

Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia

Rotunno G, Mannarelli C, Guglielmelli P et al., Blood 2014, 123, 1552-1555

Úvod:

U pacientů s pravou polycytémií (PV) je téměř ve 100% přítomna mutace JAK2. Naproti tomu u pacientů s esenciální trombocytémií (ET) a primární myelofibrózou (PMF) je tato mutace přítomna pouze v 50-60%. Recentně byla objevena mutace v genu pro kalretikulin (CALR), která je přítomná asi u 60% JAK2 negativních pacientů s ET a PMF. Autoři této práce se zabývali klinickými a laboratorními charakteristikami CALR pozitivních ET.

Pacienti a metodika:

Celkem byla analyzována data od 576 pacientů s ET. K molekulárně genetické analýze byli využity vzorky DNA odebrané v období diagnózy či během následujících 3 let. Pacienti byli vyšetřeni na přítomnost mutace JAK2 V617F, MPL W515L/K a CALR. JAK2 a MPL mutace byly prokázovány pomocí real time PCR, pro MPL také HRM analýzou následovanou Sangerovým sekvenováním. CALR mutace byla hodnocena pomocí Sangerova sekvenování. Data byla následně korelována s laboratorními a klinickými parametry a statisticky zpracována.

Výsledky:

V souboru pacientů byly identifikovány mutace: JAK2 V617F u 64,1% pacientů, MPL u 4,3% pacientů, CALR mutace u 15,5% pacientů a 16% pacientů neneslo žádnou ze zmíněných mutací (tzv. tripple negativní). CALR pozitivní pacienti jsou v porovnání s JAK2 pozitivními mladší, s mírnou predominancí mužů. U CALR pozitivních pacientů je signifikantně nižší počet leukocytů, hladina hemoglobinu a hematokrit. Naproti tomu hladina trombocytů je u CALR pozitivních pacientů vyšší v porovnání s JAK2 pozitivními a „tripples negativními“ pacienty. Konstituční symptomy byly podobně zastoupeny ve všech skupinách pacientů. Hmatná splenomegalie byla méně častá u „tripples negativních“ v porovnání s pacienty nesoucími některou z mutací. Přežití bez trombózy je signifikantně delší u pacientů CALR pozitivních a „tripples negativních“ v porovnání s JAK2 pozitivními. Statistický rozdíl v celkovém přežití a v incidenci transformace do sekundární myelofibrózy nebyl mezi jednotlivými skupinami zaznamenán.

Závěry:

Práce autorů prokázala vliv mutačního stavu u pacientů s ET na klinický a laboratorní projev onemocnění. CALR pozitivní pacienti jsou mladší, s nižší hladinou leukocytů, hemoglobinu a hematokritu a naopak s vyšší hladinou trombocytů. Mají nižší riziko trombotických komplikací, což by mohlo mít vliv na stratifikaci rizika a management terapie u těchto pacientů.