molecular genetic abnormality, or*
- Perzistentna monocitoza (najmanje 3 mjeseca) i  
*/Persistent monocytosis (at least 3 months) and*
- Isključeni drugi uzroci monocitoze  
*/Other causes of monocytosis should be excluded*





SLIKA 2. A) LEUKOCITOZA U PERIFERNOJ KRVI ZBOG MONOCITOZE TE POVEĆANOG BROJA NEUTROFILNIH GRANULOCITA I NJIHOVIH PREKURSORA, B) LEUKEMIJSKA INFILTRACIJA U PUNKTATU LIMFNOG ČVORA (MGG,  $\times 1000$ )

FIGURE 2. A) PERIPHERAL BLOOD LEUKOCYTOSIS DUE TO MONOCYTOSIS AND INCREASED NUMBERS OF NEUTROPHILS AND THEIR PRECURSORS, B) LEUKEMIC INFILTRATION IN THE LYMPH NODE ASPIRATE (MGG,  $\times 1000$ )

TABLICA 2. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI ZA JMML<sup>3</sup>

TABLE 2. DIAGNOSTIC CRITERIA FOR JMML<sup>3</sup>

I. Klinička i hematološka obilježja (obvezatna sva 4 obilježja)/  
*Clinical and hematological characteristics (all 4 characteristics obligatory)*

- Monocitoza u perifernoj krvi, monociti  $\geq 1 \times 10^9/L$   
*/Peripheral blood monocytosis, monocytes  $\geq 1 \times 10^9/L$*
- $< 20\%$  blasta u perifernoj krvi i koštanoj srži  
*/ <20% blasts in the blood and bone marrow*
- Splenomegalija/*Splenomegaly*
- Kromosom Philadelphia i fuzijski gen *BCR-ABL1* negativni  
*/No Philadelphia chromosome or BCR/ABL1 fusion gene*

II. Genetika (dovoljan 1 nalaz)/*Genetics (1 finding)*

- Mutacije (*PTPN11* ili *KRAS* ili *NRAS* ili *NF1* ili *CBL*)  
*/Mutation (PTPN11 or KRAS or NRAS or NF1 or CBL)*

III. Za pacijente s negativnom genetikom uz kriterije pod brojem I. moraju biti zadovoljeni ovi kriteriji./*For patients with negative genetics, besides the criteria under I, the following criteria must be included:*

- Kromosomska abnormalnost ili  $\geq 2$  od ovih kriterija:  
*/Chromosomal abnormality or  $\geq 2$  of the following criteria:*
- Hemoglobin F povišen za dob/*Hemoglobin F increased for age*
- Nalaz nezrelih granulocita ili eritroidnih prekursora u perifernoj krvi/*Immature granulocytes or erythroid precursors in the peripheral blood*
- Povećana osjetljivost *in vitro* na GM-CSF  
*/GM-CSF hypersensitivity in vitro*
- Hiperfosforilacija *STAT5*/*Hyperphosphorylation of STAT5*

i fuzijski gen *BCR-ABL1* negativni su. Somatske ili germinativne mutacije komponenata signalnog puta RAS-RAF-MAPK (gena *NF1*, *NRAS*, *KRAS*, *PTPN11* i *CBL*) nalaze se u više od 90% bolesnika.<sup>1,2,8</sup> Dijagnostički kriteriji za JMML sažeti su na tablici 2.<sup>3</sup>

JMML je agresivna bolest koja kod neliječene djece vrlo brzo završava smrtnim ishodom. Medijan preživljenja bez transplantacije koštane srži jest oko godinu dana. Glavni prediktori kraćeg preživljenja jesu malen

broj trombocita, dob pri dijagnozi  $< 2$  godine i visok fetalni hemoglobin. Najčešći je uzrok smrti zatajenje organa zbog leukemijske infiltracije.<sup>1</sup>

### Atipična kronična mijeloična leukemija, *BCR-ABL1*-negativna (aCML, *BCR-ABL1*-)

Atipična kronična mijeloična leukemija rijetka je hematološka neoplazma s izraženom leukocitozom u perifernoj krvi koja nastaje zbog umnožavanja displastičnih neutrofila i njihovih prekursora. Javlja se obično u starijoj dobi; medijan dobi pri postavljanju dijagnoze jesu sedmo i osmo desetljeće. Incidencija bolesti jest 1 – 2 oboljela od aCML-a na 100 bolesnika s CML-om *BCR-ABL1*-pozitivnim.<sup>1,4</sup>

U perifernoj krvi izražena je leukocitoza. Broj leukocita iznosi  $\geq 13 \times 10^9/L$ , a najčešće se kreće od 24 do  $96 \times 10^9/L$ . Umnoženi su neutrofilni granulociti i njihovi prekursori (promijelociti, mijelociti i metamijelociti) koji čine  $\geq 10\%$  leukocita. U perifernoj krvi obično je  $< 5\%$  blasta. Postotak blasta mora biti  $< 20\%$ . Glavno obilježje aCML-a izražena je displazija granulocitne loze. U razmazu periferne krvi mogu se vidjeti granulociti s poremećajem segmentacije jezgara (pseudo-Pelger-Huëtova anomalija) i s izraženom hipogranulacijom citoplazma. U perifernoj krvi mogu biti prisutne blaga apsolutna monocitoza i/ili bazofilija, ali monociti uvijek čine  $< 10\%$  leukocita, a bazofili  $< 2\%$  leukocita. Često su prisutne trombocitopenija i umjerenana anemija. Koštana je srž hipercelularna s umnoženom i morfološki displastičnom granulopoezom. Blasti mogu biti umnoženi, ali ih je uvijek  $< 20\%$ . Iako su displastične promjene najjače izražene na granulopoezi, kod većine bolesnika vidi se i displazija megakariocita, uključujući male megakariocite, mikromegakariocite i/ili megakariocite s hipolobuliranim ili nelo-

TABLICA 3. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI ZA aCML, *BCR-ABL1*<sup>-3</sup>  
 TABLE 3. DIAGNOSTIC CRITERIA FOR aCML, *BCR-ABL1*<sup>-3</sup>

- Leukocitoza u perifernoj krvi zbog umnožavanja neutrofila i njihovih prekursora s izraženom disgranulopoezom / *Peripheral blood leukocytosis due to increased numbers of neutrophils and their precursors with prominent dysgranulopoiesis*
- Neutrofilni prekursori (promijelociti, mijelociti, metamijelociti) čine  $\geq 10\%$  leukocita / *Neutrophil precursors (promyelocytes, myelocytes, metamyelocytes)  $\geq 10\%$  of leukocytes*
- Bazofili  $< 2\%$  leukocita / *Basophils  $< 2\%$  of leukocytes*
- Monociti  $< 10\%$  leukocita / *Monocytes  $< 10\%$  of leukocytes*
- Hipercelularna koštana srž s granulocitnom proliferacijom i izraženom disgranulopoezom / *Hypercellular bone marrow with granulocytic proliferation and prominent dysgranulopoiesis*
- $< 20\%$  blasta u perifernoj krvi i koštanoj srži /  *$< 20\%$  blasts in the blood and bone marrow*
- Nije dokazana preuredba gena *PDGFRA*, *PDGFRB* ili *FGFR1* ili *PCMI-JAK2* / *No rearrangement of PDGFRA, PDGFRB, or FGFR1, or PCMI-JAK2*
- Nisu ispunjeni kriteriji SZO-a za MPN / *Not fulfilling WHO criteria for MPN*

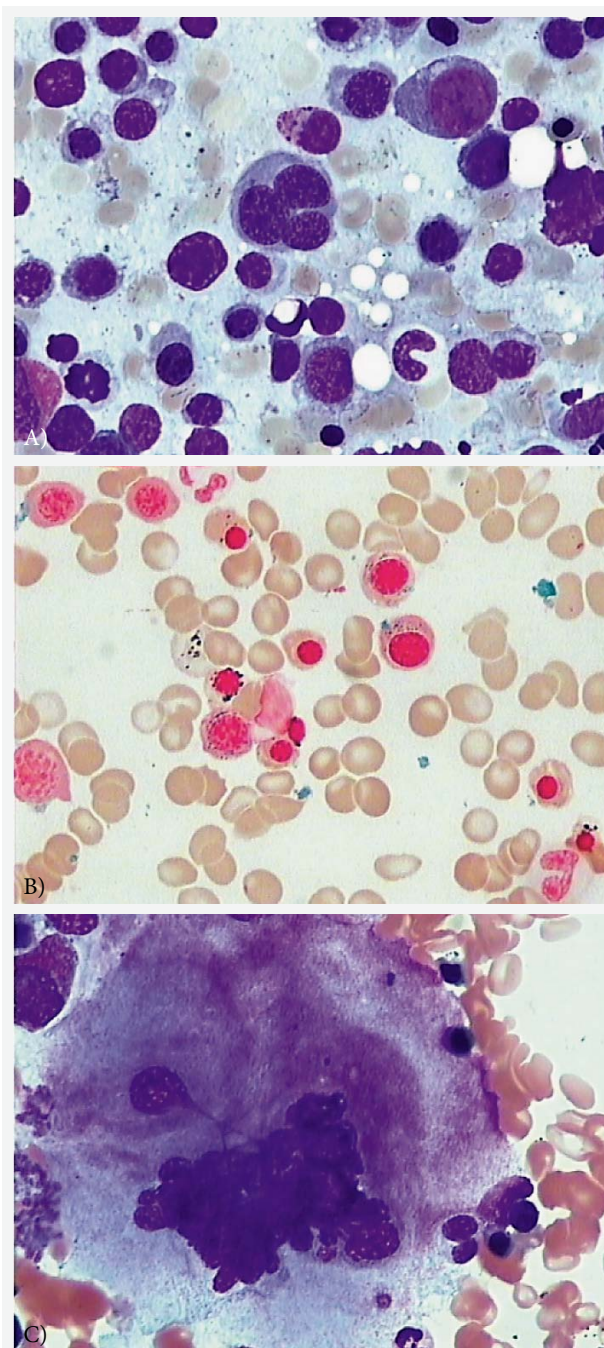
buliranim jezgrama. Diseritropoeza je prisutna u oko 50% bolesnika s aCML-om.<sup>1-4</sup>

Citogenetičke abnormalnosti vide se kod 80% bolesnika s aCML-om. Najčešće su +8 i del(20q). Česte su i abnormalnosti kromosoma 13, 14, 17, 19 i 12. Kromosom *Philadelphia* i fuzijski gen *BCR-ABL1* moraju biti negativni. Bolesnici s dokazanom preuredbom gena *PDGFRA*, *PDGFRB* ili *FGFR1* ili *PCMI-JAK2* fuzijskim genom izdvajaju se u posebnu kategoriju.<sup>1,3</sup> Na tablici 3. navedeni su kriteriji za postavljanje dijagnoze aCML-a.<sup>3</sup>

Bolesnici s aCML-om imaju lošu prognozu s medianom preživljenja od 14 do 29 mjeseci. Atipični CML pokazuje agresivniji klinički tijek nego CML. U 15 – 40% pacijenata razvija se akutna leukemija.<sup>1</sup>

### Mijelodisplastična/mijeloproliferativna neoplazma s prstenastim sideroplastima i trombocitozom (MDS/MPN-RS-T)

MDS/MPN s prstenastim sideroplastima i trombocitozom rijetka je hematološka neoplazma s izraženim mijelodisplastičnim obilježjima (anemija, displazija eritroidnih prekursora uključujući  $\geq 15\%$  prstenastih sideroblasta) i mijeloproliferativnim obilježjima (trombocitoza  $\geq 450 \times 10^9/L$ ).<sup>1-4</sup> Ovaj se entitet, prije nazivan RARS-T, klasificirao kao „provizorna“ kategorija u MDS/MPN-U jer nije bilo dovoljno dokaza da se radi o zasebnom entitetu.<sup>1</sup> Međutim, novija istraživanja upućuju na veliku učestalost mutacije gena *SF3B1* (koja je povezana s pojavom prstenastih sideroblasta) kod bolesnika s MDS/MPN-RS-T-om. Uz mutaciju *SF3B1* u više od 50% bolesnika prisutna je istodobna mutacija *JAK V617F*, a nešto rjeđe gena *CALR* ili *MPL*. Navedena istraživanja upućuju na to da se



SLIKA 3. A) DISPLASTIČNA ERITROPOEZA (MEGALOBLASTOIDNE PROMJENE, MULTINUKLEACIJA),  
 B) DISPLASTIČNA ERITROPOEZA (PRSTENASTI SIDEROBLASTI),  
 C) KRUPNI MEGAKARIOCITI S HIPERLOBULIRANIM JEZGRAMA (MGG,  $\times 1000$ )

FIGURE 3. A) DYSERYTHROPOIESIS (MEGALOBlastic CHANGES, MULTINUCLEARITY),  
 B) DYSERYTHROPOIESIS (RING SIDEROBLASTS),  
 C) LARGE MEGAKARYOCYTES WITH HYPERLOBULATED NUCLEI (MGG,  $\times 1000$ )

radi o bolesti koja uz kliničke, laboratorijske i morfološke karakteristike ima i molekularne karakteristike MDS/MPN-a pa revizija klasifikacije SZO-a iz



2016. ubraja ovaj entitet kao posebnu kategoriju u MDS/MPN-u.<sup>1,3,8,9,10</sup>

Bolest ima morfološka obilježja MDS-a s prstenastim sideroplastima te nekog od oblika MPN-a s trombocitozom kao što su esencijalna trombocitemija (ET) ili primarna mijelofibroza (PMF). Izražena je anemija, a koštana je srž hipercelularna s umnoženom, displastičnom eritropoezom (megaloplastoidne promjene,  $\geq 15\%$  prstenastih sideroblasta) (slika 3. A i B). U razmazu periferne krvi mora biti  $< 1\%$  blasta, a u koštanoj srži njih  $< 5\%$ . Prisutna je perzistentna trombocitoza s brojem trombocita  $\geq 450 \times 10^9/L$ . Megakariociti u koštanoj srži umnoženi su, a morfološki mogu nalikovati na megakariocite kakve vidimo kod ET-a (vrlo krupni, s obilnim citoplazmama i hiperlobuliranim jezgrama) ili kod PMF-a (polimorfni, atipični, često hipolobulirani) (slika 3. C).<sup>1–4</sup>

Kao i kod ostalih entiteta MDS/MPN-a kromosom *Philadelphia* i fuzijski gen *BCR-ABL1* moraju biti negativni, a bolesnici s dokazanom preuredbom gena *PDGFRA*, *PDGFRB* ili *FGFR1* ili *PCMI-JAK2* fuzijskim genom izdvajaju se u posebnu kategoriju. Također, moraju se isključiti bolesnici s izoliranim  $del(5q)$ ,  $t(3;3)(q21;q26)$ ,  $inv(3)(q21q26)$ . Dijagnozu MDS/MPN-RS-T-a ne treba postaviti u bolesnika s prije postavljenom dijagnozom MPN-a, MDS-a (osim MDS-RS-a) ili MDS/MPN-a te kod bolesnika s anamnestičkim podacima o nedavnoj citotoksičnoj terapiji u kojih pojava prstenastih sideroblasta može biti posljedica evolucije bolesti ili provedene terapije.<sup>1,3</sup>

### Neklasificirana mijelodisplastična /mijeloproliferativna neoplazma (MDS/MPN, U)

Dijagnostička kategorija MDS/MPN, U obuhvaća hematološke neoplazme koje u vrijeme postavljanja dijagnoze pokazuju obilježja MDS-a i MPN-a, a ne za-

dovoljavaju dijagnostičke kriterije za ubrajanje ni u jedan od prethodno navedenih entiteta MDS/MPN-a (CMML, JMML, aCML, MDS/MPN-RS-T).<sup>1,3</sup>

### LITERATURA

1. Orazi A, Bennett JM, Germing U, Brunning RD, Bain BJ, Thiele J. Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasms. U: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4. izd. Lyon: IARC Press; 2008, str. 75–86.
2. Clara JA, Sallman DA, Padron E. Clinical management of myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm overlap syndromes. *Cancer Biol Med* 2016;13(3):360–72.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R i sur. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391–405.
4. Orazi A, Germing U. The myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: myeloproliferative diseases with dysplastic features. *Leukemia* 2008;22(7):1308–19.
5. Schuler E, Schroeder M, Neukirchen J i sur. Refined medullary blast and white blood cell count based classification of chronic myelomonocytic leukemias. *Leuk Res* 2014;38(12):1413–9.
6. Patnaik MM, Tefferi A. Cytogenetic and molecular abnormalities in chronic myelomonocytic leukemia. *Blood Cancer J* 2016;6:e393.
7. Ricci C, Fermo E, Corti S i sur. RAS mutations contribute to evolution of chronic myelomonocytic leukemia to the proliferative variant. *Clin Cancer Res* 2010;16(8):2246–56.
8. Mughal TI, Cross NCP, Padron E i sur. An International MDS/MPN Working Group's perspective and recommendations on molecular pathogenesis, diagnosis and clinical characterization of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Hematologica* 2015;100(9):1117–30.
9. Malcovati L, Papaemmanuil E, Bowen DT i sur. Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2011;118(24):6239–46.
10. Cazzola M, Rossi M, Malcovati L; the Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative. Biologic and clinical significance of somatic mutations of SF3B1 in myeloid and lymphoid neoplasms. *Blood* 2013;121(2):260–9.

