

LABORATORNÍ LISTY

č. 7/2019

Únor 2019

Vážené kolegyně a kolegové,
v dnešním čísle laboratorních listů Vám přinášíme podrobnější informace o esenciální trombocytemii. Příjemné čtení.

ESENCIÁLNÍ TROMBOCYTÉMIE

Esenciální trombocytemie (ET) je chronické myeloproliferativní onemocnění charakterizované klonální myeloproliferací hematopoetických kmenových buněk ústící do trombocytozy. Přežití v porovnání s obecnou populací je sníženo jen mírně, kvalita života je zhoršena kardiovaskulárními příhodami, krvácením, výraznými konstitučními symptomy i toxicitou způsobenou léčbou. Hlavní příčinou úmrtí jsou trombohemoragické komplikace, progresse do myelofibrózy a transformace do akutní leukémie.

V posledním desetiletí je opět věnována velká pozornost identifikaci **rekurentních mutací genů**:

- **JAK2 mutace** (V617F v exonu 14 Janusovy kinázy 2) – u 60% pacientů
- **MPL** (myeloproliferativní leukemický virus/receptor MPL) – u 3 – 5% pacientů
- **CALR** (kalretikulín) – u 15 – 25% pacientů

U pacientů bez přítomnosti mutace v řídicích genech (s trojitou negativitou) se za malé kritérium považují přídatné klonální markery v jiných myeloidních genech, nebo chromozomální aberace.

Klíčové body

- ♦ Diagnostická kritéria byla nedávno zrevidována WHO s následným popisem **nové mutace** kalretikulínu. Kritéria z roku 2017 také zdůraznila důležitost odlišení ET od prefibrotické primární myelofibrózy (PMF). Klíčem k rozlišení těchto dvou jednotek je vyšetření kostní dřeně.
- ♦ Algoritmus léčby se soustředí na **identifikaci** kategorií pacientů s různým **rizikem vzniku trombózy**, kterým je zajištěn individuální přístup.
- ♦ **Neexistuje žádná eradikující léčba**, ale správné zvládnutí všeobecných kardiovaskulárních rizikových faktorů, protidestičková a cytoredukční léčba vedou k mnohem lepším výsledkům v porovnání s nedávnou minulostí.

Od **nových přípravků s interferonem** a inhibitoru JAK2 se očekává, že zlepší všeobecnou péči a výsledky u pacientů s ET a polycytémia vera (PV).

Diagnostická kritéria

Velká kritéria

1. Počet destiček $\geq 450 \times 10^9/L$.
2. Trepanobiopsie prokazující proliferaci zejména megakaryocytární linie s hyperlobulovanými jádry, bez významného posunu vlevo v granulopoeze či erytropoeze a velmi vzácně malé (1. stupně) zmnožení retikulinových vláken.
3. Nesplnění kritérií WHO pro CML, PV, PMF, MDS s BCR-ABL pozitivitou nebo jiné myeloidní onemocnění.
4. Přítomnost JAK2, CALR nebo MPL.

Malá kritéria

Přítomnost klonálního markeru (např. abnormálního karyotypu) nebo nepřítomnost příznaků reaktivní trombocytozy.

Pro stanovení diagnózy jsou vyžadována všechna čtyři velká kritéria nebo první tři kritéria a jedno malé kritérium.

Kritéria transformace do myelofibrózy u pacientů s předchozí diagnózou ET:

- Rozvoj fibrózy kostní dřeně 2. – 3. stupně.
- Výskyt anémie nebo leukoerytroblastózy.
- Nově vzniklá splenomegalie nebo její progresse.
- Rozvoj konstitučních změn.
- Elevace LDH.

Stratifikace rizika trombózy u pacientů s ET (International Prognostic Score for Essential Thrombocythemia, **IPSET**)

Věk ≥ 60 let	velmi nízké riziko – žádný rizikový faktor
Prodělaná trombóza	nízké riziko – mutace JAK2 a věk ≤ 60 let
Kardiovaskulární rizikový faktor	střední riziko – věk ≥ 60 let, bez JAK2 mutace a bez předchozí trombózy
Mutace JAK2V617	vysoké riziko – mutace JAK2 a buď věk > 60 let, nebo anamnéza prodělané trombózy

Někteří odborníci zvažují kategorii „středního rizika“ zakomponováním všeobecných rizik kardiovaskulárních onemocnění (obezita, dyslipidémie, kouření, hypertenze, diabetes mellitus).

Extrémní trombocytóza je spojena s nadměrným krvácením z důvodu získané von Willebrandovy nemoci.

Klinický obraz

- ♦ **Trombotické postižení** – plicní embolie, hluboká žilní trombóza, trombóza v oblasti splachniku (v. lienalis, v. portae, v. mesenterica a trombóza jaterních žil s Budd-Chiariho syndromem).
- ♦ **Arteriální postižení** – tranzitorní ischemický atak, cévní mozková příhoda, akutní koronární syndrom, infarkt myokardu.
- ♦ **Mikrocirkulační potíže** ať již na kůži aker, nebo CNS (oční, neurologické a psychiatrické symptomy), **typická jsou erythromelalgická ložiska**.
- ♦ **Splenomegalie**.

Algoritmus léčby pacientů s ET

Nízké riziko – nízké dávky **kyseliny acetylsalicylové** 50 – 100mg/den.

ASA je plně indikovaná u pacientů s trombocyty $<1000 \times 10^9/L$. ASA lze vysadit při normalizaci počtu trombocytů u nízkorizikových pacientů (to se týká především mladších pacientů). Naopak u starších osob >65 let ji ponecháváme vždy, podobně jako u pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem.

Střední/Vysoké riziko – nízké dávky **kyseliny acetylsalicylové**, nebo **antikoagulans** (po prodělané žilní trombóze).

Cytoredukční léčba – Hydroxyurea, Interferon alfa, Anagrelid

Pacienty mladší 65 let léčíme preferenčně anagrelidem nebo interferonem alfa, starší pacienty >65 let hydroxyureou.

Terapeutický cíl

Terapeutickým cílem je dosažení a udržování počtu trombocytů

$<400 \times 10^9/L$ – u vysokorizikových pacientů

$<600 \times 10^9/L$ – u nízkorizikových pacientů

Trombocytoferéza (TAF)

Je indikovaná u všech pacientů s počtem trombocytů $>3000 \times 10^9/L$, dále u symptomatických, krvácejících pacientů při počtech trombocytů $>2000 \times 10^9/L$

TAF vždy spojíme s cytoredukční léčbou, nejlépe hydroxyureou i u mladších pacientů, podávanou po provedení TAF. Výkon je nutné obvykle opakovat po několik dní a provádí se na separátoru krevních elementů.