**136. MYELOPROLIFERATIVNÍ CHOROBY ( MINO CML)**

myeloproliferativní sy – stavy, jejichž společným rysem je primární proliferace hematopoetických kmenových buněk myeloidní řady jak v kostní dřeni, tak extramedulárně

v patogenezi se uvažuje o zvýšené expresi nebo bodové mutaci receptoru pro stem cell factor (SCF) a mutace JAK-2 kinázy → zvýšená senzitivita progenitorových buněk k SCF

pokud jsou všechny buňky stimulovány stejně silně → panhypercelularita dřeně

objevuje se extramedulární hematopoéza ve slezině a v játrech

v periferii erytrocytóza, granulocytóza, trombocytóza

odpověď na proliferativní stimulus může být zpočátku méně uniformní → různé kombinace a různý stupeň proliferace jednotlivých zárodečných řad

*primární myelofibróza*

klonální myeloproliferativní onemocnění- proliferace hlavně megakaryocytární a granulocytární řady s progresivním hromaděním depozit fibrózní vazivové tkáně a přítomností extramedulární hematopoézy

postupná náhrada krvetvorby v kostní dřeni fibrózní tkání

*etiologie*: není známá

vzácně – familiární formy

expozice: benzen, ionizační záření

myeloproliferativní změny 🡪 proliferace nenádorových fibroblastů 🡪 vznik dřeňové fibrózy – na ní se podílí i účinek PDGF (ve zvýšené míře je uvolňován z funkčně defektních trombocytů)

v pozdním stádiu fibróza dřeně, anémie, trombocytopenie, někdy granulocytopenie

*klinický obraz*

projevy:

prefibrotická fáze- různě dlouhá- hypercelulární KD s minimální retikulární fibrózou

fibrotická fáze-retikulární a kolagenní fibróza

terminální obraz –osteoskleróza,hepatosplenomegalie, leukoerytroblastóza

u některých asymptomatický průběh

nespecifické příznaky- váhový úbytek, únava, nevůle, noční pocení, subfebrilie, svědění kůže, dnavé potíže, slabost, nechutenství

narůstající splenomegalie → pocit plnosti, dušnost, poruchy pasáže

více než 50% nemocných má současně **hepatomegalii**

**trombocytopenie** → petechie a jiné krváciví projevy

**hypermetabolismus** → noční poty, úbytek hmotnosti, subfebrilní teploty

CT – detekce fibrohematopoetických ložisek

vzácně může přecházet do obrazu myeloproliferace podobné CML s výraznou hepatosplenomegalií

u 20% může dojít k rozvoji akutní leukémie

akutní myelofibróza s těžkou pancytopenii, progresivní fibrózou dřeně, chyběním splenomegalie a nepříznivou pg = zvláštní klinická jednotka

*laboratorní vyšetření*

leukocytóza (až 50\*109/l), ale může být i leukopenie

periferní krevní obraz připomíná CML (přítomnost všech vývojových forem bílé řady)

aktivita alkalické fosfatázy v neutrofilech je normální nebo zvýšená

není Ph chromozom

postupně se vyvíjí anémie – způsobena neefektivní erytropoézou a tzv. poolováním erytrocytů ve zvětšené slezině

trombocytopenie – poolování trombocytů ve zvětšené slezině

periferní krev – poikilocytóza s typickými slzičkovitými tvary

punkce kostní dřeně se kvůli fibróze často nezdaří → trepanobiopsie

RTG dlouhých kostí zpravidla normální (u 1/3 osteoskleróza)

v séru zvýšená koncentrace kys. močové – výraz hypermetabolismu nukleových kyselin

*diagnóza:*

prefibrotické stádium- KO- mírná leukocytóza a trombocytopenie

trepanobiopsie- zmnožení granulocytární řady a atypických megakaryocytů

pokročilé formy- KO- pancytopenie z leukoerytroblastickou reakcí, slzičkovité erytrocyty

trepanobiopsie- difúzní retikulární a extenzivní kolagenní fibróza ústící do obrazu osteosklerózy

*kritéria*:

velká- proliferace atypických megakaryocytů v KD s doprovodnou fibrózou

vyloučení ostatních myeloproliferací

průkaz mutace JAK2 genu či jiného klonálního markeru

malá- leukoerytroblastóza v periferní krvi

↑ hodnot LDH

anémie

splenomegalie

*diferenciální diagnóza*- jiné myeloproliferativní onemocnění, MDS

*terapie*

allogenní transplantace hematopoetických buněk = kurativní léčba

paliativní léčba:

cytoredukční léčba (riziko dřeňového útlumu)

substituce erytrocytární masou a destičkovými koncentráty

splenektomie či ozáření sleziny (analgetický účinek)

podávání androgenu a EPO

trombocytopenie: prednison

*průběh a prognóza*

průměrná doba trvání nemoci: 3 – 5 let

v řadě případů relativně benigní průběh (u ¼ až 15 let)

příčinou úmrtí mohou být interkurentní infekce, krvácení, portální hypertenze, městnavá srdeční slabost, v 5% přechod v akutní leukémii

*primární polycytémie*

polycythaemia vera, Vaquezova choroba

chronické myeloproliferativní onemocnění, při kterém dochází ke zvýšené produkci ERY

onemocnění osob vyššího věku

**zvýšená produkce všech myeloidních elementů** s převahou erytrocytů

zvýšení objemu cirkulující krve

*etiologie a patogeneze*

etiologie není známá

mutace genu JAK2

klonální onemocnění způsobené mutací pluripotentní hematopoetické kmenové buňky (nejčastěji delece 20q)

důsledkem mutace je abnormální proliferace v odpovědi na cytokiny

progenitorové buňky kostní dřeně jsou schopné vytvářet erytroidní kolonie v séru i bez přítomnosti erytropoetinu

zvýšená citlivost buněk k některým růstovým faktorům (IGF, IL-3, GM-CSF)

zvýšení celkové erytrocytární masy provázené současně vzestupem granulocytů a krevních destiček

koncentrace erytropoetinu je snížená (zpětná vazba)

*klinický obraz*

nenápadný začátek choroby

3 fáze- prepolycytemická fáze- mírná erytrocytóza

rozvinutá polycytemická fáze- signifikantní zmnožení krevní masy

postpolycytemická fáze- rozvoj myelofibrózy, pancytopenie, splenomegalie, extramedulární hematopoéza i přechod do akutní leukémie

projevy: bolesti hlavy, závratě, dušnost, poruchy zraku, tinitus, pruritus, erytromelalgie

trvalé překrvení spojivek, pálení očí, svědění kůže (zejména po koupeli)

pestré obtíže plynoucí z místních cirkulačních poruch, srdečního selhávání, krvácivých nebo trombotických komplikací

sytě červená kůže, sliznice mají modravý odstín

u většiny splenomegalie, případně mírná hepatomegalie

*kritéria*: velká- HB> 185g/l u mužů a 165/l u žen

přítomnost mutace genu pro JAK 2

malá- hypercelularita KD, ↓ EPO v séru, autonomní růst erytroidních progenitorů in vitro

sekundární polycytémie- vzniká v důsledku fyziologické reakce erytropoézy na hypoxii, autonomní nadprodukce EPO, či vzácně v důsledku zvýšené hladiny jiných substancí stimulujících erytropoézu

*laboratorní vyšetření*

zvýšený počet erytrocytů (6 – 8\*1012/l) – úměrný vzestup hodnot Hb a htk

zvýšena celková erytrocytární masa

leukocytóza, trombocytóza

zvýšený celkový plazmatický volum, zvýšená viskozita krve, snížená FW

zvýšená koncentrace kys. močové

v kostní dřeni povšechná myeloidní hyperplazie s převahou červené řady

normální saturace arteriální krve kyslíkem (odlišení od druhotných polyglobulií)

*komplikace*

vyplývají ze zvýšeného plazmatického volumu a zvýšené viskozity krve

zatížení perfuze CNS → závratě, bolesti hlavy, porucha vidění

často i trombotické komplikace nebo naopak hemoragická diatéza

častější výskyt peptického vředu

hyperurikémie → urolithiáza

*terapie*

primární-

opakované venepunkce

zabrání komplikacím, rychle zbaví subjektivních obtíží

doporučuje se odebírat 300 – 500 ml krve několikrát týdně až do poklesu htk na hodnoty 42 – 47%

venepunkce samostatně jen při mírných formách polycytémie

neovlivní současně ↑počet granulocytů a destiček, nevede k ústupu splenomegalie

protrahovaná léčba venepunkcemi může způsobit sideropenii

erytrocytoferéza spolu s nízkými dávkami ASA 🡪 IF nefunkční 🡪 cytoredukční léčba

**erytrocytaferéza** je šetrnější (vrací zpět plazmu), lze dosáhnout větší jednorázové redukce htk

jediná kurativní metoda: **allogenní transplantace** hematopoetických buněk – u mladších nemocných v pozdní fázi

cytoredukce lze dosáhnout **chemoterapií** nebo léčbou **zářením**

přednost má chemoterapie – hydroxyurea (jediné vhodné cytostatikum)

v poslední době se uplatňuje také **IFN-α** - může zabrzdit vznik myelofibrózy a navodit dlouhodobou remisi

doplňkem může být antiagregační léčba malými dávkami ASA

součástí léčby by mělo být i podávání allopurinolu (hyperurikémie)

*průběh a prognóza*

chronické onemocnění s relativně benigním průběhem

medián přežití: 8 – 11 let

u 1 – 2% dojde k transformaci v akutní leukémii

jinak nemocní ohroženi především komplikacemi choroby (CMP, srdeční selhání)

*primární trombocytémie*

chronické myeloproliferativní onemocnění

postihuje primárně megakaryocytární řadu (hyperplazie)

charakteristika:

trombocytóza se zvýšeným počtem megakaryocytů v KD a se zvýšeným sklonem k trombotickým či krvácivým projevům

trvalý vzestup krevních destiček (až 3000\*109/l)

destičky jsou funkčně defektní → časté krvácivé projevy i trombotické komplikace

klinický obraz:

víc jak ½ - asymptomatický

zbytek – trombotické či krvácivé projevy

přechodné poruchy visu, vertigo a bolesti hlavy, parestesie

zvětšená slezina

*laboratorní vyšetření*

trombocytóza, často s leukocytózou

patologické funkce destiček

hypercelulární kostní dřeň s četnými megakaryocyty

zvýšená koncentrace kys. močové v séru

diagnóza:

krevní obraz: trombocytóza, SONO

4 diagnostická kritéria-

trvalý počet trombocytů > 450x109/l

trepanobioptický nález s proliferací převážně megakaryocytární linie se zvýšeným počtem velkých zralých megakaryocytů

vyloučení primární polycytémie, primární myelofibrozy, CML či MDS

vyloučení reaktivní trombocytózy

*diferenciální diagnóza*

sekundární trombocytózy (po splenektomii, při nádorových chorobách, při chronických infekcích)

*terapie*

efektivní prevence trombotických a krvácivých komplikací

cílem = omezit zvýšenou proliferaci megakaryocytů

používá se především hydroxyurea

při extrémních počtech trombocytů trombocytaferéza

účinný je anagrelid – chinazolinový derivát s antiagregačními účinky, navíc tlumí maturaci megakaryocytů

jinou možností je IFN-α

doplněk léčby: antiagregační látky (ASA, dipyridamol)