

Myeloproliferativní choroby

Myeloproliferativní choroby jsou skupinou neostře ohraničených chorobných jednotek, u nichž se předpokládá transformace pluripotentní kmenové buňky. Následně dochází k nekontrolované proliferaci a diferenciaci této transformované buňky. Patologický klon častokrát potlačí produkci krvetvorných buněk z normálních klonů. Také dochází k výraznému zmnožení krevních elementů v jedné řadě a současně k méně výraznému zmnožení v dalších řadách.

Mezi myeloproliferativní onemocnění řadíme tyto jednotky: chronická myeloidní leukémie, polycytémie vera, esenciální trombocytémie, primární myelofibróza, systémová mastocytóza.

Klasifikace myeloproliferativních onemocnění

Odlišnost těchto chorob spočívá v krvetvorné linii, do které se buňky diferencují. Mezi jednotlivými klinickými jednotkami není ostrá hranice.

FAB klasifikace zahrnuje mezi myeloproliferativní onemocnění:

- **Chronickou myeloidní leukémii (CML);**
- **Pravou polycytémii (PV);**
- **Esenciální trombocytémii (ET);**
- **Primární myelofibrózu (PMF).**

WHO klasifikace dle nových poznatků navíc zahrnuje ještě:

- Chronickou neutrofilní leukémii (CNL);
- Chronickou eozinofilní leukémii (CELL, NOS).

Polycythemia vera

Polycythemia vera (PV, primární polycytémie, Vaquezova choroba) je nemoc s vysokým počtem erytrocytů + vysokou koncentrací Hb → zvyšuje viskozitu krve + trombóza arterií (příčinou smrti trombóza koronárních + mozkových tepen).

Patogeneze

- Klonální proliferace pluripotentní kmenové hematopoetické buňky, kt. se diferencuje převážně do erytrocytární řady;
- zvýšená citlivost progenitorů BFU-E na účinky erytropoetinu;
- možnost diferenciaci v erytrocytární prekursor i bez erytropoetinu;
- dochází i k mírnému zmnožení b. dalších řad.

Klinický obraz

- Bolest hlavy, závratě aj.,
- trávicí problémy, častá VCHGD,
- pruritus,
- časté krvácivé / naopak arteriální i venózní trombotické příhody, vč. obliterace koronárního řečiště,
- dna,
- brunátnost, cyanóza,
- splenomegalie (v pokročilých stádiích až do pánve).

Diagnostika a dif. dg.

- Zvýšená hodnota Hb + HTK (50–70 %),
může být maskována v případě, že se zvýší i plazma;
- může být leukocytóza + mírný posun doleva,
- často také trombocytóza,
- saturace krve kyslíkem < 92 % může být příčinou sekundární polyglobulie,
- nízké hodnoty ferritinu častější u primární polycytémie než u sekundární polyglobulie; koncentrace vit. B12 + jeho vazebná kapacita zvýšená, konc. folátu snižena,
- u PV je koncentrace endogenního EPO snižena,
- zásadní je histologické vyš. kostní dřeně (obraz PV odlišný od reaktivních polyglobulií) + molekulárně-biologické vyšetření,
- dg. PV spočívá hl. ve zjištění obecných znaků myeloproliferativního onemocnění, při rozpacích vyloučení sekundární příčiny (obtížné),
- často trombotické / krvácivé příhody (u pacientů se sekundární polyglobulií málo).

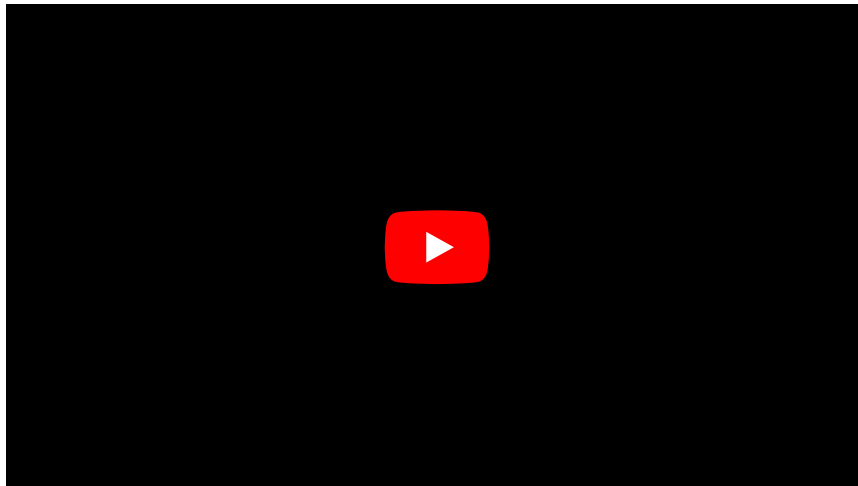
Terapie

- Léčebné venepunkce, erythrocytaferéza (dražší, výjimečně),
- IFN- α ,
- hydroxyurea,
- anagrelid + léčebné venepunkce u pacientů rezistentních na IFN + hydroxyureu,
- léčba pruritu + hyperurikémie.

Prognóza

- Průměrné přežití 15 let,
- příčinou úmrtí: trombóza, akutní leukémie, jiné nádorové onemocnění, krvácení aj.^{[1][2]}

Souhrnné video



Chronická myeloidní leukémie

Chronická myeloidní leukémie (CML) je maligní klonální onemocnění hematopoézy, charakterizováno přítomností specifické získané genetické abnormality – **Philadelphského chromozomu** (Ph-chromozomu), který vzniká translokací t(9;22). Tato translokace způsobí nekontrolované množení krvetvorných buněk myeloidní linie, především se projeví leukocytóza. Představuje asi 15-20 % nově zjištěných leukemií, incidence v ČR je **1,2/100 000 obyvatel** ročně. Medián diagnózy se pohybuje kolem **60-65 let**, u dětí je výskyt vzácný.

Příčiny

CML je způsobena **reciprokou translokací** částí dlouhých ramének mezi chromozomy 9 a 22. Na takto vzniklém Philadelphském chromozomu, se nachází fúzní gen *BCR-ABL1*. Tento gen produkuje patologickou, konstitutivně aktivovanou tyrosinkinázu Bcr-Abl, která je zodpovědná za nekontrolované množení krvetvorných buněk a jejich sníženou odpověď na proapoptotické signály. Samotná příčina vzniku Philadelphského chromozomu není známa.

Projevy

Onemocnění je charakterizováno 3 fázemi: *chronickou* (CF, 95% diagnóz), *akcelerovanou* (AF) a *blastickou* (BF). Intenzita symptomů většinou narůstá s pokročilostí fáze. Samotné symptomy jsou nespecifické:

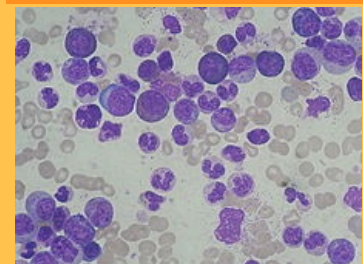
- únava, zvýšené pocení, hmotnostní úbytek
- subfebrilie až febrilie
- bolesti v levém podžebří, pocit plnosti po jídle
- splenomegalie, případně hepatomegalie
- vzácně krvácení a projevy leukostázy (dušnost, priapismus)

Syndrom leukostázy

Chronická myeloidní leukémie

C92.1 (<https://mkn10.uzis.cz/prohlizec/C92.1>)

9863/3 (<http://codes.iarc.fr/code/4556>)



Převaha elementů granulopoezy

Lokalizace kostní dřeň

Prevalence v ČR zvyšující se kvůli cílené terapii

Incidence v ČR 1,2/100 000

Maximum výskytu 60-65

Klíčová mutace (9;22)(q3.4;q1.1) Philadelphský chromozom

Terapeutické modality chemoterapie, biologická léčba

Hyperleukocytóza je hodnota leukocytů vyšší než 100 000/μl. U pacientů s CML se příznaky leukostázy projevují až při hodnotách okolo 400 000/μl. Vysoký počet leukocytů vede ke zvýšení viskozity krve, obstrukci kapilár a následné hypoxii nebo krvácení při jejich ruptuře. To se projeví rozličnými neurologickými příznaky, poruchou zraku při hemoragii do sítnice, dušností, ischemií jiných orgánů nebo priapismem. U pacientů s hyperleukocytózou a projevy leukostázy provádíme **leukaferézu a cytoredukci** (hydroxyurea) s cílem předejít nebo zmírnit tyto příznaky a komplikace. V úvodu je nutná dostatečná hydratace.

Kolem 50 % pacientů bývá asymptomatických a choroba bývá zjištěna náhodně.

Diagnostika

V krevním obraze typicky leukocytóza s posunem doleva v neutrofilech, střední vývojové formy granulocytů (myelocyty, metamyelocyty) eosinofilie, bazofilie. Často trombocytémie, vzácněji trombocytopenie, polyglobulie či anemie. Při akcelerované a blastické fázi bývají v periferní krvi i myeloidní blasty podobně jako u akutní myeloidní leukemie.

Cytogenetické vyšetření aspirátu kostní dřeně prokáže přítomnost **Ph-chromozomu**, fluorescenční in situ hybridizace prokáže přítomnost genu *BCR-ABL1*, RT-PCR potvrdí pozitivitu transkriptu ***BCR-ABL1***.

Chronická fáze:

- nesplňuje kritéria akcelerované ani blastické fáze

Akcelerovaná fáze musí splňovat jedno nebo více z následujících kritérií:

- 10–19 % blastů v krvi nebo dření
- ≥ 20 % bazofilů v krvi
- perzistující trombocytopenie (nezpůsobená léčbou) nebo nereagující trombocytóza
- narůstající počet leukocytů a zvětšující se slezina
- klonální evoluce

Blastická fáze musí splňovat jedno nebo více z následujících kritérií:

- ≥ 20 % blastů v krvi nebo dření
- extremedulární blastická proliferace

Po stanovení diagnózy je vhodné biochemické vyšetření funkce jater, pankreatu a ledvin, lipidového profilu, glykemie, mineralogramu, EKG, echokardiografie a stanovení velikosti sleziny pro výběr vhodného léčiva a výpočet prognostického skóre.

Prognostické skóre (ELTS) pro pacienty v chronické fázi nutno vypočítat před zahájením terapie z věku, velikosti sleziny, množství bazofilů, eozinofilů, blastů a trombocytů v krvi.

European Leukemia Net: The EUTOS long-term survival (ELTS) score (https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html)

Léčba

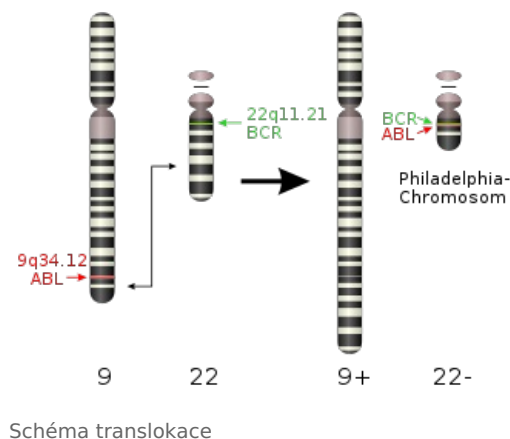
Základem léčby CML jsou **inhibitory tyrosinkináz (TKI)**. Cílem je dosáhnout *hluboké molekulární odpovědi*, definované jako pokles hladiny transkriptu *BCR-ABL1* o 4–5 logaritmu vůči standardizované hladině.

Léčbou první linie je jeden buď TKI 1. generace **imatinib**, nebo některý z TKI 2. generace – **nilotinib**, **dasatinib** nebo **bosutinib**. Výběr konkrétního TKI závisí na rizikovosti CML a komorbiditách pacienta. Přítomnost mutace T315I v ABL kinázové doméně je indikací k použití TKI 3. generace **ponatinibu**. Každý z dostupných TKI má účinnost na jiné spektrum mutací ABL kinázové domény a jiné nežádoucí účinky. Proto je vždy nutno vybrat nejvhodnější preparát pro konkrétního pacienta a v konkrétní fázi onemocnění.

Léčba druhé linie, v případě rozvoje rezistence na daný TKI nebo progresu onemocnění, spočívá v nasazení jiného vhodného TKI, nejlépe po analýze mutací ABL kinázové domény.

Po selhání druhé linie lze u nízké a středně rizikových pacientů podat třetí TKI, u vysoce rizikových je indikována **transplantace krvetvorných kmenových buněk**. Pokud není možné provést transplantaci, podává se **interferon-alfa**.

U pacientů diagnostikovaných v akcelerované a blastické fázi je podán TKI (většinou 2. nebo 3. generace). V případě nedosažení optimální odpovědi, nebo pokud dojde k posunu do AF/BF počas léčby, je indikována transplantace krvetvorných kmenových buněk. AF a BF může být přítom myeloidní (častěji) nebo lymfoidní podle



diferenciace blastů. Při rychlém průběhu a vysokém počtu blastů se před provedením transplantace podává některý z intenzivních **záchranných chemoterapeutických režimů** podobně jako o akutní myeloidní nebo lymfoblastické leukemie (FLAG, FLAG-IDA, HyperCVAD...).

Paliativní cytoredukce hydroxyureou je podávána u pacientů s vyčerpanými veškerými léčebnými možnostmi. Tato situace již dnes nastává zřídka.

Léčebný efekt se monitoruje pomocí krevního obrazu, cytogenetického vyšetření v 3., 6. a 12. měsíci a RT-PCR každé 3 měsíce. U pacientů v dlouhodobé hluboké molekulární remisi bez předchozího selhání léčby lze zvážit postupné vysazení TKI za bedlivé monitorace stavu choroby. Vysazení TKI a jeho podmínky jsou aktuálně předmětem klinických studií a diskuzí odborníků.

Diferenciální diagnostika

Diagnóza CML je vymezena typickým nálezem v krevním obraze a kostní dřeni, přítomností Ph-chromozomu a fúzního genu *BCR-ABL1*. Podobný klinický obraz mohou mít:

- Ph-negativní myeloproliferativní onemocnění (polycytemia vera, esenciální trombocytopenie, primární myelofibróza, vzácně Ph-negativní atypická CML)
- chronická myelomonocytární leukemie
- akutní leukemie (může být těžké rozlišit de novo CML v lymfoblastické fázi a *BCR-ABL1*-pozitivní ALL)
- leukemoidní reakce (např. při infekci)

Prognóza

U pacientů s CML zjištěnou v CP se u optimální léčebné odpovědi dlouhodobé přežití téměř neliší od zdravé populace. V AP je 6–8leté přežití mezi 60 a 80 %. V blastické fázi zůstává prognóza nepříznivá, medián přežití se pohybuje mezi 6 a 24 měsíci.

Odkazy

Související články

- Chronická lymfocytární leukemie
- Akutní myeloidní leukemie
- Akutní lymfoblastická leukemie
- Leukemie z vláskových buněk
- Philadelphský chromozom
- Imatinib

Reference

- BÜCHLER, Tomáš. *Speciální onkologie*. 2. vydání. Praha: Maxdorf, [2020]. Jessenius. ISBN 978-80-7345-651-1.
- 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/doporuceni/klinika-files/Doporuceni_CHS_CLS_JEP-Cervena_kniha.pdf)
- Chronic Myeloid Leukemia in 2020 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7544304/>)
- European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7214240/>)

</noinclude>

Primární myelofibróza

Primární myelofibróza

Esenciální trombocytémie

Esenciální tromocytémie, ET, je chronické myeloproliferativní onemocnění. Je způsobeno patologickou **monoklonální krvetvorbou**, která se projevuje **zvýšeným** počtem trombocytů. Tyto trombocyty nejsou funkčně plnohodnotné a kromě rizika vzniku **mikrotrombóz** způsobují také krvácivé stavy.

Patogeneze

Patologická monoklonální krvetvorba se v kostní dřeni vyznačuje zvýšeným výskytem megakaryocytů a megakaryoblastů. Trombocyty mohou mít **sníženou citlivost na trombopoetin**, a proto nacházíme **zvýšené** hladiny trombopoetinu, což sekundárně způsobí zvýšenou tvorbu megakaryoblastů a megakaryocytů. Vlivem poruchy funkce trombocytů může docházet ke vzniku krvácivých stavů. Dalším rizikem je vznik trombózy.

Klinický projev

Více než polovina pacientů je asymptomatických. Klinickým projevem mohou být trombózy či krvácivé stavy. Mohou se objevovat ischemické ataky akrálních částí těla a parestezie.

Diagnostika

- Trombocytóza ($> 450 \times 10^9/l$)
- Normální či lehce zvýšený počet leukocytů
- Může být mírně zvětšená slezina či játra

Prognóza

Může vzácně přejít do myelofibrózy, ne však do akutní leukémie.

Systémová mastocytóza

Systémová mastocytóza

1. NEČAS, Emanuel, et al. *Patologická fyziologie orgánových systémů : Část I.* 2. vydání. V Praze : Karolinum, 2009. 379 s. ISBN 978-80-246-1711-4.
2. DÍTĚ, P., et al. *Vnitřní lékařství.* 2. vydání. Praha : Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-496-6.