

Dostępne online www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pepo

Praca poglądowa/Review

Charakterystyka kliniczna i diagnostyka molekularna nadpłytkowości i nadkrwistości u dzieci

Clinical analysis and molecular diagnosis of erythrocytosis and thrombocytosis in children

Agata Sobocińska-Mirska^{1,*}, Łukasz Hutnik^{1,2}, Paweł Włodarski²,
 Michał Matysiak¹, Anna Klukowska¹, Paweł Łaguna¹,
 Edyta Niewiadomska¹, Barbara Sikorska-Fic¹, Iwona Malinowska¹

¹Katedra i Klinika Pediatrii Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa, Polska

²Katedra i Zakład Histologii i Embriologii Centrum Biostruktury Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 20.07.2016

Zaakceptowano: 12.10.2016

Dostępne online: xxx

Słowa kluczowe:

- nowotwory mieloproliferacyjne
- mutacje JAK2
- mutacja JAK2 V617F
- czerwienica prawdziwa
- nadpłytkowość samoistna

Keywords:

- Myeloproliferative neoplasm
- JAK2 mutation
- JAK2 V617F mutation
- Polycythemia vera
- Essential thrombocythemia

ABSTRACT

According to WHO classification, classic myeloproliferative neoplasms (MPN) without Philadelphia chromosome include polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET) and primary myelofibrosis (PMF). The discoveries in recent years revealed molecular causes of these diseases. These include mutations in JAK2 (V617F, exon 12), MPL and CALR genes. MPN are rarely diagnosed in children, and the molecular basis of these disorders is not well understood. In the first part of this review, we describe diagnostic criteria and therapy of PV and ET. Most cases of erythrocytosis and thrombocytosis in children are reactive and warrant a thorough differential diagnosis.

In the second part of the article, we present an analysis of the clinical and molecular findings in 98 children diagnosed with polycythemia or thrombocytosis in the Department of Pediatrics, Hematology and Oncology, Medical University of Warsaw between 2007 and 2015. We present a useful algorithm for the investigation and diagnosis of thrombocytosis and erythrocytosis in children.

© 2016 Polish Pediatric Society. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Pediatrii Hematologii i Onkologii WUM, ul. Żwirki i Wigury 63A:02-091 Warszawa, Polska.
 Adres email: asmirska@o2.pl (A. Sobocińska-Mirska).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pepo.2016.10.004>

0031-3939/© 2016 Polish Pediatric Society. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Nadpłytkowość i nadkrwistość u dzieci występują często, jednak w większości przypadków mają charakter reaktywne. O nadpłytkowości mówi się, gdy liczba płytek krwi wzrasta powyżej $450 \times 10^9/L$, w przypadku nadkrwistości konieczne jest odniesienie stężenia hemoglobiny, liczby erytrocytów i hematokrytu do norm dla płci i wieku. W grupie pacjentów poniżej 20. roku życia nowy przypadek czerwienicy prawdziwej rozpoznaje się tylko u 2 chorych na 10 milionów badanych, zaś nowe zachorowanie na nadpłytkowość samoistną u 1–4 chorych na 10 milionów. Pierwotna mielofibroza rozpoznawana jest u dzieci sporadycznie. Tym samym istotne jest wyodrębnienie grupy dzieci, u których nadpłytkowość i nadkrwistość są objawem nowotworu mieloproliferacyjnego, w czym niezwykle pomocne jest wykrycie molekularnych markerów tych nowotworów.

Nowotwory mieloproliferacyjne Ph(-) diagnostyka molekularna

Termin choroby mieloproliferacyjne (MPD) wprowadzony został w 1951 roku przez Williama Damesheka dla określenia jednostek chorobowych, w których dochodzi do proliferacji komórek macierzystych szpiku, w odpowiedzi na nieznaną czynnik stymulujący. Z uwagi na podobny przebieg kliniczny zaliczył on do MPD: czerwienicę prawdziwą (*polycythemia vera*; PV), nadpłytkowość samoistną (*essential thrombocythemia*; ET), pierwotną mielofibrozę (*primary myelofibrosis*; PMF), przewlekłą białaczkę szpikową (*chronic myelogenous leukemia*; CML) i erytroleukemię. Genetyczne podłoże MPD nie było wówczas znane [1]. W 1960 roku Nowell i Hungerford wykryli chromosom Filadelfia, powstały w wyniku translokacji w obrębie długich ramion chromosomów 22 i 9 u pacjentów z CML, który uznany został za pierwszy cytogenetyczny marker choroby mieloproliferacyjnej [2]. W 1984 roku u pacjentów z CML odkryto gen fuzyjny BCR/ABL. Produktem powstałego genu fuzyjnego jest białko onkogenne BCR/ABL o nieprawidłowej aktywności kinazy tyrozynowej, która odgrywa istotną rolę w transformacji białaczkowej i niekontrolowanej proliferacji komórek. Wyodrębniono „klasyczne” Ph ujemne MPD i poszukiwano wspólnych czynników je wywołujących. Prace te zostały uwieńczone sukcesem w 2005 roku, kiedy to wykryto w tej grupie aktywującą mutację genu dla Janusowej kinazy tyrozynowej (JAK2 V617F) [3, 4] uczestniczącej w komórkowym przekazywaniu sygnału na drodze JAK/STAT (*Signal Transducers and Activators of Transcriptions*). JAK2V617F to aktywująca punktowa mutacja somatyczna w obrębie genu kinazy tyrozynowej. W egzonie 14, w pozycji 1849, występuje zamiana nukleotydu G na T, której następstwem jest zmiana waliny na fenyloalaninę w kodonie 617. Następstwem tej mutacji jest utrata właściwości regulacyjnych domeny JH2, konstytucyjna aktywacja JAK2 i nadmierna odpowiedź na działanie cytokin. W PV skutkiem zwiększenia wrażliwości erytroidalnych progenitorów na erytropoetynę jest proliferacja tylko zmutowanych komórek linii erytroidalnej. U chorych z PV stwierdza się więc niskie stężenie EPO w surowicy. Mutacja

JAK2 V617F wykrywana jest u dorosłych pacjentów z PV, ET oraz PMF odpowiednio w ponad 95, 50 i 20%. W 2006 roku opisano aktywującą mutację somatyczną MPLW515L, która jest przyczyną PMF i ET. Gen MPL (*Myeloproliferative leukemia virus oncogene homolog*) koduje receptor MPL trombopoetyny. Kolejno odkrywane mutacje tego genu (MPL W515K, W5115S, S505N) opisano w ET, PMF i nadpłytkowości rodzinnej [5]. Mutacje MPL W515L i W515K stwierdza się u chorych z PMF w 11–15% przypadków, a u pacjentów z rozpoznaniem ET w 5–9% przypadków. Rok 2007 przyniósł odkrycie aktywujących mutacji JAK2 w egzonie 12 u pacjentów z PV. Aberracja ta stwierdzana jest w 2–30% JAK2V617F ujemnych przypadków [6]. W 2013 roku opisano somatyczną mutację dla calretikuliny CALR u pacjentów z ET i PMF JAK2V617F negatywnych [7, 8]. Ostatnie doniesienia wskazują na obecność tej mutacji również u pacjentów z PV [9].

Istnieje wiele mechanizmów kontrolujących przewodzenie sygnału komórkowego na drodze Jak/STAT. Jednym z nich, na poziomie potranslacyjnym, są białka SOCS (*Suppressor of Cytokine Signaling*). Mutacje dotyczące genów je kodujących są również uznawane za jedną z przyczyn NMP [10].

W chwili obecnej diagnostyka molekularna pozwala na potwierdzenie nowotworu mieloproliferacyjnego u większości pacjentów. Od 2008 roku stwierdzenie molekularnych markerów choroby ujęte zostało jako odrębne kryterium diagnostyczne [11]. Obecnie rozpoznanie klasycznych NMP ustalane jest wg klasyfikacji WHO z 2016 r. [12]. Kryteria przedstawiono w tabeli I.

W grupie pediatrycznej markery molekularne NMP nie są dokładnie określone. W porównaniu do pacjentów dorosłych mniejszy jest odsetek chorych z mutacją *Jak2V617F*. Opisano alternatywne mutacje: *TET2*, *ASXL1*, *IDH2*, *MPLY252H* [13–15].

Nadpłytkowości reaktywne u dzieci

Najczęstsze rozpoznanie u dzieci ze zwiększoną liczbą płytek krwi to nadpłytkowość reaktywna (*reactive thrombocytosis*; RT). RT stwierdzana jest u ponad 600 dzieci na milion na rok, u 6–15% dzieci hospitalizowanych w Oddziałach Pediatrycznych, najczęściej u dzieci w wieku do 2 lat. W nadpłytkowości reaktywnej zwiększona liczba płytek krwi nie przekracza zazwyczaj $800 \times 10^9/l$ i występuje przejściowo. Często towarzyszy jej gorączka oraz wzrost wskaźników stanu zapalnego, fibrynogenu i czynnika von Willebranda. Rzadko stwierdza się powiększenie śledziony, a tylko wyjątkowo zakrzepicę. Funkcja płytek jest zachowana. Mają one zwiększoną objętość, ale ich morfologia jest prawidłowa. W szpiku stwierdza się zwiększoną liczbę megakariocytów o prawidłowej morfologii. Nadpłytkowość wtórna jest skutkiem nadprodukcji trombopoetyny w odpowiedzi na czynnik chorobotwórczy tj. infekcje, przewlekły stan zapalny, uraz tkanek lub nowotwór [13, 16]. Produkcję TPO w wątrobie indukują HGF (*hepatic growth factor*), lipopolisacharydy oraz interleukina 6, w szpiku-trombocytopenia, PDGF (*platelet derived growth factor*), FGF2 (*fibroblast growth factor*) oraz PF2 (*platelet factor*), interleukina 11. Kluczową rolę w stymulacji nadprodukcji płytek w RT odgrywa interleukina 6, ma ona znaczący udział w odpowiedzi zapalnej, co

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8579814>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8579814>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)