

Trombocytopenie u myelodysplastického syndromu

J. Čermák

Ústav hematologie a krevní transfuze Praha, ředitel prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

Souhrn: Trombocytopenie se vyskytuje v době diagnózy u 30 % nemocných s myelodysplastickým syndromem (MDS) a může být příčinou závažných komplikací jak v časně, tak v pokročilé fázi onemocnění. Cytopenie přítomná ve více krevních řadách je sama o sobě nepříznivým prognostickým faktorem u MDS. Nejčastější příčinou trombocytopenie u MDS je porucha regulace trombopoézy, která je inefektivní a podléhá ve zvýšené míře apoptóze, méně často je přítomna absolutně snížená produkce trombocytů. V léčbě trombocytopenie se u MDS kromě podávání destičkových koncentrátů uplatňuje imunosupresivní léčba, u vybraných nemocných transplantace krvetvorných buněk a probíhají klinické studie s využitím agonistů trombopoetinu. Efektivní a relativně bezpečné podávání těchto látek by mohlo u nemocných s časnou formou MDS nahradit některé náročnější a rizikovější léčebné postupy (transplantace krvetvorných buněk, podávání antithymocytárního globulinu).

Klíčová slova: myelodysplazie – trombocytopenie – patogeneze – léčba – imunosuprese – romiplostim

Thrombocytopenia in myelodysplastic syndrome

Summary: Thrombocytopenia occurs at the time of diagnosis in approximately 30 % of patients with myelodysplastic syndrome (MDS) and may lead to serious complications in patients with both early and advanced disease. Multilineage dysplasia itself represents an adverse prognostic factor in MDS. A dysregulation of thrombopoiesis resulting in ineffective platelet production and increased apoptotic rate of platelets is the most common reason of thrombocytopenia in MDS patients, an absolute decrease in platelet production represents a less frequent reason of low platelet counts. Treatment approaches to thrombocytopenia include administration of donor platelet concentrates, immune suppression, stem cell transplantation in selected patients and recently administration of thrombopoietin agonists. An effective and relatively safe treatment of thrombocytopenia with thrombopoietin agonists might replace in patients with early MDS indication of potentially more hazardous treatment approaches as immune suppression or stem cell transplantation.

Key words: myelodysplasia – thrombocytopenia – pathogenesis – treatment – immune suppression – romiplostim

Úvod

Myelodysplastický syndrom (MDS) představuje soubor klonálních poruch krvetvorby charakterizovaný v časně fázi mutací kmenové krvetvorné buňky, jež vede jednak k akcentaci proliferace mladších forem krvetvorby, jednak vyvolává jako antigenní podnět imunitní reakci s indukci tvorby proapoptotických cytokinů cytotoxickými T-lymfocyty, což vede k vystupňovanému zániku zralejších elementů krvetvorby. Vznikající nestabilita genomu se projevuje tendencí k akumulaci dalších mutací vedoucích ke ztrátě fyziologické regulace proliferace a diferenciaci a nekontrolovanému nárůstu mladých CD34+ prekurzorů o nízkém stupni apoptózy. Výsledkem je rozvoj akutní myeloidní leukemie (AML).

Incidence trombocytopenie u MDS

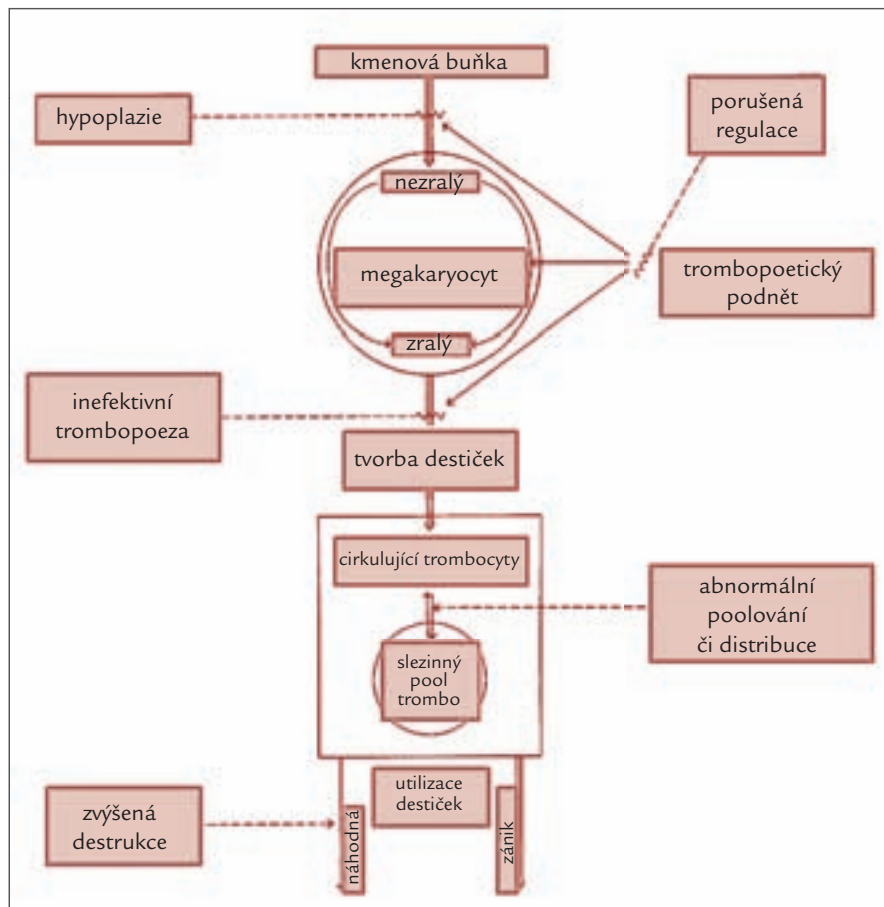
Analýza nálezů u rozsáhlé skupiny neléčených nemocných s MDS, která byla podkladem pro vytvoření Mezi-

národního prognostického skórovacího systému (IPSS), prokázala přítomnost trombocytopenie (počty trombocytů $< 100 \times 10^9/l$) u 30 % nemocných v době diagnózy choroby. Medián délky přežití činil u nemocných s $< 100 \times 10^9/l$ trombocytů 27 měsíců oproti 60 měsícům u nemocných s $> 100 \times 10^9/l$ trombocytů v době diagnózy [1]. Při analýze největšího evropského registru nemocných s MDS v Düsseldorfu došlo během pěti let od diagnózy k přechodu do AML u 32 % nemocných s $> 100 \times 10^9/l$ trombocytů v době diagnózy na rozdíl od 38 % nemocných s $< 100 \times 10^9/l$ trombocytů [2]. I když izolovaná trombocytopenie bez přítomnosti cytopenie v dalších řadách nebyla vyhodnocena u nemocných s MDS jako statisticky významný nepříznivý prognostický faktor [1], může být příčinou závažných krvácivých komplikací jak u nemocných s časnými formami choroby bez ten-

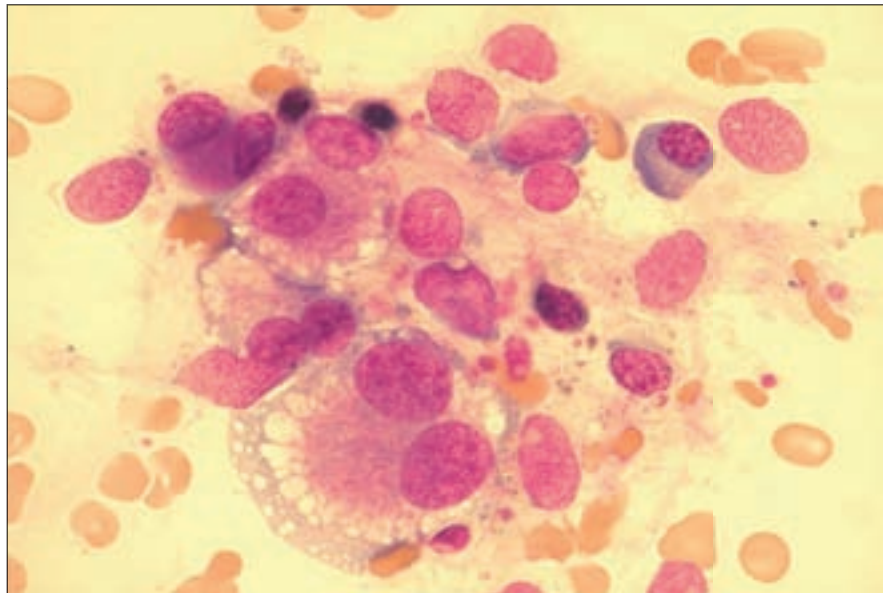
dence k leukemizaci, tak u nemocných s pokročilými formami choroby léčebných chemoterapií.

Etiologie a patogeneze

Ke snížení počtu trombocytů může dojít obecně buď v důsledku jejich snížené produkce v kostní dřeni, či při jejich zvýšeném zániku (obr. 1). Absolutně snížená produkce trombocytů bývá přítomna zejména u tzv. hypoplastické formy MDS charakterizované povšechně sníženou buněčností kostní dřene [3], méně často bývá trombopoéza redukována u pokročilých forem MDS díky proliferaci patologického klonu. Zdaleka nejčastější příčinou trombocytopenie u MDS je však porucha regulace trombopoézy. Jak již bylo zmíněno výše, mutace vedoucí ke vzniku abnormálního klonu působí současně jako antigenní podnět vedoucí k abnormální aktivaci cytotoxických lymfocytů indukujících apo-



Obr. 1. Schéma obratu krevních destiček v organismu s vyznačením jednotlivých mechanismů, jež se mohou podílet na vzniku trombocytopenie.



Obr. 2. Obrázek hrubých dysplastických změn megakaryocyty u nemocné s MDS.

ptózu zralejších elementů krevetvorby. Důsledkem je různý stupeň cytopenie v jednotlivých krevních řadách. Krevetvorba je inefektivní a část krevních elementů zaniká ještě před vyplavením do

periferní krve. Zvýšený zánik trombocytů v důsledku přítomnosti protilátek je u MDS poměrně vzácný a většinou je doprovázen jinými autoimunitními fenomény [4]. Zejména u pokročilých

Tab. 1. Možnosti léčby trombocytopenie u nemocných s myelodysplastickým syndromem.

Léčba trombocytopenie u nemocných s MDS

1. substituce destičkovými koncentráty
2. imunosupresiva
3. danazol
4. cytokiny (IL-3, IL-6)
5. transplantace krvetvorných buněk
6. agonisté trombopoetinu

formou choroby může k trombocytopenii přispívat i zvýšená konzumpce destiček při aktivaci koagulačního systému.

U nemocných s MDS s počty trombocytů $< 10 \times 10^9/l$ je přítomno vysoké riziko závažných krvácivých komplikací, nicméně krvácet mohou i nemocní s vyššími počty krevních destiček. Cortes et al prokázali u nemocných s MDS vysokou incidenci funkčních poruch destiček, zejména poruchy agregace trombocytů [5]. Recentní nálezy ukazují, že porucha agregace destiček může u MDS vznikat v důsledku snížené exprese některých proteinů sloužících k přenosu signálů z nitra trombocytu na jeho povrch extracelulárně (Talin-1 a Vinculin), což může vést k defektní funkci glykoproteinu GPIIb/IIIa [6].

Diagnostika

Diagnostika trombocytopenie se u MDS opírá o běžný diagnostický panel zahrnující vyšetření periferního krevního obrazu, aspirátu a trepanobiopsického vzorku kostní dřeně. Dysplastické změny v megakaryopoéze odrážejí poruchy proliferace a diferenciaci a projevují se v kostní dřeni nejčastěji přítomností mikromegakaryocytů, poruchami lobulizace jader (velké mononukleární jádro, mnohotná malá jádra) či nesouběhem zrání jádra a cytoplazmy (obr. 2). V periferní krvi nacházíme makrotrombocyty a hypogranulární trombocyty [7]. Přítomnost protilátek vázaných na trombocyty můžeme prokázat pomocí průtokové cytometrie.

Léčba

Základní léčebné postupy u trombocytopenických nemocných s MDS jsou uvedeny v tab. 1.

Podpůrná léčba spočívá v podávání destičkových koncentrátů. Vzhledem k riziku vzniku aloprotilátek při opakovaném podávání trombokoncentrátů je doporučováno přípravky před podáním deleukotizovat. Terapeutická indikace je dána přítomností krvácivých projevů v důsledku trombocytopenie, na profylaktické podávání destičkových koncentrátů není u MDS jednotný názor, hodnoty počtu trombocytů, při kterých je indikováno podání trombocytů, se pohybují mezi 10 a $15 \times 10^9/l$, hodnoty se však mohou individuálně výrazně lišit vzhledem k možné přítomnosti funkčních poruch trombocytů či současné aktivace koagulačního systému.

Indikace **imunosupresivní léčby** u MDS vychází z předpokladu přítomnosti abnormální reakce imunitního systému namířené proti krvetvorným buňkám a vedoucí k jejich zániku – apoptóze. Imunosuprese je používána hlavně u hypoplastické formy MDS (imunitně podmíněného selhání kostní dřeně) či při přítomnosti dalších autoimunitních fenoménů. Nejčastěji užívanými léčivy bývají kortikosteroidy v kombinaci s cyklosporinem A (CS-A), nebo antithymocytární globulin (ATG) v kombinaci s kortikosteroidy a CS-A. Experimentálně byla podávána řada léků, nejnověji alemtuzumab [8]. V naší práci z roku 1997 bylo léčeno CS-A většinou v kombinaci s prednisonem 17 nemocných s časným MDS a cytopenií ve 2 či 3 řadách [9]. U 23% nemocných bylo dosaženo kompletní remise, ze skupiny 12 nemocných, kteří měli trombocytopenii, byl efekt hodnocený vzestupem počtu trombocytů nad $50 \times 10^9/l$ přítomen u 66% nemocných. Rozšířená studie publikovaná v roce 2005 prokázala efekt kombinace prednisonu v dávce 0,4–0,5 mg/kg/den s CS-A (3 mg/kg/den a úprava dle hladiny CS-A v séru) u 45% nemocných s iniciální trombocytopenií (opět hod-

nocen vzestup počtu trombocytů nad $50 \times 10^9/l$) [10]. ATG je většinou podáván v dávce 3,75 mg/kg/den po dobu pěti dní společně s kortikosteroidy a následnou dlouhodobou léčbou CS-A, odpověď v destičkové řadě byla pozorována u 40–50% nemocných, přičemž nebyl pozorován rozdíl mezi koňským a králíčím ATG [11]. Krom práce Molldrema et al nebyl pozorován prognostický význam počtu trombocytů v době léčby na efekt podávání ATG [12].

Určitý efekt na vzestup počtu trombocytů mělo podávání syntetického androgenu **Danazolu**, zejména u nemocných s přítomností protilátek proti trombocytům díky tlumivému účinku Danazolu na expresi receptoru pro Fc fragment imunoglobulinů na povrchu makrofágů [13].

Stimulační efekt na produkci trombocytů byl prokázán i u některých **interleukinů** (IL-3, IL-6), zejména v kombinaci s nízkodávkovanou chemoterapií [14].

Přítomnost trombocytopenie může hrát roli při indikaci nemocných s časnými formami MDS k **transplantaci krvetvorných buněk** (SCT). Nález cytopenie ve více řadách spolu s nepříznivými změnami karyotypu (dle IPSS) zařazuje nemocné do skupiny se středním – II. rizikem, u kterých by měla být zvažena indikace SCT jako první léčebné metody [15]. Relativní indikaci k SCT představuje přítomnost těžké trombocytopenie s opakovanými závažnými krvácivými komplikacemi u nemocných s nízkým či středním – I. rizikem. Dnes přežívá po SCT pět a více let 60–75% nemocných s časnými stadii choroby bez nadbytku blastů [16]. Nicméně je stále přítomna signifikantní peritransplantační mortalita (15–30%), předběžné výsledky neukazují významnější rozdíl mezi užitím myeloablativního a redukováného přípravného režimu [17], ale je nutné zhodnocení v prospektivní studii.

Nález relativního deficitu trombopoetinu, kdy vzestup jeho hladiny nekoreloval se stupněm trombocytopenie u ne-

mocných s MDS [18], vedl obdobně jako u imunitní trombocytopenické purpury k indikaci podávání **agonistů trombopoetinu** i u MDS. Romiplostim představuje fúzní protein složený z Fc domény IgG, k jejíž oběma větvím na C konci je kovalentně vázán peptidový řetězec obsahující dvě domény pro vazbu na trombopoetinový receptor. Studie fáze I. a II. [19,20] ukázaly dobrou toleranci léku a optimální efektivní dávku 750 µg s. c. jedenkrát týdně, účinek hodnocený vzestupem počtu trombocytů nad $50 \times 10^9/l$ byl přítomen u 82% nemocných. Kombinace podávání romiplostimu a hypometylačních látek rovněž významně snížila incidenci těžké trombocytopenie po podávání azacytidinu a decitabinu [21]. V současné době probíhá randomizovaná studie fáze III podávání romiplostinu u nemocných s MDS oproti placebo. Příznivý efekt romiplostinu u MDS lze spatřovat zejména v možnosti jeho podání nemocným s těžkou trombocytopenií a krvácivými projevy v časných stadiích choroby, kteří jsou v současnosti díky přítomnosti trombocytopenie indikováni k významně rizikovějším léčebným postupům (podávání ATG, transplantace).

Literatura

1. Greenberg P, Cox C, Le Beau MM et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89: 2079–2088.
2. Germing U, Strupp C, Kuengden A et al. Prospective validation of the WHO proposals for the classification of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2006; 91: 1596–1604.
3. Greenberg PL, Young NS, Gattermann N. Myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2002; 136–161.
4. Enright H, Jacob HS, Vercellotti G et al. Paraneoplastic autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes: response to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol* 1995; 91: 403–408.
5. Cortes JE, List A, Kantarjian H. Myelodysplastic syndromes. In: Pazdu R et al. (eds.) *Cancer Management. A Multidisciplinary Approach* 9th edition. New York: CMP Health Care Media 2005: 825–842.

6. Czubere AG, Fröbel J, Hartwig S et al. Platelets derived from patients with myelodysplastic syndromes (MDS) show defective platelet aggregation and integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$ receptor (GPIIb/IIIa) signaling caused by a reduced expression of proteins required inside-out signaling. (Abstr) *Blood* 2009; 114: 248.
7. Brunning RD, Orazi A, Germing U et al. Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al (eds.) *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC) 2008: 87–108.
8. Sloan EM, Olnes MJ, Weinstein B et al. Alemtuzumab treatment of intermediate-1 (INT-1) myelodysplasia patients is associated with sustained improvement in blood counts and cytogenetic remission. (Abstr) *Blood* 2009; 114: 53.
9. Jonášová A, Neuwirtová R, Čermák J et al. Cyclosporin A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anaemias without hypoplastic bone marrow. *Br J Haematol* 1998; 100: 314–309.
10. Čermák J, Belíčková M, Michalová K. Combined immunosuppressive therapy in patients with early MDS (Abstr.) *Haematologica* 2005; 90 (Suppl 2): 367.
11. Stadler M, Germing U, Klich KO et al. A prospective, randomised, phase II study of horse antithymocyte globulin vs rabbit antithymocyte globulin as immune-modulating therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2004; 18: 460–465.
12. Molldrem JJ, Leifer E, Bahceci E et al. Antithymocyte globulin for treatment of the bone marrow failure associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Intern Med* 2002; 137: 156–163.
13. Buzaid AC, Garewal HS, Lippman SM et al. Danazol in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol* 1987; 39: 346–348.
14. Zwierzina H, Suciú S, Loeffler-Ragg J et al. Low-dose cytosine arabinoside (LD-AraC) vs LD-AraC plus granulocyte/macrophage colony stimulating factor vs LD-AraC plus Interleukin-3 for myelodysplastic syndrome patients with a high risk of developing acute leukemia: final results of a randomized phase II study (06903) of the EORTC Leukemia Cooperative Group. *Leukemia* 2005; 19: 1929–1933.
15. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood* 2004; 104: 579–585.
16. Deeg HJ. Reducing the frequency of relapse after hematopoietic cell transplantation for MDS. (Abstr.) *Leukemia Res* 2009; 33 (Suppl 1): 28–29.
17. Martino R, Iacobelli S, Brand R et al. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2006; 108: 836–846.
18. Hellström-Lindberg E, Kanter-Lewensohn L, Nichol J et al. Spontaneous and cytosine-induced thrombocytopenia in myelodysplastic syndromes: serum thrombopoietin levels and bone marrow morphology. *Br J Haematol* 1999; 105: 966–973.
19. Kantarjian H, Fenaux P, Sekeres MA et al. Phase 1/2 study of AMG 531 in thrombocytopenic patients (pts) with low-risk myelodysplastic syndrome (MDS): update including extended treatment (Abstr.). *Blood* 2007; 110: 250.
20. Fenaux P, Lyons R, Kantarjian H. An open-label extension study evaluating the long-term safety and efficacy of romiplostin in thrombocytopenic patients (pts) with myelodysplastic syndrome (MDS) (Abstr.) *Blood* 2009; 114: 2765.
21. Kantarjian H, Giles F, Greenberg P et al. Effect of romiplostin in patients (pts) with low or intermediate risk myelodysplastic syndrome (MDS) receiving azacitidine (Abstr.) *Blood* 2008; 112: 224.

doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

www.uhkt.cz

e-mail: cermak@uhkt.cz

Doručeno do redakce: 6. 5. 2010

www.csgh.info