

Bolile mieloproliferative cronice (altele decât leucemia mieloidă cronică) (1)

Termenul de boli mieloproliferative cronice (BMPC) denumește un grup de neoplazii ale măduvei osoase care sunt consecința proliferării necontrolate a elementelor mature ale sângelui sau mai multor linii mielopoietice: eritrocitară, granulocitară sau megacariocitară. Aceste boli au drept caracteristică numărul crescut de elemente figurate („globele”) ale sângelui periferic și splenohepatomegalia.

Termenul de BMPC a fost introdus în limbajul medical și în literatura de specialitate în 1951, de hematologul american

ca altfel, mastocitoza, precum și formele de NMP neclasificabile (fig. 1). Mastocitoza a fost și ea exclusă din grupul NMP(-) la ultima revizuire a clasificării Organizației mondiale a sănătății (OMS) din 2016 a neoplazilor mieloidă și a leucemiilor acute. Respectând aceste clarificări, termenul de NMP Ph(-) va fi cel folosit în cele ce urmează.

PV, TE și PMF au fost descrise sub forma unor cazuri sporadice heterogene în urmă cu peste 150 de ani, fiind apoi delimitate ca entități distincte în decursul următorilor 50

de ani. Într-o măsură din acestea sau împreună să prezinte o valoare și semnificație patogenică și diagnostică similare cu a mutației BCR-ABL din LMC. Aceste mutații nu au specificitate de boală în grupul NMP și nici semnificație prognostică, dar prezența lor indică o NMP cu mare probabilitate.

NMP Ph(-) sunt afecțiuni rare în patologia malignă, dar nu la fel de rare printre neoplaziile mieloidă, reprezentând cca o treime din acestea. Ele sunt creditate cu o incidență de 0,5–5 cazuri/100.000 de locuitori, în funcție de subtip și de zona geografică, dar evaluarea precisă a incidenței și a prevalenței lor este dificilă, nu numai în diverse țări ale lumii, dar și în Uniunea Europeană (UE) și SUA, din cauza schimbării criteriilor de diagnostic de-a lungul timpului, a neuniformității investigațiilor și a interpretărilor lor, dar și a raportărilor incomplete. Înregistrarea sistematică a cazurilor de NMP a început în SUA abia din 2001. Astfel ar putea fi explicate și diferențele mari între rezultatele diverselor studii și opinia generală, aceea că valorile prezentate subestimează adevărata afectare prin NMP a populației.

Incidența brută (neajustată după vârstă) la 100.000 de locuitori anual în UE (2014) a celor trei NMP clasice combinate a fost de 1,15, 2,8 și 5 (în funcție de studiu), respectiv între 0,68 și 2,6 pentru PV; între 0,58 și 1,7 pentru TE și între 0,1 și 1 pentru MFP; dar aceste valori cresc substanțial la grup de vârstă 70–79 de ani (putând ajunge la 25,5 în cazul pacienților cu PV cu această vârstă, de exemplu). În SUA inci-

destul de zece ani de 0,64 pentru PV, 0,68 pentru TE și 0,21 pentru MFP, iar cea la 20 de ani – de 0,25 pentru PV, 0,44 pentru TE și 0,06 pentru MFP. În Europa, pacienții cu PV, TE și MFP ar avea o supraviețuire la cinci ani de 85%, 90% și 35%, dar rezultate inferioare au fost raportate pentru pacienții din SUA. Aceste date mai recente contrazic studii anterioare, mai limitate, care indicau o supraviețuire a pacienților cu PV și în special cu TE comparabilă cu a populației generale.

Supraviețuirea în ansamblu NMP Ph(-) s-a dovedit mai lungă la sexul feminin și mai redusă la pacienții cu vârste avansate la diagnostic (fig. 3A). Ea s-a îmbunătățit însă în continuu de-a lungul anilor la toate grupele de vârstă (fig. 3B), îmbunătățire mult mai marcată în cazul ET și PV decât în cel al MFP și mai accentuată în ultimele două decade (fig. 2D). Creșterea duratei de viață a fost explicată prin folosirea tot mai extinsă a profilaxiei manifestărilor tromboembolice cu aspirină, efectuarea flebotomiilor într-o mai strictă corelație cu valorile hematocritului, progresele înregistrate în general în cazul tratamentului anticoagulant al manifestărilor trombotice, eliminarea din tratament a medicamentelor leucogenice (clorambucil, fosfor radioactiv), precum și extinderea automatizării în determinarea constantelor hematologice, ceea ce a permis diagnosticul de NMP pe scară mai largă și mai precoce. Efectele tratamentelor mai

teritoriale rămân încă incomplet explicate, în afara factorilor specifici NMP (precum mutația genei JAK2), intervenind și alți

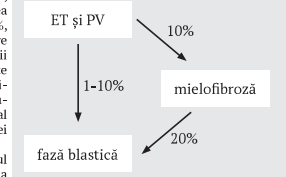
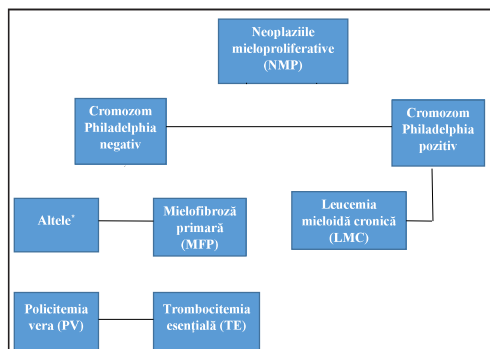


Fig. 4 – Progresia NMP Ph(-). Reprodus după N. Kruger, 2018

factori, precum: particularitățile anatomice ale sistemului venos splanhnic, particularități ale structurii endotelului venos în aceste teritorii în interacțiune cu modificările de suprafață și metabolice ale componentelor figurate ale sângelui. Totuși, pentru cei cca 14%–20% din pacienții cu NMP și tromboze splanhice JAK2-negativi, patogenia acestor complicații rămâne necunoscută.

Diagnosticul NMP Ph(-) se bazează pe parametrii clinici și ai sângelui periferic, morfologia măduvei osoase (îndeosebi histologia după prelevare prin puncție biopsie osteo-medulară) și date de genetică moleculară. Criteriile de diagnostic au fost elaborate de grupuri internaționale de lucru și s-au îmbunătățit încontinuu. Clasificarea neoplazilor mieloidă elaborată de OMS și revizuită în 2016, cuprinzând și actualizarea criteriilor de diagnostic, este astăzi principalul instrument de lucru în acest domeniu și aceasta va fi folosită în cele ce urmează, fără a mai trece în revistă clasificările și criteriile stabilite anterior. Deși genotiparea moleculară a ușurat mult diagnosticul NMP Ph(-) și a devenit un standard în cazul unei astfel de suspiciuni, diagnosticul este uneori dificil în practică, fie din cauza asemănărilor cu stările reactive (în unele cazuri, diagnosticul este unul de excludere), fie a unei importante suprapunerii fenotipice a diverselor entități. Examenul histologic al măduvei osoase ocupă un loc important și necesită specialiști hematopatologi bine pregătiți în acest domeniu. Diagnosticul morfologic poate fi însă o sarcină dificilă chiar pentru cei mai experimentați dintre aceștia, dacă avem în vedere, de exemplu, că un consens intern expert a variat de la 53% la 88%.

Determinarea prezenței mutației JAK2 constituie investigația moleculară principală de rutină în abordarea unui pacient cu suspiciunea de NMP Ph(-). Ea se efectuează atât în sângele periferic (sânge vena recoltat pe EDTA), cât și în aspiratul medular,



*Alte: leucemia neutrofilică cronică, leucemia eosinofilă cronică, neclădită altfel și NMP neclasificabile.

Fig. 1 – Clasificarea NMP pe baza recomandărilor OMS din 2008, revizuită în 2016

William Dameshek (fig. 1), contribuție care i-a conferit acestuia un loc de seamă în istoria hematologiei mondiale, și a fost folosit în practica hematologică, inclusiv din România, timp de aproape 60 de ani. Grupul BMPC cuprindea, la origine, cinci entități: leucemia mieloidă cronică (LMC), policitemia vera (PV), trombocitemia esențială (TE), mielofibroza primară (MFP), precum și eritroleucemia (sindromul Di Guglielmo). Progresele în cunoașterea acestor boli au dus ulterior la eliminarea din grupul BMPC a eritroleucemiei și apoi la înlocuirea în 2008 a termenului de BMPC cu cel de neoplazii mieloproliferative (NMP), recunoscându-se astfel caracterul de boli clonale ale celulei stem hematopoietice. Această

de ani. Într-o măsură din acestea sau împreună să prezinte o valoare și semnificație patogenică și diagnostică similare cu a mutației BCR-ABL din LMC. Aceste mutații nu au specificitate de boală în grupul NMP și nici semnificație prognostică, dar prezența lor indică o NMP cu mare probabilitate.

După demonstrarea originii într-o clonă de celule stem hematopoietice (P. Fialkow, 1976–81), evidențierea și descrierea mutației genei Janus 2-JAK2, în 2005, de Vainchenker, au constituit un progres însemnat, contribuind la demonstrarea originii lor clonale, la îmbunătățirea diagnosticului și la introducerea primelor terapii țintite, ele devenind un marker molecular al acestui grup de boli. S-a observat apoi că mutația JAK2 se întâlnește la aproximativ 95% din pacienții cu PV, dar și la aproxima-

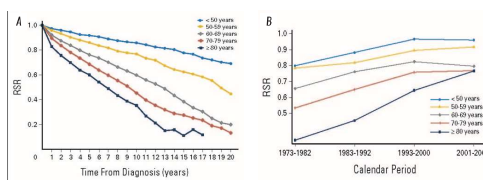


Fig. 3 – Supraviețuirea pacienților cu NMP Ph(-) în Suedia. A: Supraviețuirea relativă cumulată în funcție de vârstă la diagnostic. B: Supraviețuirea relativă cumulată la cinci ani, în funcție de vârstă și perioada calendaristică a diagnosticului. Reprodus din: Hultcrantz M. et al., 2012

dența anuală la 100.000 de locuitori a fost, în același an de raportare pentru PV, TE și PMF, de 0,84, 1,05 și 0,47. Comparativ, incidența LMC este apreciată în UE între 0,7 și 2, iar în SUA, între 1,6 și 1,7/100.000 de locuitori. Spre deosebire de LMC, care este o boală cu tendință de creștere, foarte probabil datorită unei mai bune diagnostici și raportării, Prevalența (calculată la 100.000 de locuitori) în UE a fost între 5 și 30 pentru PV, între 4 și 24 pentru TE și între 0,50 și 2,7 pentru MFP. În SUA, în 2014, prevalența celor trei NMP clasice combinate a fost de cca 95 la 100.000 de locuitori, corespunzând unui număr de cca 500.000 de pacienți. Diferențele mari între valorile constatate de diversele studii și prezentate mai sus ilustrează dificultatea diagnosticului NMP Ph(-), chiar și în țări cu posibilități de investigație ridicate.

Cazurile de NMP Ph(-) apar sporadic, rareori fiind dovădite predispoziția familială, iar asta îndeosebi pentru PV, modul de transmitere fiind în principal autosomal dominant cu penetranță redusă.

Toate cele trei tipuri de NMP afectează preponderent grupa de vârstă peste 60–65 de ani, numai 10% din pacienții cu PV, de exemplu, având vârsta sub 40 de ani, NMP fiind foarte rare la copii. Nu s-a existat diferențe notabile etno-rasiale privind frecvența, severitatea sau tipul manifestărilor clinice în ansamblu, însă PV este mai frecventă la populația evreică din Europa de Est. PV și MFP sunt distribuite aproximativ egal între sexe, iar TE este de două ori mai frecventă la sexul feminin.

Durata de viață a pacienților cu NMP Ph(-) s-a dovedit semnificativ mai scurtă decât cea a populației generale, atât în ansamblu, cât și referindu-ne la fiecare entitate în parte. De exemplu, în Suedia, în perioada 1975–2008 (fig. 2A–C), supraviețuirea relativă (raportul dintre supraviețuirea totală după diagnosticul de NMP și supraviețuirea populației generale fără NMP) a

recente cu inhibitori de tirozininkinază nu au putut fi cuprinse însă în statistici.

În 2014, costul mediu anual al îngrijirii lor anual pacienți cu NMP în SUA a fost estimat la 11.927 de dolari pentru PV, 19.672 de dolari pentru TE și 34.690 de dolari pentru MFP, aceste cifre având rolul de reper orientativ pentru planificarea resurselor necesare tratării acestor boli.

Afecțiunile aparținând NMP Ph(-) au câteva trăsături comune care determină reunirea lor în acest grup: interesarea clo-

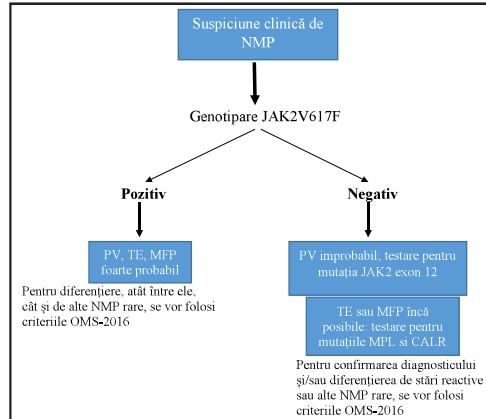


Fig. 5 – Algoritm de utilizare a genotipării JAK2V617F în cazul suspiciunii clinice de NMP. Reprodus după Vannuchi JA et al., 2009.

nală a progenitorilor celulei stem hematopoietice pluripotente; hiperclerularitate a măduvei osoase cu hematopoieză efectivă (spre deosebire de hematopoieză inefectivă, precum cea din sindromul mielodisplazic – SMD); lematopoieză extramedulară – mărirea splinei sau/si a ficatului; diateză trombotică și hemoragică; evoluție potențială spre mielofibroză și spre leucemie acută mieloidă (LAM) (fig. 4). O complicație frecventă a NMP Ph(-), considerată sugestivă în absența altor factori favorizanți, este tromboza venelor splanhnice și suprahepatice (sindromul Budd-Chiari), întâlnită, în funcție de raportări, la 5%–7% din pacienți (mai frecvent la cei cu PV și TE). Acestea are următoarele caracteristici: pondere mai mare a vârstei tinere și a sexului feminin, incidență mare în formele incipiente, ne-manifeste de NMP (constituind adesea un semn precoce al acestor boli), o încălțură mai redusă a alelei mutante JAK2. În consecință, există recomandarea pentru pacienți la toți pacienții cu tromboze ale venelor abdominale, chiar în cazul existenței unor alți factori favorizanți, deoarece toți aceștia se pot intra (de exemplu, trombofilia, consumul de contraceptive orale, fumatul și mieloproliferarea cronică neevdentă clinic). Patogenia trombozei în aceste

prima variantă fiind preferată pentru simplitate și acceptabilitate de către pacienți. Analiza acizilor nucleici extrași din granulocite se face prin tehnica de polimerizare în lanț (polymerase chain reaction – PCR) în diverse variante, cea în timp real cantitativă și specifică alelei fiind creditată ca printre cele mai sensibile (real time allele-specific – qPCR), existând kituri comerciale pentru JAK2. Ea are mare valoare pentru diagnosticul PV unde este pozitivă virtual la toate cazurile, varianta cu mutația situată în exonul 14 fiind cea mai frecventă (95%) cea cu mutația situată în exonul 12 având o frecvență de 1%–3% și valoare de orientare în TE și MFP într-un context clinic și histopatologic incert.

În afara mutației JAK2, cercetarea altor două mutații – MPL (myeloproliferative leukemia virus oncogene) și CALR (calreticulin) – este recomandată în investigația unui pacient cu posibilă NMP Ph(-), dar numai pentru clarificarea unor aspecte morfologice echivoce în TE sau MFP. Pe baza ultimelor descoperiri de biologie moleculară, PV, TE și MFP au fost incluse în subgrupul de NMP cu mutații învedite JAK2/CALR/MPL. Un algoritm al investigațiilor moleculare a NMP Ph(-) este prezentat în fig. 5.

Dr. Radu GOLOGAN

Explorarea endoscopică a căilor respiratorii

Bronhoscopia poate fi folosită ca metodă de diagnostic în diferite patologii ale aparatului respirator (infecții pulmonare, tuse persistentă, fibroză pulmonară, tuberculoză, boli sistemice cu afectare pulmonară, tumori, hemoptizie, în evaluarea și supravegherea pacientului transplantat pulmonar, la pacienții cu leziuni posttraumatice sau pentru screening). Ca metodă terapeutică, bronhoscopia este utilă în: bronhoaspirații, stentare, extragere de corp străin, biopsii, tratamentul stenozelor traheale, laserterapie, crioterapie, ecografie endobronșică, electrocauterizare. Setul de analize sau investigații ce trebuie efectuate înaintea endoscopiei bronșice cuprinde: astrup, spirometrie, hemoleucogramă, coagulogramă, computer tomografie, radiografie toracică, electrocardiogramă.

Bronhoscopia reprezintă o metodă de explorare endoscopică ce permite vizualizarea directă a căilor respiratorii cu ajutorul unui instrument numit bronhoscop. Există două tipuri de bronhoscop: flexibil sau rigid. În timpul endoscopiei bronșice pot fi evaluate: gâtul, laringele, traheea și căile respiratorii inferioare.

Înaintea acestei investigații, pacientul trebuie să informeze medicul dacă este alergic la vreun medicament, dacă urmează un tratament pentru o boală cronică sau tratament anticoagulant ori dacă pacienta în cauză este însărcinată.

Șase ore anterior investigației, pacientul trebuie să evite consumul de lichide sau alimente. După efectuarea endoscopiei bronșice, pacienții sunt ținuti sub observație aproximativ două ore, timp în care efectele anesteziei dispar și pacientul poate înghiți în siguranță. Este recomandat ca acesta să fie însoțit, pentru a fi condus

acasă după încheierea procedurii. Sunt interzise după bronhoscopie: fumatul pentru cel puțin 24 de ore, ingestia de alimente sau lichide două ore. În cazul biopsiei, pacientul trebuie să facă o clătire minuțioasă a gâtului.

Contraindicațiile acestei proceduri sunt: tulburările majore de ritm cardiac, astmul bronșic în criză, infarctul miocardic recent, angina pectorală instabilă, FEV1 sub 25%, vârstă înaintată, boala coriștilă, coagulopatiile. Se pot înregistra, în cazuri rare, complicații precum: lezarea corzilor vocale, sângerarea nazală, pneumotoraxul, fracturi dentare (în cazul bronhoscopiei rigide), aritmii cardiace, hemoragii, infecții, spasmodic.

Dr. Petru-Emil MUNTEAN,
medic specialist pneumolog