

## 2. WIEDERMANNNOVA PŘEDNÁŠKA

### PŮL STOLETÍ DIAGNOSTIKY NON-PV ERYTROCYTÓZ V OLOMOUCI

ROZVOJ POZNÁNÍ, DIAGNOSTICKÉ POKROKY, LÉČEBNÉ PŘÍSTUPY

ALE I „PRIMUM NON NOCERE!“

Indrák K.

Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Díky identifikaci mutací JAK2 v exonech 14 a 12 a stanovování hladiny erythropoetinu (EPO) se daří správně diagnostikovat 98 % pravých polycytemií, ale i další Ph-myeloproliferativní neoplázie (Ph-MPN) s erytrocytózou.

Cílem sdělení je s pomocí kazuistik ukázat vývoj diagnostiky a léčby non-PV erytrocytóz v posledním půl století a doplnit nové poznatky o příčinách non-PV vrozených familiárních erytrocytóz.

**I. Získané erytrocytózy** vznikají nejčastěji v důsledku centrální nebo periferní hypoxie. Příčinou jsou především kardiopulmonální nemoci. Se **srdečními vadami s pravo-levým zkratem** se dnes u dospělých nemocných, díky prenatální diagnostice a kardiokirurgii, nesetkáváme. **Arteriovenózní (A-V) plicní zkraty** bývají nenápadné, někdy se na ně nemyslí a mohou být i s použitím moderních diagnostických přístupů pozdě identifikované. Přitom jsou většinou kauzálně (katetrizačně) léčitelné. Příčinou erytrocytózy mohou být i **cerebro-vaskulární malformace**, na které bychom měli myslet při bolestech hlavy nemocného, a také chronická obstrukční bronchopulmonální nemoc (**CHOPN**).

K erytrocytóze vede i zvýšená hladina erythropoetin stimulujících proteinů (EPS) např. u některých nádorů – **Grawitzův tumor**, myomatosu dělohy, hemangioblastom či feochromocytom; podávání léků stimulujících tvorbu EPO – androgeny, **kobalt**, **testosteron** (u něj ale není stimulace erythropoézy způsobena jen zvýšením hladiny EPO, ale i potlačením tvorby hepcidinu) a podávání EPS v rámci dopingů u sportovců.

Erytrocytózu mává 8–15 % nemocných **po transplantaci ledvin** a bývá provázená zvýšeným rizikem trombotických komplikací. Mechanismus není jasný, ale zvýšení hladiny EPO způsobuje angiotenzin II a tato znalost je využívána v léčbě.

Na erytrocytózu při **syndromu spánkové apnoe** (OSA) se dnes myslí častěji, než je pravděpodobně reálné. Chorobu potvrzují a léčí spánkové laboratoře, ale např. ve studiích s 1 604, resp. 512 pacienty s OSA mělo erytrocytózu pouze 1,6, resp. 1 % pacientů s OSA.

Erytrocytóza může provázet i **TEMPI** syndrom (telangiectázie, výrazně zvýšený EPO, erytrocytóza, monoklonální gamapatie, hromadění tekutiny kolem ledvin a plicní zkraty) či **POEMS** syndrom.

**II. Vrozené – familiární erytrocytózy.** Na základě poznatků o mutacích v signálních drahách podílejících se na vzniku vrozených familiárních erytrocytóz jsou tyto erytrocytózy klasifikovány do 8 podskupin – ECYT 1-8.

**II. A. Primární vrozené familiární non-PV erytrocytózy** bývají způsobeny mutacemi v erytroidních progenitorech. Charakteristická je hypersenzitivita erytroidních progenitorů k EPO.

Jako ECYT 1 je označována vrozená familiární erytrocytóza (PFCP) s nízkou hladinou EPO způsobená mutacemi v **erythropoetinovém receptoru (EPOR)**, kterou jsme diagnostikovali v několika rodinách.

Do této skupiny patří i vzácné **JAK2 kooperující germinální mutace** způsobující vrozené a familiární erytrocytózy asociované s nízkou/normální hladinou EPO, které jsme odhalili při našem výzkumu.

**II. B. Sekundární vrozené – familiární non-PV erytrocytózy** vznikají v důsledku zvýšení hladin faktorů stimulujících erythropoézu, ke kterému dochází až už jejich nadprodukcí nebo v důsledku tkáňové hypoxie. Hladina EPO bývá zvýšená, případně normální, erytroidní progenitory pacientů nevykazují hypersenzitivitu k EPO. Příčinou vrozených sekundárních erytrocytóz bývají nejčastěji **mutace Hb zvyšující jeho afinitu ke kyslíku**. Mutace mohou být v  $\beta$  globinovém genu (ECYT6) – např. **Hb Olomouc**, nebo v  $\alpha$  globinovém genu (ECYT7), ale sekundární vrozená familiární erytrocytóza může provázet i mutace způsobující deficit bisfosfoglycerát mutázy (BPGM) – ECYT8.

S diagnostikou erytrocytózy u **nosičů talasemického genu** s výraznou mikrocytózou dnes již většinou nebývá diagnostický problém.

**II. C Vrozené familiární non-PV erytrocytózy s mutacemi v hypoxické signální dráze** udržující homeostázu kyslíku představují velmi heterogenní skupinu. Souvisí to s komplexní regulací hypoxií indukovaného transkripčního faktoru – HIF, který, není-li adekvátně degradován, může aktivovat transkripci cílových genů i za normoxie. Hladina sérového EPO bývá zvýšená anebo neadekvátně normální vzhledem k hladině Hkt; erytroidní progenitory mohou, v některých případech, vykazovat hypersenzitivitu k EPO.

Nejčastěji bývají identifikovány mutace genu pro von Hippel-Lindau (VHL) protein – ECYT2, ale i další mutace v genech této signální dráhy: *EGLN1* kódující PHD2 (ECYT3) nebo *EPAS1* kódující HIF2A (ECYT4). **Homozygotní mutaci VHL u kongenitální erytrocytózy při idiopatické nadprodukcí EPO** jsme diagnostikovali v 1 rodině.

Recentně jsou v literatuře popisovány jako příčina vrozené familiární erytrocytózy i mutace v samotném *EPO* genu (ECYT5).

Ve svém sdělení ukážu nízkou specifitu diagnostiky erytrocytózy jen na základě hodnot Hb a Hkt podle WHO 2016 diagnostických kritérií a způsob, jak ev. obejít nedostupnost vyšetření objemu cirkulující krve pomocí ROC (receiving operating characteristic) regresních křivek. Představím návrh algoritmu diagnostiky non-PV erytrocytóz, ve kterém jsou moderní diagnostické přístupy u primárních erytrocytóz založeny na technologiích sekvenování nové generace (cílené, celoxomové, celogenomové) a na následném

funkčním ověřování nových, dosud nepopsaných genetických variant. Upozorním také na možná diagnostická úskalí.

Diagnostika non-PV erythrocytóz se zlepšuje, ale v hematologických ambulancích je stále více než 60 % nemocných bez kauzální diagnózy (idiopatické erythrocytózy), což ukazuje, že existují i jiné, dosud neidentifikované geny a mechanismy, které způsobují erythrocytózu. „Léčba“ těchto stavů je zatím spíše intuitivní.

Léčebné přístupy k jednotlivým typům non-PV erythrocytóz nemají jednoznačná pravidla. Obavy jsou především z trombotických komplikací. Příčiny, které vedou k non-PV erythrocytóze jsou

doprovázeny buněčnými změnami, které by mohly zvýšit trombotické riziko bez ohledu na výši Hkt. Proto se při léčbě neřídíme jen hodnotou Hkt, ale především klinickými příznaky. Venepunkce by měla přinést nemocnému úlevu. Při kardiovaskulárním riziku podáváme antiagregancia a arteriální a žilní trombózy léčíme antikoagulancii. Nové léčebné přístupy se rýsují pro nemocné s vrozenou erythrocytózou způsobenou mutacemi v HIF signální dráze.

*Podpořeno grantem MZČR NV19-07-00412.*