

Chronická myeloproliferativní onemocnění (MPO)

Hana Klamová

Ústav hematologie a krevní transfuze,
Praha

Klasifikace

MPO základní klasifikace: Ph pozitivní (Ph+)
Ph negativní (Ph-)

FAB:

- Chronická myeloidní leukemie (CML) = Ph pozitivní
- Polycytemia vera (PV) Ph negativní
- Esenciální trombocytemie ET) Ph negativní
- Idiopatická myelofibróza (IM) = Ph negativní

WHO klasifikace:

- Význam histopatologického nálezu z biopsované kostní dřeně

Klasifikace dle WHO kriterií 2008

- 1. CML BCR-ABL1-pozitivní
- 2. Pravá polycytémie (polycythemia vera)
- 3. Primární(esenciální) trombocytémie
- 4. primární myelofibróza
- 5. chron.granulocytární(neutrofilní) leukémie
- 6. chronická eozinofilní leuk
- 7. hypereozinofilní syndrom
- 8. mastocytární onemocnění
- 9. myeloproliferativní neoplazie, neklasifikovaná

Základní poruchy u MPO

- Základní porucha většiny MPO - aktivace některé z tyrozinových kináz(TK). Mechanismy aktivace
 - u CML s Ph chromosomem je TK ABL1 aktivovaná následkem **translokace**, při které dochází ke genové fúzi BCR-ABL1
 - u Ph neg. MPO aktivace TK JAK2 následkem **bodové mutace** jejího genu v kodonu 617 (90% PV, 50% ET,MF)
 - **translokace genu TK**- genová fúze FIP1L1/PDGFRalfa u chronické eosinofilní leukemie
 - **mutace genu** receptorové TK C-KIT u systémové mastocytózy

Projevy MPO – společné projevy

- postižení všech řad
- hypercelulární kostní dřeň
- hepatosplenomegalie
- fibrotizace (vazivová přestavba) kostní dřeň
- extramedulární krvetvorba (slezina, játra)
- genetická nestabilita + další změny...AL

Chronická myeloidní leukemie Ph+

- klonální myeloproliferativní onemocnění vznikající neoplastikou transformací hemopoetické kmenové buňky s poruchou její proliferace a diferenciaci
- 10-25% leukemií dospělého věku
- incidence 1-2/100.000 obyvatel
- prevalence se díky úspěšné léčbě zvyšuje
 - 5,000 nových onemocnění/rok v Evropě
 - 100 – 150 v ČR
- incidence stoupá s věkem, maximum výskytu 55 let

Molekulární podstata patogeneze CML

- přítomnost fúzního genu BCR-ABL v důsledku translokace t(9;22)(q34,q11) karyotypicky detekovatelné jako Ph chromozom
- první chromozomální abnormalita popsána u nádoru /1960/, jako modifikovaný chromozom 22 /1970/
- reciproká translokace mezi 9. a 22. chromozomem
- fúze genů ABL z chrom.9 a BCR z chrom.22 - fúzní gen BCR/ABL
- exprese u 95% pacientů s CML
- 20-30% dospělých s ALL (5% dětského věku)
- 2% AML

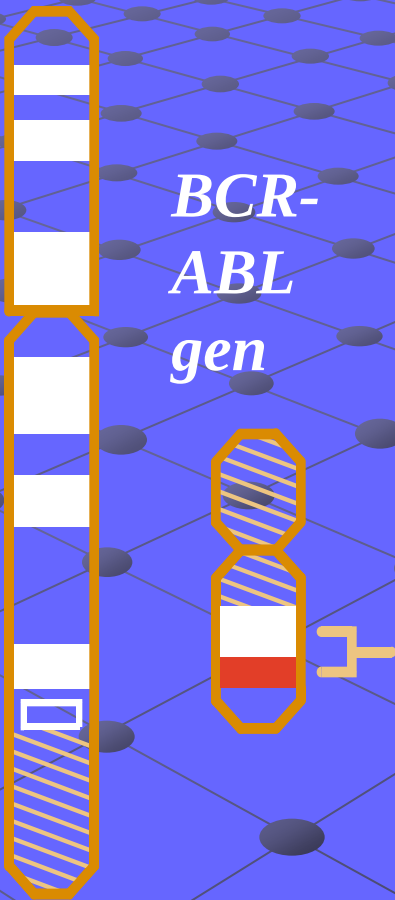
Chimerický (fúzní) gen BCR-ABL

- protein p210^{BCR-ABL} s tyrozinkinázovou aktivitou proteinu c-ABL

rozdíly oproti protoonkoproteinu c-ABL:

- vyšší tyrozinkinázová aktivita
- autofosforylován (špatná regulace)
- v cytoplazmě:
 - přístup k substrátům, které fosforyluje a aktivuje
 - aktivace proteinů, které se účastní přenosu signálu k dělení buňky
 - transformace buňky

*BCR-
ABL
gen*



Klinická stadia choroby

Chronická fáze	Pokročilé fáze	
	Akcelerovaná fáze	Blastický zvrát
Předpokládáný media 20 let a více, pokud optimální odpověď na léčbu	Median trvání kratší než 1 rok Docílení 2.CP	Median přežití 6-8 měsíců Terminální fáze Agresivní komb.léčba



Subjektivní potíže, fyzikální nález

Subjektivní potíže/fyzikální známky při diagnóze	Výskyt v %	Subjektivní potíže/fyzikální známky při diagnóze	Výskyt v %
Splenomegalie	50 - 90	Bolesti kostí kloubů	4 - 12
Tlaková bolest sterna	75	Nechutenství	12
Váhový úbytek	20 - 45	Lymfadenopatie	6
Únava	35 - 40	Dušnost	5 - 8
Hepatomegalie	13 - 50	Kožní infiltráty	5
Pocení	15 - 37	Záchvaty dny	5
Subj. potíže ze splenomegalie	20 - 33	Závratě	2 - 6
Hemorhagická diatéza	12 - 26	Priapismus	2 - 5
Teploty	6 - 17	Otoky	2

Diagnostika

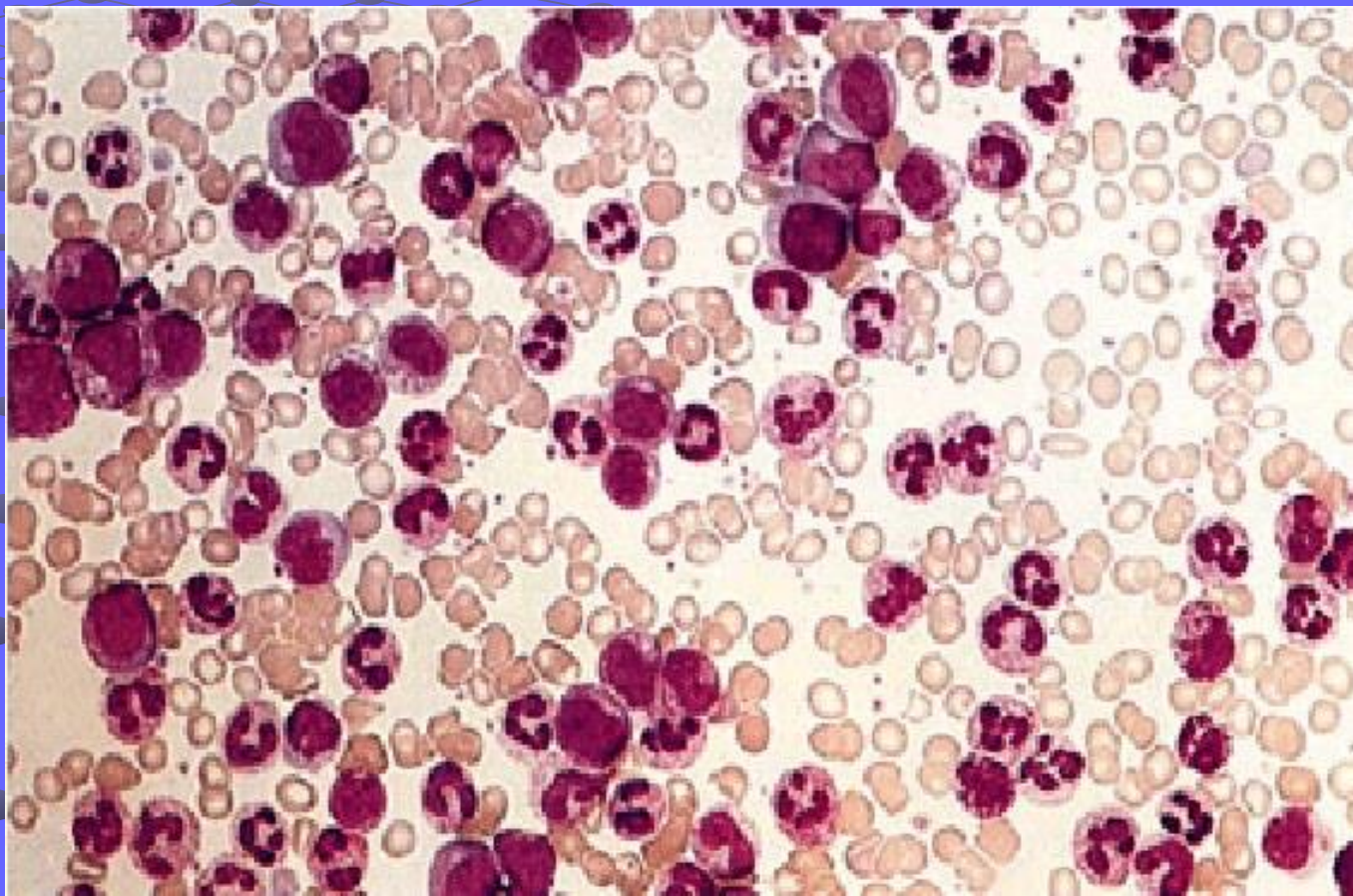
- Subjektivní vyšetření - potíže (anamnéza)
- Fyzikální nález (objektivní vyšetření)
- Laboratorní vyšetření:
 - krevní obraz + diferenciální rozpočet, FW
 - aspirát kostní dřeně:
 - morfologické vyšetření kostní dřeně myelogram
 - cytogenetické (klasická, FISH)
 - popř. cytochemické, cytoflowmetrické (FCM)
 - potvrzení přítomnosti fúzního genu BCR-ABL
 - typ přestavby genu BCR-ABL
 - histologické vyšetření KD (trepanobiopsie)

Diagnostika

- biochemické parametry včetně k. močové, beta2mikroglob., LDH, minerálů
- koagulační vyšetření
- kvantitativní vyšetření - množství transkriptu BCR-ABL v % (Q-RT-PCR) (vstupní hodnota, monitorace efektu léčby)
- UŽ břicha se změřením na slezinu, játra
- → stanovení fáze choroby (dle WHO, ELN)

Konfirmačním vyšetřením pro stanovení diagnózy CML je **Ph chromozom** nebo potvrzení **transkriptu BCR-ABL**

CML: Periferní krevní obraz - nátěr



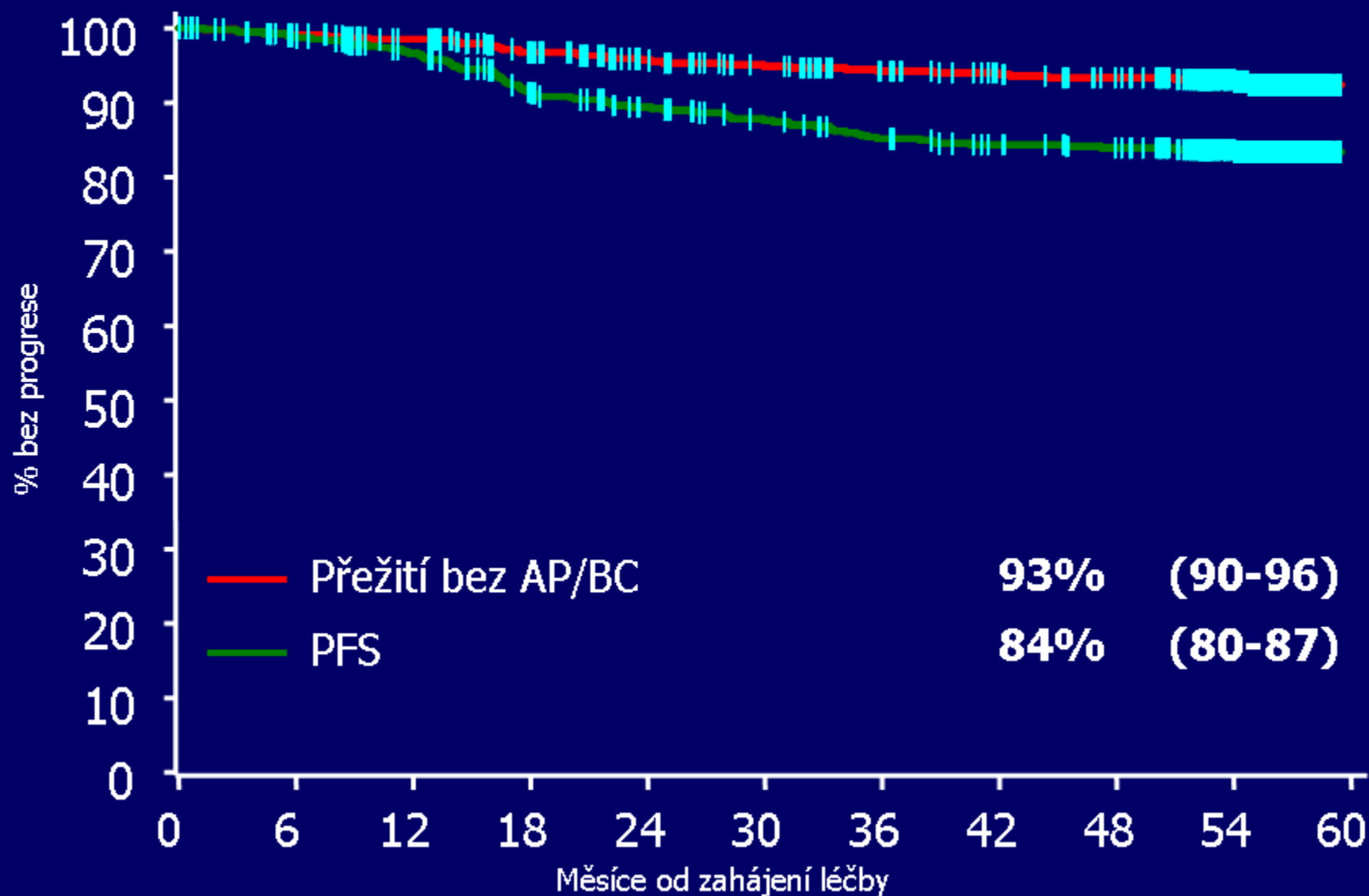
Léčba CML

- Cytoredukce (hydroxurea, leukodeplece)
- Inhibitor tyrozinové kinázy (TKI) 1.generace - imatinib (Glivec) - první linie léčby
- TKI 2.generace dasatinib (Sprycel), nilotinib (Tasigna), bosutinib (Busilvex)
- TKI 3.generace ponatinib (Iclusig) (po schválení výjimky zdrav.pojišťovnou)
- Alogenní transplantace KB
- Interferon alfa (INF), klinické studie

Mechanismus účinku tyrozinkinázových inhibitorů

- cílená léčba, výrazné zlepšení prognózy, zásadní změna léčebného přístupu u CML
- reverzibilně inaktivuje tyrozinovou kinázu (TK) obsazením vazebného místa pro ATP
- dochází k zablokování přenosu fosfátu na další substráty a následnému přerušení dějů potřebných k maligní transformaci buňky
- blokáda TK aktivity - kontrola buněčného cyklu, antiprolifer.účinek, ovlivnění adheze progenitorů, organizace cytoskeletu, proapoptotický efekt
- léčba dlouhodobá, zatím dle platných doporučení „doživotní“

Imatinib v první linii léčby – celkové přežití a přežití do progresu



MPO Ph negativní

Polycytemie vera (PV)

Esenciální trombocytémie (ET)

Primární myelofibroza (PMF)

Molekulární podstata není plně objasněna, většinou souvislost s bodovou mutací genu JAK2 v kodonu 617(JAK2^{V617F}) - u 95%PV, 50% ET a PMF.

Signalizace prostřednictvím JAK-STAT dráhy

Polycythemia vera (PV)

Klonální myeloproliferativní onemocnění se zvýšenou produkcí erytrocytů nezávisle na fyziologických regulačních mechanismech.

Abnormální hemopoetická kmenová buňka - zvýšená proliferační aktivitou, diferenciace převážně do erytrocytární řady

Příčinou mutace genu JAK2 V617F a vzniklá TK JAK2 nekontrolovaně stimuluje erytropoézu (ale též leuko a trombopoézu)

Incidence 1-2,5/100 000 obyvatel/rok, stoupá s věkem nemocných, medián věku při dg. 60 let

Příznaky nemoci

Klinický obraz závisí na fázi onemocnění
náhodný záchyt x obraz dramatických komplikací:

- cirkulační poruchy ze zvýšené viskozity krve
 - průtok krve mozky - bolest hlavy, závratě, poruchy zraku, parestezie
 - trombotické příhody - trombozy DK i HK, embolie plicní, obliterace koronárního řečišti- kardiovaskulární sympt. (vysoké počty trombo-krvácení)
- slabost, svědění kůže, pletora kůže, vyšší TK, splenomegalie (70%), hepatosplenomgalie (40%)

Polycythemia vera (PV)



Diagnostická kritéria PV

- Dle WHO tzv. velká a malá (nutno splnit 2 velká a 1 malé nebo 1 velké a 2 malá) diagnostická kritéria
- Velká - Hb > 185/165 g/l, ev. jiný důkaz ↑EM
- - přítomnost JAK2 V617F mutace
- Malá - histologie KD - hyperplazie erytropoezy i ostatních řad, zmnožené velké megakar., ± fibróza
- - snížená hladina Epo v séru
- - autonomní růst erytroidních prog. in vitro

Odlišit sekundární polycytemii (fyziologická reakce erytropoezy na situace (nadmořská výška); plicní, kardiální choroby a relativní (nepravou) polycytémii

Diagnostika dle CZEMP doporučení

- CZEMP (Česká pracovní skupina pro Ph neg. myeloproliferativní onemocnění)
- Typické případy PV: polyglobulie nebo $\uparrow$ RCM (celk.masa erytrocytů) + JAK2 mutace
- Atypická bez polyglobulie nebo $\uparrow$ RCM : kombinace histopat.obrazu PV+JAK2 mutace
- Atypická bez JAK2 mutace: polyglobulie nebo $\uparrow$ RCM a histopatologický obraz PV

Průběh onemocnění

● Fáze

- pre - polycytemická (mírná erytrocytóza),
- polycytemická (významné zmnožení krevní masy)
- post-polycytemická (rozvoj myelofibrózy, cytopenie, mladší formy v PKO, splenomegalie, extramedulární krvetvorba - slezina)
- terminální stadium-přechod do AL

Prognóza: při konvenční chemo 15 let, délka přežití závisí na vzniku tromboembolických komplikací a vzniku sekundární myelofibrózy, přechodu v AL

Léčba PV

- *Cíl léčby* - ovlivnit rizika trombotických a krvácivých komplikací a symptomů
- *První linie léčby* venepunkce nebo erythrocytaferéza a antiagregační terapie ASA (kys.acetylsalicylová) 50-100 mg/den (snížení rizika trombotických komplikací), trvalá při anam.plicní embolie nebo hl.žilní trombózy
- *Cytoredukční léčba* interferon alfa (INF), ev. hydroxyurea u starších pac. (>65 let), při výrazné trombocytémii ev. přidat anagrelid
- *Druhá linie léčby* - ruxolitinib (sel.inhibitor JAK1+2 kináz)
- *Alogenní transplantace* - kurativní možnost léčby (s rizikem, proto až ve stadiu počínající postpolycytem. myelofibrózy)

Primární(esenciální) trombocytémie

- Klonální MPO, charakterizované primární hyperplazií megakaryocyt. řady se zvýšeným počtem megakar. v KD a většinou též trombocytózou
- Incidence 1,5-2,5/100 000 obyvatel,/rok
- Etiologie není známa, zvýšená produkce trombopoetinu, porucha receptoru pro TPO
- Trombocyty funkčně defektní, konzumpce koagulačních faktorů (vWF) → krvácivé a také trombotické komplikace
- Mutace genu JAK2 V617F(50%), kalretikulin (CALR) (30%), MPL W515L/K (trombopoetinový receptor) (5%). Dif.dg.odlišení od reaktivní trombocytózy.

Diagnostika

● *Diagnostika dle CZEMP*

- Histopatologický obraz-normocel.krvetvorba se shluky zmnožených obvykle velkých megakar.
- Labor.: trombocytóza ± zmnož. leuko a erytro., u 50% JAK2 mutace, CALR ev., ev.MPL, nepřít. BCR-ABL

● *WHO dg. kriteria*

1. trombo trvale $\geq 450 \times 10^9/L$,
 2. histopatologický obraz KD,
 3. nesplnění kriterií PV, MF, CML, MDS
 4. přítomnost JAK2 V617F nebo jiného klon.markeru.
- Nutno splnit všechna 4 kriteria

Klinický obraz

- Asymptomatický (náhodný záchyt)
 - Komplikace trombotické (arteriální trombózy, žilní tromboembolie - cca 20% pacientů)
 - Mikrovaskulární symptomy (bolesti hlavy, závratě, TIA, poruchy zraku, atyp. bolesti na hrudi)
 - Splenomegalie většinou mírná (často jen UZ)
 - Krvácivé projevy při extrémní trombocytóze
- Přechod do MF vzácný, zřídka transf. do AML

Léčebný algoritmus dle doporučení CZEMP

Trombo (x10 ⁹ /L)	<65 let, asympt., bez anam.tromb, JAK2+, bez příd.trombofilie	<65 let, sympt./s anam.TEN/s další Trombofilií nebo JAK2+	>65 let
400-1000	(0) nebo ASA	ANG nebo INF+ASA	(HU#)+ASA
600-1000	ANG nebo INF+ASA	ANG nebo INF+ASA	HU+ASA
1000-1500	ANG nebo INF ev.ASA	ANG nebo INF(+ASA)	HU(+ASA)
1500-2000	(HU→)ANG nebo INF	HU→ANG nebo INF	HU
> 2000	HU(±TAF)→ANG nebo INF	HU(±TAF)→ANG nebo INF	HU
> 2000+ větší krvácení	HU+TAF→ANG nebo INF	HU+TAF→ANG nebo INF	TAF+HU

TAF-trombaferéze, TEN-tromboembol.nemoc, ANG-anagrelid, ASAa- kyselina acetylosalicylová; ()-volba, možnost; ** možno u velmi mladých, u starších opatrně (riziko krvácení; * rychlý nárůst trombo; #u pac.s další rizikem kromě věku

Léčba

- Hlavní cíl - snížit rizika trombotických a krvácivých komplikací, mikrovaskulárních symptomů.
 - Rychlý efekt trombocytaferéza
 - Rizik.faktory pro vznik trombózy: věk, počet trombo, přítomnost dalších trombofilních faktorů, kouření, hormonální antikoncepce; mutace JAK2 genu
- Při venózní TEN – celoživotní antikoagulační terapie (hydroxurea - riziko dlouhodobého podávání)
- Prognóza přežití - většinou nekrátí život pacienta, léčba celoživotní

Primární myelofibróza (MF)

- Prefibrotické stadium - převažují myeloproliferativní rysy, časný obraz odpovídá obrazu ET
- Fibrotické stadium(1-3) – různé stupně fibrotizace až výrazná fibróza a hypocelularita KD až osteoskleróza, rozvoj extramedulární hematopoiezy - splenomegalie, hepatomegalie
- Anemie, trombocytémie / trombocytopenie, leukocytóza, posun doleva, vyplavování normoblastů - tzv.leukoerythroblastový obraz
- Primární onemocnění - idiopatická myelofibróza, Sekundární rozvoj MF z PV (jako postpolycytemická myelofibróza)

Myelofibrosis

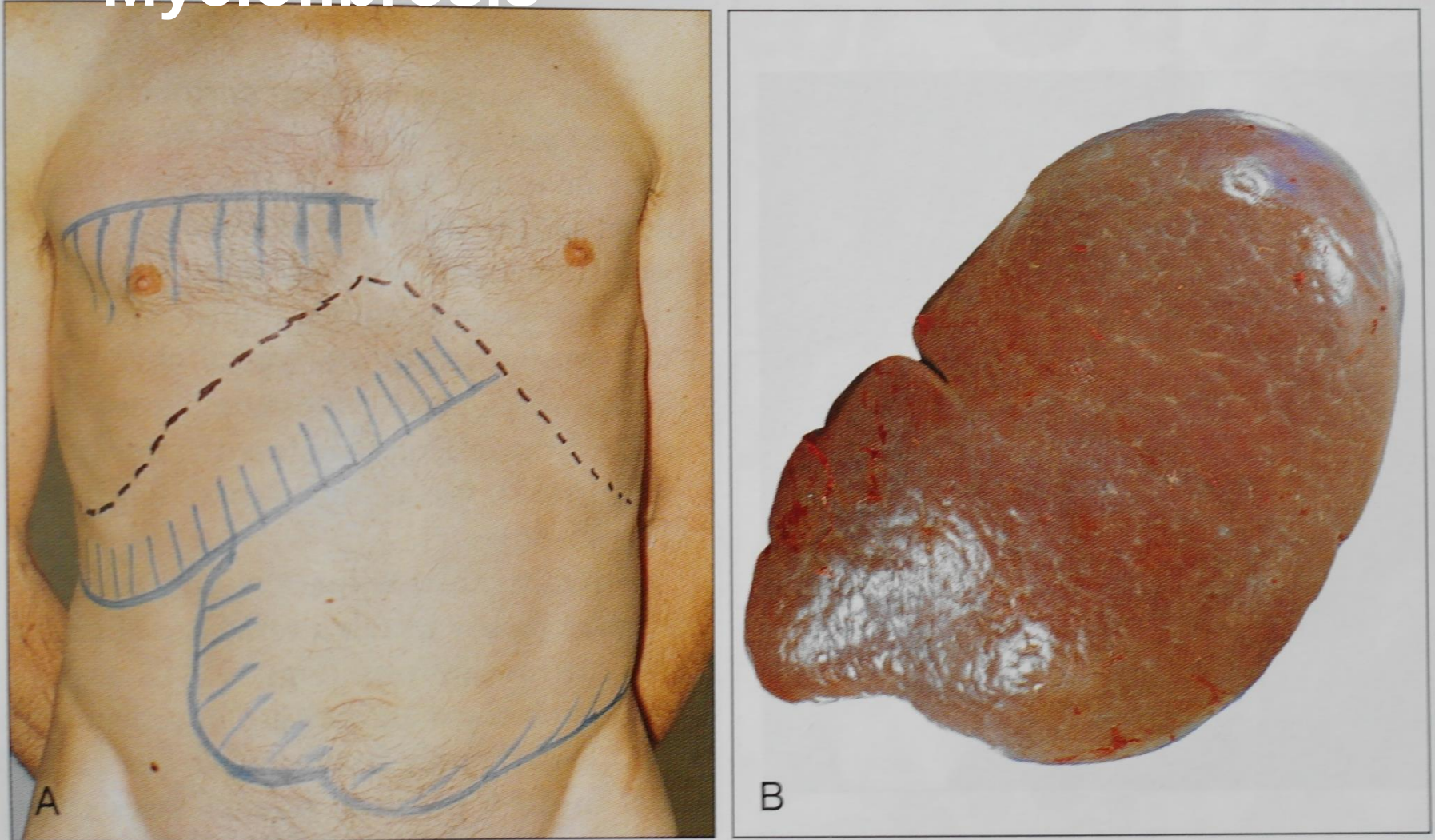


Fig. 15-37. Myelofibrosis. **A**, Splenohepatomegaly; **B**, the patient's spleen shows a well-defined notch in the superior border. The prominent indent in the inferior border was palpable during clinical examination.

Diagnostika dle WHO 2008

- *Hlavní kriteria:*

1. Atypická hyperplazie megakaryocytů + retikulinová nebo kolagenní fibróza nebo atypie megakaryocytů a hypercelularita KD s myelodinií metaplazií a erytroidní hypoplazií
2. JAK2V617F nebo jiný klonální marker, není-li pak vyloučit sekundární MF(nádor.onem.)
3. vyloučení PV, CML, MDS, další MPO

- *Vedlejší kritéria:* 1. leukoerythroblastóza, 2. anemie, 3. ↑LDH, 4. splenomegalie palpačně

- Dg: splnění 3 hlavních a 2 vedlejší kriteria

Klinický obraz

Závisí na fázi nemoci

- zpočátku bez klinických příznaků nebo neurčité (slabost, hubnutí, noční poty, únava, periferní edémy), později projevy cytopenie, hepatosplenomegalie, tromboembolie, portální hypertenze, ascites, splenomegalie často až do malé pánve (časté infarkty) → pocity plnosti, břicha, plynatost, poruchy pasáže, dušnost
- při progresi - teploty, kachektizace, bolesti v levém podžebří ze splenomegalie s extramedulární hematopoezou, infekční komplikace, selhání hematopoezy
- u 20% nemocných rozvoj akutní leukemie

Terapie

- Časná, proliferativní stadia - identická s léčbou ET-ovlivnění trombotických a krvácivých komplikací (INF)
- Alogenní transplantace - jediná kurativní potenciál (s rizikem mortality a morbiditu), za splnění určitých kritérií
- Inhibitory JAK2 ruxolitinib - p.o. selektivní inhibitor JAK1 a 2 kináz (působí i na nemutované kinázy) - hlavní indikace: splenomegalie, celkové příznaky, tro>50 tis. nutno pozvolna vysazovat
- Podpůrná/paliativní léčba - anemie (EM, Epo, B12, Prednison, androgeny; cytoredukční - hydroxyurea; splenektomie; radioterapie