proLékaře.cz | 31.10.2026

chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). Blood 2003; 101: 6– 14.
48. **Byrd JC, Rai K, Peterson BL, et al.** Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. Blood 2005; 105: 49–53.
49. **Byrd JC, Gribben JG, Peterson BL, et al.** Select high risk genetic features predict earlier progression following chemoimmunotherapy with fludarabine and rituximab in chronic lymphocytic leukemia (CLL): Preliminary justification for risk-adapted therapy. Blood 2004; 104: 476a.
50. **Del Principe MI, Del Poeta G, Maurillo L, et al.** Addition of rituximab to fludarabine improves progression free survival in untreated ZAP-70 negative chronic lymphocytic leukemia. Blood 2004; 104: 477a.
51. **Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al.** Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol; 2005: 4079–4088.
52. **Casula P, Sorano G, Pulixi D, et al.** Oral fludarabine and cyclophosphamide plus rituximab in the treatment of the chronic lymphocytic leukemia. Blood 2005; 106: 5039a.
53. **Winkler U, Jensen M, Manzke O, et al.** Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymhocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). Blood 1999; 94: 2217–2224.
54. **Byrd JC, Waselenko JK, Maneatis TJ, et al.** Rituximab therapy in hematologic malignancy patients with circulating blood tumor cells: association with increased infusion-related side effects and rapid blood tumor clearance. J Clin Oncol 1999; 17: 791–795.
55. **Gupta N, Kavuru S, Patel D, et al.** Rituximab-based chemotherapy for steroid-refractory autoimmune hemolytic anemia of chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2002; 16: 2092–2095.
56. **Zaja F, Vianelli N, Sperotto A, et al.** Anti-CD20 therapy for chronic lymphocytic leukemia - associated autoimmune diseases. Leuk Lymphoma 2003; 44: 1951–1955.
57. **Ghazal H.** Succesful treatment of pure red cell aplasia with rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2002; 99: 1092–1094.
58. **Faderl S, Thomas AD, O'Brien SM, et al.** Experience with alemtuzumab plus rituximab in patients with relapsed and refractory lymphoid malignancies. Blood 2003; 101: 3413–3415.

Podpořeno VZ MŠM 619 895 9205.

MUDr. Tomáš Papajík, CSc.
Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
e-mail: tomas.papajik@fnol.cz

Došlo do redakce: 28. 11. 2006
Přijato: 17. 4. 2007

Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment and outcome

Jessica Caprioli, Marina Noris, Simona Brioschi et al.,
Giuseppe Remuzzi, for the International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP
Blood, 15 Agust 2,006, Volume 108, Number 4, pp. 1267–1279

Hemolyticko-uremický syndrom (HUS) je vzácné onemocnění, které se projevuje mikroangiopatickou hemolytickou anémií, trombocytopenií a renálním postižením. Ve většině případů je vyvolán Shiga toxin (Stx) produkujícími kmeny Escherichia coli (Stx-HUS). Klinickými projevy jsou vodnaté nebo krvavé průjmy. Asi polovina pacientů vyžaduje dialýzu během akutní epizody, ale u většiny se ledvinná funkce upraví. HUS nevyvolaný Shiga toxinem (non-Stx-HUS) je vzácný a zahrnuje heterogenní skupinu nemocných. U nich je infekce bakteriemi produkujícími Stx vyloučena jako příčina onemocnění. Může být sporadický nebo familiární. Klinický vývoj je nepříznivý až v 50 % případů, progrese dospěje až do konečného stadia renálního selhání (ESRF). Ve 25 % vede onemocnění k úmrtí v akutní fázi choroby.

Nakupení postižených jedinců uvnitř rodin ukazuje na genetickou predispozici. Byl popsán jako autosomálně dominantní tak recesivní přenos s urychlujícími faktory, jako je těhotenství, viru podobné onemocnění nebo v některých případech sepse. Perzistující a výrazné snížení hladiny třetí složky komplementu (C3) bylo doloženo u některých nemocných s non-Stx HUS. To ukazuje na přítomnost vrozeného defektu, který způsobuje hyperaktivaci komplementové kaskády. Recentní genetické studie prokázaly, že mutace v genech kódujících regulační proteiny komplementu jsou predispozicí pro vznik non-Stx-HUS. Bylo popsáno víc než 50 mutací komplementového faktoru H (CFH), který je plazmatickým proteinem inhibujícím aktivaci alternativní cesty komplementu. Většina z nich byly heterozygotní. Způsobují buď substituci jedné aminokyseliny, nebo předčasné přerušení translace uvnitř proteinového C zakončení, kde jsou zmapována vazební místa pro C3b/3d a heparin. Zcela nedávno byly zjištěny u pacientů s non-Stx-HUS 4 mutace v membránovém kofaktorovém proteinu (MCP), což je na povrch buněk vázaný regulátor komplementu, který degraduje jak C3b tak C4b na hostitelských buňkách. Konečně bylo také u pacientů se sporadickým nebo familiárním non-Stx-HUS zjištěno 6 mutací v genu kódujícím faktor I (IF), tedy cirkulující serinovou proteázu, která inaktivuje na buňky vázanou složku C3b na iC3b.

Uvedená práce vychází z italských ústavů a klinik v Bergamo (Ústav pro farmakologický výzkum, Klinické výzkumné centrum pro vzácné choroby, Oddělení pro nefrologii a dialýzu, dále Revmatologické oddělení Washingtonovy univerzitní lékařské školy v St. Louis a Ústavu lékařské genetiky Univerzity v Newcastle upon Tyne, Anglie). Byla provedena genetická analýza MCP, CFH a IF u velkého počtu, tj. 156 nemocných s non-Stx-HUS, převzatých do Mezinárodního registru HUS a trombotické trombocytopenické purpury (TTP). Cílem bylo stanovení frekvence mutací ve třech genech a relativní penetrace syndromu, dále pak analyzovat klinické fenotypy u nemocných s mutacemi v MCP, CFH nebo IF a zjistit korelace mezi různými genetickými změnami a klinickými projevy, odpovědí na terapii a prognózu onemocnění. Velké studie mutací pro MCP a IF stále chyběly.

Autoři zjistili 14 nezávislých mutací u MCP, 11 mutací u CFH a 5 nových mutací u IF. Frekvence mutací byla 12,8 % u MCP, 30,1 % u CFH a 4,5 % u IF. Ve vyšetření MCP mutací měli 3 pacienti (v jedné rodině) složenou heterozygocii, 2 pacienti z jedné rodiny byli nosiči homozygotní mutace, ostatní byly heterozygoti. Mutace MCP vedly buď k redukované proteinové expresi, nebo poruše vazebné schopnosti C3b. Pacienti s MCP mutacemi měli lepší prognózu než pacienti s CFH mutacemi a pacienti bez mutací. U pacientů s MCP mutacemi neovlivňovala léčba plazmou významně prognózu: remise byla dosažena přibližně v 90 % jak u epizod léčených plazmou tak plazmou neléčených. Výsledek transplantace ledviny byl příznivý při MCP mutacích, zatímco byl špatný u nemocných s CFH a IF mutacemi v důsledku recidiv choroby. Celá velmi podrobná studie mutací, funkčních dopadů a projevů choroby dokumentuje významné ovlivnění choroby genotypem. Přináší současně naději pro zlepšení terapie tím, že umožní další cestu pro cílenější terapeutické postupy.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.
FN Motol Praha