

Akutní promyelocytární leukemie

Akutní promyelocytární leukemie (APL) je maligní klonální onemocnění hematopoézy. Jedná se o podskupinu AML charakterizovanou přítomností fúzního genu *PML-RARA* v leukemických buňkách. Dochází k útlumu krvetvorby, projevuje se krvácivými projevy a pancytopenií. Je relativně vzácná, představuje zhruba 8 % případů AML u dospělých, medián věku v čase diagnózy je 47 let.

Příčiny

V 95 % případů obsahují buňky fúzní gen *PML-RARA* vzniklý reciprokou translokací mezi chromozomy 15 a 17. Výsledkem této translokace je aberantní retinoidní receptor s vyšší afinitou k DNA, který blokuje další transkripci a diferenciaci buněk. Rizikovými faktory mohou být chemoterapie, ionizující záření, průmyslové rozpouštědla a další toxické látky, většinou je ale rozvoj onemocnění bez zjištěné vnější příčiny.

Projevy

Příznaky jsou způsobeny poruchou krvetvorby a koagulopatií:

- únava, dušnost
- petechie, ekchymózy, krvácení
- infekce, někdy s agresivním průběhem
- trombotické projevy (hluboká žilní trombóza, plicní embolie, CMP, DIC)

Pro APL je typická těžká koagulopatie s trombocytopenií, jedná se o formu DIC. Pacienti jsou ohroženi těžkým krvácením např. do měkkých tkání, GIT nebo CNS, zároveň je však i riziko trombotických komplikací, např. hluboké žilní trombózy dolních končetin, plicní embolie. Diagnóza APL je perakutní stav, kdy jsou pacienti přímo ohroženi na životě krvácivými komplikacemi u jinak dobře kurabilního onemocnění, je nutné neprodleně odeslat pacienta do hematologického centra a zahájit léčbu!

Diagnostika

Diagnóza APL je stanovena na základě morfologického nálezu patologických promyelocytů a blastů v periferní krvi a aspirátu kostní dřeně ze **sternální punkce (myelogram)** a potvrzena průkazem přítomnosti translokace $t(15;17)$ a fúzního genu *PML-RARA* v leukemických buňkách pomocí cytogenetických metod (karyotyp a FISH) a metod molekulární genetiky (RT-PCR). Nejdůležitějším vyšetřením konfirmujícím diagnózu APL je však RT-PCR díky své rychlosti, výsledek je dostupný do několika málo hodin.

Pacienti s APL jsou rozděleni do dvou prognostických skupin:

- nízké riziko (iniciální počet leukocytů $\leq 10 \times 10^9 /l$)
- vysoké riziko (leukocyty $> 10 \times 10^9 /l$)

Leukocytóza (20–30 % pacientů) je spojena s významně vyšším rizikem vzniku závažných krvácivých komplikací a relapsu. Prognostická stratifikace má zásadní vliv na léčbu.

Léčba

Léčba APL je podobně jako u ostatních akutních leukemií rozdělena na indukční, konsolidační a udržovací fázi. Základem léčby je **all-trans retinová kyselina (ATRA)**, dále **oxid arsenitý (ATO)** a cytostatická chemoterapie v závislosti od prognostické skupiny.

ATRA se podává již při podezření na APL bez vyčkávání na výsledek RT-PCR vyšetření.

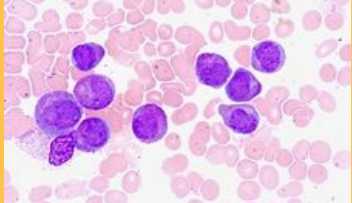
Léčba pacientů s nízkým rizikem

1. Indukční léčba – **ATRA + ATO** do dosažení remise denně
2. Konsolidační léčba – 7 cyklů **ATRA** a 4 cykly **ATO**
3. Udržovací terapie se nepodává.

Léčba pacientů s vysokým rizikem

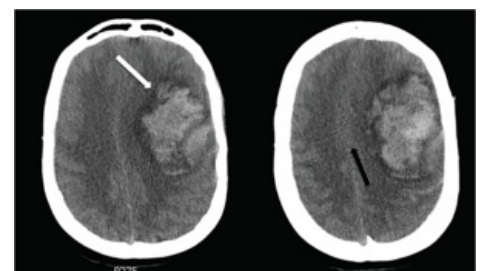
Akutní promyelocytární leukemie

C92.4 (<https://mkn10.uzis.cz/prohlizec/C92.4>)



Akutní promyelocytární leukemie

Lokalizace	kostní dřeň
Maximum	47 let
výskytu	
Terapeutické modality	chemoterapie, allogenní transplantace, HSC



Intrakraniální krvácení u pacientky s APL

Kvůli vysokému riziku diferenciačního syndromu (viz dále) se k ATRA přidává antracyklin (idarubicin nebo daunorubicin), aby došlo k rychlé redukci počtu leukemických buněk.

1. Indukční léčba – **ATRA + antracyklin ± ATO**
2. Konsolidační léčba – 3 cykly **ATRA + antracyklin** nebo **ATRA + ATO**
3. Udržovací léčba – 8 cyklů **ATRA** (2 roky)

Léčba relapsu

Relapsy APL nejsou časté. V případě, že pacient v první linii nedostal ATO, je indikován režim založený na ATO. Obdobně u pacientů s pozdním (více než 6 měsíců) relapsem, i když byli léčeni ATO.

U časného relapsu po léčbě obsahující ATO se doporučuje režim založený na antracyklinech.

Role transplantace krvetvorných kmenových buněk u APL

Alogenní transplantace je indikována u nemocných s přetrvávající minimální zbytkovou nemocí (detekovatelnou pomocí RT-PCR) po ukončení léčby relapsu. Při negativní minimální zbytkové nemoci po léčbě relapsu postačuje provedení autologní transplantace krvetvorných kmenových buněk.

Diferenciační syndrom

Diferenciační syndrom je závažná komplikace léčby ATRA či ATO. Vzniká při překotné diferenciaci promyelocytů do zralejších forem granulocytů časně po zahájení indukční léčby, častější je u pacientů s leukocytózou. Projevuje se retencí tekutin a edémy, pleurálními a perikardiálními výpotky, horečkou, dušností, bolestmi hlavy, intersticiálními plicními infiltráty, nárůstem počtu leukocytů v krevním obraze. V těžkých případech dochází k hypotenzi, renálnímu, hepatálnímu či multiorgánovému selháním. Terapie spočívá v dočasném přerušení léčby ATRA či ATO, podání dexametazonu a podpůrné léčbě.

Diferenciální diagnostika

Podobné projevy mohou mít následující nemoci:

- akutní lymfoblastická leukemie (ALL)
- akutní myeloidní leukemie (AML)
- aplastická anémie
- myelodysplastický syndrom (MDS)

Prognóza

APL je onemocnění s relativně dobrou prognózou, kompletní remise dosahuje přes 90 % nemocných, 10leté přežití je kolem 77 %. Zásadní podíl na mortalitě APL představují časně komplikace, především krvácení.

Odkazy

Související články

- Akutní lymfoblastická leukemie
- Akutní myeloidní leukemie
- Chronická myeloidní leukemie
- Chronická lymfatická leukemie

Reference

- DOUBEK, Michael, MAYER, Jiří (Eds.). Léčebné postupy v hematologii 2020. Doporučení České hematologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně. 1. vyd. 2020. ISBN 978-80-270-8240-7. (http://www.hematology.cz/doporuzeni/klinika-files/Doporuzeni_CHS_CLS_JEP-Cervena_kniha.pdf)
- Acute Promyelocytic Leukemia - StatPearls - NCBI Bookshelf (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459352/>)
- Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6509567/>)