Trombocitemia esențială (1)

Trombocitemia esențială (TE), denumită și trombocitemie primară sau trombocitemie hemoragică, a fost definită drept o afecțiune cronică malignă a măduvei osoase, caracterizată prin producția crescută de trombocite de către megacariocite (Mgc) și tendința la apariția de tromboze și hemoragii. Boala a fost descrisă prima dată de Epstein și Goedel, în 1934, și a fost în scurt timp considerată o boală clonală cu originea în celula stem hematopoietică multipotentă, fiind inclusă în grupa bolilor mieloproliferative cronice de W. Dameshek, în 1951. În TE există un număr persistent crescut de trombocite (masa de trombocite circulante este crescută), produse în exces de Mgc care suferă un proces de activare continuu, a cărui cauză primară este încă necunoscută. Precursorii Mgc din măduva osoasă formează colonii de Mgc mature in vitro în absența trombopoietinei (Tpo) exogene, în mod similar cu precursorii eritropoietici din policitemia vera (PV) care formează colonii eritroide in vitro independente de eritropoietină. Spre deosebire de PV însă, unde eritropoietina (Epo) are niveluri serice scăzute, în TE nivelul trombopoietinei (Tpo) circulante este normal sau crescut.

După cum s-a putut vedea și dintr-un capitol anterior („Viața Medicală" nr. 28/13.07.2018), baza moleculară a celor trei entități clasice ale NMP Ph(-), respectiv PV, TE și MFP, constă, la >95% din pacienți, din mutații somatice ce survin independent și mutual exclusiv în trei gene diferite

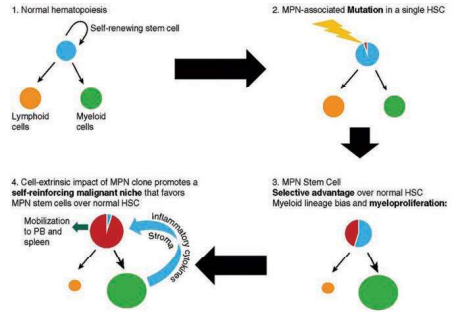

Fig. 1 – Sinteza ilustrată a patogenezei NMP (explicații în text). HSC-celula stem hematopoietică, MPN-neoplazie mieloproliferativă, PB-sânge periferic. Reprodus din: Mead A.J., Mullally A., 2017

dintr-o celulă stem hematopoietică, și anume JAK2, CALR și MPL, conferind celulelor progenitoare hematopoietice mutante capacitatea de proliferare crescută și un avantaj de creștere față de cele nonmutante. O reprezentare schematică și simplificată a acestui proces apare în *fig. 1*. Mutațiile JAK2 (V617F) și MPLW515 sunt mutații punctiforme cu câștig de funcție preexistentă (cea de activare a receptorului pentru Epo și, respectiv, pentru Tpo-MPL), în timp ce mutațiile CALR se produc prin deleții și/sau inserții care determină apariția unei proteine cu funcții noi, printre care și activarea independentă de ligandul său a receptorului MPL. Factorii care contribuie la constituirea unui fenotip anume de NMP (PV, TE sau MFP) par să fie multipli, modul lor de intervenție și ponderea lor fiind încă incomplet elucidate.

Dacă mutațiile genei JAK2 par să aibă un rol determinant în patogeneza PV, în TE patogeneza moleculară apare mai complexă, mutațiile genei JAK2 fiind implicate doar la jumătate din acești pacienți, având și o încărcătură a alelelor mutante semnificativ mai redusă. La restul, intervin alte mutații, unele cunoscute, precum mutația genei CALR și MLP (la ~5%), altele încă parțial cunoscute, cu pondere și mecanism de acțiune încă incerte, altele necunoscute. Factorii care determină apariția TE sunt neelucidați, existând mai multe ipoteze bazate pe datele de biologie celulară și moleculară acumulate, sintetizate în cele ce urmează.

Receptorul MPL este creditat cu un rol-cheie în funcționalitatea celulei stem hematopoietice normale și toate mutațiile care inițiază o NMP activează și calea de semnalizare mediată de acesta. Așa s-ar explica de ce se constată o hiperplazie megacariocitară în toate cele trei entități menționate ale NMP. Totuși, aceasta apare izolată doar în TE, sugerând activarea independentă de citokine exclusiv a receptorului MLP, ceea ce se întâmplă în cazul mutației CALR, de exemplu. La cazurile de TE cu mutația JAK2 are loc activarea independent de ligand a tuturor celor trei receptori pentru principalele citokine hematopoietice, dar căile de semnalizare intracelulară sunt diferite (de exemplu, calea STAT1 în TE și STAT 5 în PV). Rezultă astfel existența unor forme patogenice diferite de TE, în funcție de mutația *driver*. O prezentare ilustrată a interrelațiilor oncogene dintre receptorii pentru citokine și proteinele mutante JAK2 și CALR se află în *fig. 2*.

Pe de altă parte, se consideră că celulele stem hematopoietice sunt foarte heterogene, ele fiind „înclinate" de la început spre o linie celulară sau alta, iar tipul de NMP ar putea fi consecința agresiunii mutagene într-o celulă stem predominant „eritrogenă" sau în una predominant „trombocitogenă", de exemplu.

Un rol important în apariția unei anume NMP pare să fie exercitat și de micromediul în care celulele stem hematopoietice se dezvoltă, atât în inițierea, dar mai ales în supraviețuirea și expansiunea clonei mutante, cu consecințe asupra fenotipului bolii.

Gradul reprezentării mutației JAK2 (*allele burden* – raportul dintre numărul de copii mutante și nonmutante, sălbatice, native), în celulele stem hematopoietice joacă, de asemenea, un rol semnificativ în orientarea spre un fenotip de boală sau altul. Dacă încărcătura mutantă este mare, se dezvoltă o PV; dacă aceasta este mai mica, apare o TE; dacă aceasta este și mai redusă, apare o „clonă de hematopoieză cu

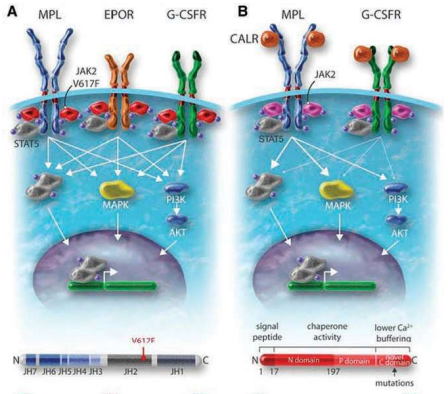

Fig. 2 – Ilustrare a interacțiunii mutantelor JAK2V617F și CALR cu receptorii pentru citokine ai celulei stem hematopoietice. A. Proteina mutantă JAK2V617F activează semnalizarea intracelulară prin intermediul a trei receptori: EPOR (pentru eritropoietină), MPL (pentru trombopoietină) și G-CSFR (pentru factorul de creștere granulocitar), producând eritrocitoză, trombocitoză și respectiv, neutrofilie. B. Proteina CALR mutantă activează în principal receptorul MPL și mai puțin receptorul pentru factorul de creștere granulocitar (G-CSFR), dar nu și receptorul pentru eritropoietină (EPOR), explicându-se astfel trombocitoza asociată acestei mutații. Reprodus din Vainchenker W., Kralovics R., 2017

stem hematopoietice, trombocite care, spre deosebire de cele normale, sunt hipersensibile la activare.

Datele acumulate arată că în TE există un procent crescut de elemente tinere, consecință a trombopoiezei crescute, care sunt mai active în hemostază. În al doilea rând, trombocitele din TE prezintă un profil secretor de „status activat" (de exemplu, secreția granulelor alfa și expresia selectinei P pe suprafața trombocitelor este crescută, sensibilitatea la trombină mărită, nivelul de tromboxan A2 ridicat). La aceste modificări plachetare dobândite în urma perturbărilor genomice și proteomice produse în megacariocitele neoplazice se adaugă modificări ale leucocitelor, precum creșterea expresiei integrinelor și selectinelor pe suprafața lor, prin care este favorizată formarea agregatelor și microparticulelor, precum și adeziunea de endoteliu. De asemenea, intervin și modificările endoteliului vaselor mici produse în urma agresiunii exercitate de radicalii liberi de oxigen, de proteaze din neutrofilele distruse și de citokinele proinflamatorii. Acestea sunt obiectivate, de exemplu, prin niveluri crescute ale trombomodulinei, selectinei P și E și a factorului von Willebrand, precum și ale celulelor endoteliale circulante, ale factorilor de creștere endotelio-vasculari și ale receptorilor solubili specifici.

În afara acestor modificări celulare sangvine și vasculare, au fost descrise și perturbări ale procesului de coagulare, manifestate prin niveluri crescute în ser ale trombinei (semnificativ mai crescute în TE față de PV și, mai ales, față de MFP), rezistența dobândită la proteina C activată datorată scăderii nivelului proteinei S, creșterea nivelului factorului tisular, dezechilibre ale fibrinolizei. Nivelul crescut al trombinei ar avea însă la origine tot trombocitul activat care în această stare își expune pe suprafața membranei grupările anionice ale fosfatidilserinei, oferind astfel un sediu catalitic pentru generarea trombinei care la rândul ei amplifică activarea plachetară.

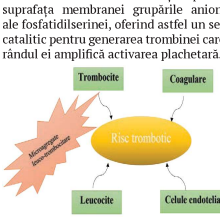

Fig. 3 – Sinteza ilustrată a patogenezei multifactoriale a trombozei în TE (explicații în text). Reprodus simplificat din Popov V., 2014

Prezența mutației JAK2 crește riscul evenimentelor trombotice (32% față de numai 20% în cazul genei nonmutante) prin asocierea cu mai mulți factori: creșterea frecvenței și nivelului microagregatelor leuco-plachetare, creșterea expresiei factorului tisular, al secreției de trombomodulină și selectină P din trombocite, a nivelului receptorului pentru glicoproteina IIb/IIIa. O ilustrare simplificată a patogenezei trombozelor din NMP este prezentată în *fig. 3*. Caracteristic pentru TE este și aparentul paradox că numărul mare de trombocite (>1.000 x 10^9/L) favorizează mai degrabă sângerarea decât tromboza. Aceasta se explică prin instalarea sindromului von Willebrand tip 2 funcțional dobândit, reducerea rapidă a trombocitozei ducând la o ameliorare substanțială a episodului hemoragic și la reversibilitatea sindromului. Totuși, tulburările microvasculare (eritromelalgia, ischemiile tranzitorii cerebrale, oculare, de exemplu) sunt mai frecvente la pacienții cu TE cu trombocitoză decât la cei la care numărul de trombocite s-a normalizat în urma tratamentului citoreductor, acesta producând, de regulă, și ameliorarea simptomatologiei. În cazul trombozelor vaselor mari, relația cu numărul de trombocite este mai puțin evidentă, gradul lor de activare fiind elementul predominant.

TE are o incidență estimată între 0,38–2,5/100.000 de locuitori/an (1,6/100.000 în UE), vârsta medie la diagnostic este cuprinsă între 64 și 73 de ani (68,5% în UE). Mai puțin de 20% din pacienți au vârsta sub 40 de ani, boala fiind rară la copii. În contrast cu PV și MFP, TE este de două ori mai frecventă la sexul feminin. Prevalența variază între 24 și 30 cazuri/100.000 de locuitori, în SUA fiind estimați aproximativ 71.000 de pacienți cu TE, aproximativ 6.000 de cazuri noi/an. Incidența bolii este în creștere, TE fiind mai frecvent diagnosticată astăzi datorită automatizării „hemogramei", controalelor medicale periodice tot mai extinse ale populației generale, introducerii testării pentru mutația JAK2V617F și unei mai bune și mai corecte înregistrări a cazurilor în condițiile unei preocupări în creștere în lume pentru crearea de registre pe boli.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul de TE se stabilește în prezent pe baza criteriilor propuse de Organizația mondială a sănătății (OMS) privind clasificarea bolilor myeloproliferative, revizuită în 2016 (*tabelul 1*). Aproximativ 25%– 35% din pacienții cu TE sunt asimptomatici la diagnostic. Restul acuză tulburări vasomotorii și complicații constând din tromboze și sângerări care, prin unele caracteristici, pot sugera diagnosticul de TE. Sugestivă este ocluzia vaselor mici, mai manifestă la nivelul extremităților și/sau a encefalului. În prima situație, sunt prezente dureri ușoare, senzație de furnicături, înțepături, amorțeli, pulsații la nivelul degetelor superioare și inferioare. O complicație redutabilă și caracteristică pentru TE este eritromelalgia, întâlnită mai rar în PV și PMF, care poate afecta semnificativ calitatea vieții. Ea apare clinic în urma modificărilor inflamatorii ale peretelui arteriolar generate de activarea și agregarea trombocitelor ce duc la îngroșarea intimei și formarea de microtrombi plachetari. Totuși, prezența și severitatea eritromelalgiei nu sunt corelate cu numărul de trombocite. Se manifestă prin congestie vișiniu–violacee (*fig. 4*), creșterea temperaturii locale și durere sub formă de arsură la nivelul extremităților uni- sau bilateral (dar asimetric), accentuate de expunere la căldură și ameliorate de expunerea la rece sau după o doză de aspirină, rar ulcerații la nivelul degetelor inferioare (cel mai adesea la nivelul halucelui, mimând atacul de gută) sau al călcâielor. Atacul eritromelalgic este precedat de acroparestezii și începe cu pete roșii distale ce evoluează gradat spre acrocianoză și edem ischemic local. Substratul anatomopatologic al eritromelalgiei din NMP constă în îngustarea lumenului arteriolar prin proliferarea intimei și formarea de trombi trombocitari (*fig. 5*). Răspunsul clinic la aspirină (cu o durată de aproximativ trei zile după o singură doză de 500 mg) constituie un element patognomonic pentru diagnosticul eritromelalgiei din TE, căreia îi conferă un loc aparte printre eritromelagiile secundare.

Fig. 4 – Eritromelalgie secundară. Reprodus din Atlas of Dermatology.

În tulburările vasomotorii de la nivelul encefalului, manifestările constau în: cefalee, neliniște, amețeli și vertij, instabilitate motorie, senzație de disconfort general (disforie), migrenă, uneori foarte supărătoare, parestezii distale, dizartrie, scotoame, amauroze fugace, rar sincope, atacuri ischemice tranzitorii.

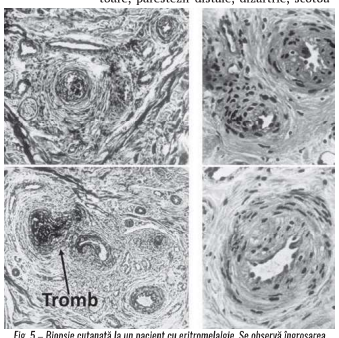

Fig. 5 – Biopsie cutanată la un pacient cu eritromelalgie. Se observă îngroșarea pronunțată a peretelui vascular prin proliferarea fibromusculară a intimei cu îngustarea lumenului vascular, care uneori apare ocupat parțial de tromb (săgeata). Reprodus din: J.J. Michiels, 2002

Trebuie arătat că prezența la un pacient a manifestărilor clinice legate de tulburările vasomotorii constituie un argument clinic important împotriva caracterului secundar, reactiv, al trombocitozei.

Ocluzia vaselor mari, mai frecventă la nivelul arterelor membrelor inferioare, al arterelor coronare, al venelor splanhnice și ale membrelor inferioare, ale pelvisului și ale circulației pulmonare (tromboembolism pulmonar), poate sugera TE prin repetarea lor, mai ales la pacienți cu vârste sub 60 de ani sau survenirea lor în contextul clinic de mai sus. Tromboza venelor intraabdominale, complicație caracteristică NMP în general, este mai frecventă la femeile tinere și poate surveni ca primă manifestare a unei TE ignorate, putând precede constituirea tabloului bolii cu unul sau doi ani. Punerea în evidență a mutației JAK2 (mai frecventă la pacienții cu tromboze splanhnice și suprahepatice – sindrom Budd–Chiari) poate fi singura indicație pentru o NMP nediagnostică.

Evenimentele trombotice survin cu o frecvență variabilă, determinată de vârsta pacientului. S-a raportat, de exemplu, o incidență anuală de 1,7% la cei sub 40 de ani și de 15% la cei cu vârsta sub 60 de ani, cu o frecvență aproximativ egală a localizărilor arterial, respectiv venoasă, după unii autori. Incidența infarctului miocardic s-a dovedit mai mică decât a trombozelor cerebrale, a căror pondere este de 30%–40%.

Evenimentele hemoragice sunt întâlnite mai rar (incidența aproximativă de 2,9%/an, dintre care 0,8% majore), dar sunt responsabile de 4% din decese. Cele severe sunt mai frecvent înregistrate la nivelul tractului gastrointestinal, unde se poate întâlni și o complicație mixtă trombotico–hemoragică specifică (tromboza arcadei duodenale), urmată de detașarea mucoasei cu simptome *ulcer–like* și hemoragie digestivă superioară. Altfel, predomină echimozele, epistaxisul, gingivoragiile, menoragiile, sângerările postextracții dentare. Sângerările sunt mai frecvente la valori ale numărului de trombocite ≥1,5 x 10^9/µL, dar frecvența și severitatea lor nu se corelează cu gradul trombocitozei. Totuși, s-a constatat că, la valori mari ale trombocitelor, riscul hemoragic este mai mare decât cel trombotic, aceasta și din cauza efectelor medicației antiplachetare. Splenomegalia, de regulă nedepășind 3 cm sub rebord, se întâlnește la <50% din pacienți, iar hepatomegalia și adenomegaliile nu fac parte din modificările clinice uzuale din TE.

Dr. Radu GOLOGAN

Tabelul 1. Criteriile OMS pentru diagnosticul de TE

Criterii majore
1. Număr de trombocite ≥450 x 10^9/L
2. Biopsia de măduvă osoasă arătând proliferarea predominant a liniei megacariocitare cu un număr crescut de magacariocite mari, maturе, cu nucleu hiperlobulat. Fără o creștere semnificativă sau deviere la stânga a granulopoiezei neutrofile sau a eritropoiezei și foarte rară, minoră (gradul 1) creștere a fibrelor de reticulină.
3. Neîndeplinirea criteriilor OMS de diagnostic pentru LMC-BCR-ABL, PV, MFP, sindrom mielodisplazic sau alte neoplazii mieloide.
4. Prezența mutației JAK2, CALR sau MPL
Criterii minore
Prezența unui marker clonal sau absența dovezilor pentru trombocitoză reactivă.

Diagnosticul de TE necesită îndeplinirea tuturor celor patru criterii majore sau a primelor trei criterii majore și a unui criteriu minor.
Reprodus după: Arber D.A. et al, 2017

Deficitul de alfa-1 antitripsină – între fiziologic și patologic

Există numeroase studii clinice în derulare ce își concentrează atenția pe terapia de augmentare cu perfuzii intravenoase de concentrat de alfa-1 antitripsină. Acest proces urmărește obținerea unor concentrații sangvine mai ridicate de alfa-1 antitripsină, ceea ce duce la o protecție pulmonară mai eficientă.

Alfa-1 antitripsina este o substanță prezentă în mod fiziologic în sânge și este esențială pentru sănătate. Această proteină este sintetizată hepatic și ulterior este eliberată în sânge. Din fluxul sangvin, aceasta se deplasează la nivel pulmonar, unde își începe activitatea.

Rolul principal al alfa-1 antitripsinei este protejarea plămânilor. Pe parcursul vieții, țesuturile pulmonare sunt expuse zilnic la o varietate de substanțe inhalate, precum: poluanți, germeni, praf și fum de țigară. Activitatea alfa-1 antitripsinei constă în neutralizarea acestor substanțe înainte ca acestea să afecteze plămânul.

Deficitul de alfa-1 antitripsină este o boală genetică ce poate determina afecțiuni pulmonare și hepatice cronice. La nivel hepatic, deficitul de alfa-1-antitripsină poate conduce la ciroză hepatică. La nivel pulmonar, deficitul se manifestă sub forma emfizemului pulmonar, o afecțiune ireversibilă a plămânilor, care rezultă din distrugerea sacilor alveolari. Totuși, nu toți oamenii dezvoltă emfizem. Cantitatea de alfa-1 antitripsină este, de cele mai multe ori, suficientă pentru a proteja plămânul împotriva distrugerilor tisulare. Majoritatea persoanelor cu nivel de alfa-1 antitripsină mai redus de 30% din valoarea normală vor dezvolta emfizem la un moment dat în timpul vieții.

Nu există tratament pentru deficitul de alfa-1 antitripsină, dar simptomele emfizemului pot fi ameliorate prin utilizarea bronhodilatatoarelor inhalatorii. Tratamentul simptomatic are efect benefic în special în cazul dispneei. Este esențial, de asemenea, pentru pacienți să renunțe la fumat, să evite expunerea prelungită la praf sau fum și să fie incluși într-un program de reabilitare pulmonară.

Dr. Emil-Petru MUNTEAN