proLékaře.cz | 25.11.2026

Klonální kretvorba může stratifikovat riziko nemocných s cytopeniemi a kardiovaskulárním onemocněním

Conant J.L., George T.

The Hematologist ASH News and Reports 2018;15(1):10

Sekvenování další generace (NGS) začíná být během posledních let více dostupné, což umožňuje v mnoha klinických situacích objevy mutací genů. Jednou z možností je využít tuto technologii u pacientů s cytopeniemi s podezřením na myelodysplastický syndrom (MDS). Není překvapivé, že se pomocí těchto molekulárních studií častěji potvrdí přítomnost klonální hemopoézy – stavu, kdy se v hemopoetických kmenových buňkách prokáže přítomnost jedné nebo více somatických mutací. V případech, kdy nelze potvrdit diagnózu hematologické malignity nebo MDS, je často význam přítomnosti klonální hemopoézy nejasný. Periferní cytopenie jsou často zjištěny u starších osob s MDS. Na druhé straně řada případů cytopenií zůstává po běžném vyšetření nevysvětlitelná a nelze ji připsat prokázaným nemocem nebo užívaným lékům. Před desetiletím byl proto zaveden pojem idiopatické cytopenie nejasného významu (*„idiopathic cytopenias of undetermined significance“*, ICUS) používaný k popisu případů perzistentních cytopenií vyznačujících se nediagnostickou morfologii periferní krve a kostní dřeně a nepřítomností cytogenetických abnormalit typických pro MDS [1, 2]. Za použití NGS může být diagnóza pacientů s původně diagnostikovanou ICUS dále upřesněna na základě přítomnosti somatických mutací na diagnózu klonální cytopenie nejasného významu (*„clonal cytopenia of undetermined significance“*, CCUS) [3, 4]. Loni dr. Luca Malcovati s kolegy prokázal, že nález somatických mutací u pacientů s nejasnými cytopeniemi může ukázat, zda mají pacienti vysoké nebo nízké riziko následného rozvoje myeloidních malignit [4]. Ve své studii provedli mutační analýzu 40 vybraných genů, u nichž je známá jejich účast v patogenezi myeloidních onemocnění, ve vzorcích periferní krve pacientů s nejasnými cytopeniemi. Pokud byla prokázána mutace, došlo ke změně klasifikace pacienta z ICUS na CCUS a u těchto nemocných byla potvrzena vyšší pravděpodobnost vzniku myeloidní malignity. Průkaz somatické mutace s vyšší než 10% alelickou frekvencí nebo nosičství dvou a více mutací bylo spojeno s vyšším rizikem vzniku myeloidní malignity než záchyt pouze jedné mutace nebo menšího klonu. Ještě vyšší riziko pro pacienty znamenal záchyt mutací v genech spliceosomu (SF3B1, SRSF2 a U2AF1) nebo TET2, ASXL1 nebo DNMT3A se současným záchytem dalších mutací. Tyto poznatky pomáhají při stratifikaci pacientů z hlediska rizika rozvoje myeloidní malignity. Dr. David Steensma poprvé použil termín klonální hemopoéza neurčitého potenciálu (*„clonal hematopoiesis of indeterminate potential“*, CHIP), kterou definoval jako přítomnost klonální hemopoézy bez cytopenie [1]. U těchto jedinců se prokáže přítomnost somatické mutace asociované s hematologickou malignitou, ale tuto malignitu u nich nelze diagnostikovat a ani netrpí cytopenií. Jedná se o častý nález u starších osob, prokazatelný u 10-20 % starších než 70 let a je asociován s 0,5 až 1% rizikem progrese do hematologické malignity ročně [1, 4, 5]. Nyní se ukazuje, že CHIP má klinický význam také mimo sféru hematologických malignit. V článku publikovaném v roce 2017, dr. Siddhartha Jaiswal s kolegy diskutují o významu klonální hemopoézy pro riziko rozvoje kardiovaskulárního onemocnění podmíněného aterosklerózou [6]. Autoři použili celoexomové sekvenování k průkazu CHIP v periferní krvi selektovaných pacientů a kontrol. Zjistili, že pacienti s přítomností CHIP (zejména mutacemi DMNT3A, TET2, ASXL1 a JAK2) měli 1,9krát vyšší riziko vzniku ischemické choroby srdeční a 4krát vyšší riziko časného infarktu myokardu a vyslovili hypotézu, že tento vztah může být kauzální. K potvrzení této hypotézy autoři transplantovali Ldlr knockout myši náchylné k ateroskleróze kostní dření od TET2 knockout myší a prokázali, že se u těchto myší rozvinuly v aortě signifikantně větší aterosklerotické léze než u Ldlr knockout myší, kterým byla transplantována kontrolní kostní dřeň. Tato zjištění ukazují, že CHIP má větší klinický význam než samostatné riziko pro vznik krevních malignit a může mít dalekosáhlý význam v nehematologických sférách. Zdá se, že jsme pouze na hranici objevů klinického významu průkazu molekulárního klonu u jinak normálních jedinců a porozumění, jak tyto objevy mohou být využity k prognostické stratifikaci nemocných v celé řadě klinických situací.

LITERATURA

1. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. Blood 2015;126:9–16.
2. Valent P, Horny HP, Bennett JM, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes:

proLékaře.cz | 25.11.2026

Consensus statements and report from a working conference. Leuk Res 2007;31:727–736.
3. Kwok B, Hall JM, Witte JS, et al. MDS-associated somatic mutations and clonal hematopoiesis are common in idiopathic cytopenias of undetermined significance. Blood 2015;126:2355–2361.
4. Bejar R. CHIP, ICUS, CCUS and other four-letter words. Leukemia 2017;31:1869–1871.
5. Malcovati L, Gallì A, Travaglino E, et al. Clinical significance of somatic mutation in unexplained blood cytopenia. Blood 2017;129:3371–3378.
6. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;377:1110150121.

Připravil prof. Edgar Faber.