

## **Cyklus: NKDF1/18 - Nátěr kostní dřeně - fotografie**

Tento cyklus byl realizován v souladu s dokumentem *Plán EHK 2018*, který je k dispozici na adrese [www.sekk.cz](http://www.sekk.cz) v oddíle EHK. V tomto dokumentu naleznete informace, které se týkají jak tohoto konkrétního cyklu, tak EHK obecně. Kontakt na poskytovatele EHK a na koordinátora EHK naleznete na [www.sekk.cz](http://www.sekk.cz) v oddíle O nás.

### **Vzorky**

Zadáním byly snímky kostní dřeně a periferní krve dvou pacientů (pacient A a pacient B). Pro každého pacienta byla uvedena krátká anamnéza včetně výsledků krevního obrazu a dále byly na dvou fotografiích aspirátů kostní dřeně označeny některé jaderné elementy. Úkolem účastníků bylo označené jaderné elementy popsat, provést celkový popis buněčnosti nátěrů a jednotlivých vývojových řad a dále s využitím všech fotografií nátěrů periferní krve a uvedené krátké anamnézy odhadnout možnou diagnózu.

Jak hodnocené fotografie kostní dřeně, tak další (doplňující) fotografie kostní dřeně a periferní krve byly v době konání cyklu umístěny na webu. Zde si je mohli účastníci prohlédnout v podstatně lepším rozlišení, než jaké umožňuje tisk na papír (tištěné fotografie, na kterých se hodnotí objekty, dostávají účastníci jen jako zvláštní službu za příplatek a jsou určeny spíše pro archivní účely).

**Všechny informace, které byly součástí zadání a na které odkazuje tento komentář, jsou součástí webové verze vyhodnocení cyklu, kterou naleznete na [www.sekk.cz](http://www.sekk.cz).**

### **Vztažné hodnoty**

Vztažné hodnoty (označené ve zprávách pro účastníky >>> a >) jsou určovány na základě konsenzu expertů (jde tedy o vztažné hodnoty typu CVE):

MUDr. Alena Buliková, Ph.D. (supervizor cyklu)  
Prof. MUDr. Edgar Faber, CSc. (Fakultní nemocnice Olomouc)  
MUDr. Dana Mikulenková (supervizor cyklu)

Seznam expertů, kteří se podílejí na určování CVE, naleznete v případě zájmu i na našem webu v oddíle EHK.

### **Bodové hodnocení výsledků**

Popis algoritmu bodování naleznete na v oddíle Infoservis v sekci NKDF - Nátěr kostní dřeně - fotografie.

### **Komentář supervizora**

Cyklu se zúčastnilo 53 pracovišť, z toho 5 ze Slovenska.

V tomto cyklu byly vybrány ne tak časté diagnózy, se kterými se ale na morfologických pracovištích můžeme setkat a někdy výsledek hodnocení aspirátu může být velkým překvapením (metastatické postižení kostní dřeně u pacienta B). U pacienta A je diferenciálně diagnostická rozvaha pancytopenie opravdu obsáhlá a hemofagocytární syndrom je jen jedna a spíše raritní možnost.

### **Pacient A**

58letý pacient s dg. CMML-1, nyní 3. týden léčen pro hemofagocytární syndrom (dexamethason, vepezid), indikovaný k alogenní transplantaci kmenových buněk, kontrolní vyšetření aspirátu kostní dřeně.

Krevní obraz (Sysmex XN-20):

WBC  $1,20 \cdot 10^9/L$ , RBC  $2,87 \cdot 10^{12}/L$ , Hgb 87 g/L, Hct 0,254, MCV 88,5 fL, PLT  $2,0 \cdot 10^9/L$ , RET  $0,009 \cdot 10^9/L$

Dif z analyzátoru [vše v %]: ne 71; ly 22; mo 6,7; eo 0,0; ba 0,8; IG 22

Objektivně: probíhající septický šok s hypotenzí, oxygenodependencí a oligurií, etiologické agens zatím nedetekováno, stabilizován na katecholaminové podpoře.

### **Fotografie A1**

Objekt č. 1: Buňku jako lymfocyt správně zařadili téměř všichni (96 %), jen jeden účastník se domníval, že se jedná o myeloblast, proti čemuž svědčí hlavně kondenzovaná struktura chromatinu. Pro granulaci v levém poli cytoplazmy a proto, že je buňka trochu okolím stišťená, jsme uznali i to, že se jedná o LGL. Lymfocyt je jistě fyziologický (81 %), reaktivita nebyla patrná (9,4 %), a jistě se nejedná o patologickou formu (3,8 %), struktura chromatinu to vylučuje.

Objekt č. 2: 74 % účastníků správně uvedlo, že se jedná o neutrofilní myelocyt, který je normální (53 %), hraničně hypergranulární (36 %), pro nesouběh zrání cytoplazmy (je bazofilnější cytoplazma) a jádra (má zralejší chromatin) jsme ještě akceptovali N/C asynchronii. Vzhledem k velikosti buňky a bazofilii cytoplazmy jsme akceptovali i stádium promyelocytu (23 %).

Objekt č. 3: Všichni správně uvedli makrofág.

Objekt č. 4: Jde o hypergranulární (58 %) a vakuolizovaný (91 %) neutrofilní segment (79 %) s částečně přeloženým jádrem, velikost a zralá struktura chromatinu svědčí pro segmentovanou formu.

**Cyklus: NKDF1/18 - Nátěr kostní dřeně - fotografie**

Objekt č. 5: Dva účastníci si plazmocyt, což byla správná odpověď a uvedlo ji 98 % účastníků, spletlo s erytroblastem - proti tomuto zařazení svědčí excentricky uložené jádro a typická sytě bazofilní až fialová cytoplazma. Morfologicky je fyziologický (92 %).

**Fotografie A2**

Objekt č. 1: Stejně jako u objektu č. 5 na fotografii A1 ani zařazení této buňky (plazmocyt) nečinilo větší potíže (uvedlo jej 98 %). Jisté opět není patologický (83 %) v rámci možného neoplazma z plazmatických buněk, možná je více reaktivní.

Objekt č. 2: Dle velikosti buňky, poměru jádra a cytoplazmy, jemné struktury chromatinu a azurofilní granulace v oblasti projasněné Golgiho zóny se jistě jedná o promyelocyt (89 %), ostatní chybně uvedená stádia (myeloblast, myelocyt) můžeme vyloučit. Je vakuolizovaný (81 %) a hraničně více granulární – akceptováno (15 %).

Objekt č. 3: Makrofág - stoprocentní úspěšnost.

Objekt č. 4: Jisté je, že tato buňka je blast (což uvedli všichni). Dle velikosti, oválného tvaru jádra bez porušené kontury a struktury chromatinu se nejspíše jedná o myeloblast (79 %), akceptovali jsme ale i blast nezařaditelný (21 %).

**Celkový popis nátěrů**

Celularita nátěrů: Nátěry byly v přehledném zvětšení (200x) i na velkém zvětšení jistě méně buněčné (91 %).

Granulopoezy bylo méně – 30,8 %, což uvedlo 98 % účastníků. Měla rysy toxického poškození (66 %) – N/C asynchronie, hypergranularita a vakuolizace cytoplazmy. Nebyla ale dysplastická (23 % chybných odpovědí).

Erytropoeza byla početná ve fyziologických mezích (32,3 %) a splňuje tedy svým zastoupením doporučení LS ČHS pro myelogram (15 - 38 %). Je bez výraznějších změn (66 %), pro hraniční mírné dysplastické změny (intercytoplazmatické můstky, porucha hemoglobinizace) jsme akceptovali i dysplastické rysy erytropoezy (28 %).

Lymfopoeza byla hraničně zvýšená (26,8 % jaderných buněk myelogramu), proto jsme jako správný hodnotili jak výsledek *Ve fyziologických mezích, tak Zvýšená*. Dle přítomnosti plazmocytů a též dle jejich aktivace bylo správné uvést reaktivní změny v této řadě, což provedlo jen 30 % zúčastněných, ostatní (64 %) se domnívali, že je lymfocytopenie bez změn (akceptováno). Lymfoproliferativní onemocnění jsme ale nezastihli (5,7 % chybných odpovědí typu patologická lymfopoeza).

Monocytopenie: Makrofágy se dle doporučení LS ČHS a WHO do rozpočtu monocytopenie nezapočítávají, i přesto bylo na obrázcích více monocytů (9,2 %), a bylo tedy správné uvést, že je zastoupení této řady zvýšené (uvedlo 42 % účastníků). Vzhledem k četnosti makrofágů a jejich zvýšené aktivitě (hemofagocytóza buněčného detritu a okolních buněk, což je zřetelné na přehledných zvětšeních) bylo by správné uvést, že se jedná o patologickou monocytární komponentu (uvedlo 36 %). Odpověď bez výraznějších změn uvedlo 64 % účastníků. Ale protože onemocnění je raritní, obě eventuality jsme jen akceptovali.

**Odhad diagnózy**

Diagnóza z cytologického vyšetření aspirátu kostní dřeně směřovala k výsledné dg. Hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH), která byla dále potvrzena histologií kostní dřeně a podpořena klinickým nálezem a dalšími sérologickými a biochemickými vyšetřeními. Onemocnění je dané aktivací a zároveň nekontrolovanou proliferací T-lymfocytů a makrofágů a je provázeno masivní produkcí cytokinů a výraznou hemofagocytární aktivitou makrofágů v lymforetikulárním systému a CNS. Typickými projevy HLH jsou horečka, hepatosplenomegalie a pancytopenie s laboratorními změnami (hypertriglyceridémie, hypofibrinogemie, extrémně vysoké hodnoty feritinu). Všechny tyto příznaky byly i u našeho pacienta. Primární HLH je vzácné, geneticky podmíněné onemocnění v rámci primárních imunodeficiencí. Sekundární HLH jsou sporadická onemocnění, která se rozvíjí v souvislosti s infekcí, s malignitou (což byl náš pacient), nebo se systémovým autoimunitním onemocněním.

**Pacient B**

V čase diagnózy 73letá pacientka, léčená na hematologické ambulanci pro CML. Nyní kontrolní odběr kostní dřeně ke sledování MRD a vzhledem k ne zcela typické makrocytární anémii.

Krevní obraz (Sysmex XE-5000):

WBC  $6,70 \cdot 10^9/L$ , RBC  $2,63 \cdot 10^{12}/L$ , Hgb 92,5 g/L, Hct 0,27, MCV 102 fL, PLT  $88,0 \cdot 10^9/L$

Dif z analyzátoru [vše v %]: ne 54; ly 34; mo 9,6; eo 2,9; ba 0,03

V čase odběru kvantitativní bcr/abl 0,01 % svědčí pro molekulární remisi choroby.

Objektivně: fyziologický nález, splenomegalie nedetekována

**Fotografie B1**

Objekt č. 1: 81 % zúčastněných pracovníků správně poznalo nehemopoetickou nádorovou buňku. Vzhledem k některým charakteristikám si dovolueme již nyní prozradit, že uvedená pacientka byla před více než pěti lety léčena pro karcinom mammy, a takto náhodným vyšetřením kostní dřeně byla odhalena recidiva tohoto onemocnění

**Cyklus: NKDF1/18 - Nátěr kostní dřeně - fotografie**

v metastatickém rozsevu (přičemž lékaři hodnotícímu aspirát kostní dřeně informace o předchozí diagnóze známa nebyla). Buňka vykazuje typické charakteristiky buněk adenokarcinomu a to pro obsah amorfních eozinofilně se barvících hmot v cytoplazmě, což je pro adenokarcinoidní elementy relativně typické. Ke správnému zařazení elementu je nepochybně zapotřebí prohlédnutí celého preparátu s četnými nálezy těchto elementů samostatně i v trsech.

Objekt č. 2: Většina zúčastněných pracovišť (77 %) se správně domnívá, že jde o polychromatofilní erythroblast, nicméně akceptovali jsme i erythroblast bazofilní (23 % účastníků). Nejčastěji byl element určen jako normální (49 %), což jsme hodnotili jako správný nález. Nicméně domníváme se, že je přítomno abnormální shlukování jaderného chromatinu (tato položka byla do číselníku doplněna v letošním roce), přičemž tento znak uvedla jen 2 pracoviště. Protože jde o nověji popsanou morfologickou změnu (Kawai N, et al. Proposal of criteria for dyserythropoiesis in the diagnosis of myelodysplastic syndrome. Int J Hematol 2016; 103: 227-233), která byla do číselníku nově zařazena, tento nález jsme jen akceptovali. Tato morfologická odchylka zřejmě vedla k popisům jako nukleocytoplazmatická asynchronie, možná i megalocyty nebo makroerythroblast, které jsme ale neakceptovali.

Objekt č. 3: V tomto objektu všichni správně poznali neutrofilní segment. Naprostá většina správně uvedla, že je hypogranulární (94 %) a hypersegmentovaný (89 %).

Objekt č. 4: Většina účastníků (92 %) poznala lymfocyt. Jde o normální buňku (45 %), ale vzhledem k jistému zapaštění cytoplazmy v horní části buňky jsme akceptovali i lymfocyt reaktivní (40 %). Rozhodně nejde o granulocyt - ani normální ani hypogranulovaný (uvedlo 8 % pracovišť).

Objekt č. 5: 66 % účastníků správně uvedlo, že jde o neutrofilní tyč, která je silně hypogranulovaná (81 %). Akceptovali jsme i názor, že jde o dysgranularitu (9,4 %), neboť v některých částech cytoplazmy granulace zcela chybí a rovněž názor, že jde o megalocyty (25 %) – jádro je lehce větší a chromatin méně kompaktní.

**Fotografie B2**

Objekt č. 1: Většina účastníků (81 %) správně poznala nehemopoetickou maligní buňku. Někteří hodnotitelé měli tendenci buňku řadit do megakaryocytární řady. Nutno přiznat, že zde je hromadění amorfních hmot v cytoplazmě méně vyjádřeno, než u objektu č. 1 fotografie B1, nicméně rozhodně se nejedná o klasickou granulaci cytoplazmy megakaryocytů, kdy navíc ve stadiu nesegmentovaného jádra a relativně silně bazofilní cytoplazmy by takto eozinofilní granulace neměla být vůbec patrná, navíc při podrobném prohlédnutí objektu jsou amorfní eozinofilně se barvící hmoty v cytoplazmě jasně vyjádřeny, byť v míře menší než v předchozím případě.

Objekt č. 2: Téměř všichni účastníci správně rozpoznali neutrofilní tyč (98 %), která je hypogranulovaná (70 %), nicméně akceptovali jsme i názor, že jde o normální nález (23 %).

Objekt č. 3: Zařazení ortochromního erythroblastu nečinilo větší potíže (98 %). Většina účastníků (68 %) se správně domnívá, že jde o normální buňku. Nejčastější odlišný názor, že jde o element s N/C asynchronií (21 %), jsme neakceptovali, neboť ani zpoždění zrání cytoplazmy, ani zpoždění zrání jádra není v tomto elementu patrné.

Objekt č. 4: U tohoto elementu se vyskytly jisté potíže se zařazením, nicméně většina účastníků (68 %) správně uvedla, že jde o bazofilní erythroblast. 45 % účastníků zmiňovalo poruchu barvitelnosti cytoplazmy a je nutno přiznat, že v oblasti cytoplazmy v rozsahu č. 8 až č. 9 je jistý defekt přítomen a tento nález je proto hodnocen jako správný. Akceptovali jsme však i to, že jde o normální buňku (30 %).

Objekt č. 5: Jaderný stín správně poznali všichni účastníci.

**Celkový popis nátěrů**

Celularita nátěru: Nátěry jsou hypocelulární, což správně uvedla většina pracovišť (81 %).

Granulopoeza je ve fyziologických mezích (66 % účastníků), přičemž se blíží spíše k dolní hranici normálního rozmezí, pro což jsme akceptovali i vyjádření, že je snižená (26 %). Že jde o nález bez významnějších morfologických změn správně uvedla jen menšina účastníků (23 %). V preparátu je přítomno více hypo- až agranulárních forem, nicméně s výjimkou hypersegmentovaného neutrofilu na fotografii B1 objekt č. 3 a hraničně akceptovatelné megalocyty na témže snímku (objekt č. 5), jiné dysplastické změny přítomny nejsou. Jasně dysplázie zobrazených elementů tedy nedosahují ani vzdáleně 10 %, což je podmínka hodnocení, nicméně hypogranulace přítomny jsou – jde-li o izolovanou morfologickou odchylku, měly by být dle odborných doporučení přítomny nejméně ve 30 % elementů, což v tomto případě splněno není. Přesto jsme odpověď 72 % pracovišť, že jde o granulopoezu dysplastickou, akceptovali s tím, že v pokynech pro tento program budeme muset upřesnit doporučení pro hodnocení dysgranulopoezy.

Erytropoeza je normálně zastoupená (72 % účastníků), nicméně vzhledem rozpočtu při horní hranici normy jsme akceptovali i názor, že je zvýšená (11 %). 21 % účastníků správně uvedlo, že jde o nález bez významných morfologických odchylek. Akceptovali jsme, že jde o dysplastickou erytropoezu (47 %), i když morfologické odchylky jsou jen lehké – abnormální shlukování jaderného chromatinu (fotografie B1, B4, B17), na více elementech je porucha hemoglobinizace dána nejspíše anémií chronických chorob při dřevové infiltraci, resp. na fotografii B10 lze připustit lehkou formu makroerythroblastu.

Lymfopoeza: Je náležitě zastoupena (83 %) a bez výraznějších změn (92 %).

Monocytopoeza: Že je normálně zastoupená a bez výraznějších změn správně uvedli všichni účastníci.

**Cyklus: NKDF1/18 - Nátěr kostní dřeně - fotografie****Odhad diagnózy**

Je potěšitelné, že metastatické postižení kostní dřeně správně poznala většina účastníků (87 %). Diagnóza byla u nemocné potvrzena jak anamnézou, tak i následným onkologickým přešetřením.

**Závěr**

V tomto cyklu jsme se pokusili poukázat na skutečnost, že i nemocní s jasně stanovenou hematoonkologickou diagnózou mohou svým morfologickým nálezem v aspirační biopsii kostní dřeně překvapit. Jejich základní onemocnění se může jevit spíše v klidové fázi či dokonce kompletní remisi, zatímco vyšetření dřeně, ať již provedené z jakéhokoli důvodu (běžná kontrola, nález v krevním obraze atd.), může přivést ošetřující lékaře k nutnosti zvažovat zcela jiný problém. Proto je vhodné, aby aspirační biopsii hodnotící lékař přistupoval ke každému myelogramu jako k velké neznámé a nenechal se svázat „již dříve stanovenou diagnózou“.

Odborná supervize: MUDr. Alena Buliková, Ph.D.  
FN Brno - pracoviště Bohunice  
Oddělení klinické hematologie  
Jihlavská 20, 625 00 Brno  
e-mail: [bulikova.alena@fnbrno.cz](mailto:bulikova.alena@fnbrno.cz)

MUDr. Dana Mikulenková  
ÚHKT, Morfologicko - cytochemická laboratoř  
U Nemocnice 1  
128 20 Praha 2  
e-mail: [dana.mikulenkova@uhkt.cz](mailto:dana.mikulenkova@uhkt.cz)

Seznam všech supervizorů včetně kontaktů na ně je k dispozici na adrese [www.sekk.cz](http://www.sekk.cz) v oddíle EHK.

Závěrečná zpráva s výjimkou příloh je veřejná (je zveřejněna jako součást souhrnného vyhodnocení cyklu na [www.sekk.cz](http://www.sekk.cz)). Jednotlivé přílohy, označené kódem konkrétního účastníka EHK, jsou určeny pouze pro potřebu tohoto účastníka.

**Přílohy**

Jako přílohu této zprávy jednotliví účastníci cyklu dále dostávají:

Název přílohy	Poznámka
Osvědčení o účasti	Dostávají účastníci, kteří splnili podmínky pro jeho vystavení.
Výsledkový list (s bodovým hodnocením)	Dostávají účastníci, kteří uvedli výsledky. <b>Poznámka k výsledkovým listům</b> Ve svých výsledkových listech naleznete v závěrečné tabulce, která shrnuje počty dosažených bodů, i pořadí vašeho pracoviště podle počtu dosažených bodů. Pracoviště, která dosáhla shodného počtu bodů s jinými pracovišti, mají pořadí označeno jako interval. Například zápis 42 – 53 znamená, že 12 pracovišť dosáhlo shodného počtu bodů a společně se umístila na 42. až 53. místě z pohledu počtu dosažených bodů. Pořadí není kritérium, je to doplňující informace.
Poznámky: <ul style="list-style-type: none"><li>Vysvětlení obsahu jednotlivých zpráv naleznete na adrese <a href="http://www.sekk.cz">www.sekk.cz</a> v oddíle EHK pod odkazem Zprávy pro účastníky EHK.</li><li>Souhrnný přehled výsledků tohoto cyklu je k dispozici na adrese <a href="http://www.sekk.cz">www.sekk.cz</a>.</li></ul>	

Přílohy jsou identifikovány svým názvem, označením cyklu a kódem účastníka.

**Doplnění závěrečné zprávy ze dne 11.7.2018**

Ve vyhodnocení cyklu byla opravena chyba v označení vztažných hodnot pro početní změny lymfopoezy u pacienta A. Za tuto chybu všem účastníkům se omlouváme a děkujeme účastníkům, kteří nás na ni upozornili. Všem účastníkům spolu s touto zprávou (upravený text je označen barevně) zasíláme i nově vtištěný výsledkový list. Aktualizováno bylo rovněž vyhodnocení cyklu na webu.

MUDr. Alena Buliková, Ph.D.  
MUDr. Dana Mikulenková  
supervizorky cyklu

Toto doplnění zprávy autorizoval Ing. Marek Budina, ředitel společnosti SEKK, dne 12.7.2018