

# SMERNICE ZA ODKRIVANJE IN ZDRAVLJENJE PRAVE POLICITEMIJE

*Združenje hematologov Slovenije SZD, Uroš Mlakar*

Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

## Uvod

Pravo policitemijo (polycythaemia vera, PV) uvrščamo skupaj z esencialno trombocitemijo in primarno mielofibrozo med nelevkemične kronične mieloproliferativne bolezni. PV je klonška bolezen krvotvorne matične celice, za katero je značilno zvečano nastajanje predvsem celic rdeče vrste, manj pa celic granulocitne in megakariocitne vrste. Povečana eritropoeza je neodvisna od normalnih regulatornih mehanizmov. Bolezen ima običajno dvofazni potek. Policitemičnemu obdobju s povečano maso eritrocitov v obtoku sledi v 10–20 % obdobje mielofibroze (post-PV mielofibroza) s citopenijami zaradi neučinkovite hematopoeze.<sup>1</sup> V patogenezi PV ima pomembno vlogo točkovna mutacija gena JAK2 (JAK2-V617F), ki povzroči, da encim JAK2 pridobi temeljno aktivnost neodvisno od citokina, kar ima za posledico od citokinov neodvisno proliferacijo celic. Ta mutacija je prisotna v 95 %. V preostalih 5 % so prisotne druge vrste mutacij gena JAK2 s podobnim učinkom na encim kot mutacija V617F.<sup>2</sup> Incidenca PV je v Evropi ocenjena na 0,8–1/100.000 primera na leto. Bolezen je nekoliko pogostejša pri moških. Povprečna starost ob diagnozi je 60 let. Zelo redko se pojavi pred 20 letom starosti.<sup>3</sup> Umrljivost bolnikov s PV je približno dvakrat večja od splošne umrljivosti v populaciji iste starosti in spola. Glavni vzrok za višjo stopnjo umrljivosti so trombotični zapleti.<sup>4</sup>

## Diagnostika

### Laboratorijske preiskave

Glavna laboratorijska značilnost PV je povečana masa eritrocitov v obtoku (ME). Govorimo o eritrocitozi. V vsakdanjem kliničnem delu sklepamo na eritrocitozo, če ugotovimo povečan volumen stisnjenih eritrocitov (VSE, hematokrit). Za diagnozo PV zadoštuje, če poleg povečane vrednosti hematokrita (> 0,52 za moške in > 0,48 za ženske) ugotovimo tudi mutacijo JAK2-V617F.<sup>5</sup> Preiskavo opravimo na vzorcu periferne krvi. Če mutacije ne ugotovimo, kar je redko, postavimo diagnozo PV z izključitvijo drugih vzrokov za povečan hematokrit. Najprej izključimo navidezno povečanje hematokrita zaradi zmanjšane volumna plazme (lažna eritrocitoza). Zelo povečan hematokrit (> 0,60 za moške, in > 0,56 za ženske) izključuje lažno eritrocitozo. Če pri zmerno povečanem hematokritu ni kliničnih ali laboratorijskih znakov za sekundarno eritrocitozo, nam le radioizotopska meritev ME omogoči razlikovanje lažne od abso-

lutne eritrocitoze. Glede na priporočilo International Council for Standardization in Haematology gre za eritrocitozo, če je izmerjena ME 25 % nad izračunano srednjo normalno vrednostjo.<sup>6</sup> Enačba za izračun srednje normalne vrednosti ME upošteva telesno površino (TP) (ME moški =  $(1486 \times TP) - 825$  ml, ME ženske =  $(1,06 \times \text{starost}) + (822 \times TP)$  ml).<sup>6</sup> Po ugotovitvi absolutne eritrocitoze izključimo različne vzroke za sekundarno eritrocitozo (Razpr. 1). Za ugotavljanje pogostejših vzrokov sekundarne eritrocitoze so nam poleg kliničnega pregleda v pomoč tudi preiskave, s katereimi ugotovimo hipoksemijo (SO<sub>2</sub> < 92 %), ter bolezen jeter ali ledvic (Razpr. 2). Koristna preiskava je tudi določitev koncentracije eritropoetina (Epo) v serumu. Primeren je zlasti standardizirani komercialni test ELISA, ker omogoča zanesljive meritve nizkih koncentracij. Če je na ta način izmerjena koncentracija Epo > 13,7 E/L, gre za sekundarno eritrocitozo (100-odstotno specifičnost). Koncentracija Epo pod spodnjo normalno vrednostjo (3,3 E/L) je 97 % specifična, pod vrednostjo 1,4 E/L pa 100 % v specifična za PV.<sup>7</sup> Za opredelitev eritrocitoze so redko potrebne dodatne preiskave (Razpr. 2). Med te sodi histološka preiskava kostnega mozga. Z njo ugotovimo pri PV povečano gostoto celic zaradi razrasti rdeče, granulocitne in megakariocitne celične vrste. Preiskava je koristna za potrditev diagnoze PV in razlikovanje PV od drugih kroničnih mieloproliferativnih bolezni ter sekundarne eritrocitoze. Služi lahko tudi kot izhodišče za kasnejše preiskave KM ob napredovanju bolezni. S standardno citogenetsko preiskavo kostnega mozga v 10–20 % ugotovimo nenormalen kariotip. Najpogostejše spremembe so trisomija 8 in 9, del(20q), del(13q), del(1p).<sup>3</sup>

### Razpr. 1. Klasifikacija eritrocitoze.

Primarna eritrocitoza
Prava policitemija
Prirojena (npr mutacija receptorja za Epo)
Sekundarna eritrocitoza
Prirojena (npr. Hb s povečano afiniteto za O <sub>2</sub> )
Pridobljena
Zaradi hipoksije
Kronična obstruktivna pljučna bolezen
Desno-levi spoj
Kronična alveolarna hipoventilacija
Sindrom apneje v spanju
Kajenje (↑COHb)
Neustrezno izločanje Epo
Bolezni ledvic
Bolezni jeter
Tumorji
Idiopatična eritrocitoza

COHb - karboksihemoglobin, Epo - eritropoetin

## Razpr. 2. Laboratorijske preiskave za opredelitev eritrocitose.

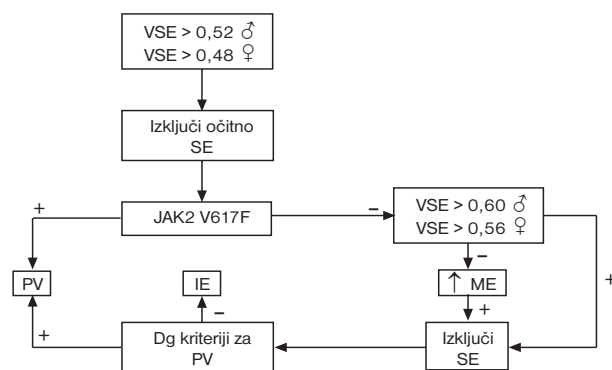
Osnovne preiskave
Krvna slika
Zasičenje Hb z O <sub>2</sub> (SO <sub>2</sub> )
Feritin v serumu
Biokemične preiskave - ledvica, jetra, obščitnica (bilirubin, AST, ALT, AF, LDH, kalcij, urea, kreatinin, urat, urin)
Epo v serumu
Mutacija JAK2 V617F
RTG pc
UZ trebuha
Dodatne preiskave
Biopsija kostnega mozga
Citogenetika
Preiskave spanja
Preiskava pljučne funkcije

AST - aspartat aminotransaminaza, ALT - alanin aminotransferaza, AF - alkalna fosfatasa, LDH laktat dehidrogenaza, Epo - eritropoetin

Pri vsakdanjem kliničnem delu se diagnostika prične z izključitvijo pogostih vzrokov za sekundarno eritrocitozo. Sledi določitev koncentracije Epo in preiskava na mutacijo JAK2. Izjemoma je potrebno določiti ME in izvesti dodatne zahtevne preiskave za ugotovitev sekundarnih eritrocitov (Razpr. 1).

### Diagnostična merila

Nedavno so bili objavljeni predlogi za posodobitev diagnostičnih meril WHO.<sup>8</sup> Za diagnozo PV je potrebno ugotoviti eritrocitozo in mutacijo v genu JAK2 (V617F ali mutacijo v eksonu 12). Diagnozo naj bi potrdila še znižana koncentracija Epo ali izsledke histološke preiskave kostnega mozga. Tako bi se izognili eventualnemu lažno pozitivnemu rezultatu preiskave na mutacijo JAK2. Če ne ugotovimo mutacije JAK2, je za diagnozo PV poleg eritrocitose potrebno ugotoviti tudi znižano koncentracijo Epo in ustrezno histologijo kostnega mozga (Razpr. 3). Mnenja o nujnosti biopsije kostnega mozga za diagnozo PV so deljena zaradi prekrivanja histološke slike z drugimi kroničnimi mieloproliferativnimi boleznimi in zaradi razlik v tolmačenju med različnimi patologi. Zato so za postavitev diagnoze JAK2-negativne PV primernejša merila British Committee for Standards in Haematology (Razpr. 4).<sup>5</sup>



Sl. 1. Diagnostični algoritem prave policitemije. VSE - volumen stisnjenih eritrocitov, SE - sekundarna eritrocitoza, PV - prava policitemija, ME - masa eritrocitov, IE - idiopatična eritrocitoza.

## Razpr. 3. Posodobljeni diagnostični kriteriji WHO za pravo policitemijo.

Glavna merila:
A1. povečan VSE (m > 0,52, ž > 0,48) ali povečana ME > 25 % nad normalno
A2. mutacija JAK2 (V617F ali v eksonu 12)
Pomožna merila:
B1. histologija kostnega mozga
B2. znižana koncentracija Epo v serumu
Dg = 2A+1B ali A1 +2B
VSE - volumen stisnjenih eritrocitov (hematokrit)
ME - masa eritrocitov, Epo - eritropoetin, Dg - diagnoza

## Razpr. 4. Diagnostična merila za JAK2-negativno pravo policitemijo (BCSH).

Glavna merila:
A1. povečan VSE (m > 0,60, ž > 0,56) ali povečana ME > 25 % nad normalno
A2. ni ugotovljivega vzroka (klinika / laboratorij) za sekundarno eritrocitozo
A3. tipljivo povečana vranica
A4. citogenetska sprememba (izvzemši BCR/ABL)
Pomožna merila:
B1. trombociti > 450 × 10 <sup>9</sup> /L
B2. nevtrofilci > 10 × 10 <sup>9</sup> /L (kadilci > 12,5)
B3. z UZ ugotovljena povečana netipljiva vranica
B4. znižan Epo v serumu

Dg = A1 + A2 + 1A ali 2B  
BCSH - British Committee for Standards in Haematology  
VSE - volumen stisnjenih eritrocitov (hematokrit)  
ME - masa eritrocitov, Epo - eritropoetin, UZ - ultrazvok  
Dg - diagnoza

### Ocena napovedi izida

Glavni vzrok povečane obolevnosti in umrljivosti so trombotični zapleti. Dejavniki tveganja za tromboze so višja starost, podatek o predhodni trombozi, levkocitoza (nad 15x10<sup>9</sup>/L) in običajni dejavniki tveganja za aterosklerozo (arterijska hipertenzija, diabetes, hiperlipidemija, kajenje).<sup>9-11</sup> Glede na omenjene dejavnike je smiselno razlikovati skupino z visokim tveganjem (starost > 60 let ali predhodna tromboza), skupino srednjega tveganja (samo dejavniki tveganja za aterosklerozo) in skupino nizkega tveganja za trombozo (ni dejavnikov iz skupine s srednjim in visokim tveganjem). Krvavitve so redkejši zaplet kot tromboze. Dejavniki tveganja za večjo krvavitve je trombocitoza > 1500 × 10<sup>9</sup>/L.

### Priporočilo

Diagnozo PV postavimo z ugotovitvijo eritrocitose in mutacije JAK2. Znižana koncentracija Epo v serumu dodatno potrdi diagnozo.

(Stopnja C)

### Zdravljenje

#### Bolniki z nizkim tveganjem za trombozo

S puščanjem krvi (venepunkcija) normaliziramo maso eritrocitov v obtoku in s tem viskoznost krvi. Ciljna vrednost VSE je pod 0,45. Dosežemo jo z odvzemom

300–500 ml krvi v dvo do tridnevni razmikih. Kasneje, ko pride do pomanjkanja železa, so za vzdrževanje ciljne vrednosti hematokrita potrebne le občasne venepunkcije. Če ni kontraindikacij (predhodna krvavitev, trombociti  $> 1000 \times 10^9/L$ ), se za preprečevanje žilnih zapletov priporoča tudi acetilsalicilno kislino (ASK) 100 mg/dan.<sup>12</sup>

### Bolniki z visokim tveganjem za trombozo

Že pred 30 leti so ugotovili, da citoreduktivno zdravljenje z alkilirajočimi citostatiki zmanjša tveganje za trombotične zaplete v večji meri kot samo puščanje krvi, vendar hkrati poveča pogostost akutnih levkemij.<sup>13</sup> Danes se za citoreduktivno zdravljenje uporablja predvsem antimetabolit hidrosikarbamid, ker nima dokazanega levkemogenega delovanja. Raziskave so pokazale, da je hidrosikarbamid zelo učinkovit v preprečevanju tromboz in zato primeren za zdravljenje bolnikov z visokim tveganjem za trombozo. Hkrati se je izkazalo, da ne poveča tveganja za razvoj levkemij pri bolnikih, ki nimajo citogenetskih sprememb in prej niso prejeli drugih citostatikov.<sup>14</sup> Začetni odmerek je 15–20 mg/kg/dan. Ko dosežemo VSE  $< 0,45$ , nadaljujemo z vzdrževalnim zdravljenjem. Odmere prilagodimo tako, da vzdržujemo ciljno vrednost VSE in ne povzročimo znižanja števila levkocitov pod  $3 \times 10^9/L$ . Krvno sliko kontroliramo prva dva meseca na 14 dni, nato pa mesečno. V obdobju vzdrževalnega zdravljenja kontroliramo krvno sliko na 3 mesece. Čeprav ni dokazov, da zdravljenje s hidrosikarbamidom poveča tveganje za nastanek levkemij, iz previdnosti svetujemo omejeno uporabo pri mladih bolnikih, pri bolnikih, ki so že prejeli alkilirajoče citostatike, ali bolnikih s citogenetskimi nepravilnostmi.

Alternativa hidrosikarbamidu je zlasti za mlajše bolnike interferon alfa (IFN). Na razpolago je tudi pegilirana oblika (pegIFN), ki je bolj učinkovita in ima manj neželenih učinkov. Zdravljenje z IFN začnemo z 3 ME/dan se do ciljne vrednosti VSE. Za vzdrževalno zdravljenje uporabimo najmanjši tedenski odmerek, s katerim še lahko vzdržujemo ciljni VSE.

Začetni odmerek za Peg-IFN je 0,5 ug/kg/teden. Če ni odgovora na zdravljenje, se po 3 mesecih lahko odmerek poveča do 1 ug/kg/teden. Za vzdrževalno zdravljenje uporabimo najnižji odmerek, s katerim lahko vzdržujemo ciljno vrednost VSE. Ne glede na vrsto pripravka kontroliramo krvno sliko prvi mesec tedensko, drugi mesec na 14 dni in nato enkrat mesečno. V obdobju vzdrževalnega zdravljenja se priporoča kontrola krvne slike na 3 mesece. Kontraindikacija za zdravljenje z IFN so motnje v delovanju ščitnice in duševne motnje. Visoka cena in neželeni učinki so razlog, da se uporaba IFN omejuje na mlade bolnike, nosečnice in bolnike, ki ne prenašajo zdravljenja s hidrosikarbamidom.

Poleg visokega tveganja za trombozo so indikacije za citoreduktivno zdravljenje tudi visoko število trombocitov, slabo prenašanje puščanja krvi, simptomatska ali napredujoča splenomegalija in drugi znaki napredovanja bolezni (hujšanje, nočno potenje). Za citoreduktivno zdravljenje pri bolnikih, starejših od 75

let, se lahko uporablja tudi alkilirajoči citostatik busulfan.

#### Priporočilo

Način zdravljenja je odvisen od stopnje tveganja za trombozo.

##### *Nizko tveganje*

- puščanje krvi (ciljni VSE  $< 0,45$ )
- acetilsalicilna kislina 100 mg/dan

##### *Visoko tveganje*

- enako kot pri nizkem tveganju
- dodatno še citoredukcija
  - bolniki  $> 40$  let: hidrosikarbamid
  - bolniki  $< 40$  let: interferon alfa

(Stopnja C)

### Krvavitve

Krvavitve so bolj pogoste pri številu trombocitov  $> 1500 \times 10^9/L$ . Vzrok zanje je pomanjkanje večjih multimerov von Willebrandovega faktorja (vWF) v krvi, ker se vežejo na trombocite. Gre za pridobljeno von Willebrandovo bolezen.<sup>15</sup> Normalizacijo števila trombocitov spremlja tudi normalizacija multimerne porazdelitve vWF v plazmi. Zato je tudi v primeru visokega števila trombocitov priporočljivo citoreduktivno zdravljenje. Poleg hidrosikarbamida in IFN se za ta namen lahko uporabi tudi anagrelid. V primeru večje krvavitve se ukine vsa antitrombotična zdravljenja. Če je prišlo do krvavitve zaradi visokega števila trombocitov in posledične pridobljene von Willebrandove bolezni, lahko poleg citoreduktivnega zdravljenja s hidrosikarbamidom zdravimo tudi z antifibrinoliti, dezmopresinom ali koncentratom FVIII, če ta vsebuje tudi vWF (npr. Haemate P).

#### Priporočilo

*Dodatni razlogi za citoreduktivno zdravljenje:*

- trombociti  $> 1000 \times 10^9/L$
- slabo prenašanje puščanja krvi
- simptomatska ali napredujoča splenomegalija
- drugi znaki napredovanja (hujšanje, nočno potenje)

(Stopnja C)

### Tromboza in sekundarna profilaksa

Vensko trombozo zdravimo v skladu s sprejetimi smernicami.<sup>16</sup> Za bolnike, ki so preboleli trombozo trebušnih ven, se priporoča dolgotrajno profilaksa z varfarinom. Motnje na ravni mikropretoka (npr. eritromelalgija) zdravimo z ASK (prvi dan 300–500 mg, nato 100 mg/dan). Nizke odmerke ASK naj prejema tudi bolniki po preboleli arterijski trombozi.

## Pruritus

Nekateri bolniki s PV trpijo zaradi hudega srbenja kože, še zlasti po kopanju. V teh primerih poskusimo zdravljenje z antihistaminiki. Če so ti neučinkoviti, prihaja v poštev zdravljenje z IFN. Možnosti je še zdravljenje s paroksetinom in fotokemoterapija.

## Nosečnost

Če ni dejavnikov visokega tveganja, se tudi v nosečnosti s puščanjem krvi vzdržuje VSE pod 0,45 in nadaljuje zdravljenje z ASK. Prvih 6 mesecev po porodu se priporoča zdravljenje z nizkomolekulskim heparinom (dalteparin 5000 E/dan sc). V skupino z visokim tveganjem uvrščamo nosečnice s predhodno trombozo, z večjo krvavitvijo ali resnim zapletom v nosečnosti ( $\geq 3$  splavi v prvem ali  $\geq 1$  v tretjem trimesečju, nizka porodna teža, preeklampsija, intrauterina smrt ali mrtvorojenec). Če je bolnica že imela omenjene zaplete v nosečnosti, poleg zdravljenja z ASK in puščanja krvi svetujemo tudi zdravljenje z nizkomolekulskim heparinom. ASK odsvetujemo, če je imela bolnica pred časom večjo krvavitev. Za citoreduktivno zdravljenje v nosečnosti je primeren le IFN.<sup>17</sup>

## Kirurški posegi

Ob kirurških posegih se soočamo s povečanim tveganjem tako krvavitve kot tromboze. Bolnika se pripravi na operacijo tako, da najmanj teden dni pred posegom ukinemo ASK. Dvanajst ur pred posegom pa začnemo profilaktično zdravljenje z nizkomolekulskim heparinom (npr. dalteparin 5000 E sc).

## Literatura

- Schafer AI. Molecular basis of the diagnosis and treatment of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood* 2006;107: 4214–22.
- Tefferi A. JAK2 mutations in polycythemia vera—molecular mechanisms and clinical applications. *N Engl J Med* 2007; 356: 459–68.
- Pierre R, Imbert M, Thiele J. Polycythemia vera. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. *Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphatic tissues*. Lyon: IARC Press; 2001. p. 32–4.
- Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2224–32.
- McMullin MF, Reilly JT, Campbell P, Bareford D, Green AR, Harrison CN, et al. Amendment to the guideline for diagnosis and investigation of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol* 2007; 138: 821–2.
- Pearson TC, Guthrie DL, Simpson J, Chinn S, Barosi G, Ferrant A, et al. Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in adults: Expert Panel on Radionuclides of the International Council for Standardization in Haematology. *Br J Haematol* 1995; 89: 748–56.
- Mossus P, Girodon F, Donnard M, Latger-Cannard V, Dobo I, Boire N, et al. Diagnostic value of serum erythropoietin level in patients with absolute erythrocytosis. *Haematologica* 2004; 89: 1194–8.
- Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007; 110: 1092–7.
- Barbui T, Finazzi G. Evidence-based management of polycythemia vera. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19: 483–93.
- Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2004; 128: 275–90.
- Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, De Stefano V, Finazzi G, Marfisi R, et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood* 2007; 109: 2446–52.
- Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera Investigators. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004; 350: 114–24.
- Berk PD, Goldberg JD, Donovan PB, Fruchtman SM, Berlin NI, Wasserman LR. Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. *Semin Hematol* 1986; 23:132–43.
- Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, Capnist G, Chisesi T, Finelli C, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood* 2005; 105: 2664–70.
- Budde U, van Genderen PJ. Acquired von Willebrand disease in patients with high platelet counts. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 425–31.
- Šabovič M, Kozak M, Žuran I, Berden P, Mavri A, Vene N, et al. Smernice za odkrivanje in zdravljenje venske tromboze. *Zdrav Vestn* 2005; 74: 137–42.
- Barbui T, Finazzi G. Myeloproliferative disease in pregnancy and other management issues. *Hematology* 2006: 246–52.