

Polyglobulie, polycytemie, erytrocytóza

jsou 3 možné názvy pro jeden klinický stav, který je charakteristický elevací hemoglobinu, hematokritu a počtu erytrocytů nad normu podle věku a pohlaví.

Podle etiologie onemocnění rozlišujeme primární polycytémii (PV) a sekundární polyglobulii.

Klinické projevy u obou základních typů choroby jsou téměř stejné, nelze podle nich rozlišit primární polycytémii (1/3) či sekundární polyglobulii (2/3).

Klinické projevy jsou vyvolány zvýšenou hustotou (viskozitou krve). Mezi základní projevy patří: Pletora obličejové a končetin, cyanóza, oběhové obtíže (závratě, hučení v uších, bolesti hlavy, únava, poruchy vize, dušnost), angina pectoris, hypertenze, hepato-splenomegalie, trombotické či krvácivé komplikace a svědění kůže zejména po horké koupeli (akvagenní pruritus - častěji u PV).

Algoritmus vyšetření k odlišení sekundární a primární etiologie:

Pečlivá anamnéza včetně zaměření na trombotické a krvácivé příhody a kardiovaskulární riziko, užívanou medikaci (zejména aplikaci androgenů či erythropoetinu) a pobytu ve vysokých nadmořských výškách.

Fyzikální vyšetření se zaměřením na plíce, srdce, velikost jater, sleziny a stav hydratace.

Laboratoř: správný odběr periferní krve – nepřeplnit vakuovou zkumavku.

- Hematologie: KO + mikroskopický diferenciál, koagulace (PT, aPTT, Fbg, vWFA, vWF:RCo), fakultativně – vyšetření CRM (celková masa erytrocytů – ženy >32g/l a muži >36g/l)
- Biochemie: kys. močová, laktát dehydrogenáza, jaterní testy, metabolismus Fe, sérový erythropoetin, saturace hemoglobinu kyslíkem ($O_2 < 92\%$ - sekundární polyglobulie), ASTRUP
- Serologie: sérová hladina EPO (PV normální či snížená hodnota, sekundární polyglobulie – zvýšená hodnota)
- Genetika: přítomnost mutace JAK2 V617F (v případě negativity pak JAK2 exon 12, CALR, MPL), alelická nálož JAK2 V617F, BCR/ABL gen (k odlišení od CML)

Funkční vyšetření plic – spirometrie

Kardiologické vyšetření – vyloučení srdečního selhávání, pravo-levého zkratu

Spánková laboratoř – vyloučení spánkové apnoe

Zobrazovací metody: USG břicha – tumor jater, ledvin, polycystické ledviny, CT (výpočetní tomografie) hlavy – tumor mozečku, rentgenové vyšetření plic a srdce

Patologické hemoglobiny – elektroforéza hemoglobinu a genetické testy

Trepanobiopsie před případným nasazením cytoredukční léčby

Sekundární polyglobulie

Představují hematologickou reakci na chronické dráždění krve tvorbou v důsledku poruchy oxyličování tkání, nadbytečné produkce či zvýšené citlivosti k EPO. U sekundárních polyglobulií obvykle bývají zvýšeny jen hodnoty červené řady.

Podle etiologie tyto stavy dělíme:

- **z nedostatku O_2** – chronická arteriální hypoxemie ($O_2 < 92\%$), choroby plic s chronickou hypoxií, alveolární hypoventilace (Pickwickův sy.), kuřáci (reverzibilní erytrocytóza v důsledku tkáňové hypoxie při zvýšení karboxyhemoglobinu), choroby srdce, fyziologicky výšková nemoc.

- **bez nedostatku O_2** – Cushingův sy., hemoglobinopatie se zvýšenou afinitou kyslíku (např. hemoglobin O₁₀), mutace erythropoetinového receptoru, choroby ledvin, hemangiom mozečku, hepatocelulární karcinom a karcinom ovaria (zvýšená produkce EPO).

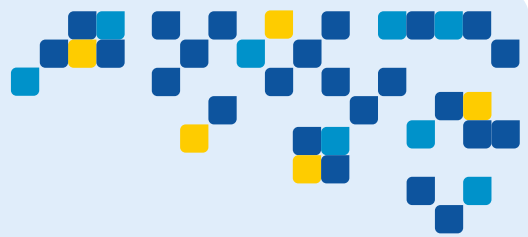
- **relativní polyglobulie** – při dehydrataci – snížený příjem tekutin, popáleniny, průjmy, nadužívání diuretik

Léčba: léčíme základní chorobu včetně přechodné či trvalé oxygenoterapie, při nedostatečném efektu terapeutické venepunkce ke snížení krevní viskozity a zmírnění klinických příznaků.

Pravá polycytemie – polycytemia vera (PV)

Je získané klonální onemocnění charakterizované klonální proliferací kmenové krve tvorné buňky (obvykle postihuje všechny 3 řady). Je řazena mezi Ph negativní myeloproliferace a je známá od začátku 20. století, kdy William Osler roku 1903 publikoval „Pojednání o polycytémii“. U onemocnění dochází k nadprodukcí erytrocytů bez závislosti na hladině EPO. Cca 10–15 % nemocných postupně progreduje do sy. podobnému primární myelofibróze a u cca 1 % nemocných po mnoha letech přechází do AML. Vlastní diagnóza je provedena na základě WHO diagnostických kritérií pro PV.

Pro toto onemocnění je charakteristická pozitivita mutace v genu JAK2 V617F, která je přítomna u 95 % pacientů. Při její negativitě se doplňuje vyšetření mutace v exonu 12 genu JAK 2. Vzácně může být pozitivní mutace CALR.



Prevalence onemocnění se odhaduje až na 300 nových případů ročně na 1 mil. obyvatel, medián věku je 60 let a mírně častěji se vyskytuje u mužů (1-2:1).

WHO kritéria PV – diagnóza vyžaduje splnění všech hlavních kritérií nebo prvních dvou a vedlejšího kritéria

Hlavní kritéria:

1. Muži: Hb>165g/l, HTK>0.49, ženy Hb>160g/l, HTK>0.48, zvýšení erytrocytární masy 25% nad průměr normy
2. Biopsie kostní dřeně: hypercelularita s bilineární myeloproliferací, prominující erytroidní, granulocytární a megakaryocytární proliferace s pleiomorfními zralými MGKC
3. Přítomnost mutace JAK2 V617F nebo JAK2 exon 12

Vedlejší kritéria:

1. Subnormální hladina sériového erytropoetinu

Biopsie kostní dřeně není vyžadována v případech trvalé erytrocytózy s Hb>185 g/l (HTK 0.555) u mužů a >165 g/l (HTK 0.495) u žen při splnění přítomnosti 3. hlavního kritéria.

Po stanovení diagnózy PV je vhodné stanovit i **prognostickou stratifikaci pacienta s PV**, která se odvíjí od rizika tromboembolických komplikací. Mezi hlavní rizikové faktory patří již prodělaná TEP v anamnéze a věk >60 let, další riziková kritéria jsou: leukocyty >15x10⁹/l, kouření, hypertenze, obezita, diabetes mellitus, hyperlipidemie, mutace JAK2, trombofilní stavy (vrozené či získané).

Klinické komplikace:

Trombotické komplikace jsou nejčastější příčinou morbidity a mortality. Vyskytují se jak mikrovaskulární tak makrovaskulární trombózy (cévní mozková příhoda, transitorní ischemická ataka, akutní infarkt myokardu, infarkt sleziny, Budd-Chiariho sy, hluboká žilní trombóza, erytromelalgie)

Krvácivé komplikace – sekundární vWCH v důsledku získaného deficitu vWF při trombocytóze >1 500 000 x10⁹/l,

Léčba:

Venepunkce – držet hematokrit pod 0.45 u mužů a 0.42 u žen, v graviditě pod 0.35, 300 - 450ml plné krve v jednom sezení nebo erytrocytaferéza, přechodná suplementace Fe při klinicky významném deficitu (pika, ezofagitida, ústní parestezie, sy. neklidných nohou)

ASA 100mg/den – snižuje mikrovaskulární příhody, makrovaskulární neovlivňuje, při aplikaci je nutné zohlednit riziko krvácení u pacientů se získanou vWCH, dávku je možné navýšit při vazomotorických symptomech

Cytoredukce (hydroxyurea či interferon alfa) je indikována:

- nová tromboembolická příhoda nebo PV asociovaná s krvácením
- špatná tolerance venepunkcí při frekventní nebo perzistentní potřebě provádění
- symptomatická nebo progredující splenomegalie
- progresivní leukocytóza
- symptomatická trombocytóza
- progredující symptomatologie PV (svědění, noční poty, slabost)

Hydroxyurea – starší nemocní, kteří netolerují opakované venepunkce

Interferon alfa – mladší nemocní, gravidita, intolerance hydroxyurey, lepší tolerance u pegylovaných forem, potenciál dosažení významné molekulární odpovědi – dle SPC indikace jen pro ropeginterferon alfa-2b (dosud není stanovena úhrada zdravotní pojišťovnou).

Při progresi onemocnění léčba druhé a dalších linií:

Ruxolitinib – nespecifický JAK2 inhibitor – dle SPC u PV při nedostatečné odpovědi na hydroxyureu

Anagrelid – u nekontrolovatelné trombocytózy

Prevence komplikací u pacientů s PV:

Trombotické komplikace – LMWH, DOAC, Warfarin

Krvácivé komplikace – přerušení aplikace ASA, zvážit cytoredukční léčbu k normalizaci počtu trombocytů, dle výsledků hemokoagulačního vyšetření případně specifická terapie.

Zkratky:

aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas

BCR/ABL – fuzní gen vytvořený translokací chromozomu 9 a 22 (90 – 95% nemocných s CML)

CALR – kalretikulín

CML – chronická lymfatická leukémie

DOAC – přímý perorální inhibitor koagulace

EPO – erytropoetin

Fbg – fibrinogen

JAK2 – gen pro Januszovu kinázu

KO – krevní obraz

MPL – mutace genu MPL kódujícím trombopoetinový receptor

Ph – filadelfský chromosom t(9;22)

PT – protrombinový test

TEP – tromboembolická choroba

vWF – von Willebrandův faktor

vWCH – von Willebrandova choroba

Literatura: u autora

Vypracoval: MUDr. Michal Chrz