

## Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories

Régis Peffault de Latour, Jean Yves Mary, Célia Salanoubat et al.

On behalf of the French Society of Hematology and of the French Association of Young Hematologists

*Blood*, 15 October 2008, Vol. 112, Number 8, pp. 3099–3106

Paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH) je vzácné získané klonální onemocnění hemopoetických kmenových buněk. Diagnóza choroby zahrnuje hemolytickou anémii, selhání kostní dřeně nebo epizody žilní trombózy. Podstata onemocnění souvisí se somatickou mutací fosfatidylinositolglukanu třídy A (PIG-A), genu vázaného na chromozom X. Mutace je zodpovědná za deficienci proteinů zakotvených v glykosylfosfatidylinositolu (GPI-APs). Deficit jednoho z GPI-AP regulujících funkcí komplementu (CD 59) vede k hemolýze. Nové studie jsou zaměřeny na inhibici kaskády komplementu. Slibné klinické výsledky má užití monoklonální protilátky eculizumab (inhibitor C5 složky komplementu).

Současným standardem diagnostiky PNH je detekce a přímá kvantifikace buněk s deficitem GPI-AP pomocí průtokové cytofotometrie. Vyšetření je kvantitativní a pro identifikaci malé populace buněk s deficitem GPI-AP citlivější než dřívější Hamův test založený na zvýšené senzitivitě erytrocytů postižených PNH vůči komplementem zprostředkované hemolýze.

I když bylo dosaženo významného pokroku při detekci buněk s deficitem GPI-AP a v poznání patofyziologie choroby, jsou zprávy o přirozeném průběhu choroby a prognostických faktorech vzácné. Klinický polymorfismus je rozlišován jako dvě formy: jedna forma vyznačená převážně hemolýzou bez zřetelného selhání kostní dřeně (klasická PNH) a druhá forma se selháním kostní dřeně, popisovaná často jako syndrom PNH aplastická anémie (AA-PNH).

Cílem referované studie z předních francouzských hematologických pracovišť bylo blíže rozlišit obě subkategorie nemoci (klasickou PNH a AA-PNH) na dostatečném souboru pacientů jak po stránce manifestace choroby při diagnóze, dalšího vývoje, komplikací, celkového přežití, rizikových faktorů pro trombózu, tak po stránce prognostických faktorů, které ovlivňují celkové přežití. Práce je retrospektivní studií 460 nemocných s PNH, diagnostikovaných v 58 francouzských hematologických pracovištích v letech 1950–2005 v rámci různých období způsobů léčby. Medián dlouhodobého sledování byl 6,8 roků, medián celkového přežití byl 22 roků. Diagnóza se opírala o jednoznačně pozitivní Hamův test (do r. 1990), po tomto datu o Hamův test a/nebo vyšetření průtokovou cytometrií. Jako pacienti s PNH byli diagnostikováni ti, kteří měli více než 5 % GPI-AP deficientních polymorfonukleárních buněk. Pacienti, kteří nesplňovali kritéria

pro subkategorii klasické PNH nebo PNH s aplastickou anémií (AA-PNH), byli zařazeni a sledováni jako intermediární subkategorie. Celkem identifikovali 113 pacientů s klasickou formou PNH, 224 pacientů s AA-PNH a 93 (22 %) s intermediární formou onemocnění. 30 pacientů nebylo klasifikováno, protože chyběla data v době diagnózy.

Klinická a biologická data, iniciační léčba všech 460 pacientů s PNH, přežití v celkové této populaci a v jednotlivých subkategoriích, stejně tak klinické průběhy a komplikace jsou rozvedeny v tabulkách a grafech a to ve vztahu k časovým úsekům způsobu léčby a sledování. V globální populaci 454 pacientů nastaly v průběhu sledování tyto komplikace: bicytopenie, rekurentní krize abdominálních bolestí, infekce, trombózy (Buddův-Chiariho syndrom, CNS, končetiny, jiné lokalizace), MDS, AL.

Ze 454 nemocných s dokumentovaným sledováním mělo 52 transplantaci kostní dřeně, 22 zemřelo po transplantaci. Ze 402 pacientů, u nichž nebyla provedena transplantace kostní dřeně, zemřelo 96. Příčinou byly vaskulární komplikace v CNS (23 nemocných), infekční choroby (23), syndrom Buddův-Chiariho (21), maligní onemocnění (9) a jiné příčiny (17). U 3 nemocných příčina neznámá. V multivariátní analýze byly nezávislými faktory, které zvyšovaly riziko první trombózy: věk nad 55 let, trombózy při diagnóze. Vývoj k trombóze postihoval přežití v obou subkategoriích. Vývoj k bicytopenii nebo pancytopenii u klasické PNH a k malignitám u AA-PNH byly spojeny s horším průběhem. Trombózy zůstávají hlavní život ohrožující komplikací postihující výsledky jak v celé sledované populaci nemocných s PNH, tak v každé subkategorii. Kumulativní index této komplikace je téměř 37 % u klasické PNH 10 let po diagnóze, ale také 30 % u AA-PNH.

Práce shrnuje, že obě subkategorie (klasická PNH a AA-PNH) mají podobný typ komplikací. Trombóza představuje hlavní faktor, který ovlivňuje dobu přežití ve všech subkategoriích. Budoucí základní a klinický výzkum by měl být zaměřen k lepšímu poznání trombotické tendence a způsobu efektivní léčby, brát v úvahu riziko trombóz u nemocných s AA-PNH, kteří potřebují agresivní monitorování a zvážení profylaxe, dále studovat účinek monoklonální protilátky eculizumab a její vztah k celkovému přežití.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.