

A korai/praefibroticus primer myelofibrosis kivizsgálása és kezelése egy eset kapcsán

Magyari Ferenc dr.¹ ■ Bedekovics Judit dr.² ■ Décsy Judit dr.³
 Ilonczai Péter dr.^{4*} ■ Illés Árpád dr.¹ ■ Simon Zsófia dr.¹

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹II. Belgyógyászati Klinika, Belgyógyászati Intézet, Hematológiai Tanszék, ²Patológiai Intézet, Debrecen

³Affidea Diagnosztikai Kft., Debrecen

⁴Jósa András Oktatókórház, Hematológiai Osztály, Nyíregyháza

*A szerző korábbi munkahelye: Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Thrombosis és Haemostasis Központ, Debrecen

Mérsékelt thrombocytosis számos kórképhez társulhat (vérzés, gyulladás, vashiány, autoimmun betegségek stb.), de tartós, 450 G/l fölötti vérlemezkeshám esetén a beteg hematológiai kivizsgálása javasolt, ha a thrombocytosis egyéb, gyakoribb ok nem magyarázza. Egy 47 éves nő anamnézisében hypertonia, asthma bronchiale, endometriosis szerepel. Kivizsgálása 2015 márciusában fogyás, étvágytalanság miatt indult. Laboratóriumi vizsgálatai közül kiemelhető az emelkedett thrombocytaszám (617 G/l), vashiánya nem volt. 2015. április 7-én jelentkezett bal bordaív alatti akut fájdalom miatt, amelynek hátterében egyszerű képkalkító vizsgálatok eltérést nem mutattak. A hasi CT-vizsgálat az aorta abdominalis szakaszán 4,5 cm-es thrombust írt le, amely betejed a bal arteria renalisba, és elzárta azt. Az APTI-hez (aktivált parciális thromboplastinidő) igazított folyamatos nátrium-heparin kezelést indítottunk. A később megérkezett JAK2V617F-mutáció-analízis pozitív lett, majd a csontvelővizsgálat korai/praefibroticus myelofibrosist igazolt, így hidroxüreakelést is kezdtünk. Az alkalmazott kezelések hatására a beteg panaszai megszűntek, thrombocytaszáma fokozatosan normalizálódott. Bár a mérsékelt thrombocytosis gyakran másodlagos jelenség, ha tartósan fennáll, és főként ha thromboemboliás események is kísérik, vérképző rendszeri betegség, elsősorban Philadelphia-kromoszóma-negatív krónikus myeloproliferatív kórkép lehetőségére is gondolni kell. Klinikailag az essentialis thrombocythaemia és a primer myelofibrosis korai, praefibroticus fázisa nagyon hasonló lehet, így a differenciáldiagnózis csak a csontvelő szövettani vizsgálatával lehetséges, mely az eltérő prognózis és kezelési lehetőségek miatt elengedhetetlenül szükséges.

Orv Hetil. 2018; 159(15): 603–609.

Kulcsszavak: Philadelphia-kromoszóma-negatív myeloproliferatív betegség, praefibroticus myelofibrosis, WHO 2016, thrombocytosis

Investigation and treatment of prefibrotic/early primary myelofibrosis

A case study

Moderate thrombocytosis can accompany several diseases (bleeding, inflammation, iron deficiency, or autoimmune diseases), but hematologic examination is strongly recommended in a patient with persistent platelet count above 450 G/L unless reactive origin can be confirmed. The 47-year-old woman's medical history included hypertension, asthma bronchiale, and endometriosis. In March 2015, she underwent laboratory examination due to weight loss and lack of appetite. Her results showed elevated thrombocyte count (617 G/L), but no iron deficiency. She presented in our clinic on 07. 04. 2015 with acute pain below her left hypochondrial region, but simple imaging examinations showed no difference to explain it. Abdominal CT revealed a 4.5 cm thrombus which protruded into the left renal artery, blocking it. We started APTI- (activated partial thromboplastin time) monitored continuous intravenous treatment with unfractionated heparin. The JAK2V617F mutation analysis came back positive. Subsequent bone marrow examination revealed prefibrotic/early stage myelofibrosis, prompting treatment with hydroxyurea. The applied treatments led to the disappearance of the patient's symptoms accompanied by the gradual normalisation

of the thrombocyte count. Moderate thrombocytosis is often secondary, but if it persists and is accompanied by mainly thromboembolic events, the risk of diseases of the haematopoietic system, primarily Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disease should also be considered. Clinically, essential thrombocythaemia and the prefibrotic/early stage of myelofibrosis can be very similar. Differential diagnosis is only possible through the histological examination of the bone marrow, which becomes indispensable due to the difference in prognosis and treatment options.

Keywords: Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disease, prefibrotic myelofibrosis, WHO 2016, thrombocytosis

Magyari F, Bedekovics J, Décsy J, Ilonczai P, Illés Á, Simon Zs. [Investigation and treatment of prefibrotic/early primary myelofibrosis. A case study]. *Orv Hetil.* 2018; 159(15): 603–609.

(Beérkezett: 2017. november 17.; elfogadva: 2017. december 18.)

Rövidítések

APTI = aktivált parciális thromboplastinidó; CALR = calreticulin; CK = kreatin-foszfokináz; CRP = C-reaktív protein; CT = komputertomográfia; CV = cardiovascularis; DIPSS = (Dynamic International Prognostic Scoring System) dinamikus nemzetközi prognosztikus pontozási rendszer; ET = essentialis thrombocythaemia; HMR = (high molecular risk) nagy molekuláris rizikójú; HU = hidroxüria; INR = (International Normalized Ratio) nemzetközi normalizált arány; IPSS = (International Prognostic Scoring System) nemzetközi prognosztikus pontozási rendszer; JAK = Janus-kináz; LDH = laktátdehidrogenáz; MDS = myelodysplasiás szindróma; MF = myelofibrosis; MIPSS = (Mutation-enhanced International Prognostic Scoring System) molekuláris nemzetközi prognosztikus pontozási rendszer; MPL = a myeloproliferatív leukaemiavírus génje; MPN = myeloproliferatív neoplasiák; PDGF = (platelet-derived growth factor) vérlemezke-eredetű növekedési faktor; PMF = primer myelofibrosis; PV = polycythaemia vera; STAT = (signal transducer and activator of transcription) jelátvivő és transzkripció aktivátor; TAG = (thrombocyte aggregation inhibitors) thrombocytaaggregáció-gátlók; TIA = (transient ischemic attack) átmeneti ischaemiás roham; UH = ultrahang; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

A krónikus myeloproliferatív neoplasiák (MPN) általában lassú lefolyású, össejteredetű klonális megbetegedések. Az úgynevezett klasszikus MPN csoportjába a krónikus myeloid leukaemia (Philadelphia-kromoszóma, BCR/ABL1 pozitív) és az úgynevezett Philadelphia-kromoszóma-negatív MPN-ek – polycythaemia vera (PV), essentialis thrombocythaemia (ET) és primer myelofibrosis (PMF) – tartoznak. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2016. évi klasszifikációja alapján a PMF-en belül két alcsoport (korai vagy praefibroticus MF és manifeszt vagy overt MF) került megkülönböztetésre [1, 2]. A betegség diagnosztikájához elengedhetetlen a csontvelő-biopszia elvégzése (a csontvelői morfológia és fibrosis meghatározása, illetve az egyéb MPN-ek és a myelodysplasiás szindróma [MDS] kizárása) és az úgynevezett alapító (driver) mutációk (JAK, CALR, MPL) keresése. A primer myelofibrosis diagnosztikájának WHO-

kritériumait korábbi munkánkban ismertettük [3]. Az ET és a PMF a klinikai tünetek szempontjából nagyfokú hasonlóságot mutathatnak, a cristiabiopsziás minta szövettani vizsgálata nélkül a két kórkép nem különíthető el. A korai/praefibroticus MF-es betegeknek gyakrabban észlelünk döntően artériás thrombosiszt a diagnóziskor (és a korábbi anamnézisben is). Míg a valódi ET-s betegek túlélési eredményei az életkorhoz és nemhez illesztett európai populációs adatokkal közel azonosak, a korai/praefibroticus MF-ben szenvedő betegek túlélése sokkal kedvezőtlenebb [4, 5].

Esetismertetés

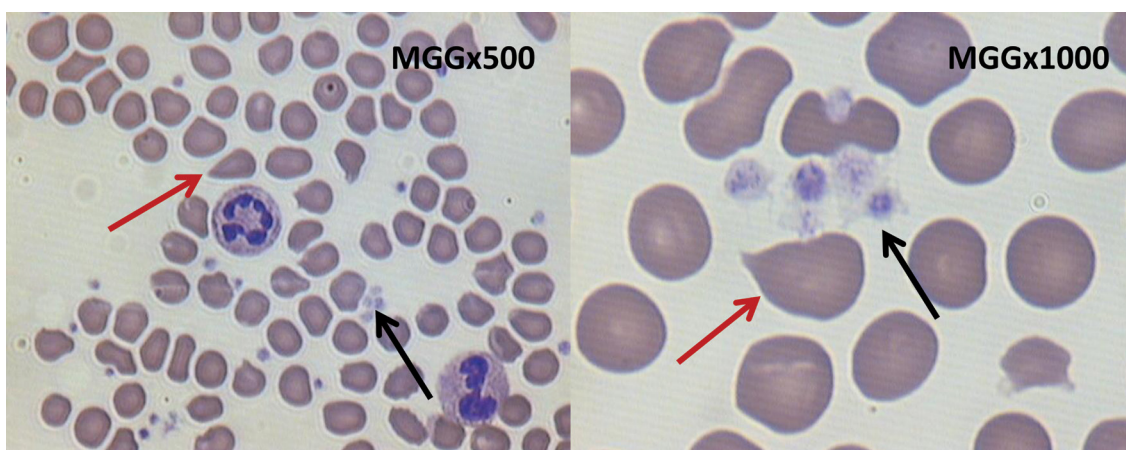
Az 1968-ban született nő anamnézisében hypertonia, asthma bronchiale, endometriosis szerepel. Kétoldali, a lábujjak livid elszíneződésével járó panaszok miatt 2014-ben vizsgálta érsebész, alsó végtagi color-Doppler-viz-

1. táblázat | Laboratóriumi eltérések az első ambuláns megjelenés idején (2015. március 27.) és a tünetek jelentkezésekor (2015. április 7.)

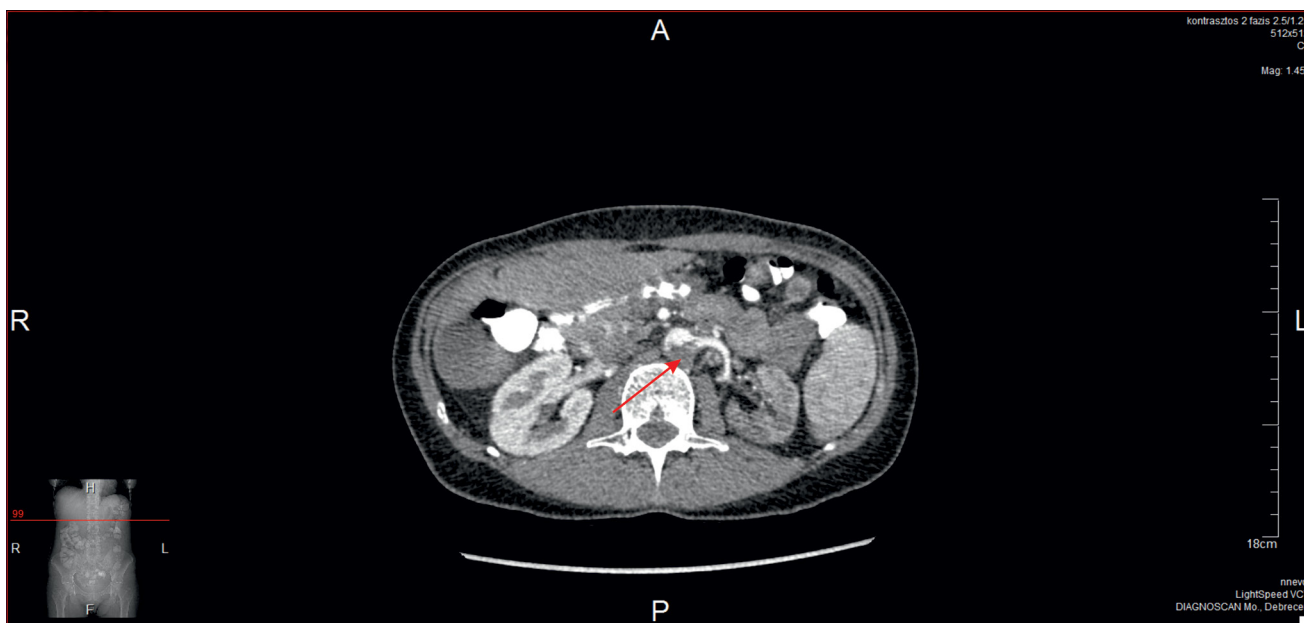
	2015. 03. 27.	2015. 04. 07.	Referenciatartomány
HGB (g/l)	151	157	115–150
FVS (G/l)	8,12	18,44	4,50–10,80
THR (G/l)	617	571	150–400
HTC (%)	47	45	35–47
LDH (U/l)	263	312	135–220
CK (U/l)	55	421	24–195
Vas (mmol/l)	13,5	–	6,6–26,0
CRP (mg/l)	7,4	7,82	<4,6
Urea (mmol/l)	5,9	4,8	3,6–7,2
Kreatinin (μmol/l)	61	91	44–97
GFR (EPI) (ml/p/1,73 m ²)	61	65	>90
D-dimer (mg FEU/l)	–	1,6	<0,5

gátat macroangiopathiát nem igazolt. Kivizsgálása hematológiai ambulanciánkon 2015 márciusában indult csökkent étvágy mellett jelentkező fogyás (testsúly több, mint 10%-a) miatt. A fizikális vizsgálat során kóros eltérést nem találtunk, a rectalis digitális vizsgálat és a széklet-benzidinteszt negatív volt. Rutin laboratóriumi vizsgálatainak közül az emelkedett thrombocytaszám (1. táblázat) volt kiemelhető, mely dokumentációját áttekintve 2014 óta állt fenn; vashiánya nem volt, a CRP csak minimális emelkedést mutatott. A tartós vérlemezkeszám-emelkedés és fogyás háttérben autoimmun körkép, neoplasma, illetve MPN lehetősége is felmerült, így kivizsgálását ezek irányába kezdtük meg (autoantitestek, tumormarkerek, JAK2V617F-mutáció-analízis). A perifériás vérkenetben vérlemezke„felhők”, illetve dacryocyta (1. ábra). Máj- és lépmegegyesítő növekedést sem fizikális, sem hasi ultrahangvizsgálat (UH) során nem észleltünk. Tumorirányú kivizsgálás részeként gyomor-

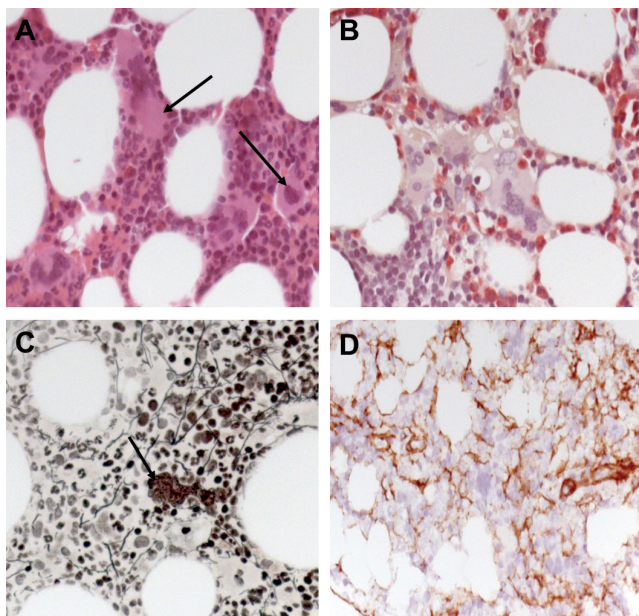
és vastagbéltükrözés történt, negatív eredménnyel. 2015. április 7-én jelentkezett néhány órája fennálló bal bordaív alatt érzett éles fájdalom miatt. Egyszerű képalakító vizsgálatok (hasi UH, natív has-veze röntgen) eltérést nem mutattak. Kontroll-laboreredményeiben emelkedett CK, LDH, D-dimer volt észlelhető (1. táblázat), így a fájdalom háttérben felmerült a hasi thrombosis lehetősége, ezért kontrasztos hasi komputertomográfiás (CT-) vizsgálat történt: ez az aorta abdominalis szakaszán 4,5 cm-es thrombust mutatott, amely betejedte a bal arteria renalisba, és elzárta azt (2. ábra). A color-Doppler-vizsgálat a bal arteria renalisban áramlást nem mutatott, eredésénél 32 × 9 mm-es thrombus volt, mely az áramlással szinkron mozgott. A beteget intenzív osztályunkra helyeztük, multidiszciplináris konzílium (belgyógyász, hematológus, érsebész, intervenció radiológus) véleménye alapján az aktivált parciális thromboplastinidőhöz (APTI) igazított folyamatos ná-



1. ábra | Thrombocytosis (fekete nyíl) és dacryocyta (piros nyíl) a perifériás kenetben



2. ábra | Kontrasztos hasi CT-vizsgálat (2015. 04. 07.): artériás thrombosis az aorta abdominalis szakaszán, mely betejedte a bal arteria renalisba



3. ábra

A csontvelő-biopszia praefibroticus/korai myelofibrosist igazolt. Vélemény: elszórta kóros megjelenésű megakaryocyták (A), a sejtszám nem emelkedett, a myeloid és az erythroid vonal kiérést mutat. HE (A) és NASD (B) festések 40× eredeti nagyítással. Ezüst (Ag)-impregnáció (C), a fekete szálcák (fekete nyíl) enyhe fokú rácrostszaporulatot jelölnek (MF1). PDGFR β immunhisztokémiai festéssel a stromasejtek laza hálózata látható (D). PDGFR β -score: 1

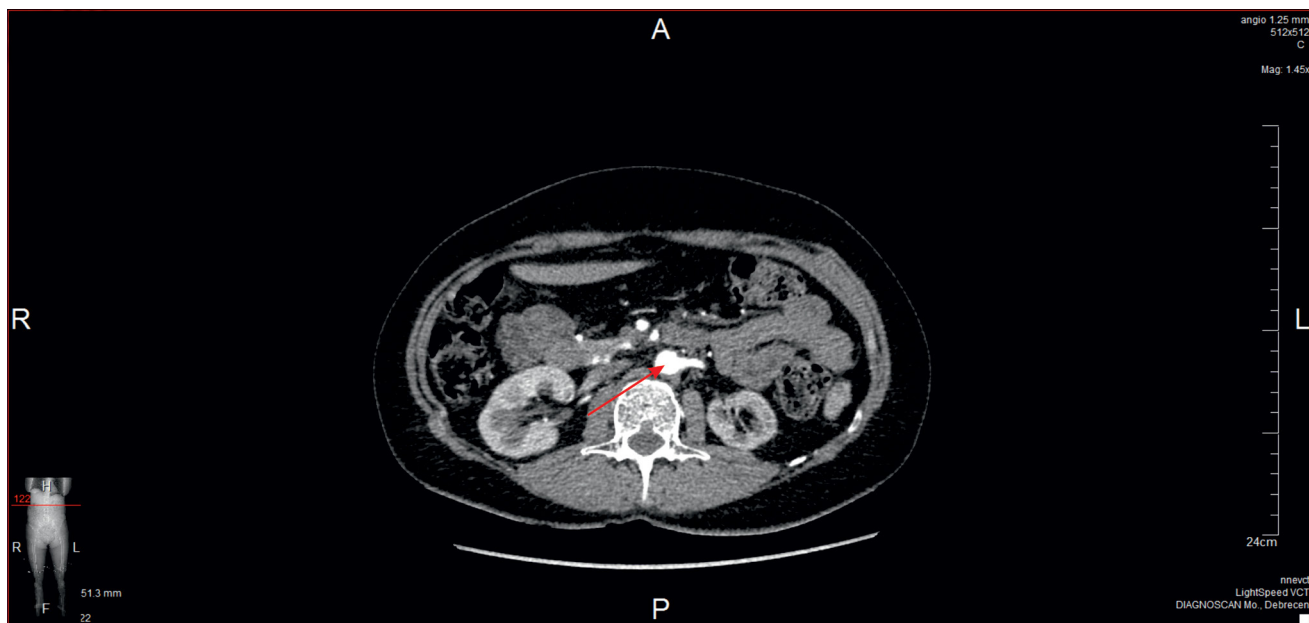
HE = hematoxilin-eozin festés; NASD = naftol-AS-D festés; PDGF = vérlemezke-eredetű növekedési faktor

rium-heparin kezelést kezdtünk. A közben megérkezett JAK2V617F-mutáció-analízis pozitív lett, CALR- és MPL-mutációs analízis nem történt. Ezek alapján a hasi thrombosis háttérben MPN (ET/PMF) volt valószínűsíthető, ezért crista-biopszia történt, és cyto-reductív ter-

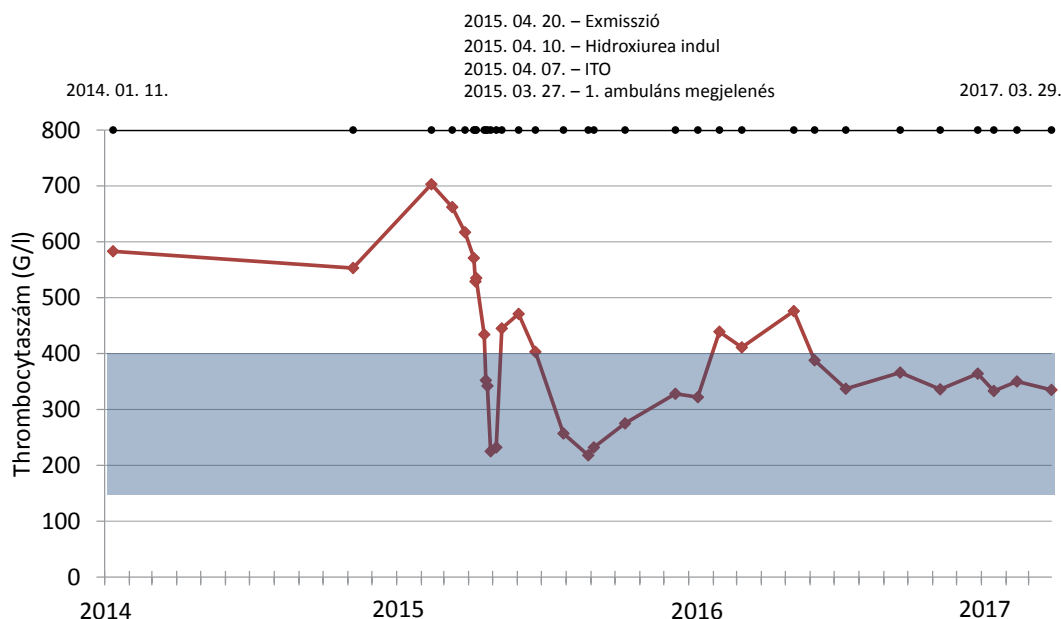
piát (hidroxiurea, HU, 1000 mg/nap) indítottunk. Az alkalmazott kezelés hatására a beteg panaszai megszűntek, thrombocytaszáma fokozatosan normalizálódott. A csontvelő-biopszia szövettani vizsgálata korai/praefibroticus myelofibrosist igazolt (3. ábra). A csontvelői minta tenyésztését követően a kromoszómapreparátumban nem voltak értékelhető metafázisok. A teljes és leukaemiamentes túlélés szempontjából kedvezőtlen prognózissal társuló úgynevezett nagy molekuláris rizikójú (HMR) mutáció analízisére eddig nem volt módunk. A diagnózis megállapításakor végzett prognosztikai skála (IPSS – International Prognostic Scoring System) alapján a beteg intermediar-1 rizikójú (a kísérő tünetek alapján). Tartós antikoaguláns kezelés céljából acenokumarol került beállításra (INR 2–3 között), thrombocytáaggregáció-gátló kezelésként acetilszalicilsavat (100 mg) kezdtünk adni. A 2016. január 28-án végzett hasi CT-angiográfia teljes rekanalizációt mutatott (4. ábra). Azóta hematológiai szakrendelésünk követi (5. ábra) a kezelését; a megkezdett és hatékonyan bizonyult HU-terápiával folytatjuk, mellékhatást nem észleltünk.

Megbeszélés

A tisztázatlan etiológiájú thrombocytosis esetén elsődleges a reaktív (másodlagos) eredet kizárása. A leggyakrabban vérvesztés, vashiány, nephrosisszindróma, akut vagy krónikus gyulladás, lépeltávolítás, malignus betegség és autoimmun kórkép (például rheumatoid arthritis, gyulladásos bélbetegségek) állhat ilyenkor a háttérben. Jelentős mértékű (900–1000 G/l vagy nagyobb) vagy tartós, mérsékelt thrombocytosis (legalább három hónapig >450 G/l) esetén vérképző rendszeri betegség, elsősorban krónikus MPN lehetősége is felmerül, így a beteg



4. ábra | Hasi CT-angiográfia (2016. 01. 28.): az aorta abdominalis szakaszán és a bal arteria renalisban teljes rekanalizáció



5. ábra | A thrombocytaszám alakulása a beteg kivizsgálásától napjainkig
ITO = intenzív terápiás osztály

hematológiai kivizsgálása is szükséges [6]. A klonális betegség jelenlétének igazolásában segítségünkre van a perifériás vérből vizsgálható, betegséginiciáló, úgynevezett driver mutációk (JAK2V617F-, MPL- vagy CALR-mutáció) kimutatása. Ugyanakkor tudjuk, hogy ET és PMF esetében a betegek 10–15%-ában egyik driver mutáció jelenléte sem mutatható ki, ezek a triple-negatív esetek [7]. Tehát a szomatikus mutációk hiánya nem zárja ki az MPN lehetőségét. Az is jól ismert, hogy ezek a mutációk nem betegségspecifikusak, mindkét kórképben (ET és PMF) jelen lehetnek, a pontos differenciáldiagnózishoz a csontvelő szövettani vizsgálata elengedhetetlen.

Miért szükséges a csontvelő-biopszia elvégzése, mi a differenciáldiagnózis klinikai jelentősége?

A korai/prae-fibroticus MF klinikai viselkedése és megjelenése nagyon hasonló az ET-éhez, a nagyobb vérlemezkeszám, a klonális markerek, tünetek alapján nem lehet megkülönböztetni őket. A két kórkép elkülönítése az eltérő prognózis miatt nagy fontossággal bír. *Barbui és mtsai* 1104 ET-s beteg adatait dolgozták fel, a betegek 16%-nál ($n = 180$) módosult a diagnózis korai/prae-fibroticus MF-re. A korai/prae-fibroticus MF-es betegeknél szignifikánsan nagyobb a manifeszt MF-be való progresszió, illetve az akut leukaemiába történő transzformáció rizikója, és teljes túlélésük is kedvezőtlenebb az ET-s betegekéhez képest. Korai/prae-fibroticus MF-es betegeknél gyakrabban észleltek thromboticus eseményeket, de az eredmények nem szignifikánsak [4]. A *Rupoli és*

mtsai által végzett kisebb esetszámú ($n = 131$, ET = 61, prae-fibroticus MF = 72) vizsgálat nem erősítette meg ezeket az eredményeket. Vizsgálataik alapján a prae-fibroticus MF-betegeknél az ET-s betegekhez képest szignifikánsan több thromboticus esemény alakul ki (mind anamnesztikus adatok alapján, mind a betegség felismerésekor). Teljes túlélésbeli különbséget csak az ET-s és a manifeszt MF-es betegek túlélése között találtak [5]. ET-ben a csontvelő szövettani vizsgálata során nagyfokú megakaryocytaszaporulat észlelhető. Többnyire kifejezetten nagy, hiperlobulált megakaryocyták láthatók, melyekhez nagyon ritkán grade 1 reticulinfibrosis is társulhat. A PMF kezdeti fázisában a csontvelő gyakran hypercellularis prominens granulocyt- és megakaryocytaproliferációval. A megakaryopoiesisre jellemző a laza vagy tömör megakaryocytaklaszterek kialakulása szokatlan lokalizációban is. A megakaryocyták jellemzően nagyfokú atípiát mutatnak. Morfológiai megjelenésük nagyban függ attól, hogy a kezdeti sejtdús vagy a késői fibroticus stádiumról van-e szó. A csontvelői fibrosis mértékének megállapítása a diagnózis egyik sarokköve. A fibrosis mértékét az európai konszenzusajánlás alapján négyfokozatú skálán adják meg (grade 0–1: laza szerkezetű reticulinhálózat a korai/prae-fibroticus MF-ben, grade 2–3: reticulín- és kollagénfibrosis fokális vagy kiterjedt osteosclerosisral a manifeszt MF esetén) [3, 8]. Ismert, hogy számos, fibrosissal járó kórképben a rost termeléséért felelős stromasejtek proliferációja és maga a rost termelése is különböző növekedési faktorok kontrollja alatt áll. Ezek közül kiemelendő a vérlemezke-eredetű növekedési faktor (PDGF), amely a fibroblastok proliferációjában játszik szerepet. *Méhes és mtsai* vizsgálá-

ai alapján a PDGFR β -score-rendszer szoros korrelációt mutat a rostsaporulat mértékét tükröző MF-fokozattal [9]. A stromalis sejtaktiváció révén a csontvelői reticulinfibrosis mértéke ezzel a vizsgálattal is kimutatható volt betegünkénél (PDGFR β -score: 1).

Betegünkénél a perifériás vérkenetben dacryocytákat észleltünk, emellett az emelkedett vérlemezkeszám hátterében az elvégzett drivermutáció-analízis és csontvelőbiopszia alapján JAK2-pozitív korai/praefibroticus MF volt igazolható. A kórlefoyasban mutatkozó különbségeken túl az ET és a PMF kezelése is eltér egymástól. Míg ET esetében konzervatív terápiát alkalmazunk, és a beteg kora, illetve thromboemboliás anamnézise alapján döntünk a trombocytáaggregáció-gátló (TAG) és/vagy cytoreductiv terápia alkalmazásáról, addig PMF esetében elsőként arról kell döntést hoznunk, hogy betegünkénél szóba jön-e a jelenlegi egyetlen kuratív kezelést jelentő allogén haematopoeticusőssejt-transzplantáció. Ennek a kérdésnek az eldöntésében figyelembe kell venni a beteg korát, általános állapotát, kísérő betegségeit, valamint a betegség prognosztikai jellemzőit. A betegség kórlefoyas esetenként igen eltérő lehet, amely a különböző prognosztikai modellek alkalmazásával jól becsülhető. Az IPSS prognosztikai modell a diagnózis időpontjában használható öt független tényezőt tartalmaz (65 év feletti életkor, 100 g/l alatti hemoglobinszint, 25 G/l feletti fehérvérsejtszám, több, mint 1% keringő blaszt). A DIPSS már a kórlefoyas bármely időpontjában alkalmazható, melyben az anaemia súlyozottan van jelen. A DIPSS-plusz rendszer pedig vérlemezkeszám-csökkenéssel, transzfúziós igényel és a kedvezőtlen karyotypus-eltérésekkel (+8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p-, 11q23 átrendeződése) kibővülve a legnagyobb túlélésbeli különbségeket mutatja [10–12]. A csontvelői fibrosis mértékétől függően a csontvelői aspiráció elvégzése nem mindig sikeres. A diagnózis igazolásán túl a driver mutációknak prognosztikai szerepük is van. A CALR-mutációval rendelkező beteg túlélése messze meghaladja a JAK2- és MPL-mutáció-pozitív betegeket, és a triplanegatív betegek túlélése a legrosszabb (medián túlélés sorban: 17,7 év, 9,2 év, 9,1 év, 3,2 év). Az úgynevezett driver mutációk mellett az MF-es betegek 20–30%-ában szubklonális mutációk is létrejönnek, melyek a prognózist nagymértékben befolyásolják. A HMR-mutációk csoportjába az ASXL1-, IDH1/2-, EZH2-, SRSF2 tartozik, melyek a prognózis szempontjából kedvezőtlen csoportot alkotnak; jelenlétük növeli a leukaemiás transzformáció kockázatát, és rontja a beteg túlélési kilátásait. Egy betegben több mutáció is jelen lehet, ami tovább ronthatja a prognózist [13]. A Mutation-enhanced International Prognostic Scoring System (MIPSS) már magában foglalja ezeket [14]. A HMR-ek szűrése Magyarországon rutinellátásban jelenleg nem megoldott. Elsősorban a fiatal, egyébként allogén transzplantációra mint egyetlen, kuratív megoldásra alkalmas betegeknél lenne különösen hatékony az elvégzésük, hogy pontosan lássuk a betegség jelentette rizikót.

Kezelés

Primer MF-betegség esetében az allogén haemopoeticus őssejt transzplantációja jelenti az egyetlen kuratív megoldást, de figyelembe kell venni a transzplantációhoz köthető jelentős mértékű halálozást. Ez a kezelési modalitás azoknál a betegeknél jön szóba, akiknek a várható túlélése kevesebb, mint 5 év, és a leukaemiás transzformáció rizikója meghaladja a 20%-ot; ezeket a kritériumokat a DIPSS-plusz-érték szerint a nagy vagy intermedier-2 rizikójú vagy nagy molekuláris rizikójú egyéb esetek jelenthetik. Az emelkedett vérlemezkeszám, illetve az emelkedett fehérvérsejtszám csökkentésére (cytoreductio céljából) HU (esetleg anagrelid), illetve terhesség vagy intolerancia esetén interferon-alfa jön szóba. Céltzott terápiaként JAK1/2-gátló (ruxolitinib-) kezelés is elérhetővé vált ma már a tünetekkel és/vagy jelentős lépmeagnagyobbodással járó esetekben. A vizsgálatok alapján megállapítható, hogy az intermedier-2 vagy nagy rizikójú primer és szekunder MF-ben szenvedő betegeknél hatékonyan csökkenti a lép méretét, illetve alkalmas a betegséggel társuló krónikus tünetek (például krónikus fáradtság) csökkentésére is, továbbá javíthatja a túlélést, és egyes esetekben csökkentheti a fibrosis mértékét is [3, 7, 15].

Betegünk a diagnózis idején fiatal, jó általános állapotú volt, jelentősebb kísérő betegségek nélkül. A diagnóziskor végzett prognosztikai score (IPSS : 1) alapján intermedier-1 rizikójú, napjainkban a kórlefoyas kapcsán számolt érték alapján kis rizikójú (DIPSS : 0). Molekulárisrizikó-becslésre eddig nem volt lehetőségünk. A hasi thromboticus eseményt figyelembe véve a cytoreductiv kezelés megkezdése mellett döntöttünk: erre 2015-ben azonnal elérhető gyógyszerként a HU állt rendelkezésre, mely hatékonyan bizonyult. A betegnek splenomegáliája nincs, betegségasszociált tünetei nincsenek, így jelenleg ruxolitinibkezelés törzskönyvi indikációja nem áll fenn. A kezelés hatására a vérlemezkeszám emelkedése megszűnt, a beteg panasz- és tünetmentessé vált. Emellett a thrombosis lege artis ellátásaként tartós antikoaguláns és vérlemezkeaggregáció-gátló kezelés indult, és a kezelések hatására teljes rekanalizáció alakult ki a hasi aortában.

Következtetés

A Philadelphia-kromoszóma-negatív MPN-ek a cardiovascularis (CV-) rizikó szempontjából fokozott kockázatú betegcsoportot jelentenek. Az MPN-re jellemző fokozott thromboemboliás kockázat PMF-ben is megfigyelhető (előfordulási gyakorisága az ET-ben tapasztalhatóhoz hasonló, és valamivel ritkább, mint PV-ben; incidenciája körülbelül 2/100 betegév). Elsősorban a hasi thromboticus események (Budd–Chiari-szindróma, mesenterialis thrombosis, lépvenathrombosis) gyakoriak; sokszor a betegség első tünetét jelentik, és a thrombosis vezet az MPN felismeréséhez [3, 7]. Mindig

gondolni kell thromboemboliás eseményre, akár ritka lokalizációban is, főként ha a beteg panaszai (hirtelen kezdődő hasi fájdalom, mélyvénás thrombosis és/vagy embolia, angina, TIA) alapján ez felmerül. Mindemellett fontos a hagyományos CV-rizikófaktorok (vérnyomás- és vércukorkontroll, a vérsírok ellenőrzése) felmérése és kezelése is. A Philadelphia-kromoszóma-negatív MPN-ek a klinikai tünetek szempontjából heterogén betegségecsoportot alkotnak. A korszerű kezelés mellett a betegek életkilátása/életminősége jó. Rendkívül fontos a viszonylag ritka kórképek időben történő diagnosztizálása és szakszerű ellátása, mielőtt még a kezeletlen esetekben fellépő szövődmények megjelenének.

Anyagi támogatás: A szerzők anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: M. F., S. Zs.: A közlemény megszövegezése. D. J.: A képalkotó vizsgálatok leletezése, a képanyag elkészítése. B. J.: A patológiai metszetek véleményezése, elkészítése. I. P.: A beteg intenzív osztályos észlelése/kezelése. I. Á.: A közlemény végleges véleményezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391–2405.
- [2] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (eds) WHO classification of tumours of haemopoietic and lymphoid tissues. IRAC Press, Lyon, 2017.
- [3] Simon Z, Marton I, Borbényi Z, et al. Actualities in the management of primary myelofibrosis. [Aktualitások a primer myelofibrosis ellátásában.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 1547–1556. [Hungarian]
- [4] Barbui T, Thiele J, Passamonti F, et al. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 3179–3184.
- [5] Rupoli S, Goteri G, Picardi P, et al. Thrombosis in essential thrombocythemia and early/prefibrotic primary myelofibrosis: the role of the WHO histological diagnosis. *Diagn Pathol.* 2015; 10: 29.
- [6] Demeter J, Nagy Z. Modern diagnostics and treatment guidelines for myeloproliferative neoplasms. [A krónikus myeloproliferatív neopláziák korszerű diagnosztikája és kezelésének irányelvei.] *Magyar Orvos* 2013; 5: 30–34. [Hungarian]
- [7] Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2016; 91: 1262–1271.
- [8] Mózes R, Gángó R, Boha Z, et al. The role of driver and subclonal mutations in pathogenesis of primary myelofibrosis. [A driver és szubklonális mutációk szerepe a primer mielofibrózis patogenezisében.] *Magy Onkol.* 2017; 61: 36–45. [Hungarian]
- [9] Méhes G, Tzankov A, Hebeda K, et al. Platelet-derived growth factor receptor β (PDGFR β) immunohistochemistry highlights activated bone marrow stroma and is potentially predictive for fibrosis progression in prefibrotic myeloproliferative neoplasia. *Histopathology* 2015; 67: 617–624.
- [10] Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009; 113: 2895–2901.
- [11] Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 2010; 115: 1703–1708.
- [12] Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS plus: A refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count and transfusion status. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 392–397.
- [13] Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. *CALR* and *ASXL1* mutations-based molecular prognostication in primary myelofibrosis: an international study of 570 patients. *Leukemia* 2014; 28: 1494–1500.
- [14] Vannucchi AM, Guglielmelli P, Rotunno G, et al. Mutation-enhanced International Prognostic Scoring System (MIPSS) for primary myelofibrosis: an AGIMM & IWG-MRT Project. *Blood* 2014; 124: 405.
- [15] Körösmeszey G, Györi G, Rudas G, et al. Treatment options and limitations in the management of myelofibrosis. [A mielofibrózisban szenvedő betegek kezelésének lehetőségei és korlátai.] *Magy Onkol.* 2017; 61: 47–55. [Hungarian]

(Magyari Ferenc dr.,
Debreccen, Nagyerdei krt. 98., 4032
e-mail: magyarifl3@gmail.com)

„Aegroto dum anima est, spes esse dicitur.” (Cicero)
(Amíg a beteg lélegzik, a betegbe mindig reményt kell önteni.)