

Nová klasifikace Ph negativních chronických myeloproliferativních nemocí v přehledu

J. Kujíčková, M. Doubek

Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

Práce vychází z publikace Světové zdravotnické organizace WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues [1].

Souhrn: Nová klasifikace myeloproliferativních neoplazií navazuje na předchozí klasifikaci Světové zdravotnické organizace z roku 2001. Podnětem pro revizi klasifikace myeloproliferativních onemocnění byly jak nové poznatky v oblasti molekulární biologie, tak nové pohledy na histopatologické hodnocení těchto chorob. Přehled seznamuje se současnými klasifikačními kritérii Ph negativních myeloproliferativních neoplazií.

Klíčová slova: myeloproliferativní neoplazie – klasifikace

New classification of Ph negative chronic myeloproliferative neoplasias

Summary: New classification of Ph negative chronic myeloproliferative neoplasias starts from the previous classification of the World Health Organization from 2001. New evidence in molecular biology and new views of histopathological evaluation were the stimuli for the current revision of classification. The review introduces current classification criteria of Ph negative myeloproliferative neoplasias.

Key words: Ph negative chronic myeloproliferative neoplasias – classification

Úvod

Myeloproliferativní neoplazie jsou klonální onemocnění krvetvorby, postihující prekurzorovou hematopoetickou buňku. Společným rysem těchto nemocí je hypercelularita kostní dřeně s nadprodukcí zralých a plně funkčních krevních elementů jedné či více buněčných řad – erytrocytární, granulocytární, megakaryocytární, či proliferace mastocytární. Jedná se o onemocnění převážně dospělého věku, s mediánem výskytu kolem 60 let. Výjimku tvoří chronická myeloidní leukemie a esenciální trombocytémie, které se vyskytují i u mladších jedinců, raritně i u dětí. Incidence těchto onemocnění je 5–10 na 100 000 obyvatel a rok. Pokročilá stadia onemocnění mohou někdy přecházet do akutní leukemie nebo do myelofibrózy [2,3].

V tomto přehledu se budeme věnovat klasifikačním kritériím myeloproliferací bez přítomnosti Filadelfského chromozomu (Ph negativní myeloproliferace).

Změny v nové klasifikaci myeloproliferativních neoplazií

1. Změna v názvosloví: Termín myeloproliferativní onemocnění byl nahrazen termínem myeloproliferativní neoplazie (MPN), což lépe vystihuje podstatu onemocnění.
2. Z původní skupiny hypereozinofilní syndrom a chronická eozinofilní leukemie (HES/CEL) byla vyčleněna samostatná skupina onemocnění charakterizovaná eozinofilií a přestavbou genu pro receptory PDGFRα, PDGFRβ a FGF1. HES pak tvoří samostatnou jednotku.
3. Mezi MPN byla zahrnuta i mastocytóza, která původně stála bokem jako samostatná jednotka.
4. Mutace kinázy JAK2 se stala součástí diagnostického algoritmu pro polyktemia vera (PV), esenciální trombocytémii (ET) a primární myelofibrózu (PMF).
5. Byla snížena diagnostická hranice počtu trombocytů pro ET na $450 \times 10^9/l$ [1].

Přehled všech myeloidních neoplazií uvádí tab. 1.

Patogeneze myeloproliferativních neoplazií

Na rozdíl od chronické myeloidní leukemie nebyla u ostatních, Ph negativních myeloproliferací jejich patogeneze dlouho jasná, i když se již dlouhou dobu spekulovalo o mutaci zodpovědné za patologicky zvýšenou buněčnou proliferaci. Dnes je již u značné části pacientů s MPN patogenetická mutace či přestavba genu známa.

Zásadní objev v tomto ohledu byl učiněn na jaře roku 2005, kdy byla několika pracovními skupinami zachycena v oblasti krátkého raménka 9. chromozomu bodová mutace genu tyrozinkinázy JAK2, tzv. mutace JAK2V617F. Mutace se nachází v oblasti kódující pseudo-kinázovou doménu JAK2. U buněk s touto mutací dochází ke spuštění buněčné proliferace i bez navázání ligandu na extracelulární, receptorovou část kinázy [4–8].

Mutace kinázy JAK2 byla zachycena prakticky u všech pacientů s PV a asi u 1/2 pacientů s PMF a ET [4–6]. Mutace není specifická jen pro MPN, ale byla ojediněle zachycena i u jiných myeloidních neoplazií [9–11]. Kromě mutace JAK2 v patogenezi MPN hrají roli i jiné mutace a přestavby [12,13]. Přehled těchto změn udává tab. 2.

V dalším textu zmíníme některé Ph negativní MPN podrobněji.

Chronická neutrofilní leukemie

Chronická neutrofilní leukemie (CNL) je charakterizovaná neutrofilii v periferní krvi, hypercelularitou kostní dřeně a hepatosplenomegalií. Diagnóza je stanovena na základě vyloučení příčin sekundární neutrofilie a ostatních myeloproliferací. Jedná se o onemocnění vzácné, jeho přesná incidence není známa a rovněž také není jasná příčina nemoci. Dosud bylo popsáno jen několik stovek případů onemocnění, z nichž některé byly v koincidenci s mnohočetným myelomem.

V klinickém obraze CNL dominuje splenomegalie. U 20–30% případů nemoci se vyskytuje slizniční krvácení nebo krvácení do zažívacího traktu. Dalšími možnými symptomy jsou dna nebo pruritus.

Většinou se jedná o pomalu progresující onemocnění. Přežití pacientů je variabilní, od několika měsíců v případě přechodu do akutní leukemie po několik let [2,4].

Diagnostická kritéria CNL udává tab. 3.

Pravá polycytemie, polycythemia vera

Jako myeloproliferativní onemocnění je charakterizována zvýšenou produkcí erytrocytů nezávisle na mechanismech normálně regulujících erythropoézu. Prakticky u všech pacientů byla zachycena mutace JAK2, ať již V617F, či mutace v exonu 12, vedoucí ke zvýšené proliferaci, v konečném důsledku vyúsťující v panmyelózu [4,6–8,12].

Onemocnění ve svém přirozeném vývoji prochází 3 stadii:

Tab. 1. Klasifikace myeloidních neoplazií podle revize Světové zdravotnické organizace (WHO) z roku 2008. Myeloproliferativní neoplazie jsou vyznačeny tučně pod bodem 3.

- 1. Akutní myeloidní leukemie (AML)**
 - akutní myeloidní leukemie s rekurentní genetickou abnormitou
 - akutní myeloidní leukemie s dysplastickými změnami
 - s terapií spojené myeloidní neoplazie
 - akutní myeloidní leukemie jinak nezařazené
 - myeloidní sarkom
 - myeloidní proliferace spojené s Downovým syndromem
 - blastická plazmocytoidní neoplazie z dendritických buněk
- 2. Myelodysplastický syndrom (MDS)**
 - refrakterní cytopenie s dysplazií jedné linie
 - refrakterní anémie s prstenčitými sideroblasty
 - refrakterní cytopenie s multilineární dysplazií
 - refrakterní anémie s excesem blastů
 - myelodysplastický syndrom s izolovanou delecí del(5q)
 - myelodysplastický syndrom jinak nezařazený
 - myelodysplastický syndrom u dětí
- 3. Myeloproliferativní neoplazie (MPN)**
 - chronická myeloidní leukemie
 - chronická neutrofilní leukemie
 - polycythemia vera
 - primární myelofibróza
 - esenciální trombocytémie
 - chronická eozinofilní leukemie
 - mastocytóza
 - myeloproliferativní neoplazie jinak nezařazené
- 4. Myelodysplastický syndrom/myeloproliferativní neoplazie (MDS/MPN)**
 - chronická myelomonocytární leukemie
 - juvenilní myelomonocytární leukemie
 - atypická chronická myeloidní leukemie
 - MDS/MPS nezařazené
- 5. Myeloidní neoplazie spojené s eozinofilií a abnormalitami PDGFR α , PDGFR β , FGFR1**
 - myeloidní neoplazie spojené s přestavbou PDGFR α
 - myeloidní neoplazie spojené s přestavbou PDGFR β
 - myeloidní neoplazie spojené s přestavbou FGFR1
 - myeloproliferativní syndrom

Tab. 2. Myeloidní neoplazie a u nich zjištěné mutace tyrozinkináz.

chronická myeloidní leukemie	ABL1
myeloidní neoplazie s eozinofilií	PDGFR α , PDGFR β , FGFR1
pravá polycytemie	JAK2 V617F, JAK2 exon 12
primární myelofibróza	JAK2 V617F, MPL W151L/K
esenciální trombocytémie	JAK2 V617F, MPL W151L/K
mastocytóza	KIT D816V

1. prepolycytemické stadium s hraniční či lehkou erytrocytózou
2. polycytemická fáze s typickým zvýšením erytrocytární masy
3. postpolycytemické stadium (někdy označované jako *spent* fáze), které je charakterizované myelofibrózou s různým stupněm cytopenie, infek-

tivní extramedulární hematopoézu a hypersplenismem. Asi v 10 % případů dochází k přechodu do blastické fáze – tedy vzniku sekundární akutní leukemie.

Klinický obraz se odvíjí od změn vyplývajících ze zvýšeného množství cel-

kové erytrocytární masy. Jedná se tedy hlavně o hypertenzi a další různé vaskulární komplikace, které mohou být první manifestací PV. Jsou to žilní nebo arteriální trombózy, a to v různých lokalizacích (trombózy nitrolebních splavů, Buddův-Chiariho syndrom a jiné), plicní embolie, akutní infarkt myokardu nebo centrální mozková příhoda.

Pacienti mnohdy přichází k lékaři s bolestí hlavy, závratěmi, poruchami vizu, paresteziemi, mnozí si stěžují na pruritus nebo „bolesti a černání prstů končetin“ – tzv. erytromelalgii [15].

Nález v kostní dřeni pro časná prepolycytemická stadia není typický, naopak pro polycytemické stadium je typický obraz panmyelózy, tedy zvýšené proliferace všech 3 buněčných linií.

V pokročilém stadiu choroby dochází k progresivnímu snižování erytropoézy, což ve výsledku znamená nejprve normalizaci a pak postupné snižování počtu erytrocytů, dále dochází k nárůstu splenomegalie, mnohdy obřích rozměrů, kostní dřev je nahrazena vazivem [2].

Cytogenetické změny bývají zachyceny u asi 20% nemocných, ale žádná není pro PV typická. V pokročilých stadiích onemocnění dochází k jejich nárůstu až na 80% [16].

Prognóza při správně vedené léčbě se pohybuje v mediánu přežití nad 10 let, ale pacienti jsou limitováni až již trombotickými či krvácivými příhodami, nebo přechodem v akutní leukemii [15].

Diagnostická kritéria PV uvádí tab. 4.

Primární myelofibróza

PMF je MPN s dominující proliferací megakaryocytární a granulocytární řady s postupnou tvorbou retikulární a kolagenní fibrózy s progresí až do osteosklerózy a extramedulární hematopoézy. Onemocnění má 2 fáze, prefibrotické a fibrotické stadium. Prefibrotické fáze je charakterizována hypercelularitou kostní dřevě bez nebo jen s mírnou retikulární fibrózou. Fibrotické stadium pak kolagenní fibrózou až osteosklerózou, v periferní krvi ty-

Tab. 3. Diagnostická kritéria chronické neutrofilní leukemie (CNL).

1. Leukocytóza $\geq 25 \times 10^9/l$

- v diferenciálním rozpočtu leukocytů tvoří tyče a segmenty > 80% leukocytů
- nezralé formy (promyelocyty, myelocyty, metamyelocyty) < 10% leukocytů
- myeloblasty < 1%

2. Hypercelulární kostní dřev

- zvýšený počet neutrofilních granulocytů
- myeloblasty < 5% jaderných buněk
- normální vyžrávání neutrofilů
- megakaryocyty normální či s posunem doleva

3. Hepatosplenomegalie

4. Není zřejmá příčina neutrofilie nebo je prokázána klonalita (molekulárně biologicky či cytogeneticky)

- nejsou známky infekce či zánětu
- nejsou známky nádorového onemocnění

5. Není přítomen Ph chromozom či zachycen BCR/ABL fuzní gen

6. Není průkaz přestavby receptoru PDGFR α , PDGFR β nebo FGFR1

7. Není PV, PMF, ET

8. Není MDS, MDS/MPN

- není dysplazie v granulocytární ani jiné myeloidní řadě a monocytů jsou < $1 \times 10^9/l$

Tab. 4. Diagnostická kritéria pravé polycytemie.

Velké kritérium:

1. hemoglobin > 18,5 g/dl u mužů a > 16,5 g/dl u žen nebo jiný průkaz zvýšení erytrocytární masy*
2. přítomnost JAK2 V617F ebeny, přítomnost mutace JAK2 v exonu 12

Malé kritérium:

1. hypercelularita kostní dřevě (vztaženo na věk) s panmyelózou
2. hodnota sérového erytropoetinu pod dolní hranici normy
3. růst endogenních erytroidních kolonií in vitro

Pro diagnózu PV je nutno splnit obě velká kritéria a jedno malé kritérium nebo první velká a dvě malá.

* Hodnota hemoglobinu či hematokritu nad 99. percentilem hodnot, vztaženo na věk, pohlaví a nadmořskou výšku; nebo hemoglobin nad 17,0 g/dl u mužů a 15,0 g/dl u žen, ve spojitosti s trvalým zvýšením o 2 g/dl, které nelze přisoudit korekci Fe, nebo zvýšení celkové erytrocytární masy o 25% nad normální hodnotu.

pickou leukoerytroblastózou a hepatosplenomegalii. CD34+ progenitory nacházíme i v časných stadiích onemocnění v periferní krvi, což PMF odlišuje od ostatních myeloproliferací [17]. Asi 30% pacientů je v době diagnózy asymptomatických, se změnami pouze v krevním obraze či lehkou splenomegalii zachycenou při zpravidla jinak cíleném vyšetření. Symptomy jako únava, dušnost, ztráta hmotnosti, noční pocení, subfebrilie nebo krvácivé příhody jsou typické pro pokročilá stadia PMF. Dnavá artritida či nefrolitiáza jsou příznaky přítomné hyperurikemie. Spleno-

megalie je přítomna až u 90% nemocných a asi u 1/2 je hepatomegalie.

V prefibrotické fázi je kostní dřev hypercelulární. Nacházíme lehký posun doleva v granulopoéze, myeloblasty nebývají zmnoženy. Megakaryocyty zde dominují a typické jsou jejich dysplastické rysy. Dysplazie megakaryocytů je klíčovým rysem v histopatologickém hodnocení v diferenciální diagnostice ET a PMF.

Pro pokročilá stadia je typická tzv. leukoerytroblastóza, to znamená přítomnost mladých vývojových forem bílé a červené řady a slizčkové erytrocyty (*tear drop cells*) v periferní krvi.

Kostní dřeň je hypocelulární, s progresivní fibrotizací. Typická je masivní hepatosplenomegalie.

Diagnostická kritéria PMF shrnuje tab. 5.

Prognóza a přežití pacientů s PMF jsou závislé od stadia, ve kterém je nemoc diagnostikována. Medián přežití pacientů ve fibrotické fázi je od několika měsíců až po několik let. Pro pacienty, kteří jsou diagnostikováni v časně prefibrotické fázi, je 10leté přežití 72 % a 15leté přežití 59 %. Mezi nepříznivé prognostické faktory PMF patří věk nad 65 let, hodnota leukocytů nad $25 \times 10^9/l$, hodnota hemoglobinu pod $100 g/l$, počet trombocytů pod $100 \times 10^9/l$, přítomnost blastů v periferní krvi a konstituční symptomy (hmotnostní úbytek, subfebrilie, noční pocení).

Hlavní příčinou morbiditu a mortality PMF je selhání kostní dřeně, tromboembolie, portální hypertenze nebo přechod do akutní leukemie [18].

Esenciální trombocytemie

U ET dominuje megakaryocytární linie. ET je charakterizována přetrvávající trombocytemií $\geq 450 \times 10^9/l$ v periferní krvi a zvýšeným množstvím velkých zralých megakaryocytů v kostní dřeni. Klinickou manifestací onemocnění bývají nejčastěji krvácivé nebo trombotické příhody. Výskyt onemocnění je dvojvrcholový, jednak ve věku kolem 30 let a dále kolem 50–60 let. Raritně byla ET popsána u dětí.

Tak jako u PMF ani u ET nebyla zatím nalezen specifický marker, který by potvrdil diagnózu oproti reaktivním, sekundárním trombocytemiím, jiným MPN a nádorovým onemocněním.

Více než 1/2 pacientů v době stanovení diagnózy je asymptomatická a zvýšený počet trombocytů v krevním obraze je zachycen náhodně. U ostatních pacientů se onemocnění manifestuje trombotickými nebo krvácivými příhodami. Kromě klasických případů trombembolické nemoci se setkáváme s trombózami v atypických lokalizacích. Hepatosplenomegalie se v době diagnózy vyskytuje zcela ojediněle.

Tab. 5. Diagnostická kritéria primární myelofibrózy.

Velká kritéria:

1. přítomna megakaryocytární proliferace s atypii*, obvykle doprovázenými retikulovou a/nebo kolagenní fibrózou. V případě, že není retikulinná fibróza přítomna, změny megakaryocytů musí být provázeny zvýšenou celularity kostní dřeně charakterizovanou granulocytární proliferací a často snížením erytropoézy (prefibrotická fáze)
2. nejsou přítomna diagnostická WHO kritéria pro PV[†], PMF[#], CML[§], MDS[¶] či jiné myeloidní malignity
3. přítomnost mutace JAK2 V617F nebo jiný marker průkazu klonality (např. MPLS15>L/K); v případě jejich negativity vyloučit, že je fibróza kostní dřeně následkem zánětu či jiného nádorového onemocnění[‡]

Malá kritéria:

1. leukoerytroblastóza
2. zvýšená hodnota sérové laktátdehydrogenázy
3. anémie
4. hmatná splenomegalie

Pro stanovení diagnózy musí být splněna všechna 3 velká a 2 malá kritéria.

* malé i velké megakaryocyty se změněným nukleocytoplazmatickým poměrem a hyperchromatickým kulatým nebo nepravidelně ohraničeným jádrem v těsných klastrech, [†] negativní test vzestupu hemoglobinu k hodnotám charakteristickým pro PV po substituci Fe při nízkém ferritinu. Vyloučení PV se odvíjí od hodnoty hemoglobinu či hematokritu, není požadováno vyšetření celkové erytrocytární masy, [#] není přítomna významná retikulární fibróza, kolagenní fibróza, leukoerytroblastóza v periferní krvi nebo výrazná hypercelularita kostní dřeně s morfologií megakaryocytů typickou pro myelofibrózu – malé či velké megakaryocyty s cytoplazmaticko-jaderným nepoměrem a megakaryocyty v těsných klastrech, [§] nepřítomnost BCR-ABL, [¶] není přítomna dyserytropoéza či dysgranulopoéza, [‡] následek infekce, autoimunitních onemocnění nebo jiného chronického zánětlivého procesu, vlastobuněčná leukemie a jiné lymfoproliferace, metastatické procesy nebo toxické myelopatie. Neznačená to ale, že u pacienta s reaktivní myelofibrózou nemůže být diagnostikována PMF.

Tab. 6. Diagnostická kritéria esenciální trombocytemie.

1. trvale zvýšená hodnota trombocytů nad $450 \times 10^9/l$ *
2. v kostní dřeni známky proliferace dominující megakaryocytární linie se zvýšeným počtem zvětšených zralých megakaryocytů, chybí signifikantní zvýšení nebo posun doleva v granulopoéze nebo erytropoéze
3. nejsou přítomna diagnostická WHO kritéria pro PV[†], PMF[#], CML[§], MDS[¶] či jiné myeloidní malignity
4. přítomnost mutace JAK2 V617F nebo jiný marker průkazu klonality; v případě jejich negativity nejsou známky reaktivní trombocytózy[‡]

Pro stanovení diagnózy musí být splněna všechna 4 kritéria.

* v době diagnostiky, [†] negativní test vzestupu hemoglobinu k hodnotám typickým pro PV po substituci Fe při nízkém ferritinu; vyloučení PV se odvíjí od hodnoty hemoglobinu či hematokritu, není požadováno vyšetření celkové erytrocytární masy; [#] není přítomna významná retikulární fibróza, kolagenní fibróza, leukoerytroblastóza v periferní krvi nebo výrazná hypercelularita kostní dřeně s morfologií megakaryocytů typickou pro myelofibrózu – malé či velké megakaryocyty s cytoplazmaticko-jaderným nepoměrem a megakaryocytech v těsných klastrech, [§] nepřítomnost BCR-ABL, [¶] není přítomna dyserytropoéza či dysgranulopoéza, [‡] příčiny sekundárních trombocytóz zahrnují deficit železa, splenektomii, nedávné chirurgické výkony, infekce, záněty, systémová onemocnění pojiva, metastazující tumory a lymfoproliferativní onemocnění. Jejich přítomnost však nevylučuje ET, jestliže jsou přítomna ostatní kritéria.

V krevním obraze je zvýšený počet trombocytů s anizocytózou. Ostatní parametry jsou v normě, ale může být

i lehká leukocytóza. Kostní dřeň je normocelulární nebo hypercelulární. Výrazná je proliferace velkých megakaryo-

cytů bez dysplastických rysů, které jsou typické pro PMF. Mutace JAK2 V617F se u pacientů s ET vyskytuje asi v 1/2 případů, u 1 % pak mutace MPL. Žádná z těchto mutací se nevyskytuje u reaktivních trombocytóz.

Diagnostická kritéria ET uvádí tab. 6.

Diagnostická hranice trombocytů byla snížena na $450 \times 10^9/l$, což umožní zachytit i časná stadia nemoci. Dalším důvodem byl fakt výskytu krvácivých nebo trombotických epizod již při hodnotách trombocytů nižších než $600 \times 10^9/l$.

U ET je nutné histologické vyšetření kostní dřeně dominantně z důvodu odlišení od PMF.

ET je indolentní onemocnění, u mnoha nemocných s dlouhým asymptomatickým obdobím, ale někdy komplikované trombotickými nebo krvácivými příhodami. Progrese do fibrózy kostní dřeně je zcela raritní. Přejít do leukemie nebo myelodysplastického syndromu je u méně než 5 % nemocných a souvisí i s cytotoxickou terapií. Medián přežití pacientů s ET se většinou neliší od normální populace [1,19].

Mastocytóza

Dříve samostatná jednotka je podle nové revize řazena mezi MPN. Jedná se o neoplastickou proliferaci mastocytů s jejich kumulací v různých orgánech. Onemocnění může probíhat velmi indolentně s pouze izolovaným postižením kůže, ale i agresivně s multiorgánovým selháním. Mastocytóza se tak dělí dle klinického průběhu na kožní mastocytózu, indolentní systémovou mastocytózu, systémovou mastocytózu asociovanou s klonální proliferací tzv. *non mast cell* linie, agresivní systémovou mastocytózu, mastocytární leukemii, mastocelulární sarkom a extrakutánní mastocytom.

Mastocytóza se může vyskytovat v kterémkoli věku. Kožní forma mastocytózy se vyskytuje i u dětí a může být již při narození.

U většiny pacientů se systémovou mastocytózou byla zachycena bodová mutace tyrozinkinázové domény kinázy c-kit.

V případě systémové mastocytózy je infiltrována mastocyty kostní dřeň. Její vyšetření slouží k potvrzení diagnózy. Postiženy bývají i vnitřní orgány, hlavně slezina, lymfatické uzliny, játra, zažívací trakt, ale též svaly a kosti. Přítomny bývají i konstituční syndromy, synkopy, hypotenze, tachykardie, respirační obtíže.

Prognóza pacientů s agresivními formami mastocytózy je špatná, s mediánem přežití několik měsíců. Naopak u pacientů s indolentní formou mastocytózy se délka přežití zpravidla neliší od normální populace. U dětí kožní forma mastocytózy zpravidla spontánně regreduje, u dospělých pacientů kožní infiltráty nemizí, i když se v mnoha případech jedná o indolentní formu onemocnění [1,20,21].

Chronická eozinofilní leukemie nespecifikovaná

Nespecifikovaná CEL je MPN s autonomní, klonální proliferací eozinofilních prekursorů a se zvýšeným počtem eozinofilů v periferní krvi, kostní dřeni a různých tkáních. Orgánové postižení je důsledek jak leukemické infiltrace, tak působení cytokinů, enzymů nebo jiných proteinů uvolněných z granul eozinofilů. Poškozeny bývají různé orgány (kůže, plíce, centrální nervový systém, zažívací trakt, srdeční chlopně, klouby). Nejzávažnější je ale poškození srdce s rozvojem myokardiální fibrózy s restriktivní kardiomyopatií.

Nespecifikovaná CEL vylučuje pacienty s BCR/ABL pozitivitou nebo s přestavbami PDGFR α , PDGFR β nebo FGFR1.

U CEL je počet eozinofilů v periferní krvi vyšší než $1,5 \times 10^9/l$. V periferní krvi nebo kostní dřeni nacházíme zmnožení myeloblastů až do 20 %.

Diagnóza CEL je zřejmá v případě průkazu klonality nebo splněním početního kritéria myeloblastů.

V případech, kdy není prokázána klonalita eozinofilů a nejsou zmnoženy blasty, se nemoc nazývá hypereozinofilní syndrom (HES). Ten je definován jako více než 6 měsíců přetrvá-

vající eozinofilie v periferní krvi nad $1,5 \times 10^9/l$. Není patrné poškození orgánů a není průkaz klonality.

Prognóza onemocnění je různá. 5leté přežití je obecně udáváno až 80 % (skupina zahrnující jak pacienty s HES, tak pacienty s CEL). Splenomegalie, zmnožení blastů, cytogenetické abnormality či dysplastické rysy jsou spojeny s horší prognózou. Limitující je i stupeň poškození orgánů [1,22].

Myeloproliferativní onemocnění jinak nezařazené

Jde o označení pro skupinu MPN, která má jasné klinické, laboratorní nebo morfologické znaky MPN, ale nesplňuje kritéria pro žádnou z výše uvedených jednotek.

Může se jednat o případy časných stadií PV, PMF nebo ET, kdy ještě nejsou naplněna kritéria pro jednotlivé diagnózy, případy pokročilých stadií MPN s vyjádřenou fibrózou či osteosklerózou kostní dřeně nebo v blastické fázi, kdy již původní onemocnění nelze přesně určit, nebo o případy s jasnými znaky MPN, ale současně s nádorovým nebo zánětlivým onemocněním, které může zakrýt některé diagnostické či histologické znaky.

Literatura uvádí, že přesně zařadit nelze 10–15 % případů MPN [1,2].

Literatura

1. Swerdlow SH, Campo E, Hartus NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press 2008.
2. Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J et al. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. Druhé, aktualizované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing 2004.
3. Jemal A, Tiwari RC, Murray T et al. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin 2004; 54: 8–29.
4. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N Engl J Med 2005; 352: 1779–1790.
5. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet 2005; 365: 1054–1061.
6. Levine RL, Wadleigh M, Cools J et al. Activating mutation in the tyrosine ki-

nase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005; 7: 387–397.

7. James C, Ugo V, Le Couédic JP et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling cause of polycythemia vera. *Nature* 2005; 434: 1144–1148.

8. Zhao R, Xing S, Li Z et al. Identification of an acquired JAK2 mutation in polycythemia vera. *J Biol Chem* 2005; 280: 22788–22792.

9. Levine RL, Loriaux M, Huntly BJ et al. The JAK2V617F activating mutation occurs in chronic myelomonocytic leukemia and acute myeloid leukemia, but not in acute lymphoblastic leukemia or chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2005; 106: 3377–3379.

10. Remacha AF, Nomdedéu JF, Puget G et al. Occurrence of the JAK2 V617F mutation in the WHO provisional entity: myelodysplastic/myeloproliferative disease, unclassifiable-refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis. *Haematologica* 2006; 91: 719–720.

11. Szpurka H, Tiu R, Murugesan G et al. Refractory anemia with ringed sideroblasts

associated with marked thrombocytosis (RARS-T), another myeloproliferative condition characterized by JAK2 V617F mutation. *Blood* 2006; 108: 2173–2181.

12. Scott LM, Tong W, Levine RL et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 459–468.

13. Pardanani AD, Levine RL, LaSho TL et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood* 2006; 108: 3472–3476.

14. You W, Weisbrot IM. Chronic neutrophilic leukaemia. Report of two cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 1979; 72: 233–242.

15. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R et al. Vascular and neoplastic risk in large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2224–2232.

16. Andrieux JL, Demory JL. Karyotype and molecular cytogenetic studies in polycythemia vera. *Curr Hematol Rep* 2005; 4: 224–229.

17. Andréasson B, Swolin B, Kutti J et al. Patients with idiopathic myelofibrosis show increased CD34+ cell concentrations in peripheral blood compared to patients with

polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Eur J Haematol* 2002; 68: 189–193.

18. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009; 113: 2895–2901.

19. Finazzi G, Harrison C. Essential thrombocythemia. *Semin Hematol* 2005; 42: 230–238.

20. Tefferi A, Pardanani A. Clinical, genetic, and therapeutic insights into systemic mast cell disease. *Curr Opin Hematol* 2004; 11: 58–64.

21. Brunning RD, McKenna RW, Rossai J et al. Systemic mastocytosis. Extracutaneous manifestations. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 425–438.

22. Tefferi A, Patnaik MM, Pardanani A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. *Br J Haematol* 2006; 133: 468–492.

doc. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.

www.fnbrno.cz

e-mail: mdoubek@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 20. 4. 2009

www.geriatrickarevue.cz