**130. MYELODYSPLASTICKÝ SYNDROM**

 ve starší literatuře označován jako preleukémie, doutnající leukémie nebo hematopoetická dysplazie

 =klonální porucha krvetvorby

 incidence: 2 – 3 na 100 000 obyvatel, významně vzrůstá s věkem

 **FAB klasifikace** (francouzsko-americko-britská) – rozdělení nemocných s MDS na základě počtu blastů v kostní dřeni, přítomnosti prstenčitých sideroblastů a nálezu v periferní krvi

 forma: RA (refrakterní anémie)

 RARS (refrakterní anémie se zmnožením prstenčitých sideroblastů) – častější formy MDS. lepší prognóza

 RAEB (refrakterní anémie s nadbytkem blastů)

 RAEB-T (refrakterní anémie s nadbytkem blastů v transformaci)

 CMML (chronická myelomonocytární leukémie) – obraz pokročilé fáze onemocnění se závažnou prognózou

 klasifikace WHO vyčleňuje CMML mimo oblast MDS – dp sliúomy s,éšemác myelodysplasticko myeloproliferativních onemocnění

*etiologie*

 iniciální je poškození kmenové krvetvorné buňky nějakou noxou

 **primární MDS** – neobjasněná příčina, rizikové faktory: expozice některým toxickým látkám (benzen, nafta, těžké kovy, pesticidy, organická rozpouštědla)

 **sekundární MDS** – vzniká jako pozdní **následek chemoterapie** (zejména alkylačními látkami) nebo jako **důsledek ozařování** nebo terapeutického podávání radioizotopů

*patogeneze*

 mutace nebo expozice toxické látce → poškození genomu kmenové hematopoetické buňky 🡪 takto vzniklý patologický buněčný klon proliferuje a současně jako antigenní podnět vyvolává defektní imunitní odpověď indukující apoptózu zralejších forem jednotlivých krevních řad

 aktivace TC-lymfocytů, proliferace dřeňových makrofágů → zvýšená sekrece některých cytokinů (TNF-α, IL-1β, TGF-β aj.)

 cytokiny současně stimulují proliferaci časných progenitorů krvetvorby a indukují proces apoptózy u zralejších forem

 klinickým korelátem je obraz **časné fáze MDS** s hyperplastickou dysplastickou hematopoézou v kostní dřeni a pancytopenií v periferní krvi

 v proliferaci patologického klonu mají důležitou roli i změny v buněčném stromatu – zejména neoangiogeneze

 postupně klinický obraz **pokročilé fáze MDS** s nadbytkem blastů a s velkou pravděpodobností přechodu do obrazu rozvinuté akutní leukémie

*klinický obraz*

 časná fáze- různý stupeň cytopenie v periferní krvi při současně buněčně bohaté KD se známkami dysplazie

 pozdní fáze-postupný nárůst nezralých prekurzorů granulózy 🡪 přechod do AML

 dominují příznaky dle stupně postižení jednotlivých krevních řad: anemické symptomy, infekční komplikace až různě těžké krvácivé projevy

 těžká anémie: únava, dušnost, eventuálně známky srdečního selhávání

 granulocytopenie: sklon k recidivujícím infekcím

 trombocytopenie: různě závažný stupeň krvácení – kožní a slizniční krvácení, epistaxe, menoragie, metroragie

 fyzikální nález bývá chudý

 lymfatické uzliny nejsou zvětšené

 splenomegalie pouze u CMML a některých smíšených forem (MDS s myeloproliferací nebo fibrózou)

průběh často chronický

 ohrožení na životě i u méně pokročilých forem bez zmnožení blastů – masivní krvácení, sepse

 u pokročilých forem s nadbytkem blastů často rychlý průběh, ústící v rozvinutou akutní leukémii (pokud nezemře dříve na jinou komplikaci)

 nemocní se sekundárním MDS mají obecně horší prognózu s přechodem do akutní leukémie u více než 70% a s častými komplikacemi (hluboká cytopenie)

*laboratorní vyšetření*

 pečlivé zhodnocení nálezu v nátěru periferní krve a ve sternálním punktátu

 anémie má často makrocytární charakter

 *vyšetření krevního nátěru*

 makroovalocyty, poikilocyty, schistocyty

 může být bazofilní tečkování erytrocytů, Howellova-Jollyho tělíska, normoblasty, makrotrombocyty

 v diferenciálním rozpočtu granulocytopenie, často zmnožení monocytů

 u pokročilých forem vyplavení blastů do periferní krve

 megaloblastová přestavba erytropoézy, prstenčité sideroblasty, abnormální buněčná jádra s pyknózou a fragmentací, nesouběh zrání jádra a cytoplazmy, poruchy denzity a barvitelnosti cytoplazmy, poruchy segmentace jader

 *vyšetření trepanobioptického vzorku kostní dřeně*

 nedílná součást diagnostiky MDS

 zhodnocení buněčnosti dřeně, přítomnosti fibrózy a změn v architektonickém uspořádání dřeně

 možný nález okrsku nezralých granulocytárních prekurzorů v centru dřeňové dutiny

 *cytochemické vyšetření dřeně*

 barvení na železo

 nezbytné pro diagnostiku přítomnosti prstenčitých sideroblastů

 *cytogenetické vyšetření*

 u více než 50% s primárním MDS a více než 80% se sekundárním MDS abnormality karyotypu

 zásadní nejen pro diagnostiku, ale také pro prognostickou klasifikaci nemocných

 *průtoková cytometrie*

 určí procento nezralých prekurzorů CD34+ v kostní dřeni

*diferenciální diagnóza*

 hypoplastická forma MDS je obtížně odlišitelná od **aplastické anémie** (odlišíme až na základě opakovaného vyšetření a průběhu choroby)

 **PNH**: na povrchu erytrocytů deficit CD55 a CD95 antigenů, nejsou změny karyotypu a cytochemické abnormality

 pozor na PNH-like MDS: u cca 5-10% nemocných s MDS může být přítomno určité množství krvinek s PNH deficitem

 problém odlišit RA formu od některých **megaloblastových** **anémií**

 nedostatek vit. B12 nebo kys. listové, můžeme nalézt protilátky proti cvnitřnímu faktoru či proti parietálním bb žaludeční sliznice

 u anémií: megaloblastická přestavba dřeně vyjádřena maximálně v červené řadě, nejsou změny karyotypu ani cytochemické nálezy typické pro MDS

 rozlišení pokročilé fáze MDS od de novo vzniklé **akutní leukémie** – opakované vyšetření sternálního punktátu a bioptického vzorku dřeně s hodnocením dynamiky nárůstu počtu blastů a morfologických dysplastických změn

 vždy nutné celkové vyšetření: dysplazie může být reaktivní při jiném onemocnění: nádory, systémové choroby, sarkoidóza, infekce (borelióza, vzácně tbc)

*terapie*

prognostické faktory hrají důležitou roli:

 hodnotí je: Mezinárodní prognostický systém (IPSS):

 hodnotí: počet blastů v KD, počet cytopenií, typ změn karyotypu

 🡪 nemocní jsou dle IPPS rozděleni do 4 rizikových skupin dle délky přežití a rizika přechodu do AML

 léčba: nízký a střední I. riziko 🡪 konzervaticní léčba

 střední II. a vysoké riziko 🡪 CHT, indikace k SCT

 WPSS – novější klasifikace

 mezi prognostické faktory zahrnuje i závislost na podávání transfuzí erytrocytů

 *podpůrná léčba:*

 transfuze erytrocytů a trombocytů, vitaminů B řady a chelatační léčby při známkách rozvíjejícího se přetížení železem

 *látky inhibující stupeň apoptózy:*

 růstové faktory:

 rekombinantní lidský EPO

 granulocyty stimulující faktor (G-CSF)

 kortikosteroidy

 *imunosupresivní* a *imunomodulační* *látky*:

 kortikosteroidy + cyklosporin A (zejména hypoplastická forma MDS), popřípadě s antitymocytárním globulinem (ATG)

 indikace: abnormální imunitní reakce v časné fázi MDS

 léčba má efekt zejména tam, kde bývají přítomny projevy autoimunity

 lenalidomid (zejména u nemocných s 5q-syndromem)

 *hypometylační* *látky* (azacytidin)

 mohou obnovením funkce některých tumor supresorových genů výrazně snížit % blastů v kD a významně prodloužit dobu přežití a dobu do leukemizace procesu, zejména pak u starších nemocných s pokročilým MDS, kteří byli dříve léčeni nízkými dávkami cytostatik

 *Chemoterapie*:

 monoterapie – hydroxyurea, etopozid, cytosin arabinosid, melfalan

 kombinovaná CHT jako u AML a následná SCT od HLA shodného dárce (= jediný kurativní přístup)

 u mladších nemocných,přežití 3 roky po SCT u 65 – 70% nemocných s časnými fázemi choroby

 *transplantace krvetvorných buněk*

 jediná kurativní metoda

 nejlepší výsledky u mladších nemocných s RA formou

 u RAEB a RAEB-T poměrně vysoká incidence relapsů (20 – 50%)

 allogenní od HLA identického dárce se standardním či redukovaným přípravným režimem