

Ph- myeloprolierace (MPN)

J. Soukupová Maaloufová, ÚHKT

MPN-
myeloproliferativní
neoplazmy (Ph-)

- Polycythemia vera (PV)
- Esenciální trombocytémie (ET)
- Primární myelofibrosa (PIMF)

Pacient 1, 48 let

- Od ledna 2018 vyšetřován PL a potažmo neurology pro migrenosní bolesti hlavy, které se progresivně stupňují- pacient je bývalý voják, hodně toho vydrží ale...
- Během půl roku absolvuje: CT mozku, EEG, UZ kraniálních tepen-vše negativní. Za celou dobu mu nebyl změřen TK. Žádné odběry neměl krom lipidogramu a glykémie (v normě)
- Ze zoufalství, si sám nasadil ASA-úleva
- Po půl roce žádá důrazně PL o provedení KO (položka za 13 Kč, prosím srovnat s cenou výše uvedených vyšetření). Okamžitě odeslán na hematologii....

Vyšetření na hematologii

- **OA:** nikdy vážněji nestonal, nekouří, alkohol jen kvalitní červené víno. Neguje kardiovaskulární onemocnění, nemá DM, negativní anamnesa TEN
- **RA:** bezvýznamná
- **AA:** možná na některé lidi
- **FA:** ASA, které si sám nasadil
- **Fyzikální vyšetření:** plethora, hyperémie spojivek, TK 160/95. Bez hmatné hepatosplenomegalie

Základní laboratorní vyšetření

- KO: leuko v normě, bez posunu doleva; ery 8, HGB 215, HCT 0,65, Plt 580
- Koagulace: v normě, trombofilie negativní
- Biochemie: K⁺ 5,9; LDH 10,5, EPO 1,0

Re: polyglobulie, trombocytémie, hyperkalémie, nízká hladina endogenního EPO, vyšší LDH

Další postup

- Dle výsledků podezření na MPN typu PV
- Provedeno genetické vyšetření z periferní krve na gen JAK-2: potvrzena mutace v homozygotní konstituci: jasně podporuje dg. PV. V případě negativity by bylo doplněno vyšetření na variantu JAK-2 v exonu 12
- Provedeno histologické přešetření kostní dřeně jednak k potvrzení dg. a jednak k vyloučení prefibrotické/post-fibrotické fáze choroby
- Zhodnoceny rizikové faktory pro mikro a makrovaskulární příhody: JAK-2 je trombofilní marker, k tomu hypertenze: rizikový pacient

Léčba

- **Cíl: zabránit mikro a makrovaskulárním příhodám:**
- **Antiagregace**
- **Dosažení HCT <45: venepunkce 300-500 ml dle tolerance**
- **Dosažení PLT <400: hydroxyurea (potencionálně leukemogenní, nevhodná pro mladého pacienta); anagrelid: ovlivní trombocytosu pouze; interferon-alfa: schopen modulovat myeloproliferaci na úrovni kmenové buňky**

Náš pacient zahájil pravidelné venepunkce a poté terapii inf-alfa. Užívá Anopyrin 100 mg/denně. Beta-blokátor na kontrolu TK a těší se dobrému zdraví

Pacient 2, 70 let

- V rámci preventivní prohlídky u PL, proveden KO s nálezem leukocytózy s posunem doleva, trombocytosy a mírné normocytární anémie.
- Na UZ břicha, které zajistila dcera (zdravotní sestřička) neb pacient měl břišní dyskomfort zjištěna splenomegalie 17x10 cm-mohla být zjištěna dříve, kdyby PL v rámci preventivní prohlídky neprovedl pouze odběry, změřil TK a jinak pacienta nevyšetřil
- Doporučeno hematologické vyšetření

Vyšetření na hematologii

- **OA:** hypertenze léčená, dyslipidémie léčená, stp DVT LDK v rámci imobilizace (úraz: pacient je profesionální tanečník), benigní hypertrofie prostaty. Nekuřák. Pivo s obědem.
- **RA:** bezvýznamná
- **AA:** žádná
- **FA:** ASA, které nasazeny po ukončení antikoagulace po DVT
- **Fyzikální vyšetření:** splenomegalie: slezina +4 prsty pod žebním obloukem, jinak bez pozoruhodností

Základní laboratorní vyšetření

- KO: leuko 12 tisíc, 3% myelocytů, 2 % blastů, bez eosinoflie, basofilie-nejedná se o plynulý posun doleva; HGB 118, MCV v normě, Plt 650
- Koagulace: v normě, trombofilie negativní
- Biochemie: K⁺ 5,8; LDH 15

Re: leukocytóza s vyplavováním blastů, trombocytémie, hyperkalémie, vysoké LDH, splenomegalie

Lze již nyní tvrdit, že se nejedná o CML? **ANO**- není plynulý posun doleva (neutrofilie, tyče, myelocyty, metamyelocyty, promyelocyty a chybí eosinoflie a basofilie). Jak to ověříme: vyšetříme **bcr/abl**: bude negativní

Další postup

- Dle výsledků podezření na MPN: ET versus iniciální fáze PIMF
- Provedeno genetické vyšetření z periferní krve JAK-2 negativní; CALR pozitivní (existují ještě další mutace související s MPN např MPL, ASXL)
- Provedeno histologické vyšetření kostní dřeně aby bylo možné odlišit ET od PIMF- hodnotí se morfologie megakaryocytů a stupeň fibrosy. Uzavřeno jako PIMF, MF-2
- Rizikové faktory pro mikro a makrovaskulární příhody: věk, dyslipidémie, anamnesa DVT, hypertenze
- Zhodnocení konstitučních příznaků (profusní noční poty, nechutenství, únava, váhový úbytek...): nepřítomny

Léčba

- Cíl: zabránit mikro a makrovaskulárním příhodám; ovlivnit obtěžující splenoemgalii, ovlivnit konstituční příznaky:
- Antiagregace- pacient již dlouhodobě zajištěn
- Dosažení PLT <400 a normalizovat leukocytosu, event zmenšit velikost sleziny: hydroxyurea- lék volby u starších pacientů; anagrelid u PIMF méně vhodný: může zvyšovat tvorbu vaziva v kostní dřeni; interferon-alfa: schopen modulovat myeloproliferaci na úrovni kmenové buňky, horší tolerance u starších lidí

Náš pacient zahájil léčbu hydroxyureou, pokračuje ASA.

V případě progresse splenomegalie či obtěžujících konstitučních příznaků by byl kandidátem na JAK-2 inhibitor (odpovídají i JAK-2 negativní pacienti)

Pacient 3, 38 let

- Pravidelný dárce krve, u kterého při 3 odběrech následujících po sobě, zjištěna narůstající trombocytosa až 650 tisíc
- Zcela zdravý, nekuřák, aktivní horolezec. Zcela negativní RA, OA, AA. Žádné léky nebere, žije zdravě
- Na hematologii: v KO pouze trombocytosa 620 tisíc, koagulace včetně trombofilie v normě respektive negativní. Biochemie bez ztráty kytičky

Diagnóza?

- Zjištěna přítomnost JAK-2 v heterozygotní konstituci
- Histologie kostní dřeně potvrzuje MPN typu ET
- Byť poučen o riziku trombotických komplikací, ASA bere nepravidelně a trombocyty stoupají
- 6 měsíců od dg. probíhá plánovaná artroskopie P kolene. Dostává řádně LMWH ale i tak se po měsíci objeví DVT P lýtka...
- Poučení: trombocytosa v kombinaci s JAK-2 = trombofilní stav
- Po tomto incidentu konečně souhlasí brát ASA 100 mg denně pravidelně a souhlasí, že dostane anagrelid
- Od té doby zcela v pořádku, PLT pod kontrolou, přečkal i výstup na Mt. Everest

Shrnuto

- Polycythemiea vera (PV): hyperviskosní syndrom, objektivně plethora, hyperemie, vysoký TK. Velmi často pruritus
- Esenciální trombocytemie (ET) a primární myelofibrosa (PIMF) se mohou podobat, použijeme genetická vyšetření (pomocná) a provedeme histologické vyšetření-pokud jsme předem vyloučili jiné příčiny leukocytosy či trombocytosy (ty budou častější než dg. MPN)
- Cíle jakékoli léčby je zabránit mikro a makrovaskulárním komplikacím (kontrola trombocytosy, antiagregace)
- Allo-SCT: indikace při progresi MPN, k tomu máme různá riziková skóre (Lille, DIPSS atp). Up-front se neprovádí

Ale...
Pozor

- Pacient 58 let, odeslán PL pro HCT 0,65, ery 5,8, jinak normální KO
- Pacient kouří 40-60 cigaret denně od 15ti let; pacient při 168 cm váží 105 kg; má špatně korigovatelnou hypertensi. Dále trpí hypercholesterolemií a má hraniční oGTT
- Při vyšetření se zadýchá při hovoru, rty jsou cyanotické, poslechově na plicích prodloužené expirium s pískoty na vrcholu, TK 165/95-100, sat O₂ 91%

Re: sekundární polyglobulie-nejspíše kombinace CHOPN, nikotinismu a obesity (pan Pickwick pro ty který pamatují pana Dickinse)

A trochu
humoru na
závěr...

- 28-letý pacient byl přivezen z vazební nemocnice na Pankráci
- 165 cm, 90 kg, svalová hmota extrémní (neprošel standardními dveřmi, eskorta čítala 4 statné příslušníky vězeňské stráže).
- Důvod odeslání? HGB 240, HCT 0,68
- Bylo ho nutné přivést? Ne. Stačila podrobná anamnesa: PA- vyhazovač, rekreačně body-building. Na dotaz zda bral anabolika jasně ano
- Doporučení? Pravidelné venepunkce do dosažení HCT<0,45

Diferenciální diagnostika polyglobulie

- Polyglobulie způsobená hypoxií: stavy zvyšující produkci EPO: kouření; CHOPN; cyanotické srdeční vady (zkraty); syndrom spánkové apnoe; dlouhodobý pobyt ve nadmořských výškách; vzácné hemoglobinopatie; otrava CO; stavy snižující průtok ledvinami. **Vysoké EPO**
- Polyglobulie způsobená nádory: autonomní nekontrolovaná výroba EPO: hepatocelulární ca; Grawitzův tumor; hemangioblastom; feochromocytom; nádory endometria. **Vysoké EPO**
- Falešná polyglobulie: dehydratace (sníží se objem plasmy)-**nejčastější**
- Jiné: abusus anabolických steroidů a androgenů, iatrogenní (EPO či krevní doping cyklistů);
- **Klasická PV má NÍZKÉ EPO**

Diferenciální diagnostika trombocytosy

- Reaktivní trombocytosa se může vyskytnout ve všech situacích, kdy jsou v těle zánětlivé procesy: infekce (pátrat po fokusech); systémová či jiná zánětlivá onemocnění (RA, SLA, IBD) ale i tumory! Trombocytosa může leta předcházet výskyt nádoru!
- Pamatovat, že sideropenie může též způsobit trombocytosu

A co hyperkalemie u MPN? Jedná se o tzv. pseudohyperkalemii způsobenou nadměrným rozpadem buněk (leukocyty, trombocyty), nebo hemolýzou vzorku u polyglobulie. Než začneme podávat diuretika vhodné hladinu kalia zkontrolovat jinými metodami a vzorek do laboratoře doručit ihned.