

POLICITEMIA VERA

Introducere

Policitemia vera (PV) este, dintre mieloproliferările cronice, maladia caracterizată prin proliferarea și acumularea preponderent a seriei roșii. Ca și în alte neoplasme mieloproliferative cronice, proliferarea poate să nu fie limitată doar la o singură linie, ci să fie multiliniară, incluzând linia albă și/sau pe cea plachetară. Astfel, se întâlnește des un tablou de sindrom proliferativ trilinear (panmieloză).

Etiologia este necunoscută. Ca și în cazurile altor mieloproliferări cronice, s-a regăsit o incidență mai mare la subiecții expuși la radiații și la cei cu expunere profesională la solvenți.

Epidemiologie

Este o boală care poate apărea la toate vârstele, foarte rar în copilărie/adolescență, însă frecvent la adulții cu vârstă medie de 60 ani. **Incidența** variază în diferite studii între 0,4 și 2,8 la 100.000 de persoane/an, iar mediana vârstei la diagnostic se situează în jur de 60-65 de ani, ceea ce situează PV, alături de TE și MP, în familia cancerelor rare, definite ca având o incidență de sub 6 cazuri/100.000/ an. PV este ușor mai frecventă la bărbați față de femei.

Tablou clinic

PV este descoperită întâmplător în până la jumătate dintre cazuri, pe hemograme de rutină sau efectuate în contextul investigării altor boli. Semnele și simptomele se datorează hipervâscozității sangvine (tulburări microcirculatorii datorate poliglobuliei) și/sau complicațiilor trombotice (tromboze venoase sau arteriale) sau hemoragice. Tulburările microcirculatorii sunt: atacurile ischemice tranzitorii, tulburările tranzitorii de auz sau vizuale, cefalee recurentă, paresteziile periferice, mai rar apar: dizartria, pierderea temporară a vederii monocular sau mono/hemipareza, eritromelalgie.

- **Evenimentele trombotice** pot precede cu 1-2 ani debutul unui tablou hematologic sugestiv pentru NMP. Trombozele arteriale, clinic manifeste ca AVC, IMA sau ocluzii arteriale periferice, sunt mai frecvente comparativ cu cele cu localizare venoasă. Istoricul de tromboză este prezent la circa 15%, iar la 20% dintre pacienți fenomenele tromboembolice sunt modalitatea de prezentare a bolii. Circa 2/3 dintre acestea sunt tromboze arteriale (AVC, AIT, IMA), iar restul venoase (1, 2). Situsurile venoase frecvent afectate sunt venele intraabdominale: la nivelul venei porte, splenice, mezenterice, suprahepatice (sindrom Budd-Chiari) și sinusurile venoase cerebrale, mai puțin venele superficiale și profunde ale membrilor inferioare, ultimele asociind un risc crescut de embolie pulmonară.
- **Complicații hemoragice:** ex.
 - hemoragii digestive, postoperator la cei netratați/nediagnosticați. Ulcerul duodenal este frecvent în PV (X4-5) comparativ cu restul populației;
 - metroragie, hematurie
 - hemoragii cerebrale
- **Manifestări cutanate:** colorație roșie a feței, mucoaselor, buzelor (*facies pletoric*). Mai rar întâlnite: urticarie, eczema, acnee rozacee. *Pruritul aquagen* (60%) este unul dintre cele mai deranjante simptome ale PV, și poate fi dificil de gestionat terapeutic.
- **Sindrom tumoral**, reprezentat uneori de splenomegalie, mai rar acompaniată de hepatomegalie.

Panel de investigații:

- Hemoleucograma:
 - Hemograma regaseste poliglobulie (Hb, HCT)
 - leucocitoza este frecvent prezentă; Formula leucocitara cu deviere moderata la stanga, cu Eo, B;
 - trombocitoza in 65% cazuri, moderată (450-800.000/mm³), rarori >1mil/mm³; cu afectare funcțională (anomalii de adeziune și agregare plachetară) și alungirea timpului de sângerare
- Alte anomalii bio-umorale: LDH moderat crescut, hiperuricemie, valori crescute ale vitaminei B12, sideremie, valori scazute ale feritinei, hiperkaliemie); falsa hipoglicemie. Eritropoetina serică este crescută la cei cu poliglobulie secundară.
- Saturația O₂ de obicei >92% (poate exclude o poliglobulie reactivă la o cauză de hipoxemie)
- Puncția medulară nu este necesară pentru diagnostic. Regăsește măduvă de aspect normal, bogată în megacariocite, de obicei fără depozite de fier.
- Biopsia osteomedulară, examinare parte din criteriile de diagnostic, permite evaluarea celularității medulare, analiza cantitativă și calitativă a fiecărei linii mieloide și studiul rețelei reticulice. În 90% din cazuri, biopsia medulară confirmă diagnosticul cu o măduvă bogată, hiperplazică (cu predominanța liniilor Er și Mk).
- Biologia moleculară: prezența mutației JAK2 este o investigație diagnostică esențială pentru stabilirea diagnosticului pozitiv. Însă acesta poate fi stabilit și în absența mutației JAK2. Mutația este prezentă la aproape 100% dintre pacienții cu PV, cel mai frecvent (în circa 95% dintre cazuri) fiind regăsită mutația V617F din exonul 14. În circa 3% dintre cazuri mutația genei JAK2 se situează în exonul 12.
- Imagistica medicală este uneori contributivă pentru excluderea unei poliglobulii secundare: ex. RX torace, ecografie ± CT hepatică pentru depistarea unui eventual hemangiom/tumoră hepatică, ecografie renală, urografie pentru depistarea unei eventuale tumori renale. De asemenea, poate cuantifica splenomegalia.

Diagnosticul PV se bazează pe criterii OMS, ultima dată actualizate în 2016 (Tabelul 1).

Tabel 1. Criterii OMS de diagnostic pentru Policitemia Vera revăzute în 2016 (Arber Blood 2016)

Criterii majore:
1. Hemoglobina peste 16.5 g/dL la bărbați, 16.0 g/dL la femei, sau hematocrit peste 49% la bărbați, 48% la femei, sau masă celulară roșie crescută (peste 25% din valoarea normal ajustată la sex și altitudine)
2. BOM cu hiper celularitate (ajustată cu vârsta pacientului), cu proliferare trilineară (panmieloză) incluzând proliferare marcată eritroidă, granulocitară și megacariocitară, cu megacariocite mature, pleomorfe (variații de mărime și formă).
3. Prezența mutației JAK2 (fie mutația V617F, fie a exonului 12)
Criteriu minor:
1. Nivel scăzut al eritropoietinei serice.

Diagnosticul pozitiv necesită întrunirea fie a tuturor criteriilor majore, fie a primelor două, plus a criteriului minor. De asemenea, al doilea criteriu poate fi omis, în cazurile cu poliglobulie marcată persistentă, Hb peste 18.5g/dl (Hct: 55.5%) la bărbați sau 16.5 g/dl (Hct: 49,5 %) la femei, dacă sunt prezente criteriul 3 și cel minor. Cu toate acestea, BOM poate fi contributivă și în aceste cazuri pentru aprecierea gradului de mielofibroză.

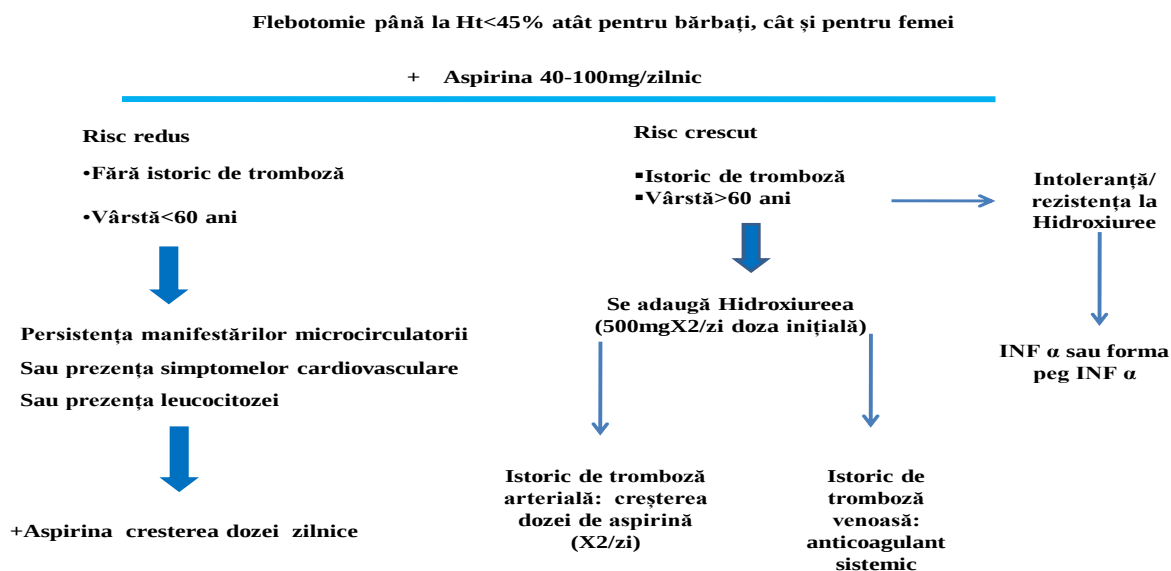
Conduita terapeutică:

Scopul tratamentului este reducerea riscului de complicații. Abordarea pacientului cu PV include încadrarea acestuia în funcție de categoriile de risc propuse de OMS, adaptându-se, însă, și la particularitățile individuale ale pacientului. Tratamentul PV trebuie să includă gestionarea factorilor de risc cardiovasculari, tromboembolici, precum și riscul de sângerare (ex. boala von Willebrand dobândită în caz de trombocitză extremă, în context de intervenții chirurgicale etc.)

Tabel 2. Stratificarea pacienților cu PV în funcție de riscul trombotic după ESMO și NCCN (Vannucchi Ann Onc 2015, www.nccn.org)

Risc	Vârstă
Scăzut	≤60 ani fără istoric tromboembolic
Crescut	>60 ani sau ≤60 ani cu istoric tromboembolic

Tabel 3. Algoritm propus pentru managementul PV în funcție de factorii de risc asociați (Tefferi Blood Cancer J 2018)



Modalități terapeutice în PV:

- Gestionarea factorilor de risc cardiovasculari (HTA, diabet, fumat, dislipidemie, obezitate etc.), precum și riscul de sângerare (ex. boala von Willebrand, intervenții chirurgicale etc.)
- Antiagregarea plachetară este esențială și se bazează pe studiul ECLAP. Se prefera aspirina (ASA) 80-100 mg/zi
- Corectarea nivelului crescut al Hb și Hct prin flebotomii repetate -250-400 ml/ 2 zile sau 250-300 ml la cardiaci, >60 ani până la Ht <45%. Frecvența flebotomiilor poate depăși la 2-3 pe săptămână, în condiții de siguranță, pentru a obține o scădere rapidă a nivelului Ht, frecvența scăzând ulterior în funcție de necesar, pentru menținerea constantă a acestuia după atingerea valorii țintă.
- **Tratamentul citoreductor** este o altă modalitate de corectare și menținere a parametrilor hematologici în PV. Citoreducție se indică la: cei cu risc crescut (vezi tabelul 2), splenomegalie simptomatică, PLT ≥1.500x10⁹/l, L>20-25 x10⁹/l, la pacienți cu risc scăzut cu leuco-trmbocitoză progresivă, splenomegalie progresivă, simptomatologie necontrolată, intoleranță sau necesar crescut de flebotomii.

- Cel mai utilizat agent este **hidroxiureea** (hidroxicarbamidă, HXU), în doze adaptate în funcție de particularitățile pacientului și de toleranța hematologică. Datorită lipsei unanimității în privința riscurilor de neoplazie secundară asociate, hidroxiureea este recomandată de către ghidurile curente (ESMO, NCCN) doar la pacienții cu risc crescut. Fiind un citostatic care, acționând nediscriminativ, poate induce supresie și pe linia albă și plachetară, necesită monitorizare mai atentă.
- Hidroxiuree: 15-20 mg /kg /pe zi pana la obtinerea raspunsului, ulterior 1000- 1500 mg/zi cu ajustarea dozei, in functie de nevoie.
- Cel mai utilizat agent este **hidroxiureea** (hidroxicarbamidă, HXU), în doze adaptate în funcție de particularitățile pacientului și de toleranța hematologică. Datorită lipsei unanimității în privința riscurilor de neoplazie secundară asociate, hidroxiureea este recomandată de către ghidurile curente (ESMO, NCCN) doar la pacienții cu risc crescut. Fiind un citostatic care, acționând nediscriminativ, poate induce supresie și pe linia albă și plachetară, necesită monitorizare mai atentă. Doza uzuală de HXU este de 15-20 mg /kg /pe zi până la obținerea răspunsului, ulterior 1000- 1500 mg/zi, cu ajustarea dozei în funcție de evoluție. În contextual apariției terapiei țintite au fost definite sub egida ELN criteriile de rezistență și intoleranță la HXU(Tabelul 4).
- **Interferonul alfa** este un agent eficace în mieloproliferări, fiind rambursat și utilizat și la noi în țară în cazurile intolerante sau refractare la hidroxicarbamidă până la obținerea răspunsului. De asemenea, se poate administra în condiții de siguranță în sarcină, și nu s-a demonstrat asocierea acestuia cu efecte secundare pe termen lung. Contraindicat în afecțiuni psihice și tiroidiene. Forma pegylată* este preferată în țările unde acesta este rambursat, nu este cazul țării noastre.
- Usulfan **Busulfanul** – poate fi util la pacienții vârstnici cu PV refractară la terapia cu HXU sau interferon alfa însă în România nu este aprobat pentru tratamentul acestei patologii.
- Ruxolitinibul a fost dezvoltat ca terapie țintită în mieloproliferările JAK2 pozitive. Chiar dacă s-a dovedit eficace în corectarea poliglobuliei și a splenomegaliei în PV, nu există încă suficiente date care să arate superioritatea acestui agent față de tratamentele standard, mult mai ieftine. Inhibitorii de JAK2 (ruxolitinib) se pot utiliza la toate categoriile de vârstă sau risc, însă medicamentul este în curs de aprobare a în PV în țările europene.
- **Ruxolitinibul**, inhibitor de JAK2, a fost dezvoltat ca terapie țintită în mieloproliferările JAK2 pozitive. Este aprobat în PV în Europa pentru pacienții adulți refractari sau intoleranți la HXU. Nu este pentru moment rambursat în România.
- **Alogrefa medulară** este singura abordare terapeutică cu potențial curativ. Este o abordare mai degrabă excepțională, posibilă doar în cazul unei minorități de pacienți, care au vârstă tânără, o formă fizică corespunzătoare, cât și un donator compatibil.
- **Tratamentul pruritului** – antihistaminice, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, aplicații locale cu capsaicina; în cazurile refractare: fotochemoterapie cu psoralen și UV.
- PV și sarcina – ASA + flebotomii cu menținerea Ht sub 45% + LMWH 6 săptămâni după naștere. În caz de istoric trombotic major sau complicații legate de sarcină LMWH pe durata sarcinii + 6 săptămâni după naștere, INF în cazurile PLT>1500 x10⁹/l sau hemoragii severe.
- Tratamentul în caz de intervenții chirurgicale: se încearcă normalizarea parametrilor hematologici; se administrează profilactic heparine cu greutate moleculară mică.
- Au fost formulate criterii de răspuns în PV însă acestea nu au încă o utilizare uniformă (Tabelul 5)

Tabel 4. Definiții ELN pentru rezistența/intoleranța la HXU la pacienții cu PV. (Barosi BJH 2010)

1. perisistența unui necesar de emisii pentru menținerea HCT< 45% după 3 luni de HXU la o doză de cel puțin 2g/zi
2. mieloproliferare necontrolată definită ca L>10.000/mm³ și Tr> 400.000/mm³ după 3 luni de HXU la o doză de cel puțin 2g/zi
3. lipsa răspunsului în cazul splenomegaliei masive (peste 10 cm sub rebordul costal la evaluarea clinică), definit ca scăderea cu peste 50% evaluată prin palpare, SAU lipsa controlului simptomelor legate de splenomegalie, după 3 luni de HXU la o doză de cel puțin 2g/zi
4. ANC (neutrofile în valoare absolută) de sub 1000/mm³ SAU Tr <100000 SAU Hb sub 10g/dl, la cea mai mică doză necesară pentru a obține răspuns complet sau parțial clinico- hematologic
5. Prezența ulcerelor MI sau altă toxicitate non-hematologică inacceptabilă , e.g., manifestări mucocutanate, simptome gastrointestinale, pneumonită sau febră, la orice doză de HXU.

Tabel 5. Criterii de răspuns în PV după ELN și IWG-MRT (Barosi Blood 2013)

REMISIUNE COMPLETA	CRITERII
A	Răspuns de durată (>12 săptămâni) cu dispariția semnelor legate de boală, inclusiv HSM palpabilă, ameliorarea simptomatologiei cu cel puțin 10 pct pe MPN-SAF TSS* (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score) SI
B	Ameliorarea de durată a parametrilor hematologici: Htc<45% în absența flebotomiilor; plt < 400 000/mm ³ , L<10 000/mm ³ , SI
C	Absența bolii progresive și a oricărui eveniment hemoragic sau trombotic SI
D	Remisiunea la nivelul măduvei osoase, definită ca normocelulară (în raport cu vârsta pacientului) și dispariția hiperplaziei trilineară și a fibrozei reticuline > grad 1
REMISIUNE PARTIALA	
A	Răspuns de durată (>12 săptămâni) cu dispariția semnelor legate de boală, inclusiv HSM palpabilă, ameliorarea simptomatologiei cu cel puțin 10 pct pe MPN-SAF TSS (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score) SI
B	Ameliorarea de durată a parametrilor hematologici: Htc<45% în absența flebotomiilor; plt<400 000/mm ³ , L<10 000/mm ³ , SI
C	Absența bolii progresive și a oricărui eveniment hemoragic sau trombotic SI
D	Fără remisiune nivelul măduvei osoase, cu persistența hiperplaziei trilineare
LIPSA RĂSPUNS	Orice răspuns care nu se încadrează în criteriile de remisiune parțială
BOALA PROGRESIVA	Evoluția bolii înspre mielofibroza, sindrom mielodisplazic sau leucemie acută

Bibliografie:

1. Williams Hematology. 9th ed: McGraw Hill; 2016.
2. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Policitemia. Ann Intern Med. 1995;123(9):656-64.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-405.

4. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018 May;32(5):1057-69.
5. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch H, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol*. 2010 Mar;148(6):961-3.
6. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, Harrison C, Kiladjian JJ, Lengfelder E, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood*. 2013;121(23):4778-81.
7. Cucuianu A. *Protocoloale de Diagnostic si Tratament in Hematologie*. Cluj-Napoca: Casa Cartii de Stiinta; 2014.
8. Dan K, Yamada T, Kimura Y, Usui N, Okamoto S, Sugihara T, et al. Clinical Features of Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia in Japan: Retrospective Analysis of a Nationwide Survey by the Japanese Elderly Leukemia and Lymphoma Study Group. *International Journal of Hematology*. 2006;83(5):443.
9. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2004;350(2):114-24.
10. Le Gall-Ianotto C, Brenaut E, Gouillou M, Lacut K, Nowak E, Tempescul A, et al. Clinical characteristics of aquagenic pruritus in patients with myeloproliferative neoplasms. *Br J Dermatol*. 2017;176(1):255-8.
11. NCCN. National Comprehensive Cancer Network Guidelines For Treatment of Cancer by Site 2020 [Available from: www.nccn.org].
12. Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017;129(6):680-92.
13. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*. 2015;90(2):162-73.
14. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J*. 2018;8(1):3.
15. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjian JJ, Kroger N, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v85-99.
16. Zdrenghia M et al.. *Neoplasmele Mieloproliferative*. Casa Cărții de Știință; 2017.