

The background features a dark blue gradient with a subtle pattern of white dots. Overlaid on this are several white circular and semi-circular elements. A prominent feature is a large circular scale on the left side, with numerical markings from 140 to 260 in increments of 10. Other elements include smaller circles, some with dashed outlines, and curved arrows pointing in various directions, suggesting a technical or scientific theme.

# Ph<sup>1</sup> negativní myeloproliferace

# Ph<sup>1</sup> negativní myeloproliferativní nemoci (MPN)

- Nejčastější, tzv. klasické, Ph-MPN tvoří 3 klinické jednotky: pravá polycytemie (PV), esenciální trombocytémie (ET) a primární myelofibrosa (PMF).
- U velké většiny pacientů s klasickou Ph-MPN nacházíme mutaci v jednom ze 3 genů – JAK2 (mutace v genu pro Janusovu kinasu 2), CALR (mutace v genu pro calretikulin) a MPL (mutace v genu pro trombopoetinový receptor)
- Jedná se o tzv. somatické mutace, které jsou odpovědné za vlastní fenotyp nemoci.
- Společným patogenetickým rysem Ph-MPN včetně tzv. „trojitě negativních“ pacientů (JAK-2, CALR i MPL neg.), u kterých neprokážeme žádnou ze 3 doposud známých somatických mutací, se jeví nadměrně aktivovaná signální dráha JAK-STAT
- Medián věku pacientů v době diagnózy PV, ET a PMF je 60, 60 a 65 let.
- PV a PMF se vyskytuje o něco častěji u mužů, ET mírně frekventněji u žen.

# Ph<sup>1</sup> negativní myeloproliferace

Frekvence výskytu somatických mutací u klasických Ph-MPN.

	JAK-2	JAK-2 (exon 12)	CALR	MPL	Trojítě neg.
PV	≈95%	≈5%			
ET	≈60%		≈20%	≈5%	≈15%
PMF	≈60%		≈25%	≈5%	≈10%

# POLYCYTEMIA VERA (PV)

- WHO 2008 diagnostická kritéria pro pravou polycytémii
- Diagnosa PV vyžaduje buď obě velká kritéria a 1 malá nebo první velké kritérium a 2 malá kritéria

<b>Velká kritéria</b>	
1	HGB > 185 g/l (muži) a > 165 g/l (ženy)
2	Průkaz JAK2 V617F nebo JAK2 exon 12 mutace
<b>Malá kritéria</b>	
1	Trilineární myeloproliferace (biopsie)
2	Nízká hladina endogenního EPO
3	Endogenní erythroidní kolonie

# POLYCYTEMIA VERA - LÉČBA

- V současné době neexistuje kurativní léčba PV.
- Cílem léčby je primárně snížení rizika thrombotických komplikací bez navýšení rizika krvácení a hematologické progresse.
- Sekundárním cílem je zmírnění průvodních příznaků, převážně manifestace vasomotorických poruch.
- Základní doporučení pro léčbu pacientů s PV jsou
  - Pro nízkorisikové pacienty nízkodávkovaná acetylsalicylová kyselina (LD ASA) a venepunkce. Zvážit cyto redukční léčbu v případě intolerance či příliš častých (>8/rok) venepunkcí, přetrvávání těžkých příznaků spojených s onemocněním nebo progredující splenomegalie, extrémní trombocytémie (> 1500 × 10<sup>9</sup>/l) a/nebo progredující leukocytosy.
  - Pro vysokorisikové pacienty cyto redukční léčba hydroxyureou (HU) a/nebo interferonem (IFN) alfa v 1. linii.

# POLYCYTEMIA VERA – LÉČBA 1

- Venepunkce – cílem korekce erytrocytárního objemu, zlepšení OS a přežívání bez thrombosity. Venepunkce jsou indikovány buď samostatně a/nebo v kombinaci s cytotoxickými léky.

Doporučená cílová hodnota HKT je < 45%, někteří autoři doporučují u žen hodnotu < 42%

- Erythrocytaferesa a trombocytaferesa - možnost rychlé korekce erytrocytárního objemu zejména v případě extrémní erythrocytosity v době diagnózy, u pacientů netolerujících jinou cytoreduktivní léčbu, hemodynamicky nestabilních pacientů nebo v rámci přípravy před operačním zákrokem.
- Trombocytaferesu můžeme indikovat obecně u pacientů s Ph-MPN a vysokým rizikem krvácení při extrémní trombocytemii (obvykle Thr > 1500-2000 x 10<sup>9</sup>/l) s cílem rychlé korekce počtu trombocytů (případně u pacientů netolerujících běžnou cytoreduktivní léčbu).

# POLYCYTEMIA VERA – LÉČBA 2

- Hydroxyurea (Litalir) - léčba 1. linie u vysokorisikových pacientů s PV v počáteční dávce obvykle 500 mg 2x denně. Dávka může být dle tolerance postupně titrována až do dosažení cílové hodnoty HKT. Hydroxyurea prokázala svůj účinek u pacientů s PV na snížení leukocytózy, trombocytémie a HKT, zmírnění průvodních příznaků a splenomegalie.
- Interferon – 3mil U 3x týdně, ale t.č. prakticky nedostupný, v blízké budoucnosti má být pegylovaný (Besremi)
- Busulfan (Myleran) - u vysokorisikových starších (> 70 let) pacientů s PV, zvláště v případech s výraznou trombocytosou. Léčba musí být opatrně titrována - riziko rozvoje protrahovaného dřevňového útlumu. Počáteční dávka je obvykle 2-4 mg/den, udržovací dávka může být minimální dle účinnosti.
- Anagrelid (Thromboreductin) – v případě extrémní trombocytémie > 1000 - 1500 x 10<sup>9</sup>/l. Dávka se řídí efektem.

# POLYCYTEMIA VERA – LÉČBA 3

- Ruxolitinib (JAKAVI) - JAK1 a JAK2 inhibitor, lze použít u pacientů s PV s výraznou splenomegalií resistantních nebo netolerujících HU.
- Nebyl prokázán modifikující vliv na aktivitu PV. Resistence na HU může totiž předpovídati již vstupně více agresivní onemocnění. Ruxolitinib prokázal vysokou efektivitu ve zmírnění konstitučních symptomů u pacientů s PV. Podle SPC je indikován k léčbě dospělých pacientů s PV, kteří jsou rezistentní nebo intolerantní k HU.
- Doporučená počáteční dávka přípravku u PV je 10 mg perorálně 2x denně. U pacientů s trombocytopenií ( $<99 \times 10^9/l$ ) je maximální doporučená úvodní dávka 5 mg 2x denně a její další titrace má být prováděna velmi opatrně.



# KASUISTIKA PACIENTA S PV 1

- Muž, 57 let, poslán pro polyglobulii
- OA: Běžné dětské nemoci, hypertense, jinak nestonal
- KO - Leu: **10,4**, Ne: 55,2, Ly: 29,1, Mo: 10,5, Eo: 1,6, Ba: **3,6**, Ery **7,79**, Hb **211**, Hk **65,9**, Thr: **410**
- Bioch.: K 5,8, LD **8,5**
- **JAK-2 homozygotní**
- Sono břicha: Játra nezv., mírná splenomegalie (137mm), slezina nižší echogenity

# KASUISTIKA PACIENTA S PV 1

- Provedeny opakované erythrocytaferesy (6/4měsíce),
- Nasazen interferon (Roferon) – flu-like sy – změna na Intron (jiný přípravek), sic trvaly vedlejší příznaky, ale pac. toleroval, KO byl uspokojivý
- Po půl roce opět vzestup KO, interferon ex, ery-feresa, nasazena hydroxyurea, po 2 měsících svědění – prokázána závislost na HU, inu ex
- Po 4 měsících opět vzestup KO, eryferesa, nasazen busulphan – po 3 měsících opět výrazné svědění, inu ex, dále jen občasné erythrocytaferesy, naštěstí nikoliv často.

# ESSENCIÁLNÍ THROMBOCYTEMIE

- ET je charakterisovaná v první řadě klonální trombocytosou.
- Mezi ostatní příznaky nemoci patří podobně jako u PV leukocytosa, splenomegalie, zvýšené riziko tromboembolických komplikací, krvácení, riziko leukemické transformace a fibrotizace kostní dřeně.

## Diagnostická kritéria

- Thrombocyty  $\geq 450 \times 10^9/l$
- Proliferace velkých a zralých MGKC ve dřeni
- Nejsou splněna WHO kritéria pro CML, PV, PMF, MDS nebo jiné myeloidní neoplasie
- Průkaz JAK2 V617F nebo jiného klonálního markeru nebo neprokázána reaktivní trombocytosa

# ESSENCIÁLNÍ THROMBOCYTEMIE - LÉČBA

- Acetylsalicylová kyselina - LD ASA (100 mg/den) je indikována u všech pacientů s ET. LD ASA prokázala efektivitu na zmírnění vasomotorických (mikrovaskulárních) poruch.
- Hydroxyurea – viz léčba PV
- Anagrelid – viz léčba PV

# ESSENCIÁLNÍ THROMBOCYTEMIE - LÉČBA

- Doporučený léčebný postup – CZEMP, 2012

Počet thr	Do 65 let bez rizika TEN	Do 65 let s rizikem TEN	Nad 65 let
400 - 1000	ASA	ANG/IFN + ASA	(HU) + ASA
600 – 1000 progres.	ANG/IFN + ASA	ANG/IFN + ASA	HU + ASA
1000 - 1500	ANG/IFN + ASA	ANG/IFN + ASA	HU + ASA
1500 - 2000	HU → ANG/IFN	HU → ANG/IFN	HU
2000 a více	HU+TF → ANG/IFN	HU+TF → ANG/IFN	TF + HU

- ASA – acetylosalicylová kyselina, ANG – anagrelid, INF – interferon, HU – hydroxyurea, TF – trombocytoferesa
- Riziko TEN – krom tradičních risikových faktorů i mutace JAK-2

# KASUISTIKA PACIENTKY S ET

- 64 letá žena, 2011 poslána pro thrombocytosu
- V anamnese hypertense
- Obj. bez hepatosplenomegalie
- V lab. Leu: 4,34, Ne abs.: 2,01, Ly abs.: 1,83, Mo abs.: 0,34, Eo abs.: 0,13, Ba abs.: 0,03,
- Ery: 4,54, HB: 132, HTC: 0,411, MCV: 90,5, MCH: 29,1, MCHC: **321**, RDW: 12,5,
- Plt: **711**, MPV: 9,2, PCT: **0,65**, PDW: 9,3,
- Bioch.: Urea: 3,2, Kreat.: 57, Kys. moč.: 221, LD: 2,9, TSH: 3,891, Vitamín B12: 638
- Nasazen ASA 100 mg/den

# KASUISTIKA PACIENTKY S ET

- Doplněny JAK-2 – negativní, sono břicha – normální nález, risikové faktory TEN – vesměs negativní
- Provedena biopsie dřeně: Normocelulární kostní dřeň s hyperplastickou trombopoésou s atypickými megakaryocyty. Nález je v souladu s klinickou diagnosou esenciální trombocytemie.
- V KO thrombo 974, inu nasazen anagrelid s uspokoivým effetem, dávka „vytitrována“ na 6/den
- V r. 2015 doplněny CALR mutace - pozitivní
-

# KASUISTIKA PACIENTKY S ET

- 2016 Dostavila se akutně, byla na RHB, kde provedeny masáže, po té zpozorovala hematomy - v místech po masážích..
- Jiné krvácivé projevy nepozorovala. Anemické potíže nemá.
- Obj:: Několik rozsáhlých hematomů na zádech a bocích, petechie 0
- KO: Leu: 7,69, e abs.: 5,16, Ly abs.: 1,85, Mo abs.: 0,47, Eo abs.: 0,15, Ba abs.: 0,06,
- Ery: **2,98**, HB: **82**, HTC: **0,256**, MCV: 85,9, MCH: **27,5**, MCHC: 320, RDW: **15,3**,
- Plt: 295, MPV: **11,4**, PCT: 0,340, PDW: 13,4,
- Anagrelid přechodně snížen na 3/den, po vzestupu ČKO opět 6/den
- Trvá nižší Hb (100 – 110), stabilisovaný, bez nutnosti substituce



# PRIMÁRNÍ MYELOFIBROSA

- Diagnosa PMF je v současné době postavena dominantně na histologickém průkazu onemocnění v kostní dřeni a řídí se WHO diagnostickými kritérii z roku 2008
- Pro diagnosu PPV-MF (post polycytemia) a PET-MF (post esenciální thrombocytemie) jsou používána kritéria Mezinárodní pracovní skupiny pro výzkum a léčbu myeloproliferativních neoplasií
- Důležité je zejména rozlišení prefibrotické PMF od ET,
- Mutace JAK2 V617F se vyskytuje u zhruba 60% pacientů s PMF nebo PET-MF a u 95% pacientů s PPV-MF, CALR mutaci nese kolem poloviny JAK2 a MPL nemutovaných pacientů s PMF a PET-MF
- V diferenciální diagnostice MF je nutno pomýšlet v případech bez průkazu MPN v kostní dřeni a bez průkazu klonality na jiná onemocnění způsobující tzv. sekundární myelofibrosu.

# PRIMÁRNÍ MYELOFIBROSA - LÉČBA

- Zásadní 2 otázky:
  1. „Kteří pacienti budou míti užitek z alloSCT?“ – do 65 let
  2. „Jak správně načasovati alloSCT?“
- AlloSCT – jediná kurativní možnost
- Konvenční léčba (např. HU, busulfan, IFN alfa, erythropoesu stimulující léky, androgeny, Ruxolitinib, imunomodulační léky, substituční léčba transfusními přípravky, ozáření sleziny, splenektomie) je převážně paliativní, pouze zmírňující symptomy onemocnění.
- Při častých převodech nutná chelatace Fe.

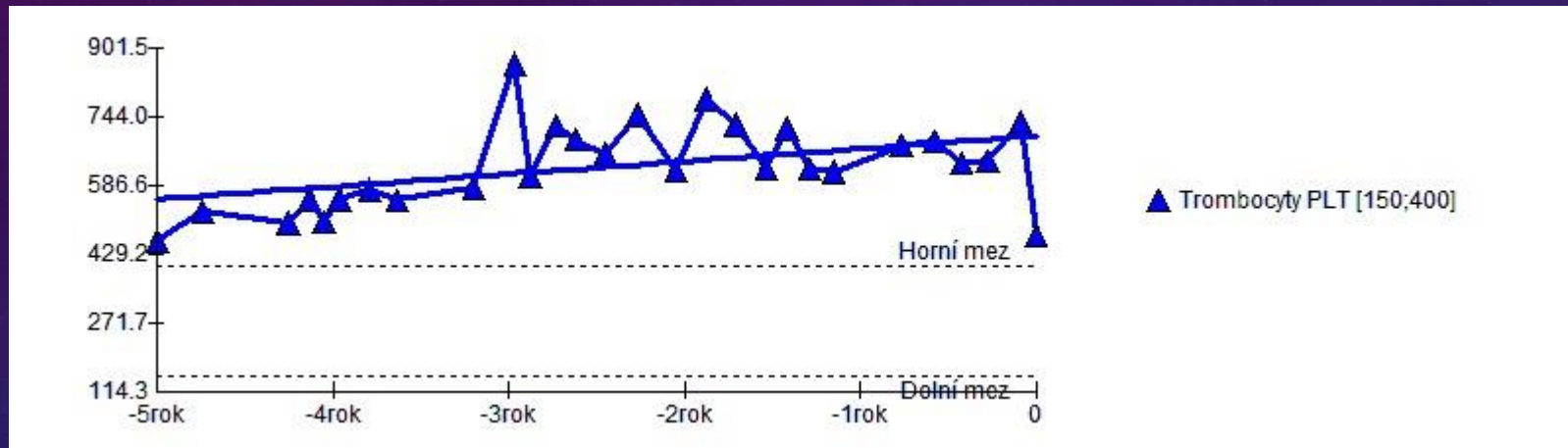
# KASUISTIKA PACIENTKY S PMF

- 69 letá pacientka poslána (12/2014) pro vyšší hodnoty ČKO a thrombo
- Anamnesticky polycystosa levé ledviny, arteriální hypertenze dobře komp. na terapii ACEI, expanse obou nadledvin, dle CT susp. adenomy nadledvin bilat, subklinická forma hraničního periferního hyperkortisolismu, dyslipidemie na statinu
- V fyzikálním nálezu (CT) bez hepatosplenomegalie
- V lab. Leu: 9,64, Ne abs.: **7,16**, Ly abs.: 1,41, Mo abs.: **0,81**, Eo abs.: 0,23, Ba abs.: 0,03, Ery: **5,32**, HB: **166**, HTC: **0,494**, MCV: 92,9, MCH: 31,2, MCHC: 336, Plt: **426**,
- Doplněno bioch.: LD: 2,5, Vitamín B12: 372, Fe: 21,7, EPO: **8,2**, JAK-2 mutace **heterozygotní**, risikové faktory TEN – negativní
- Nasazen Anopyrin 100 mg/den

# KASUISTIKA PACIENTKY S PMF

- 05/2016 vzestup ČKO Ery: **5,94**, HB: **177**, HTC: **52,9**,
- Odeslána na ery-feresu
- Provedena biopsie dřeně (*na žádance uvedeno podezření na polycytemii*): Morfologický nález v kostní dřeni odpovídá myeloproliferaci, nemá znaky klinicky zvažované polycytemia vera, ale spíše primární myelofibrozy v časně fibrotické fázi.
- Dále sledována, občasné erythrocytaferesy (1-2/rok)

# KASUISTIKA PACIENTKY S PMF



Vzhledem k postupnému (byť pomalému) vzestupu thrombo nasazena 02/2020 hydroxyurea s promptním efektem.

# KASUISTIKA PACIENTA S PMF

- Pacient 65 let, 12/2016 cca 2 měsíce narůstající dušnost, zjištěna významná anemie - Hb **46**, trombocytopenie cca **70-85** tis, vyloučeno krvácení do trávicího traktu, dále udává hubnutí - cca 15 kg za 2 měsíce.
- Obj. játra mírně zvětšena, **slezina +6cm** (sono: 185 x 82 mm)
- Provedena biopsie dřeně (na jiném pracovišti): Hypercelulární trilineární kostní dřeň s výrazným zmnožením megakaryocytů dysplastického vzhledu nejen ve volných, ale i těsných shlucích a s myelofibrosou grade 4/4, respektive MF2. Úbytek erythropoesy a zvýšený výskyt mladších forem granulopoesy bez zvýšeného počtu myeloblastů. Nález odpovídá primární myelofibróze ve fázi nepříliš pokročilé fibrosy.
- Doplněna hladina EPO: **569,0**, mutace JAK-2 **heterozygotní**

# KASUISTIKA PACIENTA S PMF

- 12/2016 = záhy po dg. zahájeny převody ED, nutné cca aa 3-4týdny (stále)
- 05/2017 Fe: **34,3**, Ferritin: **1444,1** – zahájena chelatace Fe (Exjade) – pro alergii za měsíc ex, nasazen jiný chelátor (Ferriprox)
- Opakovaně žádána úhrada Ruxolitinibu, zamítána, po změně pojišťovny (111 – 207) v 02/2018 nasazen, postupně došlo k regressi splenomegalie, nadále však transfusion dependence aa 2-3týdny!
- 08/2019 fibirlace síní, provedena kardioverse
- V KO postupně narůstající monocytosa, vyvinula se thrombocytopenie, provedeno kontrolní vyšetření dřeně: Reprezentativní vzorek výrazně hypercelulární kostní dřeně s osteomyelosklerosou (MF 3), bez zmnožení myeloblastů. V krvetvorbě převažují spíše změny dysplastické, které však mohou souviset s léčbou. (Vstupně diagnostikována primární myelofibrosa s JAK2 mutací)
- 09/19 zhoršení stavu, přechod do AML, hospitalisován na interně v místě bydliště, 10/2019 exitus letalis.