Trans 4 zlom 11.1.2010 8:14 Str. 204
proLékaře.cz | 5.11.2026

Analýza nemocných s myelodysplastickým syndromem (MDS) s delecí dlouhého ramene 5. chromozomu (del(5q), sledovaných Českou MDS pracovní skupinou. Význam pro diagnostické zařazení a určení prognózy

Neuwirtová R.[1], Jonášová A.[1], Čermák J.[2], Vondráková J.[3], Šišková M.[1], Hochová I.[4], Vozobulová V[5]., Jungová A.[5], Bělohlávková P.[6], Kadlčková E.[7], Černá O.[8], Libiger J.[9], Smolíková A.[10], Polonyová E.[11], Seifertová N.[12], Michalová K.[1], Březinová J.[2], Mikulenková D.[2]

[1]I. interní klinika – klinika hematologie VFN Praha, [2]Ústav hematologie a krevní transfuze Praha, [3]Hemato-onkologické klinika FN Olomouc, [4]OKH FN Motol Praha, [5]Hemato-onkologické odd. FN Plzeň, [6]OKH FN Hradec Králové, [7]HTO Baťova nemocnice Zlín, [8]HO FN Královské Vinohrady Praha, [9]OKH Masarykova nemocnice Ústí n. L., [10]HO KlinLab Praha, [11]HO Nemocnice Karlovy Vary, [12]OKH Nemocnice České Budějovice, (Statistická spolupráce ing. A. Dohnalová 1. LF Praha)

Souhrn

V několika posledních letech došlo k významným objevům v patogenezi a terapii pacientů s MDS a del(5q). Abychom byli připraveni pro využití nových poznatků jak pro přesnou diagnózu, tak pro racionální indikaci nové léčby (lenalidomid), shromáždili a analyzovali jsme data od 68 nemocných s MDS s cytogenetickou aberací del(5q). Osvědčilo se nám dělení nemocných do 4 skupin A až D a to podle toho, jak splňovali kritéria typického 5q minus syndromu, při čemž validita 6 kritérií je nestejná. Stoprocentní validita platí pro přítomnost del(5q) a pro požadavek normálního nebo zvýšeného počtu destiček pro diagnózu 5q minus syndromu. Ve skupině A a B byli nemocní s 5q minus syndromem, a to s normálním počtem destiček (A) nebo s trombocytemií (B). Nemocní, kteří byli trombocytopeničtí nebo nesplnili 2 a více znaků 5q minus syndromu byli zařazeni do skupiny C. Kritéria pro zařazení do skupiny D byla další chromozomální aberace kromě del(5q). Byla zpracována data, týkající se zastoupení pohlaví, věku, laboratorních nálezů a prognostického skóre IPSS i WPSS systému, který navíc hodnotí závislost na transfuzích. U zemřelých nemocných vypočítána délka života. Dále byla sledována incidence AML a časový nástup transformace do AML. Ve skupinách A a B byly nálezy klinické i laboratorní velmi konsistentní, ve skupině C a D heterogenní V jednotlivých skupinách převažovaly ženy, a to nejvíce ve skupině B. Hypoplastická erytropoéza převažovala u 5q minus syndromu a byla nejméně častá ve skupině D. Ve dřeních všech pacientů byly nalezeny typické dysplastické megakaryocyty. Nejdéle žili nemocní ve skupině B, nejkratší dobu života jsme nacházeli u zemřelých skupiny D. Nicméně žijící pacienti této skupiny s jednou další chromozomální aberací mají délku života stejně dlouhou jako vlastní 5q minus syndrom. Incidence AML u našich nemocných s del(5q) je nižší než se udává pro MDS celkově. K transformaci do akutní leukemie docházelo nejdříve ve skupině D, nejpozději ve skupině A a výjimečně ve skupině B. Pro spolehlivé určení prognózy není výhodné skóre IPSS, lépe se hodí skóre WPSS. Na základě našich analýz nemocných s del(5q) doporučujeme doplnit určení prognózy přihlédnutím k počtu destiček a pokusit se navíc zařadit pacienta do uvedených skupin A až D. Je to významné pro pacienty skupiny C a D, kde při nepříznivém skóre mladších nemocných je nutno indikovat včas transplantaci kmenových buněk.

Klíčová slova: myelodysplastický syndrom, del(5q), klinický a laboratorní obraz, prognostické určení

Summary

Neuwirtová R., Jonášová A., Čermák J., Vondráková J., Šišková M., Hochová I., Vozobulová V., Jungová A., Bělohlávková P., Kadlčková E., Černá O., Libiger J., Smolíková A., Polonyová E., Seifertová N., Michalová K., Březinová J., Mikulenková D.: Analysis of myelodysplastic syndrome patients with deletion of long arm of chromosome 5 followed up by the Czech MDS Working Group. Significance for the diagnostic and prognostic assessment

There are new important discoveries in the pathogenesis and therapy of MDS patients with del(5q). To be well prepared for rational application of new findings for precise diagnosis and new therapy, clinical and laboratory data of our 68 MDS patients with del(5q) were analyzed. Patients were divided into four groups. A – 5q-syndrome with normal platelet count and B – with thrombocytemia, C – patients who did not fulfill two or more out of six criteria of the 5q-syndrome or had thrombocytopenia, D – patients with further chromosomal aberrations beside del(5q). Sex, age, hematological findings, transfusion dependence and prognostic score (IPSS and WPSS) were evaluated. Survival was calculated in the group of dead patients. AML incidence and time to transformation into AML were also registered. In all 4 groups women prevailed, mostly in the group B. Hypoplastic erythropoiesis predominated in patients with 5q-syndrome and was rare in those of group D. In all groups typical dysplastic megakaryocytes were found. The longest survival was observed in patients of group B – 5q-syndrome with thrombocythemia. The shortest survival we found in dead patients of group D. Nevertheless, living patients having only one further chromosomal aberration did not differ from those of group A. The incidence of AML was lower compared to the percentage set for MDS in general. AML transformation developed at earliest in patients of group D, at latest in group A and was ex-

Trans 4 zlom 11.1.2010 8:14 Str. 205
proLékaře.cz | 5.11.2026

ceptional in group B. To determine the prognosis of patients with del(5q) as reliably as possible we prefer WPSS to IPSS, we recommend to take in consideration the thrombocytopenia and to try to insert the patients into one of above mentioned groups. To determine the prognosis is especially important for patients of group C and D, because in younger patients with unfavorable prognosis stem cells transplantation needs to be considered.
Key words: myelodysplastic syndrome, del(5q), clinical and laboratory picture, prognostic assessment

Transfuze Hematol. dnes, 15, 2009, No. 4, p. 204–209.

Úvod

Ve výzkumu patogeneze i terapie MDS dominuje v posledních třech až čtyřech letech problematika nemocných s delecí dlouhého ramene 5. chromozomu – del(5q) (1, 2, 3). Lavinu zájmu spustila dvě sdělení. Je to Boultwoodové identifikace 44 genů a 3 mikroRNA lokalizovaných na tzv. CDR (Common Deleted Region), tj. na úseku dlouhého ramene 5. chromozomu 5q(31-32), který chybí ve všech případech del(5q) (4, 5). Dále je to Listovo sdělení o úspěchu terapie 5q minus syndromu lenalidomidem (6). Tyto nové poznatky se staly výzvou pro hledání genu nebo genů podmiňujících fenotyp 5q minus syndromu i ostatních pacientů s del(5q) a jsou podnětem k pátrání po mechanismu terapeutického účinku lenalidomidu. Objevily se nové významové pojmy, jako je haploinsuficience genů, mající širší význam v patogenezi onkologických chorob vůbec (2, 7) nebo objev nového významu genů pro ribozomální proteiny s dopadem pro hemopoézu, a to zejména pro erytropoézu (2, 8, 9). Velké úsilí je věnováno objasnění mechanismu účinku lenalidomidu, a to nespecifického cytotoxického nebo antiangiogenního efektu či specificky cíleného působení na klon s del(5q) (10).

Novinky v patogenezi a terapii nemocných s del(5q) nás jako mnoho jiných hematologů rovněž zaujaly (11, 12). V rámci pracovní skupiny MDS jsme se rozhodli na prvním místě shromáždit větší skupinu MDS nemocných s delecí dlouhého ramene 5. chromozomu a blíže se seznámit s klinickým a laboratorním obrazem těchto nemocných. Je třeba tyto pacienty správně zařadit do podtypů dle WHO klasifikace (13, 14) a určit jejich prognózu, neboť to je předpokladem správného terapeutického postupu včetně indikace lenalidomidu – terapie, která je účinná, ale má některá svá úskalí.

V rámci MDS pracovní skupiny jsme mezi svými pacienty vybrali ty, kteří mají deleci dlouhého ramene 5. chromozomu. Po zvážení řady klinických i laboratorních dat se nám jevilo racionální tyto nemocné rozdělit do určitých skupin podle toho, jak dalece splňují všechna nebo jen některá kritéria 5q minus syndromu. Oprávnění takového dělení dokládají rozdíly v prognóze, zejména určené pomocí WPSS, v délce života a v incidenci transformace do AML.

Soubor nemocných a metoda hodnocení

Od 68 nemocných s del(5q) jsme shromáždili a zhodnotili pomocí dotazníku data týkající se věku, pohlaví, diagnostického zařazení. Dále uvádíme základní hematologické nálezy v krvi a ve dřeni a některá další laboratorní data, především vyšetření karyotypu pruhováním chromozomů u všech nemocných, u části byl nález potvrzen metodou FISH. Dále je v dotazníku stručně posuzována terapie a dependence na transfuzích. Stanovili jsme prognostické skóre podle systému IPSS a WPSS, incidenci transformace do AML a u zemřelých pacientů délku života

Kritéria pro 5q minus syndrom tak, jak je v roce 1974 uvedl Van den Berghe (15), jsou v tabulce 1. Všech šest kritérií platí dodnes. Validita těchto kritérií je různá. Deleci (5q) museli splňovat všichni hodnocení pacienti, normální nebo zvýšený počet destiček museli mít nemocní, pokud měli být diagnostikováni jako 5q minus syndrom. Trombocytopenie tento podtyp MDS vylučuje. U každého pacienta jsme analyzovali, jak dalece splňuje tato kritéria, či zda se liší v jednom či více znacích od klasického 5q minus syndromu. U všech nemocných bylo stanoveno prognostické skóre: IPSS a WPSS (16). Makrocytovou anémií jsme označili ty vzorky krve, kde bylo MCV > 95 fl. Za normální hodnoty destiček považujeme 131 až 400 x 10^9/l. Jako hypoplastická erytropoéza byly označeny ty vzorky dřeně, kde bylo < 20 % erytroidních prekurzorů.

Pokud pacienti splňovali všechna kritéria nebo se jen v jednom lišili (nesmělo jít ale o trombocytopenii), byli diagnostikováni jako vlastní 5q minus syndrom a zařazeni do skupiny A nebo B podle počtu destiček: A – 5q minus syndrom s normálním počtem destiček, B – 5q minus syndrom s trombocytemií. Nemocní ve skupině C nesplňovali buď ve dvou a více znacích obraz typického 5q minus syndromu, nebo měli výraznou trombocytopenii. Do skupiny D jsme zařadili nemocné s del(5q) a dalšími chromozomálními aberacemi.

Zvláštní pozornost jsme věnovali morfologii megakaryocytů (MGC). U nemocných jsme hodnotili 25 MGC (výjimečně v hypoplastických dřeních nejméně 10 MGC) a dělili je do tří skupin (a určili procento jejich zastoupení): normální MGC, MGC s hypolobulizovaným jádrem nebo s několika zcela oddělenými jádry (tyto MGC netvoří destičky vůbec nebo jich tvoří jen malý počet). Třetím typem jsou MGC pro 5q minus syndrom typické (obr. 3). Jde spíše o menší nebo středně velké buňky s jedním nebo méně často dvěma oddělenými, dobře ohraničenými kulatými nebo oválnými jádry s pravidelnou strukturou chromatinu bez jadérek. Jádro je lokalizované excentricky nebo ve středu buňky a plazma je růžově-fialová, granulovaná. Tyto MGC většinou netvoří destičky. MGC jsme hodnotili i u kontrolní skupiny 25 nemocných s MDS bez del(5q).

Trans 4 zlom 11.1.2010 8:14 Str. 206
proLékaře.cz | 5.11.2026

Výsledky

V tabulkách uvádíme základní data souboru, laboratorní a některá klinická data nemocných rozdělených do 4 skupin, jak jsme je popsali v metodě hodnocení. Diagnosticky pacienti ve skupině A a B jsou uzavíráni jako 5q minus syndrom, což je samostatná skupina dle WHO klasifikace (13, 14). U všech jde o refrakterní anémii, u jedné pacientky o sideroblastickou anémii (RARS). Ve skupině C byli pacienti diagnostikování 1x jako RA, 5x jako RCMD (Refractory Cytopenia with Multilineage Dysplasia), 1x RCMD-RS (Ring Sideroblasts), 4x RAEB 1, 2x RAEB 2, 1x MDS/MPS blízký typu aCML, 1x neproliferativní CMML. Ve skupině D 1x RA, 4x RCMD, 1x RCMD-RS a 4x RAEB 1.

V tabulce 2 jsou uvedena základní data našich nemocných v jednotlivých skupinách.

Potvrdil se nález ze sestavy Van den Bergha (15), že u typického 5q minus syndromu zejména ve skupině s trombocytemií (B) vysoce převažují ženy (89 %). I ve skupině C a D jsou více zastoupeny ženy, ale méně výrazně. Věkové rozložení bylo ve všech skupinách podobné, nejstarší nemocné se vyskytovaly ve skupině 5q minus syndromu s trombocytemií.

V tabulce 3 uvádíme průměrné (a hraniční) hodnoty laboratorních dat našich pacientů. U všech nemocných jsme konstatovali lehčí či těžší anémii, až na výjimky anémie byla makrocytární v 83 %, mikrocyty měl jeden nemocný ve skupině C a jeden ve skupině D. U skupiny A, B a C byla hypocelularita dřeně dvakrát častějším nálezem, tedy ve 20 až 30 % nemocných. Ve skupině D žádný nemocný neměl hypocelulární dřeň, naopak polovina z deseti pacientů měla bohatou hypercelulární krvetvorbu. Hypoplastická erytropoéza, jeden z charakteristických znaků 5q minus syndromu (tab. 1), převažuje, jak lze očekávat, ve skupině A a B. Ve skupině C je méně častá a je nejméně častá ve skupině D (tab. 3). Hypoplastickou erytropoézu jsme našli pouze u dvou pacientů z deseti skupiny D, naopak u ostatních osmi nemocných tvořila červená řada 30 až 60 % buněk. Zmínění dva pacienti splňovali kritéria 5q minus syndromu, až na to, že měli další chromozomální aberaci, a to t(2;11).

Ve všech skupinách byla vysoká závislost na transfuzích: ve skupině A a D dostávalo trvale transfuze 80 % nemocných, ve skupině B 83 % a ve skupině C 87 % nemocných.

Pro zajímavost se zmiňujeme o incidenci mutované Janus kinázy 2 (JAK2). Z l9 vyšetřených pacientů jsme našli mutovanou JAK2 jen u typického 5q minus syndromu, a to u 3 pacientek s trombocytemií a u jedné nemocné s normálním počtem destiček.

Z tabulek 4 a 5 vyplývá, že se pacienti v jednotlivých skupinách liší v délce života a v čase transformace do AML. Délka života zemřelých ve skupinách C a D je výrazně kratší než ve skupinách A a B (tab. 4). Nejdéle žijí nemocní s 5q minus syndromem s trombocytemií.

Opatrnost při hodnocení prognózy je třeba zejména u pacientů skupiny D. V této skupině vychází průměrná délka života u zemřelých nejkratší. U tří z pěti žijících nemocných (z nich nehodnotíme jednoho úspěšně transplantovaného pacienta a naopak jednu nemocnou aktuálně přecházející do AML) je průměrná délka života 98 měsíců. Rozdíl mezi zemřelými a žijícími skupiny D lze s největší pravděpodobností vysvětlit cytogenetickým nálezem, který je spojován se špatnou prognózou: monosomie 7, 2x rozsáhlé změny karyotypu, 1x del(11q), tato chromozomální aberace byla rovněž u zatím žijící pacientky přecházející do AML.

Akutní myeloidní leukemií skončilo 16 % nemocných skupiny A a B a 28 nemocných skupiny C a D. Incidence transformace do AML v jednotlivých skupinách (tab. 5) je výrazně závislá na čase. Ve skupině D jsme zaznamenali vývoj do AML nejdříve. Tito pacienti měli nepříznivý cytogenetický nález a tím i nepříznivé skóre IPSS a WPSS. Všechny sestavy nemocných s 5q minus syndromem se shodují na nízkém ohrožení této skupiny nemocných vývojem do AML (1, 11). Proti tomuto konstatování zdánlivě svědčí vývoj AML u dvou nemocných s 5q minus syndromem, a to u jednoho nemocného ve skupině A po 19 měsících a u nemocné ve skupině B po 39 měsících (tab. 5). U prvního nemocného byla AML s největší pravděpodobností navozena léčbou thalidomidem (20), u druhé nemocné došlo k transformaci do AML půl roku po úspěšné léčbě lenalidomidem (21). U této pacientky kromě vlivu lenalidomidu navíc přitěžující okolností bylo i to, že šlo nejspíše o sekundární MDS po třicetileté práci ve výzkumné laboratoři s radioaktivním jodem.

Stanovení prognózy u nemocných s del(5q) podle IPSS není zcela spolehlivé. Spolehlivější se ukazuje určení prognózy podle WPSS (16), jak vychází statistické hodnocení pomocí neparametrického Kruskal-Wallisova testu

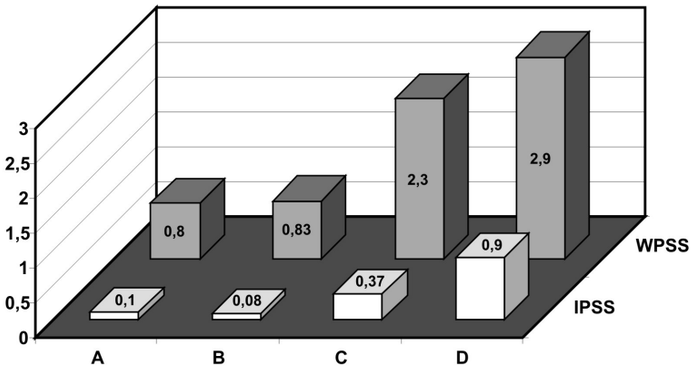
Tab. 1. Kritéria pro diagnózu 5q minus syndromu.

1	makrocytární anémie
2	normální nebo vyšší počet trombocytů
3	hypoplazie červené řady
4	zvláštní tvary megakaryocytů
5	normální počet blastů
6	izolovaná del(5q).

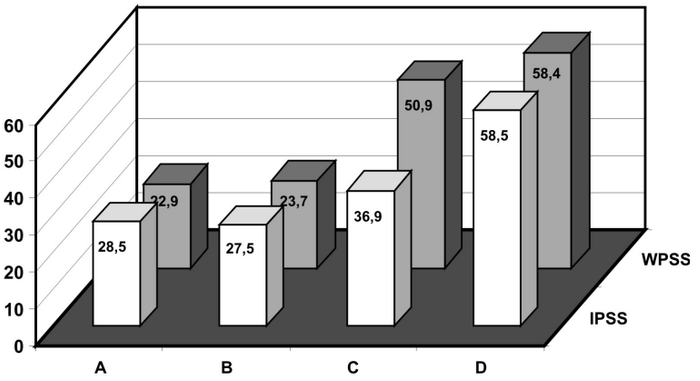
Tab. 2. Základní data souboru nemocných s del(5q).

Skupina	N	Ženy		Muži		Věk medián	MDS sek.
A	25	15	60%	10	40 %	62	1
B	18	16	**89%**	2	**11%**	67	2
C	15	9	60 %	6	40 %	64	3
D	10	7	70 %	3	30 %	64	1

Trans 4 zlom 11.1.2010 8:14 Str. 207
proLékaře.cz | 5.11.2026



Obr. 1. Průměrné hodnoty IPSS a WTSS ve skupinách A-D.



Obr. 2. Průměrné pořadí IPSS a WTSS ve skupinách A-D.

kovali, u jednoho pacienta po půl roce, u druhého po roce, jsme už našli 35 % a 60 % těchto MGC. Dysplastické MGC, typické pro 5q minus syndrom, jsme našli i u nemocných skupiny C, avšak v nižším procentu (tab. 3). Zajímavé je, že nejvyšší procento popsaných atypických MGC měli pacienti skupiny D.

Diskuse

5q minus syndrom je tvořen velmi konzistentní skupinou nemocných. Naše výsledky potvrzují oprávnění klasifikovat tuto skupinu jako samostatný podtyp MDS. Ostatní pacienti s del(5q), kteří nesplňují kritéria 5q minus syndromu (v naší sestavě to jsou nemocní skupiny C a D), tvoří naopak heterogenní skupinu. Vedle MDS nízkého rizika jsou mezi nimi nemocní s diagnózou RAEB 1 i 2 a s dalšími. Nemocní mají různé zastoupení znaků 5q minus syndromu, vyskytuje se u nich trombocytopenie a mají horší prognózu. Nicméně i oni mají některé společné rysy s 5q minus syndromem, které bychom mohli považovat za charakteristické pro del(5q) obecně. U těchto nemocných také převažují ženy, i když méně výrazně, mají dvakrát častěji chudší celularitu dřeně, než

Tab. 3. Průměrné hodnoty laboratorních nálezů ve skupinách A-D.

skupina	Hb medián	MCV medián	destičky medián	hypocel. dřeň	červená řada < 20 %	% MGC typických pro del(5q)	mutace JAK 2
A	88	105	296	9	16	60	0
	(58–123)	(86–115)	(143–372)	(**38 %**)	(**64 %**)	(0–93)	
B	87	109	450	4	13	60	3
	(62–109)	(98–120)	(400–1156)	(23,5 %)	(**76 %**)	(36–87)	
C	103	101	**117**	5	6	**24**	1
	(51–127)	(78–123)	(13–497)	(31%)	(37,5 %)	(10–80)	
D	93	100,5	209	**0**	2	75,5	0
	(82–105)	(74–120)	(41–793)	(0)	(20 %)	(73–100)	

Tab. 4. Srovnání délky života (v měsících) u zemřelých nemocných s del(5q).

Skupina	počet zemřelých	měsíce	
		medián	průměr
A	10	42	41
B	3	54	53
C	7	29	15
D	5	7,5	11

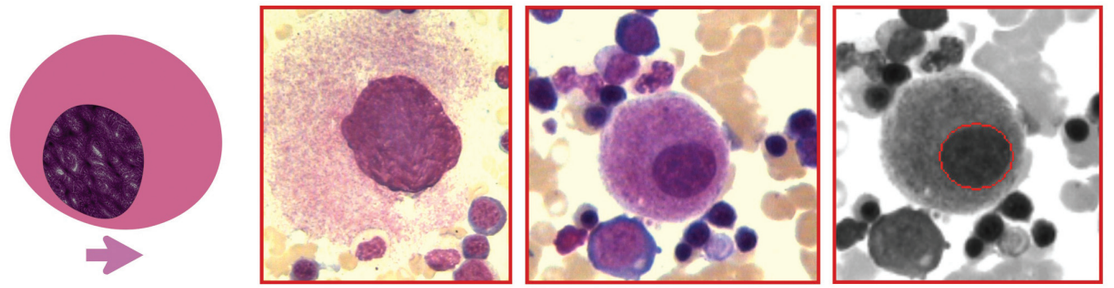
(obr. 1 a 2). Horší prognózu ve skupině C ukazuje jen prognostické skóre dle WPSS, nikoli IPSS.

Nakonec bychom chtěli upozornit na výskyt a význam přítomnosti zvláštních MGC typických pro 5q minus syndrom (obr. 3). Byly přítomny u všech žen skupiny A a B, pouze u dvou mužů skupiny A v prvním vzorku dřeně jsme tyto buňky nenašli. Ve dřeni, kterou jsme pak opajak je uváděno u MDS celkově (v 10 až 15 % případů). Rovněž se u nich setkáváme s hypoplastickou erytropoézou, mají často makrocytární anémii, stejné dysplastické MGC jako u nemocných s 5q minus syndromem a jsou ve stejně vysokém procentu závislí na transfuzích.

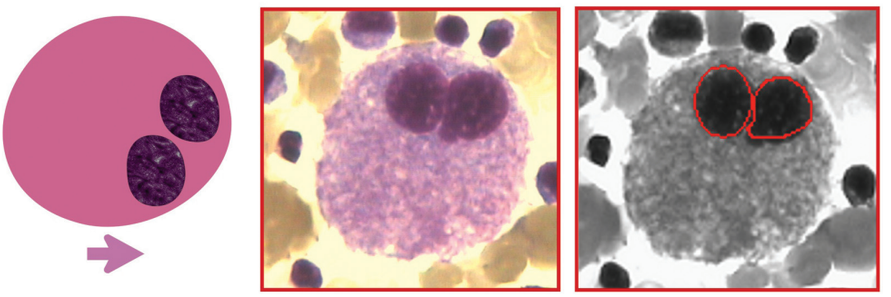
Při hodnocení jednotlivých nálezů u našich pacientů nemáme pro pozoruhodnou převahu žen zatím vysvětlení. Nicméně se můžeme s typickým 5q minus syndromem setkat i u mužů, kteří se však v naší sestavě odlišují od žen na příklad tím, že mají méně často než ženy hypocelulární dřen, chudou erytropoézu a průměrná délka života u mužů je kratší než u žen.

Snížená celularita dřeně a zejména chudší erytropoéza může souviset s haploinsuficiencí genu RPS19 lokalizovaném na CDR dlouhého ramene 5 chromozomu a kódujícího proteiny menší podjednotky ribozomů. Haploin-

Trans 4 zlom 11.1.2010 8:14 Str. 208
proLékaře.cz | 5.11.2026



Typické formy magakaryocytů u 5q-



Obr. 3.

Tab. 5. Vztah incidence AML a trvání MDS s del(5q).

Skupina	Počet pacientů	Průměrné trvání choroby v době dg AML
A	6	50 měsíců (19–77)
B	1	38 měsíců
C	3	31 měsíců (15–49)
D	4	10,5 měsíců (6–17)

suficience tohoto genu vede k defektu v translační a ribozomální fázi syntézy proteinů, což postihuje podle Eberta (9) zejména erytropoézu.

Z analyzovaných dat považujeme počet destiček za významný jak pro stanovení diagnózy, tak pro určení prognózy. Horní hranice normálního počtu destiček ($400x10^9$/l) nám přirozeně dělí pacienty na skupinu A a B, hodnota $450x10^9$/l dle WHO 2008 (14) by toto rozdělení neumožnila. Trombocytopenie vylučuje diagnózu 5q minus syndromu.Ve skupině C a D je trombocytopenie vždy spojena s horší prognózou. Zatímco např. nerozhoduje hloubka anémie nebo dependence na transfuzích, přitěžující okolností je právě nízký počet destiček. Potvrzuje to i pozorování Jonášové (19).

Nález atypických MGC patří mezi diagnostická kritéria 5q minus syndromu. Jejich výskyt dovoluje předpokládat deleci 5. chromozomu i u nemocných, kteří nesplňují kritéria 5q minus syndromu. Musíme shromáždit více pacientů s del(5q) i kontrolních nemocných bez této aberace, abychom mohli potvrdit své podezření, že jejich výskyt je vysoce specifický pro del(5q). Jen u malé části nemocných skupiny B (5q minus syndrom s trombocytemií) jsme nacházeli MGC s totálně rozpadlou plazmou na destičky. Ve většině případů všech 4 skupin je obraz čilé tvorby destiček vzácný. Vtírá se tedy otázka, zda u pacientů s del(5q) a trombocytemií nebo s normálním počtem destiček nejsou trombocyty tvořeny mimo dřeň, např. v plicích.

V naší sestavě nemocných s 5q minus syndromem podobně jako v sestavách z jiných hematologických pracovišť (1, 11) platí nižší incidence transformace do AML. Došlo k ní u 16 % nemocných skupiny A a B, na rozdíl od 25–30 % udávaných v našich i světových sestavách všech MDS nemocných. Pokud však nemocní s 5q minus syndromem žijí dost dlouho (a nezemřou na přidružené choroby nebo v závislosti na poškození orgánů potransfuzní siderózou), mohou se bohužel transformace do AML dožít. Incidence AML ve skupině C a D (28 %) by mohla být patrně ještě vyšší, kdyby nebyli 2 plzeňští nemocní úspěšně transplantováni.

Prognózu nemocných s del(5q) doporučujeme určovat podle několika kritérií: jako prognostické skóre použít WPSS, přikládat vážnost prognostickému významu trombocytopenie a nemocné si cvičně zařadit do skupin A, B a C a D, tj. jak tito nemocní splňují či nesplňují kritéria pro 5q minus syndrom. Ve skupinách C a D takové komplexní určení prognózy je zejména nutné u mladších nemocných při rozhodování o indikaci transplantace. V blízké budoucnosti bychom se měli dočkat nového léku lenalidomidu (6), který je účinný zejména u 5q minus syndromu, ale i u části ostatních pacientů s del(5q). Bude poučné sledovat, kteří pacienti ze skupiny C a D pozitivně odpoví na lenalidomid.

Nakonec poznámka k patogenezi 5q minus syndromu. Nemocní s 5q minus syndromem mají refrakterní anémii a hypoplastickou erytropoézu, ale paradoxně normální nebo zvýšený počet destiček se zachovanou, dysplastickou megakaryopoézou. Vzniká otázka, zda tu není nějaký

Trans 4 zlom 11.1.2010 8:14 Str. 209
proLékaře.cz | 5.11.2026

vztah se známým faktem, že v průběhu diferenciace pluripotentní kmenové buňky do krvetvorných řad je na čas kmenová buňka společná pro erytroidní a destičkovou řadu (22). U 5q minus syndromu se vývoj kmenové buňky vychyluje ve prospěch MGC řady, naopak po aplikaci lenalidomidu se upravuje anémie, ale na čas klesá počet destiček. Řada transkripčních faktorů, cytokinů a jejich receptorů a v poslední době i určité mikroRNA rozhodují o tom, která řada bude preferovaná (23, 24). Zpracování a analýza dat nemocných s del(5q) je pro nás nyní východiskem pro vyšetřování některých těchto faktorů, ovlivňujících megakaryopoézu a erytropoézu u našich žijících nemocných s del(5q) (25).

Literatura

1. Giagounidis J, Lewis S, Wainscoat JS. The 5q- syndrome. Hematology 2004; 9: 271-277.
2. Pellagatti A, Hellström-Lindberg E, Giagounidis A, et al. Haploinsufficiency of RPS14 in 5q- syndrome is associated with deregulation of ribosomal- and translation-related genes. Br J Haematol 2008; 142: 57-64.
3. Mohamedali A, Mufti GJ. Van-den Berghe's 5q- syndrome in 2008. Brit J Haematol 2009; 144: 157-168.
4. Boultwood J, Fidler C, Strickson AJ, et al. Narrowing and genomic annotation of the commonly deleted region of the 5q- syndrome. Blood 2002; 99: 4638-4641.
5. Boultwood J, Pellagatti A, Cattan H, et al. Gene expression profiling of CD34+ cells in patients with 5q- syndrome. Br J Haematol 2007; 139: 578-589.
6. List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. N Engl J Med 2006; 355: 1456-1465.
7. Shannon KM, LeBeau MM. Cancer: hay in a haystack. Nature 2008; 451: 252-253.
8. Gazda HT, Kho AT, Sanoudou D, et al. Defective ribosomal protein gene expression alters transcription, apoptosis, and oncogenic pathways in Diamond-Blackfan anemia. Stem Cells 2006; 24: 2034-2044.
9. Ebert BL, Pretz J, Bosco J, et al. Identification of RPS14 as a 5q- syndrome gene by RNA interference screen. Nature 2008; 451: 335-339.
10. Pellagatti A, Jadersten M, Forsblom AM, et al. Lenalidomide inhibits the malignant clone and up-regulates the SPARC gene mapping to the commonly deleted region in 5q- syndrome patients. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 11406-11411.
11. Giagounidis AAN, Germing U, Haase S, et al. Clinical, morphological, cytogenetic, and prognostic features of patients with myelodysplastic syndromes and del(5q) including band q31. Leukemia 2004; 18: 113-119.
12. Giagounidis AAN, Germing U, Aul C. Biological and prognostic significance of chromosome 5q deletions in myeloid malignancies. Clin Cancer Res 2006; 12: 5-10.
13. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood 2002; 100: 2292-2302.
14. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 Revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 2009; 114: 937-951.
15. Van den Berghe H, Cassiman JJ, David G, et al. Distinct haematological disorder with deletion of long arm of no. 5 chromosome. Nature 1974; 251: 437-438.
16. Malcovati L. WPSS, a dynamic prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. Leukemia Res 2007; 31: 23.
17. Neuwirtová R, Mociková K, Musilová J, et al. Mixed myelodysplastic and myeloproliferative syndromes. Leukemia Res 1996; 20: 717-726.
18. Gattermann N, Billiet J, Kronenwett R, el al. High frequency of the JAK2 V617F mutation in patients with thrombocytosis (platelet count>600x10^9/L) and ringed sideroblasts more than 15% considered as MDS/MPD, unclassifiable. Blood 2007; 109: 1334-1335.
19. Jonasova AT, Neuwirtova R, Hochova I, et al. Cytopenia particularly thrombocytopenia at diagnosis as an important negative prognostic marker for patients with isolated 5q- abnormality and no blasts in bone marrow. Haematologica 2008; 93: 1021.
20. Raza A, Myer P, Dutt D, et al. Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes. Blood 2001; 98: 958-965.
21. Melchert M, Vishakha K, List A. The role of lenalidomide in the treatment of patients with chromosome 5q deletion and other myelodysplastic syndromes. Curr Opin Hematol 2007; 14: 123-129.
22. Kaushansky K. Historical review: megakaryopoiesis and thrombopoiesis. Blood 2008; 111: 981-986.
23. Frontelo P, Manwani D, Galdass M. et al. Novel role for EKLF in megakaryocyte lineage commitment. Blood 2007; 110: 3871-3880.
24. Starczynowski DT. Identification of Mir-145 and Mir-146a as Micrornas Involved in the Pathogenesis of 5q- Syndrome. Blood ASH Annual Meeting Abstracts 2008; 112: 853.
25. Neuwirtová R, Bruchová H, Jonášová A, et al. Příspěvek k diagnostickému významu a patogenezi dysplastické megakaryopoezy a zvýšené tvorby destiček u MDS s delecí dlouhého ramene 5. chromosomu. Transfuze Hematol dnes 2009; 15(Suppl 1): 27.

Poděkování
Za technickou spolupráci děkujeme Evě Vesecké.

Zpracováno s podporou výzkumného záměru MSM0021620808

Doc. MUDr. Radana Neuwirtová
Univerzita Karlova v Praze 1. lékařská fakulta
I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF a VFN
U Nemocnice 2
128 08 Praha 2
e-mail: neuwirtova.radana@vfn.cz

Do redakce doručeno: 28. 4. 2009
Přijato: 29. 9. 2009