**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)