

## Thrombocythemia and polycythemia in patients younger than 20 years at diagnosis: clinical and biologic features, treatment, and long-term outcome

Fiorina Giona, Luciana Teofili, Maria Luisa Moleti, et al.

Department of Cellular Biotechnologies and Hematology, Sapienza University, Rome, Italy; Departments of Hematology and Pathology, Catholic University, Rome, Italy; et al.

*Blood*, 8 March 2012, Vol. 119, No. 10, pp. 2219-2227

Esenciální trombocytémie (ET) a primární polycytemie (polycythemia vera PV) jsou typická Philadelphia-negativní (Ph<sup>-</sup>) myeloproliferativní onemocnění (MPD), která postihují dospělé ve středním a pokročilém věku. V dětském a dospívajícím věku jsou extrémně vzácné. Proto jsou také k dispozici omezená publikovaná data o klinické manifestaci, biologických vlastnostech, léčbě a dlouhodobých výsledcích. V posledním desetiletí přibýly nové pohledy do molekulárních mechanismů ET a PV, které vedly k rostoucímu klinickému významu a publikaci léčebných postupů podle směrnice WHO. U dospělých pacientů jsou léčebné možnosti podloženy kontrolovanými studiemi a výsledky současné klinické praxe jsou předvídatelné. U dětských pacientů jsou léčebné postupy napopk velmi heterogenní a odvozovány ze zkušeností u dospělých.

**Předmětem** této práce jsou výsledky retrospektivní studie, provedené ve skupině 64 pacientů ve věku pod 20 let, kteří byli vyšetřováni s podezřením na MPD podle revidovaných diagnostických kritérií WHO. Cílem bylo analyzovat klinické a diagnostické znaky různých forem, užité léčebné strategie a celkové přežití, včetně hematologické evoluce, trombotických příhod a těhotenství. Vzhledem k výhodě dlouhodobého klinického sledování této skupiny pacientů se autoři zaměřili na některé návrhy pro klinické postupy u dětí a dospívajících s MPD.

**Soubor metody a výsledky.** Retrospektivní studie zahrnuje 64 následných pacientů s podezřením na MPD sledovaných v době mezi prosincem 1981 a březnem 2009 v hematologickém centru Sapienza University of Roma, Itálie. Sekundární příčiny trombocytózy a erytrocytózy byly pečlivě vyloučeny. Kromě běžných klinických a hematologických vyšetření byla provedena škála vyšetření zaměřených na biologické markery, klonalitu hematopoézy u žen, přítomnost mutace JAK2<sup>V617F</sup>, resp. mutace v exonu 12 genu JAK2, dále na řadu genových mutací u pacientů s erytrocytózou a pacientů s trombocytózou (mutace trombopoetinu, trombopoetinového receptoru). U 40 pacientů byla podrobně vyšetřována přítomnost trombofilních faktorů. **Výsledky:** Mezi 64 pacienty (38 žen a 26 mužů) byl medián věku 14 let (rozmezí 3 měsíce až 20 let). U 34 pacientů (53 %) identifikovali sporadickou trombocytémii (ST), u 16 pacientů (25 %) hereditární trombocytózu (HT), 11 pacientů (17 %) mělo sporadickou polycytemii (SP) a 3 pacienti hereditární polycytemii (HP). Nebyly zjištěny familiární případy získané ET a PV. **Soubor pacientů s ST a HT:** Pacienti s HT byli diagnostikováni v mladším věku než pacienti ve sku-

pině s ST ( $P = 0,0047$ ). Nebyly zjištěny žádné signifikantní rozdíly v hematologických nálezech, ani v histologii kostní dřeně. V obou skupinách byla charakteristická hypercelularita, obrovské megakaryocyty, retikulinová fibróza nebyla přítomná nebo jen v nízkém stupni (0-1/1). Při diagnóze nebo jako úvodní manifestace nebyly zaznamenány krvácivé epizody nebo trombotické příhody, 10 ze 21 pacientů (48 %) s ST mělo mutaci v genu JAK2<sup>V617F</sup> a 7 z 11 (63 %) žen-pacientek s ST vykazovalo monoklonální hematopoézu. V kontrastu s tím, měli všichni vyšetřovaní pacienti s HT mutaci divokého typu v JAK2 a všechny ženy-pacientky s HT polyklonální hematopoézu. Navíc u 15 z 16 vyšetřených HT pacientů mělo mutaci v genu trombopoetinového receptoru MPL<sup>S505A</sup>. **Soubor pacientů s SP a pacientů s HP** s údaji klinických, hematologických a laboratorních vyšetření spolu s terapií a klinickým výsledkem je doložen textem a tabulkami. Autoři v diskusi srovnávají zřetelné rozdíly v zastoupení (vzácnost ET a PV), v diagnostice, klinickém průběhu a komplikacích u Ph- myeloproliferativních onemocnění u dospělých a v dětském věku. V důsledku toho zůstává přesná diagnóza, biologický profil, a optimální léčba u mladých pacientů ještě nejistá. Podle svých zkušeností připravili autoři terapeutický algoritmus pro trombocytémické a polycytemické děti. Je uveden grafickým znázorněním. Analýza sledování těhotenství u pacientek s trombocytémií je podrobně dokumentována, včetně komplikací a souběžné terapie. Po mediánu 132 měs. sledování nedošlo u žádného z trombocytémických pacientů ke vzniku leukemie nebo myelofibrózy.

**Závěr.** Zkušenosti autorů ukázaly rozdíly v klinických a biologických projevech různých typů Ph-myeloproliferativních chorob u dětských a dospívajících pacientů v porovnání s dospělými. Nejvýznamnější rozdíl byl v relativním chybění symptomů a nižší incidenci trombotických komplikací při provedení sledování (5 %). To přivádí autory k úvaze o konzervativnějším způsobu léčby. Delší doba sledování potvrdí, zda tento příznivý průběh se nezmění po čtvrté dekádě života a umožní určit celoživotní riziko vývoje do akutní leukemie nebo myelofibrózy po myeloproliferativním onemocnění prodělaném v dětském věku. Mezinárodní kooperativní studie jsou nutné k vysvětlení molekulární etiologie u pediatrických pacientů a ke standardizaci terapeutických přístupů pro různé formy.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.