

Akútne leukémie – čo by mal vedieť všeobecný lekár

MUDr. Juraj Chudej, PhD.¹, MUDr. Matej Hrnčár², MUDr. Juraj Sokol, PhD.¹, MUDr. Ľubica Váleková, PhD.¹, prof. MUDr. Ján Staško, PhD.¹

¹Klinika hematológie a transfúziológie JLF UK a UNM, Martin

²Onkologická klinika, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Leukémia vzniká klonálnou proliferáciou hemopoetickej kmeňovej bunky v kostnej dreň. Všeobecný lekár sa môže stretnúť so štyrmi podtypmi: akútnou lymfoblastovou, chronickou lymfocytovou, akútnou myeloblastovou a chronickou myelocytovou leukémiou. V našej práci sa zameriame len na akútne leukémie. Akútna lymfoblastová leukémia sa vyskytuje prevažne v detskom veku, ostatné podtypy sa s väčšou pravdepodobnosťou vyskytujú v dospelosti. Príznaky ochorenia sú nešpecifické a zahŕňajú zvýšenú teplotu, slabosť, stratu hmotnosti, bolesti kostí, tvorbu modrín a krvácanie. V krvnom obraze zvyčajne pozorujeme leukocytózu, pričom v ostatných krvných radoch nachádzame väčšinou depléciu alebo zriedkavo aj eleváciu buniek. Pri podozrení na toto ochorenie má byť pacient čo najskôr odoslaný k hematológovi. Diagnóza je potvrdená až ďalšími vyšetreniami z periférnej krvi a kostnej drene. Liečba pozostáva z chemoterapie, rádioterapie a väčšinou aj z transplantácie kostnej drene.

Kľúčové slová: akútna leukémia, diagnostika, prehľad

Acute leukemias – what should general practitioner know

Leukemia is a clonal proliferation of hematopoietic stem cells in the bone marrow. The four broad subtypes most likely to be encountered by primary care physicians are acute lymphoblastic, acute myelogenous, chronic lymphocytic, and chronic myelogenous. We will focus on acute leukemias in this paper. Acute lymphoblastic leukemia occurs more often in children, whereas the other subtypes are more common in adults. Symptoms are nonspecific and include fever, fatigue, weight loss, bone pain, bruising or bleeding. A complete blood count usually reveals leukocytosis and other abnormally elevated or depressed cell lines. Patients with suspected leukemia should be referred promptly to a hematologist. The diagnosis is confirmed by further examination of the bone marrow or peripheral blood. Treatment may include chemotherapy, radiation, or hematopoietic stem cell transplantation.

Key words: acute leukemia, diagnosis, review

Via pract., 2016, 13(3): 110–113

Úvod

Akútne leukémie (AL) sú klonálne zhubné nádorové ochorenia ľudského organizmu, ktoré vznikajú malígnou transformáciou nezrelých krvotvorných buniek. Podľa toho, či malígna transformácia postihuje bunky myeloidného, alebo lymfoidného radu, delíme AL do dvoch základných skupín: akútna myeloblastová leukémia (AML) a akútna lymfoblastová leukémia (ALL). AML predstavuje 2 až 4 % všetkých malignít. Jej incidencia je 2 – 3 prípady na 100 000 obyvateľov a jej výskyt sa zvyšuje s vekom (v skupine nad 65 rokov je incidencia 15 – 17 prípadov na 100 000 obyvateľov). Incidencia ALL je 1,1 – 1,4 prípadov na 100 000 obyvateľov. Častejšie sa vyskytuje u belochov v porovnaní s čiernou rasou, u ktorej je vyššia incidencia AML. AL sa vyskytujú v 15 – 20 % prípadoch u detí a v 80 % u dospelých. Priemerný vek pacienta s AML je 55 rokov. ALL sa vyskytuje v 85 % u detí a v 15 – 20 % u dospelých. Najvyšší výskyt ALL je v 4. a 5. roku života, vo vekovej skupine tesne okolo 5. decénia a v skupine pacientov nad 80 rokov. V incidencii AML nie je rozdiel medzi pohlaviami. ALL je však častejšia u mužov (1).

Tabuľka 1. FAB klasifikácia AML

FAB klasifikácia	Morfologické črty
M0	veľké agranulárne myeloblasty niekedy pripomínajúce lymfoblasty
M1	AML bez maturácie, veľké, málo diferencované myeloblasty, tvoria 90 % a viac neerytroidných buniek
M2	AML s maturáciou, 30 – 89 % neerytroidných buniek, myeloblasty s bohatou cytoplazmou, s granulami, Auerove tyčky
M3	leukemické bunky obsahujú výraznú azurofilnú granuláciu, Auerove tyčky, jadro je dvojlaločné alebo v tvare obličky
M4	prítomné myeloblasty, promyelocyty, myelocyty a iné granulocytové prekurzory, menej ako 80 % neerytroidných buniek; monocytoidné bunky do 20 % neerytroidných buniek, Auerove tyčky sú ojedinelé
M5	monoblasty, promonocyty alebo monocyty tvoria 80 % a viac neerytroidných buniek
M6	viac ako 50 % erytroidných buniek, myeloblasty tvoria 30 % a viac neerytroidných buniek
M7	veľké a malé megakaryoblasty s veľkým pomerom jadro/cytoplazma, cytoplazma bez granúl, bledá

V tabuľke 1 a 2 sú zhrnuté všetky podtypy AML a ALL podľa morfolologickej FAB (French-American-British) klasifikácie. V hematologickej praxi sa používa aj WHO klasifikácia AL. Na obrázku 1 až 5 sú znázornené nálezy blastov z periférnej krvi pri rôznych podtypoch AML alebo ALL. Všeobecní lekári by mali byť schopní rozpoznať prvé príznaky leukémie a vykonať prvotné diferenciálno-diagnostické a diagnostické vyšetrenia.

Rizikové faktory

Downov syndróm (20-krát vyššie riziko AML, 30-krát vyššie riziko ALL), Bloomov syndróm, neurofibromatóza, Fanconio anémia sú asociované so zvýšeným rizikom rozvoja detskej ALL a AML (1, 2). Osoby, ktoré sú vystavené ionizujúcemu žiareniu (napríklad rádiodiagnostickí zdravotnícki pracovníci alebo osoby, ktoré absolvovali rádioterapiu), majú zvýšené riziko

vzniku AML alebo ALL (2, 3). Dôkazy z epidemiologických štúdií naznačujú, že mladí pacienti, ktorí absolvovali 2 alebo 3 vyšetrenia pomocou počítačovej tomografie (ide o CT zariadenia s vysokou dávkou rádiácie používané v minulosti) mali štatisticky signifikantne zvýšené riziko rozvoja onkologického ochorenia vrátane AL (4). Taktiež vystavenie sa benzénu (chemikália používaná pri výrobe náterových hmôt a plastov) je rizikovým faktorom rozvoja predovšetkým AML (5, 6). Zaujímavým faktom je aj to, že za rizikový faktor rozvoja AL je považovaná aj obezita. Zvýšenie body mass indexu o 5 kg/m² zvyšuje relatívne riziko rozvoja AL o 13 % (7). Samozrejme, rodinná anamnéza výskytu AL je rizikovým faktorom pre rozvoj AL hlavne v neskoršom veku (8).

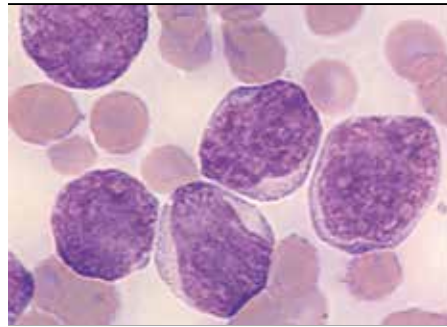
Klinická prezentácia

Podľa troch retrospektívnych štúdií u detí s AL (75 % až 100 % detí malo ALL) sú častými klinickými príznakmi horúčka (17 – 77 %), letargia (12 – 39 %) a krvácanie (10 – 45 %). Asi jedna tretina detí mala aj muskuloskeletálne príznaky (bolesť kostí a svalov). 75 % detí malo hepato- alebo splenomegáliu a 60 % malo lymfadenopatiu. Postihnutie nervového systému bolo prítomné u 7 % detí (9, 10, 11). U dospelých pacientov je najčastejším typom AML. Najfrekvencovanejším príznakom je zvýšená teplota, únava a strata hmotnosti. Prítomný býva aj anemický syndróm (dýchavičnosť, palpitácie alebo bolesť na hrudníku, závraty). Časté sú aj príznaky trombocytopenie a často prítomnej koagulopatie (vdaka infiltrácii pečene, cievnej steny, trombocytopenii), ako napríklad zvýšená tvorba modrín, krvácanie z nosa a ďasien, pretrvávajúce krvácanie po extrakcii zuba, metrorágia, hematúria. Akútna promyelocytová leukémia (AML-M3) sa považuje za jedinú akútnu leukémiu v pravom zmysle slova. Jej klinickému obrazu dominuje hemoragická diatéza s krvácaním do kože, slizníc, ale i do vnútorných orgánov (pľúca, CNS). AML-M3 je sprevádzaná vysokým rizikom rozvoja syndrómu disseminovanej intravaskulárnej koagulácie. Prvým prejavom AL môžu byť aj infekčné komplikácie (nekrózy v dutine ústnej, tonzilitída, abscesy, furunkuly, perianálne infekcie, bronchitída, pneumónia, cystitída, kolpitída) s atypickým priebehom, nereagujúce na bežné antibiotiká. Menej typickým príznakom je hepato/splenomegália, lymfadenopatia, infiltrácia kože, semenníkov alebo bolesti kostí (expansion leukemických buniek). Centrálny nervový systém je postihnutý v 5 – 8 % prípadov (12). Prejavy

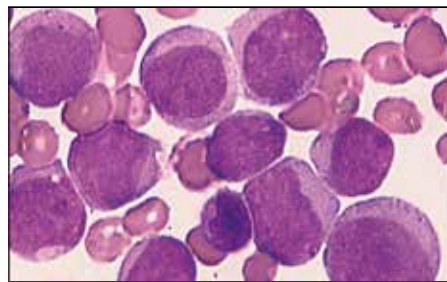
Tabuľka 2. FAB klasifikácia ALL

FAB klasifikácia	Morfologické črty
L1	homogénna populácia malých lymfoblastov s pravidelným tvarom jadra, bez jadriek, s úzkym lemom cytoplazmy, väčšinou bez jadriek
L2	heterogénna populácia rôzne veľkých lymfoblastov s morfológiou od L1 – L3 s rôznym počtom vakuol v cytoplazme
L3	veľké lymfoblasty s oválnym alebo guľatým jadrom, s jemným homogénnym chromatinom a zreteľnými jadričkami, bazofilná cytoplazma s nápadnými veľkými vakuolami

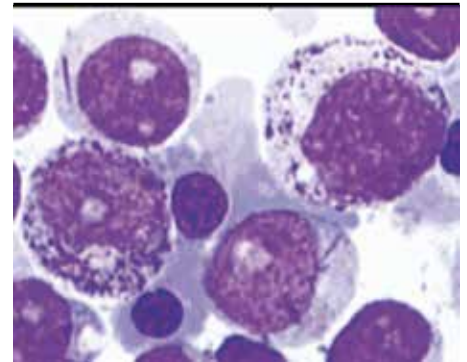
Obrázok 1. AML, M0 – veľmi nezrelá AML



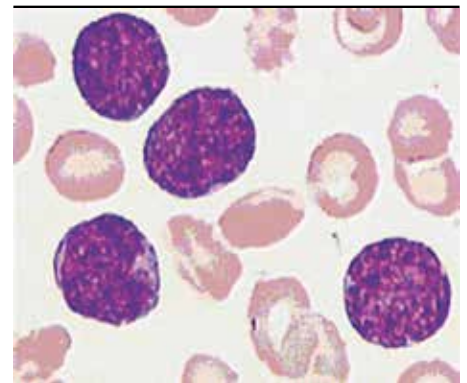
Obrázok 3. AML, M4 – myelomonocytová leukémia



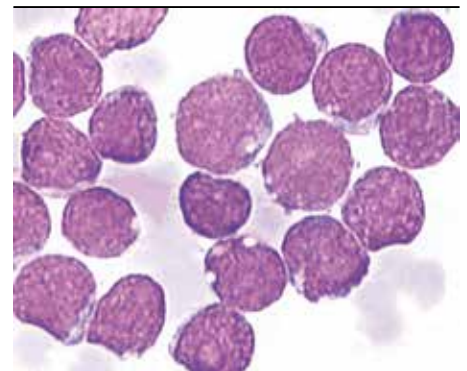
Obrázok 2. AML, M2 – AML s čiastočným vyzrievaním



Obrázok 4. – ALL, L1



Obrázok 5. – ALL, L2

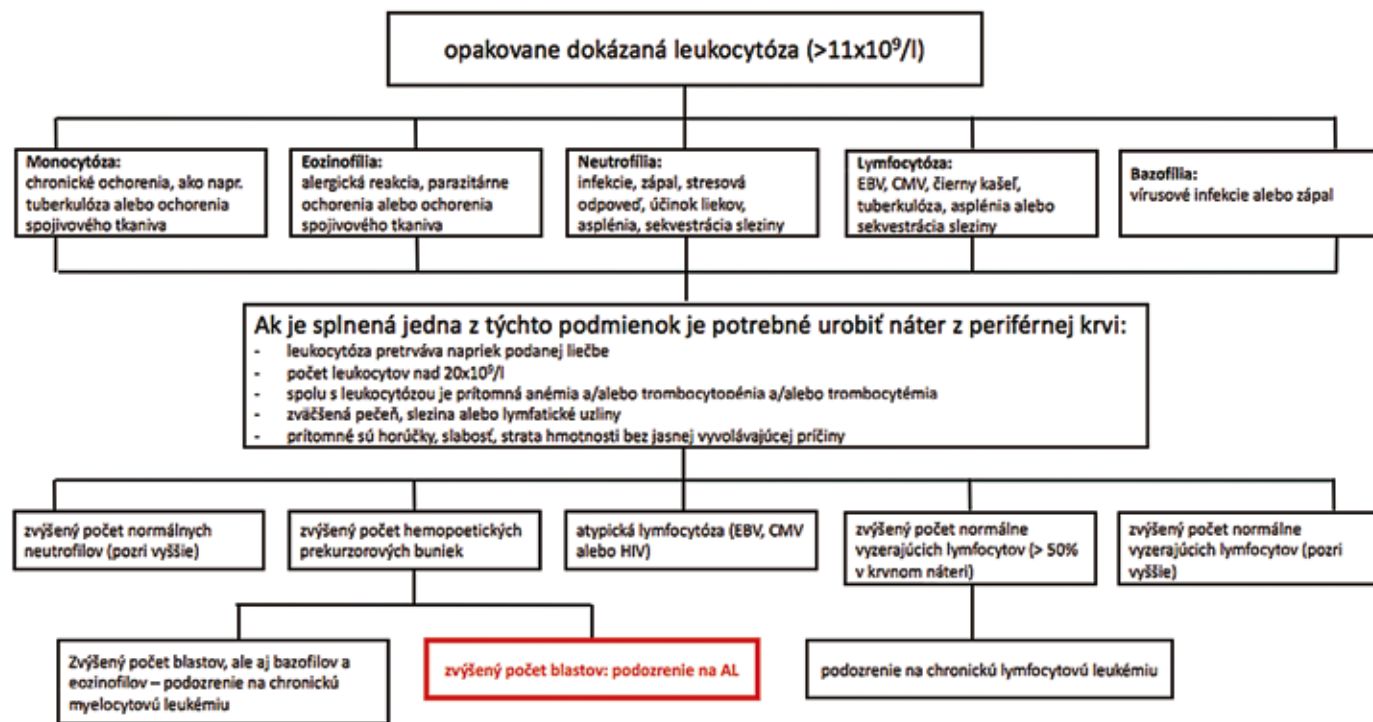


leukostázy (dýchavičnosť, bolesti na hrudníku, bolesti hlavy, poruchy vedomia a mentálneho stavu, priapizmus) sa vyskytujú u pacientov, ktorí majú pri stanovení diagnózy > 100 x 10⁹/l leukocytov v periférnej krvi. Ide o akútny stav v hematológii vyžadujúci intenzívnu liečbu. Pri objektívnom vyšetrení pacienta s AL možno teda najčastejšie nájsť bledú pokožku a sliznice, afy v ústnej dutine, krvácajúce ďasná, zdurené tonzily, petechie, sufúzie na koži a slizniciach, niekedy zväčšenú pečeň a slezinu.

Laboratórny nález

Pri podozrení na leukémiu má byť vyšetrený krvný obraz s diferenciálnym rozpočtom. Automatické hematologické analyzátory stanovujú kompletný krvný obraz. Súčasne väčšinou dokážu okrem počtu leukocytov stanoviť i ich diferenciálny rozpočet – množstvo neutrofilov, eozinofilov, bazofilov, lymfocytov, monocytov (5-populačný diferenciálny rozpočet). Niektoré analyzátory stanovujú, respektíve nás môžu informovať aj o počte neutrofilných tyčíc, blastických buniek alebo atypických lymfocytov. Naopak, staršie hematologické analyzátory sta-

novujú iba neutrofilý, monocytý a lymfocytý (3-populačný diferenciálny rozpočet), ktorý slúži hlavne na monitorovanie zdravej populácie. Hematologické laboratória sledujú abnormálne počty atypických buniek a pri nejasnostiach alebo nejasných nálezoch realizujú následne manuálny náter periférnej krvi s mikroskopickým hodnotením. V typickom prípade AML je diferenciálny rozpočet patologický: zastúpenie

Obrázok 6. Algoritmus vyšetrení pri podozrení na AL**Tabuľka 3.** Prognostické faktory pri AML

Prognóza	Cytogenetická abnormalita
dobrá	inv(16), t(16;16), t(8;21), t(15;17)
stredná	normálny karyotyp, +8, t(9;11)
závažná	-5, 5q-, -7, 7q-, inv(3), t(3;3), t(6;9), t(9;22), > 3 klonálne chromozómové abnormality

Tabuľka 4. Prognostické faktory pri ALL

Priaznivé prognostické faktory	Nepriaznivé prognostické faktory
hyperploidia	hypoploidia
	BCR-ABL pozitivita
	MLL/AF4 pozitivita

zrelých granulocytov je znížené, chýbajú mladšie vývojové štádiá myelopoézy (myelocyty a metamyelocyty), hovoríme o tzv. „hiatus leukaemicus“. Pri chronickej leukémii je prítomná extrémna leukocytóza (> 100 x 10⁹/l). 96 % pacientov s chronickou leukémiou má leukocytózu > 20 x 10⁹/l v porovnaní s iba 38 % pacientov s akútnou leukémiou (9, 10, 13). V niektorých prípadoch AL môže byť dokonca prítomná leukopénia (aleukemická forma AL, keď ešte nedochádza k vyplavovaniu blastov z kostnej drene do periférnej krvi) v kombinácii s anémiou a trombocytopéniou. Dôležité sú aj výsledky biochemických parametrov, ako napríklad pečeňové a obličkové funkcie, mineralogram, ako aj parametre základnej koagulácie. Ak je u pacienta prítomný febrilný stav, lekár by mal realizovať základné kultivačné vyšetrenia (napríklad výter z nosa, hrdla, kultivačné vyšetrenie moču), RTG snímku hrudníka. V rámci diferenciálnej diagnostiky je potrebné myslieť napríklad na leukemoidnú reakciu – extrémne

vysoké hodnoty leukocytov pri neleukemických procesoch (ťažké pneumónie, sepsa, meningitída, popáleniny, nádory, aplikácia kortikoidov alebo rastových faktorov myelopoézy, stav po splenektómii). Obrázok 6 podrobne analyzuje algoritmus vyšetrení pri podozrení na leukémiu. Pri akútnej leukémii vidíme v náteroch periférnej krvi blasty (skorá forma hemopoetických prekurzorových buniek). Pri podozrení na akútnu leukémiu má byť pacient okamžite odoslaný k hematológovi za účelom vykonania ďalších vyšetrení (napríklad vyšetrenie kostnej drene) a začatia liečby.

Prognóza

Prognóza pacienta závisí napríklad od podtypu leukémie, cytogenetického nálezu, veku pacienta a komorbidít. Cytogenetický profil leukemických buniek pacientov s AML určuje agresivitu ochorenia, ako aj jeho schopnosť odpovedať na liečbu. Je teda určujúcim

prognostickým faktorom. Napríklad potvrdenie translokácie medzi chromozómami 15 a 17 je rozhodujúcim diagnostickým markerom akútnej promyelocytovej leukémie. Cytogenetické abnormality asociované s prognózou AML sú opísané v tabuľke 3 (14). Chromozómové klonové zmeny sa nachádzajú pri 90 % detských ALL. Prehľad priaznivých a nepriaznivých genetických prognostických faktorov je zhrnutý v tabuľke 4 (15). Vyliečení pacienti majú následne zvýšené riziko vzniku iných malignít. Štúdia realizovaná u detí (n = 17 000), ktoré sa vyliečili z ALL, zistila, že v takmer v 6 % sa rozvinie iný typ rakoviny do deviatich rokov od ukončenia liečby (16). Najčastejšími sekundárnymi malignitami sú leukémie (iný podtyp ako pôvodne) a lymfómy. Zo solídnych tumorov prevládajú nádory kostí a centrálného nervového systému. Použitie chemoterapeutiká alebo rádioterapia mohli z dlhodobého hľadiska ovplyvniť funkciu srdca (vznik kardiomyopatie alebo arytmií, kardiálneho zlyhávania). Je preukázané, že u 5 až 10 % pacientov, u ktorých sa použil daunorubicín (antracyklín často používaný v liečbe AL), sa vyvinie kongestívne srdcové zlyhávanie (17, 18). Po cytostatickej liečbe sa často vyskytujú aj rôzne endokrinné abnormality vrátane metabolického syndrómu alebo porúch funkcie štítnej žľazy. Dôležité je myslieť aj na možné problémy pri plánovanom rodičovstve (19). Monitorovanie týchto možných neskorších komplikácií onkoterapie spadá aj do kompetencií všeobecného lekára.

Záver

Akútne leukémie patria medzi život ohrožujúce stavy, ktoré vyžadujú včasnú diagnostiku a liečbu. Nevyhnutná je preto spolupráca medzi všeobecnými lekármi a hematológmi. Nie všetci pacienti sú diagnostikovaní včas. Niekedy sa pacienti dostávajú k špecialistovi pomerne neskoro, vo vážnom klinickom stave, s rozvinutým ochorením a hemoragickou diatézou. Napriek veľkej snahe a komplexnej starostlivosti títo pacienti zomierajú, pretože nie sú schopní prežiť úvodnú liečbu. Želaním je, aby lekár, ktorý príde do kontaktu s pacientom s AL ako prvý, myslel aj na túto, povedzme, „raritnú“ diagnózu. A aj vďaka tomu sa títo pacienti môžu dostať do onkohematologických centier o nejaký čas skôr. V onkohematológii pribúda počet dlhodobo žijúcich vyliečených pacientov. Sú to pacienti po chemoterapii, rádioterapii, ktorí liečbu podstúpili v detstve, ranej dospelosti a neskôr. Sú zdraví, ale môžu mať prejavy chronickej toxicity a majú vyššie riziko vzniku sekundárnych malignít, kardiovaskulárnych, endokrinologických ochorení v porovnaní s ich rovesníkmi. Dôležitý je optimálny spôsob dlhodobého sledovania vyliečených pacientov s cieľom nezhoršiť kvalitu života prílišným vyšetrovaním, a na druhej strane, včas zachytiť prejavy neskorkej toxicity. Nezanedbateľné sú aj následky v psychosociálnej oblasti. Hematológ, ktorý lieči onkohematologické ochorenie, sleduje pacienta 5 – 10 rokov po liečbe. Všeobecný lekár sleduje vyliečených pacientov, ak sú > 5 – 10 rokov po liečbe, a ak sa vyskytne problém, tak konzultuje pacienta

na hematologickom pracovisku. V praxi sa poukazuje aj na možné ovplyvnenie dlhodobých nežiaducich následkov protinádorovej liečby vonkajšími faktormi, akými sú zdravý životný štýl, kontrola telesnej hmotnosti, pravidelné cvičenie, racionálna strava, nefajčenie, ktorých modifikáciou sa docieli zníženie prevalencie hypertenzie, dyslipidémie a obezity, čo v konečnom dôsledku smeruje k výraznej redukcii morbidity a predčasnej mortality. A aj v tejto dôležitej problematike, akou je sekundárna prevencia, majú svoje významné postavenie všeobecní lekári.

Literatúra

1. Kubisz P, et al. Akútne leukémie. In: *Hematológia a transfúziológia*. Bratislava, Slovenská republika: Grada; 2006: 97–105.
2. Bhatia S, Robison LL. Epidemiology of leukemia and lymphoma. *Curr Opin Hematol*. 1999;6(4):201–204.
3. Yoshinaga S, Mabuchi K, Sigurdson AJ, et al. Cancer risks among radiologists and radiologic technologists: review of epidemiologic studies. *Radiology*. 2004;233(2):313–321.
4. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography – an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2277–2284.
5. Khalade A, Jaakkola MS, Pukkala E, et al. Exposure to benzene at work and the risk of leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health*. 2010;9:31.
6. Buffler PA, Kwan ML, Reynolds P, et al. Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. *Cancer Invest*. 2005;23(1):60–75.
7. Lichtman MA. Obesity and the risk for a hematological malignancy: leukemia, lymphoma, or myeloma. *Oncologist*. 2010;15(10):1083–1101.
8. Diller L. Clinical practice. Adult primary care after childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2011;65(15):1417–1424.
9. Sinigaglia R, Gigante C, Bisinella G, et al. Musculoskeletal manifestations in pediatric acute leukemia. *J Pediatr Orthop*. 2008;28(1):20–28.
10. Ma SK, Chan GC, Ha SY, et al. Clinical presentation, hematologic features and treatment outcome of childhood acute

lymphoblastic leukemia: a review of 73 cases in Hong Kong. *Hematol Oncol*. 1997;15:141–149.

11. Rogalsky RJ, Black GB, Reed MH. Orthopaedic manifestations of leukemia in children. *J Bone Joint Surg Am*. 1986;68(4):494–501.
12. Cornell RF, Palmer J. Adult acute leukemia. *Dis Mon*. 2012;58(4):219–238.
13. Savage DG, Szydlo RM, Goldman JM. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. *Br J Haematol*. 1997;96(1):111–116.
14. Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered in to the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood*. 1998;92(7):2322–2333.
15. Mullighan CG. Genomic profile of B progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2011;24:489–503.
16. Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(14):1083–1095.
17. Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R, et al. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Children's Cancer Study Group. *Pediatrics*. 1992;89:942–949.
18. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2010;10:337.
19. Sinisalo M, Aittoniemi J, Käyhty H, et al. Vaccination against infections in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(4):649–652.

MUDr. Juraj Chudej, PhD.

Klinika hematológie a transfúziológie
JLF UK a UNM
Kollárova 2, 036 59 Martin
durochudej@pobox.sk