

Zespoły mieloproliferacyjne

Agnieszka Szeremet

Zespoły mieloproliferacyjne- definicja

- Zespoły mieloproliferacyjne (Mieloproliferative neoplasms, MPN) to grupa chorób nowotworowych, związana z klonalnym rozrostem linii mieloidalnej komórek hematopoetycznych (białokrwinkowej, czerwonych i/lub megakariopoetycznej)
- Mutacje w komórkach hematopoezy występują na etapie różnicowania się komórek w kierunku bardziej dojrzałych, często związane są z pobudzeniem szlaków wewnątrzkomórkowych (np. mutacje w zakresie kinaz tyrozynowych, treoninowych czy serynowych)
- W morfologii krwi obwodowej może występować leukocytoza, nadpłytkowość czy też wzrost liczby erytrocytów, hemoglobiny i hematokrytu

Podział ze względu na zmiany molekularne i rearanżację białek BCR-ABL lub JAK-2

Z obecnością mutacji *BCR-ABL* i bez mutacji *JAK-2*

- Przewlekła białaczka szpikowa

Z obecnością mutacji *JAK-2* i bez mutacji *BCR-ABL*

- Czerwienica prawdziwa
- Nadpłytkowość samoistna
- Pierwotna mielofibroza

Jakie są cechy wspólne wszystkich zespołów mieloproliferacyjnych?

- Rozrost nowotworowy jednej, dwóch lub wszystkich linii mieloidalnych (szczególnie w początkowych fazach choroby)
- W zaawansowanej fazie choroby może wystąpić niedokrwistość, małopłytkowość lub leukopenia związana ze stłumieniem pozostałych linii hematopoezy
- Splenomegalia, niekiedy z towarzyszącym hipersplenizmem
- Tendencja do transformacji w ostrą białaczkę szpikową (AML), zespół mielodysplastyczny lub włóknienie szpiku
- Skłonność do zakrzepicy

Splenomegalia w zespołach mieloproliferacyjnych



Normal spleen



Splenomegaly

- Występuje z różnym nasileniem i częstością we wszystkich MPN
- Największą śledzionę obserwuje się w pierwotnej mielofibrozie (PMF)
- Najczęściej splenomegalia występuje w przewlekłej białacze szpikowej i PMF
- Splenomegalia może powodować hipersplenizm
- Hipersplenizm to sekwestracja i nadmierne niszczenie krwinek przez makrofagi śledzionowe (erytrocytów, neutrofilów i płytek krwi)
- W przebiegu splenomegalii obserwuje się ból brzucha zlokalizowany w okolicy podżebrowej lewej, który nasila się po posiłku

Czerwienica prawdziwa (Polycythemia vera, PV)

- Definicja: jest to nowotwór mieloproliferacyjny cechujący się znacznym zwiększeniem liczby erytrocytów, któremu często towarzyszy zwiększone wytwarzanie leukocytów i płytek krwi.
- Choroba wiąże się z występowaniem mutacji w obrębie krwiotwórczej komórki macierzystej, w 96% związana z wystąpieniem mutacji V600F genu *JAK-2*
- Zachorowania występują najczęściej między 40 a 80 r.ż. (średnio ok. 60 r.ż.)
- Częstość transformacji PV do AML jest najmniejsza, spośród wszystkich MPN

Czerwienica prawdziwa- objawy choroby

- Przekrwienie i zaczerwienienie twarzy, spojówek i dystalnych części kończyn
- Nadciśnienie tętnicze
- Objawy związane z zespołem nadmiernej lepkości to: ból i zawroty głowy, szum w uszach, zaburzenia widzenia, erytromelalgia (napadowe, bolesne zaczerwienienie dystalnych części kończyn),
- Świąd skóry (u ok. 40%)
- Objawy choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy
- Dna moczanowa
- Przekrwienie tarczy nerwu wzrokowego (tzw. czerwienicze dno oka)
- Zakrzepica żylna i tętnicza

Czerwienica prawdziwa- leczenie

- Wybór terapii zależy od występowania czynników ryzyka:
 - Wystąpienia incydentów zakrzepowych i krwotocznych,
 - Czynników predysponujących do wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych
- Chorych o małym ryzyku występowania powyższych czynników można leczyć upustami krwi
- Acard u wszystkich pacjentów, jeżeli nie ma przeciwwskazań (jako profilaktyka przeciwzakrzepowa)
- Chorzy z dużym ryzykiem występowania powikłań zakrzepowych powinni poza upustami, otrzymać leczenie cytoredukcyjne:
 - Hydroksymocznik
 - Interferon alfa
 - U pacjentów > 70 r.ż. busulfan

Nadpłytkowość samoistna (Essential thrombocythemia, ET)

- Definicja: nowotwór mieloproliferacyjny cechujący się znacznie zwiększoną liczbą płytek krwi i wzmożoną proliferacją megakariocytów w szpiku
- Zachorowania występują głównie między 50-60 r.ż. oraz ok. 30 r.ż.
- Choroba przez wiele lat może przebiegać bezobjawowo, a diagnostyka rozpoczyna się po rutynowo wykonanej morfologii krwi obwodowej

Nadpłytkowość samoistna- objawy

- Objawy zależą od zaawansowania choroby, liczby płytek krwi i nasilenia zaburzeń ich czynności
- Objawy związane z zakrzepami drobnych i dużych naczyń:
 - Parestezje
 - Przemijające zaburzenia widzenia
 - Napady padaczkowe
 - Porażenie połowicze
 - Objawy choroby niedokrwiennej serca
 - Erytromelalgia
- Krwawienia z błon śluzowych i przewodu pokarmowego (rzadko) związane z zaburzeniem czynności płytek
- Splenomegalia, najczęściej umiarkowana (u 20-50% chorych)

Nadpłytkowość samoistna- leczenie

- Wybór terapii zależy od występowania czynników ryzyka:
 - Wystąpienia incydentów zakrzepowych i krwotocznych,
 - Czynników predysponujących do wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych
 - Czynników ryzyka powikłań krwotocznych (liczba PLT>1000 G/l, nabyty zespół von Willebranda)
- Acard u wszystkich pacjentów, jeżeli nie ma przeciwwskazań (nie podajemy, gdy liczba PLT>1000 G/l)
- Chorzy z dużym ryzykiem występowania powikłań zakrzepowych powinni otrzymać leczenie cytoredukcyjne:
 - Hydroksymocznik
 - Interferon alfa
 - Anagrelid
- Gdy liczba PLT wynosi powyżej 2000 G/l należy wykonać trombocytaferozę

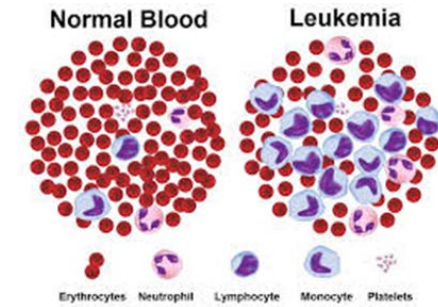
Pierwotne włóknienie szpiku (Primary myelofibrosis, PMF)

- Definicja: jest nowotworem mieloproliferacyjnym cechującym się niedokrwistością, odmłodzeniem układu granulocytarnego, występowaniem we krwi obwodowej erytroblastów i erytrocytów w kształcie łez, zwłóknieniem szpiku, powiększeniem śledziona, występowaniem pozaszpikowych ognisk krwiotworzenia.
- związana z wystąpieniem mutacji V600F w genie *JAK-2*, *MPL* lub *CALR*
- Może wystąpić w każdym wieku, szczyt zachorowań 6. i 7. dekada życia
- Najczęściej wśród wszystkich MPN dochodzi do transformacji w AML

Pierwotne włóknienie szpiku - leczenie

- Nie ma skutecznego leczenia przyczynowego
- U młodych osób z grupy wysokiego ryzyka transformacji do AML, alogeniczne przeszczepienie szpiku (jedyna szansa na wyleczenie)
- Chorzy z leukocytozą, nadpłytkowością, splenomegalią czy obecnością pozaszpikowego krwiotworzenia powinni otrzymać leczenie cytoredukcyjne (Hydroksymocznik, Interferon alfa, Melfalan)
- Splenektomia wskazana jeżeli występuje bardzo duża śledziona, obecne są cechy nasilonego hipersplenizmu, niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość oporna na leczenie, nadciśnienie wrotne
- Przy przeciwwskazaniach do splenektomii można zastosować napromienianie śledziony

Przewlekła białaczka szpikowa (Chronic myeloid leukemia, CML)

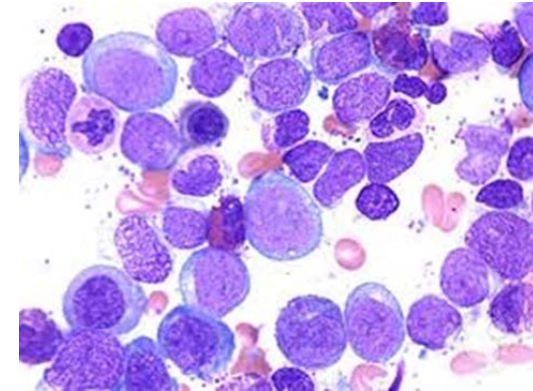


- Definicja: to nowotwór mieloproliferacyjny, którego istotą jest klonalny rozwój nowotworowo zmienionej wielopotencjalnej komórki macierzystej
- CML stanowi ok.15% białaczek u dorosłych
- Szczyt zachorowań przypada na 4. i 5. dekadę życia
- Podstawę rozpoznania stanowi stwierdzenie obecności chromosomu Philadelphia (translokacja między chromosomami 9. i 22.) oraz/lub wykrycie obecności białka fuzyjnego BCR-ABL

Przewlekła białaczka szpikowa-objawy kliniczne i badania laboratoryjne

- U 40% pacjentów choroba wykrywana jest przypadkowo, podczas wykonywania rutynowej morfologii krwi
- W morfologii leukocytoza z neutrofilia, obecne młodsze formy granulocytów, bazofilia
- Objawy leukostazy (zaburzenia krążenia krwi w mikrokrążeniu związane z dużą liczbą leukocytów)
 - Zaburzenia świadomości
 - Ból i zawroty głowy
 - Zaburzenia widzenia
 - Objawy hipoksemii
- Powiększenie śledziony i wątroby u 30-40% chorych przy rozpoznaniu

Przewlekła białaczka szpikowa leczenie



- Inhibitory kinazy tyrozynowej:
 - Imatynib-w Polsce leczenie 1 linii
 - Dazatynib i nilotynib- w Polsce leczenie 2 linii (oporność lub nietolerancja imatynibu)
 - Ponatynib- leczenie 3 linii u pacjentów z mutacją T315I (w Polsce niedostępny)
- Hydroksymocznik- na początku leczenia, cytoredukcja, przed postawieniem rozpoznania lub jako leczenie paliatywne
- Alogeniczne przeszczepienie szpiku u młodych osób opornych na leczenie 2 linii