

TROMBOCITEMIA ESENȚIALĂ

Introducere

Dintre sindroamele mieloproliferative cronice, redenumite neoplasme mieloproliferative (Myeloproliferative neoplasms, MPN) după noile clasificări OMS, trombocitemia esențială (TE) se caracterizează printr-o proliferare aproape exclusivă a liniei megacariocitare, având drept consecință hiperplachetoza. Considerată drept cea mai puțin agresivă dintre neoplasmele mieloproliferative, TE este asociată, totuși, cu riscuri, dintre care cel mai important și generator de morbiditate este riscul trombotic. În cazurile cu hiperplachetoză extremă, de obicei la valori ce depășesc 1.000.000 sau chiar 1.500.000/mm³, poate apărea însă, paradoxal, un risc hemoragic, printr-o boală vonWillebrand dobândită, care apare la aceste valori. De asemenea, există un risc relativ mic de mielodisplazie, evoluție spre mielofibroză sau acutizare.

Epidemiologie

Incidența variază între 2 și 5 per 100.000 persoane-an, cu o mediană a vârstei la diagnostic de 60 de ani la bărbați, ușor mai redusă la femei.

Etiologie

Este necunoscută, nefiind relatate asocieri cu substanțe toxice sau medicamente.

Prezentarea clinică:

- Descoperirea TE este frecvent întâmplătoare, în cursul unor investigații de rutină sau efectuate pentru alte patologii.
- Mai rar, TE este descoperită cu ocazia unor fenomene tromboembolice legate de boală. Se estimează, în funcție de studii, autori, și de populația țintă, o rată a prezentării prin tromboze de maxim 25%, dintre care circa două treimi sunt tromboze arteriale.
- De asemenea, rar, TE poate fi descoperită în context de hemoragii
- Incidența crescută a *complicațiilor legate de sarcină*. Deoarece TE apare mai frecvent la femei (circa 20% diagnosticate <40 ani) posibilitatea sarcinii este mai frecventă la pacientele cu TE decât în alte MPN. Cel mai important pare riscul crescut de avort spontan în trimestrul I, cu risc redus de complicații materne de tip tromboembolic sau hemoragic
- Problemele/simptomele vasculare se pot manifesta prin cefalee, eritromelalgie. De asemenea, o hipervâscozitate se poate traduce prin fenomene neurologice, în special amețeli sau vertij.
- Sindromul tumoral solid este rar, splenomegalia fiind mai degrabă o excepție în TE.
- Complicații hemoragice apar la valori ale plachetelor de peste 1 milion/mm³, frecvent la peste 1,5 milioane.
- Așa-numitele „simptome generale”, cum ar fi scăderea în greutate, transpirațiile, astenia sunt rare.

Examinări paraclinice de rutină:

- hemograma este un element de bază pentru decelarea unei TE, prin prezența trombocitemiei. Valori ale trombocitelor de peste 450.000/ml sunt considerate ca anormale,
- excluderea unei cauze evidente de hiperplachetoză: inflamație, traume, deficit marțial, etc.
- Prezența unei hiperleucocitoze este rară, și la rândul ei, poate orienta către un sindrom inflamator.
- Tabloul sanguin se remarcă prin lipsa anomaliilor morfologice plachetare.

Alte examinări:

- cea mai importantă examinare complementară o reprezintă investigarea prin biologie moleculară a mutației JAK2, urmată de CALR și, apoi de MPL (succesiune dată de frecvența pozitivității acestor mutații).
- efectuarea unei biopsii osteomedulare face parte din bilanț, acesta fiind un criteriu de diagnostic OMS.
- un bilanț biochimic general este obligatoriu, și oferă informații despre eventuale patologii asociate și despre toleranța viitoare a pacientului la tratament.
- examinările imagistice de rutină nu sunt considerate necesare, neaducând elemente relevante în context.

Diagnosticul pozitiv al trombocitemiei esențiale:

- Se urmăresc criteriile Organizației Mondiale a Sănătății 2016/2017, prezentate în tabelul 1.

Tratamentul trombocitemiei esențiale:

Opțiuni terapeutice:

- tratamentul antiagregant plachetar este considerat ca fiind esențial în TE, și reprezintă, practic, o regulă. Excepție fac pacienții cu reacții adverse la antiagregante plachetare (sângerări etc.) sau, în rare cazuri, pacienți tineri considerați cu risc trombotic scăzut și unde riscurile antiagregării ar putea depăși beneficiile. La aceștia, fără a fi însă o regulă, abstenția terapeutică și observația activă sunt preferate de către unii medici. De asemenea, tratamentul antiagregant plachetar este contraindicat la valori ale trombocitelor care depășesc 1.500.000/mm³, datorită creșterii riscului hemoragic, printr-un mecanism atribuit unei boli vonWillebrand dobândite. Eficiența antiagregării în TE a fost extrapolată din studiul ECLAP, efectuat la pacienți cu PV.
- Tratamentul citoreductor, având ca scop (cvasi-) normalizarea numărului crescut de plachete, este foarte frecvent utilizat în TE. Hidroxiureea (hidroxicarbamida, HXU) este cel mai popular agent citoreductor, fiind preferat în special la vârstnici, care reprezintă majoritatea pacienților. Există date inconsistente legate de potențialul leucemogenetic al HXU (fiind din punct de vedere farmacologic un citostatic), așa încât există reticență în administrarea HXU pe termen lung la tineri. În contextual apariției terapiei țintite au fost definite sub egida ELN criterii de rezistență și intoleranță la HXU (Tabelul 2).
- Agentul antimegakariocitar anagrelid, care nu face parte dintre citostatice, apare ca non-inferior HXU ca eficacitate în tratamentul TE.
- Interferonul alfa este, și în această mieloproliferare, una dintre opțiunile terapeutice eficiente. Este actualmente rambursat în țara noastră. Forma pegylată este o alternativă mai facil de administrat și mai bine tolerată (nerambursat la momentul redactării).
- Ruxolitinibul, inhibitor de JAK2, se află doar în faza de studii clinice în această patologie.
- Allotransplantul medular este, și în cazul acestei maladii, o opțiune foarte rezervată, deși este singura cu potențial curativ. Mortalitatea înaltă legată de tratament, vârsta înaintată a pacienților, starea lor potențial precară și rezultatele istorice care nu sunt încurajatoare fac din această opțiune una mai degrabă excepțională.

Indicatori prognostici: Cei mai recentți indicatori prognostici sunt *international prognostic score for essential thrombocythemia* (IPSET) pentru supraviețuire și scorul pe care se bazează recomandările National Comprehensive Cancer Network (NCCN) și European Leukemia NET (ELN), *revised international prognostic score for thrombosis in essential thrombocythemia* (revised IPSET-Thrombosis, Tabelul 3).

Conduita terapeutică recomandată în trombocitemia esențială:

Recomandarile curente se bazează pe ghidurile ELN și NCCN, utilizând stratificarea de risc revised IPSET-Thrombosis.

- Risc scăzut și foarte scăzut: Managementul riscului cardiovascular. Tratamentul antiagregant (aspirina 80-100 mg/zi) este indicat în special celor cu simptome vasculare. Tratamentul citoreductor ar trebui să fie rezervat celor cu număr foarte mare de plachete și risc hemoragic. Monitorizare recomandată la 3-6 luni.
- Risc intermediar: Managementul riscului cardiovascular, antiagregare plachetară (ca mai sus). Monitorizare recomandată la 3-6 luni.
- Risc ridicat: Managementul riscului cardiovascular. Tratamentul antiagregant (ca mai sus). Există un curent care susține utilizarea de doze mai mari de aspirina la unele subtipuri de pacienți. Tratament citoreductor. Medicamentul recomandat cu consens de către experți este HXU. Interferonul și anagrelidul sunt alternative pentru cei intoleranți la HXU sau dacă se dorește evitarea utilizării unui agent chimioterapeutic. În țara noastră anagrelidul este rambursat de la prima linie în TE, iar interferonul alfa 2B (nu și interferonul pegylat) în liniile 1 și 2 la pacienți cu risc ridicat.

Situații particulare:

- TE și sarcina- de luat în considerare aspirină + heparină cu greutate moleculară mică (HGMM) până la 6 săptămâni după naștere (doză profilactică). În caz de istoric trombotic major sau complicații legate de sarcină HGMM în doză terapeutică pe durata sarcinii și post partum. INF în cazurile PLT>1,5 milioane/mm³ sau hemoragii severe.
- Paciente în tratament cu HXU înainte de sarcină ar trebui schimbate pe interferon/ peginterferon alfa (HXU și anticoagulatele orale directe nu sunt recomandate în sarcină și perioada de alăptare)
- Tratamentul în caz de intervenții chirurgicale – se încearcă normalizarea parametrilor hematologici; se administrează profilactic HGMM; tratamentul cu aspirină este recomandat să se întrerupă cu 7 zile înainte de intervenție și să fie reluat la 24 de ore postintervenție sau în funcție de riscul hemoragic.
- Sângerările în TE – tratamentul cu aspirină ar trebui întrerupt până la controlul hemoragiei; inițierea citoreducției pentru normalizarea numărului de trombocite; efectuarea testelor pentru boala vW la pacienții care sunt programați pentru intervenții chirurgicale cu risc mare, trombocitoză, splenomegalie sau sângerări
- Trombozele în TE – tratament anticoagulant (LMWH, DOAC) cu durată variabilă în funcție de caracteristicile pacientului; atenție sporită la asocierea de anticoagulate cu antiagregante deoarece crește riscul de sângerare

Complicații:

- Complicațiile cele mai frecvente sunt cele de natură tromboembolică. În ciuda tratamentului eficient, se consideră că circa 15% dintre pacienți vor dezvolta o asemenea complicație.
- Hemoragiile reprezintă și ele un risc, fiind aproximat că survin la circa 10 % dintre pacienți.
- Evoluțiile fenotipice (transformările maladiei) sunt relativ rare, incluzând mielofibroza secundară (până la 5% la 10 ani de la diagnostic), mielodisplazii, leucemii acute.

Tabelul

1. Criterii de diagnostic OMS pentru trombocitemia esențială, ediția 2017 (Arber Blood 2016).

Criterii majore:

- 1, Trombocitoză cu valori de peste 450.000/mm³.

2, Biopsia osteomedulară arată proliferare predominant pe linia megakariocitară, cu număr crescut de megakariociți de dimensiuni crescute, cu aspect matur, hiperlobulat. Fie absența fie prezența, dar în mică măsură, a unei proliferări granulocitare sau eritroide, sau o deviere la stânga a acestora, și eventual o fibroză reticulică de grad 1 coexistente.

3, Neîndeplinirea criteriilor OMS de diagnostic pentru LGC BCR-ABL1 pozitivă, PV, MMM, SMD, sau a altor neoplasme mieloid.

4, Prezența mutației JAK2, CALR sau MPL.

Criteriu minor:

a, Prezența unui marker clonal sau absența de elemente care să susțină o trombocitoză reactivă.

Diagnosticul pozitiv cere să fie îndeplinite toate cele patru criterii majore, sau primele trei majore plus cel minor.

Tabelul 2. Definiții ELN pentru rezistența/intoleranța la HXU la pacienții cu TE (Barosi BJH 2010)

1. Tr peste 600.000/mm³ după 3 luni de HXU la o doză de cel puțin 2g/zi (2.5 g la subiecții de peste 80 kg)
2. Tr peste 400.000 și L sub 25000/mm³ la orice doză de HXU
3. Tr peste 400.000/mm³ și Hb sub 10 g/dl la orice doză de HXU
4. Prezența de ulcere de MI sau alte manifestări mucocutanate inacceptabile la orice doză de HXU
5. Febră legată de administrarea de HXU

Tabelul 3. Scorul IPSET Thrombosis revăzut (Barbui BCJ 2015, Haider AJH 2016)

Risc foarte scăzut	fără istoric trombotic	vârsta sub 61 ani	fără mutația JAK2V617F
Risc scăzut	fără istoric trombotic	vârsta sub 61 ani	prezența mutației JAK2V617F
Risc intermediar	fără istoric trombotic	vârsta peste 60 ani	fără mutația JAK2V617F
Risc înalt	istoric de tromboză sau asocierea vârsta peste 60 ani și prezența mutației JAK		

Bibliografie:

1. Williams Hematology. 9th ed: McGraw Hill; 2016.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-2405.
3. Cucuianu A. Manual of Clinical Hematology. 2011 ed. Cluj-Napoca: Casa Cartii de Stiinta; 2011.
4. Cucuianu A. Protocoale de Diagnostic si Tratament in Hematologie. Cluj-Napoca: Casa Cartii de Stiinta; 2014.
5. Finazzi G, Barbui T. Risk-adapted therapy in essential thrombocythemia and polycythemia vera. Blood Rev. 2005;19(5):243-252.
6. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera. New England Journal of Medicine. 2004;350(2):114-124.
7. Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. Blood. 2017;129(6):680-692.
8. Tefferi A. The history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek. Leukemia. 2008;22(1):3-13.
9. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. Leukemia. 2008;22(1):14-22.
10. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. American Journal of Hematology. 2015;90(2):162-173.
11. NCCN Guidelines Myeloproliferative Neoplasms 1.2020. 2020; www.nccn.org, 2020.
12. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. Blood Cancer Journal. 2015;5(11):e369-e369.

13. Haider M, Gangat N, Lasho T, et al. Validation of the revised International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo Clinic patients. *Am J Hematol.* 2016;91(4):390-394.

Bibliografie:

1. Williams Hematology. 9th ed: McGraw Hill; 2016.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-2405.
3. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer Journal.* 2015;5(11):e369-e369.
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. Cucuianu A. *Protocoloale de Diagnostic si Tratament in Hematologie.* Cluj-Napoca: Casa Cartii de Stiinta; 2014.
7. Finazzi G, Barbui T. Risk-adapted therapy in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood Rev.* 2005;19(5):243-252.
8. Haider M, Gangat N, Lasho T, et al. Validation of the revised International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo Clinic patients. *Am J Hematol.* 2016;91(4):390-394.
9. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera. *New England Journal of Medicine.* 2004;350(2):114-124.
10. NCCN Guidelines Myeloproliferative Neoplasms 1.2020. 2020; www.nccn.org, 2020.
11. Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2017;129(6):680-692.
12. Tefferi A. The history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek. *Leukemia.* 2008;22(1):3-13.
13. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia.* 2008;22(1):14-22.
14. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology.* 2015;90(2):162-173.
15. Zdrengea M et al.. *Neoplasmele Mieloproliferative.* Casa Cărtii de Știință; 2017.