

Bolile mieloproliferative cronice (altele decât leucemia mieloidă cronică) (2)

În ultimii zece ani s-au acumulat tot mai multe date care indică existența unor stadii precoce sau timpurii ale neoplazmiilor mieloproliferative – NMP Ph(-), ceea ce a dus la individualizarea unor subentități ca policitemia vera (PV), „promielomă”, „la debut” sau „prePV”, PV mascată, trombocitopenia esențială (TE), „promielomă” și mielofibroza primară (MFP), „prefibrotică” (preMFP). Recunoașterea acestor forme de boală timpurii, inițiale sau la debut, prezintă implicații practice în ceea ce privește diagnosticul, deoarece în acest stadiu diferențierea diverselor entități ale NMP Ph(-) este dificilă și nu poate fi făcută în absența examenului histopatologic al măduvei osoase, cât și din punctul de vedere al complicațiilor trombotice sau hemoragice care pot surveni în absența unui tablou constituit al NMP. Un exemplu în acest sens (amintit și mai sus)

zentat un prim pas important atât pentru înțelegerea patogenezii NMP Ph(-), cât și pentru precizarea diagnosticului. Se consideră astăzi că această mutație este prezentă la peste 70% din pacienții cu aceste boli, respectiv la 95% din cei cu PV, la 50% din cei cu TE și la 60% din cei cu MFP.

Gena JAK2, clonată în 1989, se află pe brațul scurt al cromozomului 9, banda 24 (9p24) (fig. 6), exonul 14 și codifică o proteină, notată tot JAK2, compusă din 1.132 de aminoacizi și având funcție tirozininkinază. Ea conține trei domenii critice (fig. 7): JH1, JH2 și FERM. JH1 este domeniul catalitic fosforilază care induce fosforilarea proteinelor-tintă. Domeniul JH2 este similar din punctul de vedere al structurii cu JH1, dar funcționează ca o pseudokinază care reglează negativ activitatea bazală a domeniului kinazic JH1 și a activării funcției catalitice a acestuia indusă de receptor. Do-

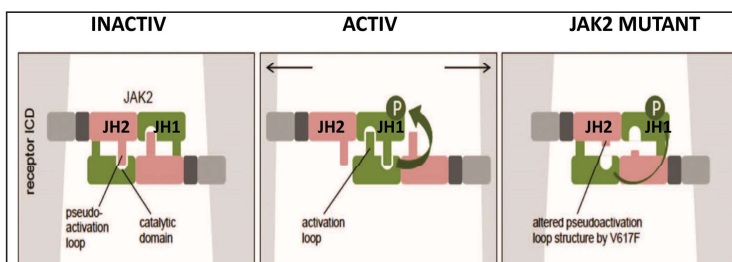


Fig. 8 – Model al mecanismului de activare „prin alămarea” a proteinei JAK2 la nivelul receptorului pentru citokine (explicație în text). Reprodus din Chen L. și Mullaly A, 2014

Mutația genei JAK2 se produce la nivelul exonului 14, codonul 617, și determină substituția aminoacidului valină cu fenilalanina, de unde și abrevierea (V617F). Codonul 617 corespunde părții care codifică domeniul JH2 și mutația de la acest nivel determină sinteza unei proteine modificate. În proteina JAK2 codificată de gena mutantă, interacțiunea dintre domeniul JH2 și JH1 este interzaptă în urma unor modificări sterice (conform unui model ilustrat în

tă de deplasarea a două molecule de JAK2, care sunt dimerizate, astfel încât domeniile kinazice ajung în apozitie, facilitându-se astfel fosforilarea unor resturi de tirozină (centru). Proteina codificată de gena mutantă are o acțiune kinazică a domeniului JH1 mai puțin supresată, datorită stabilității scăzute a interacțiunii JH2-JAK1. JAK2 hiperfuncțională mediază activarea în exces a unor căi intracelulare efectoare atât STAT-dependente, cât și STAT-inde-

ce hiperactivarea căii JAK/STAT. Mutațiile genei CALR se întâlnesc la 20%–55% din pacienții cu TE și MFP, de regulă la ariea JAK2 (V617F)-negativă (excludere mutuala a celor două anomalii moleculare). O sinteză ilustrată a patogenezii moleculare a NMP Ph(-) este prezentată în fig. 9.

Pe baza acestor achiziții de biologie moleculară, MPN Ph(-) au fost împărțite în trei categorii: cea caracterizată prin prezența mutației JAK2 (V617F) (cca 70% din

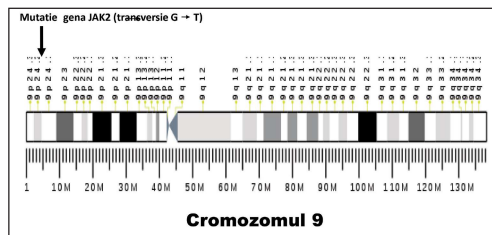


Fig. 6 – Localizarea genei mutante JAK2 pe cromozomul 9. Reprodus din Wikimedia

fi constituie tromboza recurentă a venelor splahnice, complicație redutabilă care survine la 10%–50% din pacienții cu NMP Ph(-), la cca 32% din cei care prezintă mutația JAK2, jumătate din aceștia fără o NMP manifestă.

Cele trei entități – PV, TE și MFP – au un mare impact în practica medicală curentă, cunoscând importante progrese privind biologia și tratamentul. Se suprapun adesea cu tabloul clinic, molecular și cito-histo-morfologic, realizând aspecte intricate și putând trece dintr-una în alta sau și având toate potențialul de transformare în LAM. Ele sunt prezentate în literatura de specialitate și în practica medicală curentă ca boli separate, beneficiind de coduri de identificare pentru înregistrare diferite; astfel vor fi tratate și în cele ce urmează. Mai trebuie spus că, deși în aceste boli se întâlnesc în măduva osoasă și în sângele periferic aspecte de tip „leucemic”, ele nu fac parte din grupa leucemiilor.

În România există posibilitatea determinării mutațiilor JAK2V617F exon 14 și 12 și a investigațiilor histopatologice a măduvei osoase fie în centrele de hematologie universitare, fie în unele laboratoare private.

Bazele moleculare ale patogenezii NMP

NMP Ph(-) își au originea într-o mutație survenită la nivelul genomului unei singure celule stem hematopoietice multiple care duc la producerea în exces a celulelor uneia sau mai multor linii sanguine. Leziunile moleculare primare responsabile pentru apariția NMP Ph(-) sunt încă necunoscute, dar în ultimii 13 ani s-au făcut progrese semnificative în cunoașterea patogenezii moleculare a acestor boli. În 2005, descoperirea mutației somatice dobândite recurențe JAK2V617F a repre-

zentat un prim pas important atât pentru înțelegerea patogenezii NMP Ph(-), cât și pentru precizarea diagnosticului. Se consideră astăzi că această mutație este prezentă la peste 70% din pacienții cu aceste boli, respectiv la 95% din cei cu PV, la 50% din cei cu TE și la 60% din cei cu MFP.

Gena JAK2, clonată în 1989, se află pe brațul scurt al cromozomului 9, banda 24 (9p24) (fig. 6), exonul 14 și codifică o proteină, notată tot JAK2, compusă din 1.132 de aminoacizi și având funcție tirozininkinază. Ea conține trei domenii critice (fig. 7): JH1, JH2 și FERM. JH1 este domeniul catalitic fosforilază care induce fosforilarea proteinelor-tintă. Domeniul JH2 este similar din punctul de vedere al structurii cu JH1, dar funcționează ca o pseudokinază care reglează negativ activitatea bazală a domeniului kinazic JH1 și a activării funcției catalitice a acestuia indusă de receptor. Do-

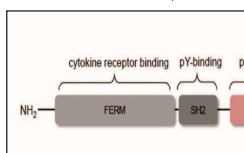


Fig. 7 – Structura proteinei JAK2. Este marcat locusul mutației V617F. Reprodus din Chen L. și Mullaly A, 2014

de „Janus” dată familiei de kinaze căreia îi aparține JAK2, zeul roman cu acest nume fiind cunoscut pentru capacitatea lui de a privi simultan în două direcții.

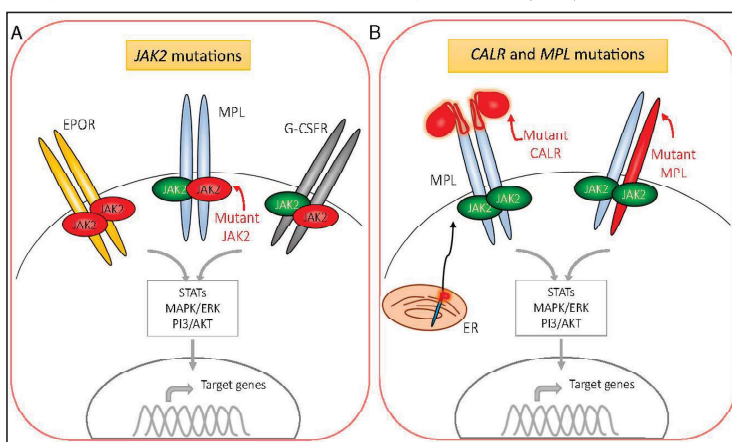


Fig. 9 – Ilustrare schematică a patogenezii moleculare a NMP Ph(-). EPOR – receptor pentru eritropoietină; MPL (TPOR) – receptor pentru trombopoietină; G-CSFR – receptor pentru factorul stimulator al colonilor granulocitare; ER – reticul endoplasmic. Reprodus din Hangaila J. și Green A.R., 2017

pendente. În acest fel, celulele stem hematopoietice care poartă gena JAK2 mutantă devin hipersensibile la acțiunea citokinelor cu funcție de factori de creștere (eritropoietină, trombopoietină, factorul de creștere al celulelor stem, factorul de creștere în insulin-like, factorul stimulator al colonilor granulocitare).

Rămân cel puțin două aspecte neelucidate: dacă mutația JAK2 (V617F) constituie evenimentul primar sau este doar unul secundar unui alt eveniment încă necunoscut. Faptul că această mutație s-a dovedit suficientă pentru a induce o eritrocitoză și uneori și/sau o trombocitoză persistentă la șoareci urmată de mielofibroză nu este considerat suficient pentru extrapolarea acestor date la om; nu se știe exact de ce pacienții care posedă mutația JAK2 (V617F) dezvoltă PV, alții TE și alții MFP. Datele existente în prezent indică mai mulți factori: numărul de copii ale genei mutante JAK2 (statusul homozigot vs heterozigot), activarea unor căi intracelulare diferite (de exemplu, STAT 1, 2, 3 sau 5), cu efecte biologice diferite asupra celulei stem, o serie de determinanți genetici ai pacientului, nivelul citokinelor inflamatorii, interrelația complexă a celulelor stem hematopoietice mutante cu micromediul (nișă hematopoietică endosteală și perisinusoidală). În urma ultimei poate rezulta atât un avantaj de creștere pentru celulele stem normale, cât și diverse tipare evolutive, de exemplu prin activarea celulelor mezenchimale stromale fiind favorizată eliberarea de factori profibrotici.

O altă mutație, în ordinea cronologică a descoperirii, considerată specifică NMP Ph(-), este cea a genei MPL, implicată în sinteza receptorului pentru trombopoietină (de unde abrevierea TPOR), care mediază atât creșterea și proliferarea megacariocitelor, cât și menținerea celulelor stem hematopoietice prin activarea căii intracelulare JAK/STAT. Gena MPL este localizată pe brațul scurt (p) al cromozomului 1, banda 34.2, exonul 9. Mutația genei MPL asociată cu TE și MFP (denumită mutația W515) ducă la sinteza unei proteine receptoare la care în poziția 515 triptofanul este înlocuit cu leucina, ceea ce îi conferă o stare de activare permanentă. Ea se întâlnește la 3%–8% din pacienții cu TE și MFP.

Următoarea descoperire a constituit-o mutația genei CALR care codifică o proteină – calreticulina – legată de reticulul endoplasmic și aparatul Golgi și având roluri multiple, deosebi în homeostazia calciului și plierea lanțurilor de glicoproteine. Ea se află pe brațul scurt al cromozomului 19, exonul 10, în banda 13.13 și, în urma mutațiilor care constau din deleții sau inserții, codifică o proteină care este lipsită de funcțiile inițiale, dar care are o afinitate crescută pentru TPOR și prin acest indus

pendente. În acest fel, celulele stem hematopoietice care poartă gena JAK2 mutantă devin hipersensibile la acțiunea citokinelor cu funcție de factori de creștere (eritropoietină, trombopoietină, factorul de creștere al celulelor stem, factorul de creștere în insulin-like, factorul stimulator al colonilor granulocitare).

Rămân cel puțin două aspecte neelucidate: dacă mutația JAK2 (V617F) constituie evenimentul primar sau este doar unul secundar unui alt eveniment încă necunoscut. Faptul că această mutație s-a dovedit suficientă pentru a induce o eritrocitoză și uneori și/sau o trombocitoză persistentă la șoareci urmată de mielofibroză nu este considerat suficient pentru extrapolarea acestor date la om; nu se știe exact de ce pacienții care posedă mutația JAK2 (V617F) dezvoltă PV, alții TE și alții MFP. Datele existente în prezent indică mai mulți factori: numărul de copii ale genei mutante JAK2 (statusul homozigot vs heterozigot), activarea unor căi intracelulare diferite (de exemplu, STAT 1, 2, 3 sau 5), cu efecte biologice diferite asupra celulei stem, o serie de determinanți genetici ai pacientului, nivelul citokinelor inflamatorii, interrelația complexă a celulelor stem hematopoietice mutante cu micromediul (nișă hematopoietică endosteală și perisinusoidală). În urma ultimei poate rezulta atât un avantaj de creștere pentru celulele stem normale, cât și diverse tipare evolutive, de exemplu prin activarea celulelor mezenchimale stromale fiind favorizată eliberarea de factori profibrotici.

O altă mutație, în ordinea cronologică a descoperirii, considerată specifică NMP Ph(-), este cea a genei MPL, implicată în sinteza receptorului pentru trombopoietină (de unde abrevierea TPOR), care mediază atât creșterea și proliferarea megacariocitelor, cât și menținerea celulelor stem hematopoietice prin activarea căii intracelulare JAK/STAT. Gena MPL este localizată pe brațul scurt (p) al cromozomului 1, banda 34.2, exonul 9. Mutația genei MPL asociată cu TE și MFP (denumită mutația W515) ducă la sinteza unei proteine receptoare la care în poziția 515 triptofanul este înlocuit cu leucina, ceea ce îi conferă o stare de activare permanentă. Ea se întâlnește la 3%–8% din pacienții cu TE și MFP.

Următoarea descoperire a constituit-o mutația genei CALR care codifică o proteină – calreticulina – legată de reticulul endoplasmic și aparatul Golgi și având roluri multiple, deosebi în homeostazia calciului și plierea lanțurilor de glicoproteine. Ea se află pe brațul scurt al cromozomului 19, exonul 10, în banda 13.13 și, în urma mutațiilor care constau din deleții sau inserții, codifică o proteină care este lipsită de funcțiile inițiale, dar care are o afinitate crescută pentru TPOR și prin acest indus

pendente. În acest fel, celulele stem hematopoietice care poartă gena JAK2 mutantă devin hipersensibile la acțiunea citokinelor cu funcție de factori de creștere (eritropoietină, trombopoietină, factorul de creștere al celulelor stem, factorul de creștere în insulin-like, factorul stimulator al colonilor granulocitare).

Rămân cel puțin două aspecte neelucidate: dacă mutația JAK2 (V617F) constituie evenimentul primar sau este doar unul secundar unui alt eveniment încă necunoscut. Faptul că această mutație s-a dovedit suficientă pentru a induce o eritrocitoză și uneori și/sau o trombocitoză persistentă la șoareci urmată de mielofibroză nu este considerat suficient pentru extrapolarea acestor date la om; nu se știe exact de ce pacienții care posedă mutația JAK2 (V617F) dezvoltă PV, alții TE și alții MFP. Datele existente în prezent indică mai mulți factori: numărul de copii ale genei mutante JAK2 (statusul homozigot vs heterozigot), activarea unor căi intracelulare diferite (de exemplu, STAT 1, 2, 3 sau 5), cu efecte biologice diferite asupra celulei stem, o serie de determinanți genetici ai pacientului, nivelul citokinelor inflamatorii, interrelația complexă a celulelor stem hematopoietice mutante cu micromediul (nișă hematopoietică endosteală și perisinusoidală). În urma ultimei poate rezulta atât un avantaj de creștere pentru celulele stem normale, cât și diverse tipare evolutive, de exemplu prin activarea celulelor mezenchimale stromale fiind favorizată eliberarea de factori profibrotici.

O altă mutație, în ordinea cronologică a descoperirii, considerată specifică NMP Ph(-), este cea a genei MPL, implicată în sinteza receptorului pentru trombopoietină (de unde abrevierea TPOR), care mediază atât creșterea și proliferarea megacariocitelor, cât și menținerea celulelor stem hematopoietice prin activarea căii intracelulare JAK/STAT. Gena MPL este localizată pe brațul scurt (p) al cromozomului 1, banda 34.2, exonul 9. Mutația genei MPL asociată cu TE și MFP (denumită mutația W515) ducă la sinteza unei proteine receptoare la care în poziția 515 triptofanul este înlocuit cu leucina, ceea ce îi conferă o stare de activare permanentă. Ea se întâlnește la 3%–8% din pacienții cu TE și MFP.

Următoarea descoperire a constituit-o mutația genei CALR care codifică o proteină – calreticulina – legată de reticulul endoplasmic și aparatul Golgi și având roluri multiple, deosebi în homeostazia calciului și plierea lanțurilor de glicoproteine. Ea se află pe brațul scurt al cromozomului 19, exonul 10, în banda 13.13 și, în urma mutațiilor care constau din deleții sau inserții, codifică o proteină care este lipsită de funcțiile inițiale, dar care are o afinitate crescută pentru TPOR și prin acest indus

pendente. În acest fel, celulele stem hematopoietice care poartă gena JAK2 mutantă devin hipersensibile la acțiunea citokinelor cu funcție de factori de creștere (eritropoietină, trombopoietină, factorul de creștere al celulelor stem, factorul de creștere în insulin-like, factorul stimulator al colonilor granulocitare).

Rămân cel puțin două aspecte neelucidate: dacă mutația JAK2 (V617F) constituie evenimentul primar sau este doar unul secundar unui alt eveniment încă necunoscut. Faptul că această mutație s-a dovedit suficientă pentru a induce o eritrocitoză și uneori și/sau o trombocitoză persistentă la șoareci urmată de mielofibroză nu este considerat suficient pentru extrapolarea acestor date la om; nu se știe exact de ce pacienții care posedă mutația JAK2 (V617F) dezvoltă PV, alții TE și alții MFP. Datele existente în prezent indică mai mulți factori: numărul de copii ale genei mutante JAK2 (statusul homozigot vs heterozigot), activarea unor căi intracelulare diferite (de exemplu, STAT 1, 2, 3 sau 5), cu efecte biologice diferite asupra celulei stem, o serie de determinanți genetici ai pacientului, nivelul citokinelor inflamatorii, interrelația complexă a celulelor stem hematopoietice mutante cu micromediul (nișă hematopoietică endosteală și perisinusoidală). În urma ultimei poate rezulta atât un avantaj de creștere pentru celulele stem normale, cât și diverse tipare evolutive, de exemplu prin activarea celulelor mezenchimale stromale fiind favorizată eliberarea de factori profibrotici.

O altă mutație, în ordinea cronologică a descoperirii, considerată specifică NMP Ph(-), este cea a genei MPL, implicată în sinteza receptorului pentru trombopoietină (de unde abrevierea TPOR), care mediază atât creșterea și proliferarea megacariocitelor, cât și menținerea celulelor stem hematopoietice prin activarea căii intracelulare JAK/STAT. Gena MPL este localizată pe brațul scurt (p) al cromozomului 1, banda 34.2, exonul 9. Mutația genei MPL asociată cu TE și MFP (denumită mutația W515) ducă la sinteza unei proteine receptoare la care în poziția 515 triptofanul este înlocuit cu leucina, ceea ce îi conferă o stare de activare permanentă. Ea se întâlnește la 3%–8% din pacienții cu TE și MFP.

Următoarea descoperire a constituit-o mutația genei CALR care codifică o proteină – calreticulina – legată de reticulul endoplasmic și aparatul Golgi și având roluri multiple, deosebi în homeostazia calciului și plierea lanțurilor de glicoproteine. Ea se află pe brațul scurt al cromozomului 19, exonul 10, în banda 13.13 și, în urma mutațiilor care constau din deleții sau inserții, codifică o proteină care este lipsită de funcțiile inițiale, dar care are o afinitate crescută pentru TPOR și prin acest indus

Renunțarea la fumat și substituția nicotinică

Momentul-cheie pentru aplicarea terapiei de substituție nicotinică este debutul perioadei de sevraj tabagic, cu precizarea că, pentru a evita supradosarea nicotinică, fumatul trebuie sistat imediat. Pentru rezultate optime este recomandat ca terapia să fie asociată cu un program de consiliere antifumat. Beneficiile terapiei de substituție nicotinică sunt multiple. Aceasta poate controla creșterea în greutate a pacientului (frecvent întâlnită în cazul celor care renunță la fumat). Riscul de dependență este mic, aceasta putând fi aplicată timp de două luni și oprită imediat. Este mult mai sigură decât țigările, deoarece pacientul nu este expus la gudron, monoxid de carbon și alti compoziți toxici.

Terapia de substituție nicotinică se referă la administrarea de medicamente necesare suprimării simptomelor de sevraj tabagic, prin furnizarea unei doze mici de nicotină. Aceasta include cinci forme farmaceutice disponibile la noi în țară: guma de mestecat, pastilele cu nicotină, spray-ul nazal, tablete sublinguale sau dischi inhalatori.

Pastiluri cu nicotină se aplică dimineața, imediat după trezire, pe pielea uscată și fără pilozitate, și se dizolvă seara, la culcare. Următorul pastile trebuie amplasat pe o altă zonă a corpului, diferită de cea folosită anterior. Există pastiluri de 16 ore sau de 24 de ore. Ca regulă generală, persoanele care fumează mai mult de 12 țigări pe zi ar trebui să aplice zilnic un pastile de înaltă rezistență, timp de șase-opt

săptămâni, un pastile cu rezistență medie timp de două săptămâni și apoi unul cu rezistență scăzută în ultimele două săptămâni. Regimurile cu doze mai mici sunt mai potrivite pentru cei care fumează zece țigări pe zi sau mai puțin. Fiecare marcă de pastile are un regim propriu, iar instrucțiunile producătorului trebuie respectate. Guma de mestecat poate fi utilizată atunci când se încearcă reducerea numărului de țigări, aceasta conținând nicotină în doze de 2 mg și de 4 mg. Se recomandă a fi mestecată încet, timp de 30 de minute, un maximum de 60 mg putând fi folosit zilnic. Se renunță treptat la folosirea lor, în aproximativ trei luni. Persoanele care fumează mai mult de 20 de țigări zilnic pot necesita o concentrație de 4 mg, fiind vorba de o dependență nicotinică puternică.

Folosirea unui spray nazal trebuie realizată aproximativ trei luni. Se aplică un puff în fiecare nară până la maximum două puffuri pe zi, timp de 16 ore zilnic (maximum 64 de puffuri zilnic), timp de două luni, ca apoi să se reducă treptat la jumătate doza în următoarea lună până la reducerea completă la sfârșitul ultimelor două săptămâni. Inhalatorul cu nicotină se recomandă a fi utilizat doar atunci când apare nevoia de a fuma. Se utilizează trei luni, până la 12 carșute pe zi folizate zilnic timp de două luni, apoi se reduce treptat la jumătate doza în următoarele două săptămâni și cu reducerea completă la sfârșitul ultimelor două săptămâni.

Alte preparate de substituție sunt tabletele sublinguale de 2 mg, o tabletă pe oră (două tablete pot fi necesare pentru cei care fumează mai mult de 20 de țigări pe zi). Doza maximă este de 80 mg zilnic, iar tratamentul durează trei luni, cu reducerea dozei treptat după o schemă bine stabilită, și se poate prelungi până la șase luni în anumite cazuri.

Țigările electronice sau e-țigările sunt concepute cu scopul de a imita țigările obișnuite. Ele au un element de încălzire în interiorul dispozitivului, care vaporizează o soluție ce conține nicotină și alte substanțe care simulează fumul de țigară. Studii recente au arătat că sunt la fel de dăunătoare precum țigările normale.

Pentru o bună aderență la tratament se recomandă ca alegerea metodei de terapie de substituție nicotinică să fie în concordanță cu gradul de dependență a pacientului, preferințele personale și stilul de viață. Contraindicațiile terapiei de substituție nicotinică sunt: aritmiiile cardiace severe, infarctul miocardic sau accidentul vascular ischemic recent. O serie de precauții trebuie respectate dacă persoana în cauză suferă de: boli vasculare periferice, diabet zaharat, hipertensiune, insuficiență renală sau hepatică, gastrită sau ulcer gastric, feocromocitom. Există o serie de efecte adverse posibile, precum: amețeli, grețuri, palpații, dispnee, sughiți, migralgi sau insomnii.

Dr. Petru-Emil Munteanu,
medic specialist pneumolog

Dr. Radu GOLOGAN