

Czerwienica prawdziwa

Joanna Góra-Tybor

Definicja

Czerwienica prawdziwa (PV, *polycythemia vera*) należy do nowotworów mieloproliferacyjnych *BCR-ABL1(-)*. Jej podstawową cechą jest zwiększona masa erytrocytów przy nieobecności stanów mogących indukować wtórną erytropoezę (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego*; tab. 7).

Epidemiologia

Zapadalność na PV wynosi około 2,5/100 000. Obserwuje się niewielką przewagę zachorowalności mężczyzn. Mediana wieku zachorowania wynosi 60–65 lat, tylko u około 5% pacjentów chorobę rozpoznaje się przed 40. rokiem życia.

Etiopatogeneza

Jedynym znanym czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania na PV jest promieniowanie jonizujące. Istnieje predyspozycja genetyczna, zachorowalność wśród członków rodzin pacjentów z PV jest około 5-krotnie wyższa. Choroba wywodzi się z wielopotencjalnej komórki pnia. U około 95% pacjentów stwierdza się obecność mutacji genu kinazy tyrozynowej *JAK2 V617F* (ekson 14.), co prowadzi do konstytutywnej aktywacji receptora dla erytropoetyny (Epo). U większości chorych *JAK2 V617F*-ujemnych można zidentyfikować mutacje w eksonie 12. kinazy genu *JAK2* (patrz rozdział *Patogeneza nowotworów układu krwiotwórczego*).

Obraz kliniczny

U większości pacjentów z PV w momencie rozpoznania choroby występują objawy. Do najczęstszych (ok. 50% pacjentów) należą: ból głowy, świąd skóry (zwłaszcza po gorącej

kąpieli), zmęczenie. Około 30% chorych skarży się na zawroty głowy, zaburzenia widzenia, spadek masy ciała, ból brzucha, poty, erytromelalgie (zaczernienie i bolesność dłoni oraz stóp). U około 15% pacjentów w okresie 2 lat poprzedzających rozpoznanie miał miejsce epizod zakrzepicy tętniczej lub — rzadziej — żyłnej. U 20% pacjentów rozpoznanie wiąże się z wystąpieniem powikłania zakrzepowego, takiego jak przemijający atak niedokrwienny, udar mózgu, zawał serca, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica żył wątrobowych (zespół Budda-Chiariego). U części chorych przy rozpoznaniu występują objawy krwotoczne: krwawienie z nosa (u ok. 15%), krwawienie z przewodu pokarmowego (u 5%). U 50–80% chorych stwierdza się powiększenie śledziony, u około połowy zaczernienie twarzy (*plethora*) i nastryknięcie spojówek, powiększenie wątroby, nadciśnienie tętnicze. Do rzadszych objawów należą owrzodzenia skóry i dna moczanova.

W morfologii krwi obwodowej stwierdza się: podwyższone stężenie hemoglobiny (Hgb > 18 g/dl dla mężczyzn i > 16,5 g/dl dla kobiet); u ponad 50% chorych zwiększoną liczbę płytek krwi; u około 40% zwiększoną liczbę leukocytów (głównie neutrofilów, może wystąpić bazofilia). Szpik kostny charakteryzuje proliferacja układu erytroidalnego, granulocytarnego i płytkowego. Charakterystyczna jest obecność nietypowych megakariocytów o różnej wielkości, z hiperlobulacją jąder. Zaawansowane włóknienie retikulino-owe występuje u mniej niż 5% pacjentów w chwili rozpoznania, jego częstość zwiększa się wraz z czasem trwania choroby.

Badanie cytogenetyczne wykazuje zaburzenia kariotypu, które występują u około 15% chorych w chwili rozpoznania. Najczęstsze z nich to: trisomia 8, trisomia 9, del (13q), del (20q). Częstość zaburzeń kariotypu zwiększa się z czasem, dochodząc do 80% u pacjentów chorujących ponad 10 lat. Bardzo istotnym zaburzeniem molekularnym, będącym kryterium większym rozpoznania PV, jest stwierdzenie mutacji genu *JAK2* V617F. Mutację stwierdza się u około 95% pacjentów z PV. Należy pamiętać, że nie jest ona charakterystyczna wyłącznie dla PV i nie pozwala na odróżnienie PV od pozostałych klasycznych MPN *BCR-ABL1*(-). U chorych, u których nie stwierdzono mutacji V617F, należy wykonać badanie w kierunku mutacji eksonu 12. kinazy genu *JAK2*.

Inne badania laboratoryjne mogą wykazywać: niskie lub prawidłowe stężenie Epo w surowicy; samoistny (niezależny od Epo) wzrost kolonii erytroidalnych; podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) w surowicy; podwyższone stężenie kwasu moczowego w surowicy; podwyższone stężenie witaminy B12 w surowicy; zaburzenia funkcji płytek krwi; nabyty zespół von Willebranda (zwłaszcza u pacjentów z liczbą płytek > 1500 × 10⁹/l).

Kryteria rozpoznania

Kryteria rozpoznania PV według *World Health Organization* (WHO) z 2008 roku zamieszczono w tabeli 7 w rozdziale *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego*.

Czynniki rokownicze

Systemy prognostyczne stosowane w PV dotyczą ryzyka powikłań zakrzepowych. Do powszechnie przyjętych czynników ryzyka należą wiek powyżej 60 lat i przebycie epizodu zakrzepowego w przeszłości. Ryzyko zakrzepicy zwiększa również liczba leukocytów powyżej 10 × 10⁹/l.

Tabela 22. Przyczyny czerwienicy wtórnej

<p>Wrodzone erytrocytozy</p> <p>Nabyte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • związane z hipoksemią tętniczą <ul style="list-style-type: none"> — przebywanie na dużych wysokościach — siniczne wrodzone wady serca — przewlekłe choroby płuc — zespół bezdechu sennego • związane z innymi przyczynami niedotlenienia tkanek <ul style="list-style-type: none"> — palenie tytoniu — zatrucie tlenkiem węgla • związane ze zwiększonym wytwarzaniem erytropoetyny, niezależnym od niedotlenienia tkanek <ul style="list-style-type: none"> — choroby nerek (guzy, wodonercze, zwężenie tętnicy nerkowej, stan po transplantacji nerki) — nowotwory (ślinianki, mózdzek, macica, płuco, jajniki, nadnercza) — leki i substancje chemiczne (androgeny, kortykosteroidy, erytropoetyny, zatrucie niklem i kobaltem)
--

Różnicowanie

Czerwienica prawdziwa wymaga różnicowania z czerwienicą względną (spowodowaną utratą osocza) oraz czerwienicą wtórną (spowodowaną nadmiernym wydzielaniem Epo). Czerwienicę względną obserwuje się w przypadku stanów odwodnienia, najczęściej w przebiegu biegunki, znacznych obrzęków i/lub wysięków, po lekach moczopędnych. Czerwienica wtórna może być następstwem podwyższonego stężenia Epo w przebiegu przewlekłego niedotlenienia tkanek (np. w sinicznych wadach serca) lub produkcji Epo przez komórki guza. Bardzo rzadko czerwienica wtórna ma tło genetyczne związane z mutacją prowadzącą do konstytutywnej aktywacji receptora Epo. Przyczyny czerwienicy wtórnej wyszczególniono w tabeli 22.

Leczenie

Celem terapii u pacjentów z PV jest przede wszystkim zmniejszenie ryzyka powikłań zakrzepowych, przy ograniczeniu ryzyka transformacji białaczkowej. Ponadto wśród celów leczenia należy uwzględnić zmniejszenie ryzyka krwawienia oraz eliminację objawów ogólnych towarzyszących chorobie.

Wszyscy chorzy z PV powinni być leczeni upustami krwi w celu utrzymania hematokrytu (Hct < 45%) oraz małą dawką kwasu acetylosalicylowego (75–100 mg). Chorzy z grupy zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowych (> 60. rż. i/lub z epizodami zakrzepowymi w wywiadzie) dodatkowo kwalifikują się do leczenia cytoredukcyjnego. Takiego leczenia wymagają również pacjenci, którzy źle tolerują krwiupusty, wymagają bardzo częstych krwiupustów, mają progresywną lub objawową splenomegalię, bardzo wysoką liczbę płytek (> 1000–1500 × 10⁹/l), progresywną leukocytozę. Lekami pierwszego wyboru są wówczas hydroksymocznik (HU) lub interferon α (IFNα). U osób poniżej 40. roku życia preferowanym lekiem jest IFNα. U osób starszych, powyżej 70. roku życia, można rozważyć stosowanie busulfanu. W przypadku oporności lub nietolerancji leczenia pierwszej linii należy zmienić terapię odpowiednio na IFNα lub HU. Obecnie trwają badania kliniczne I i II fazy z zastosowaniem ruksolitiniu (inhibitor JAK1 i JAK2). Lek ten prawdopodobnie znajdzie zastosowanie u pacjentów opornych na terapię HU i/lub IFNα. Kryteria nietolerancji lub oporności na HU zamieszczono w tabeli 23.

Tabela 23. Kryteria nietolerancji/oporności na hydroksymocznik u chorych na czerwieńcę prawdziwą według *European LeukemiaNet* z 2011 roku

<p>Konieczność krwiopustów, pomimo przynajmniej 3-miesięcznej terapii HU w dawce ≥ 2 g/d. lub Niekontrolowana mieloproliferacja (płytki $> 400 \times 10^9/l$, leukocyty $> 10 \times 10^9/l$), pomimo przynajmniej 3-miesięcznej terapii HU w dawce ≥ 2 g/d., lub</p> <p>Redukcja wielkości śledziony $< 50\%$ (w ocenie palpacyjnej) lub utrzymywanie się objawów związanych ze splenomegalią, pomimo przynajmniej 3-miesięcznej terapii HU w dawce ≥ 2 g/d., lub</p> <p>Liczba neutrofilii $< 1,0 \times 10^9/l$ lub płytek $< 100 \times 10^9/l$, lub hemoglobina < 10 g/dl przy stosowaniu najmniejszej dawki HU pozwalającej na utrzymanie całkowitej albo częściowej odpowiedzi kliniczno-hematologicznej, lub</p> <p>Niehematologiczne objawy niepożądane HU, takie jak owrzodzenia na skórze i śluzówkach, lub inne objawy skórno-śluzówkowe, gorączka, objawy ze strony przewodu pokarmowego</p>
--

HU — hydroksymocznik

Pomimo normalizacji parametrów morfologii krwi, u chorych z PV może się utrzymywać uporczywy świąd. Wskazane są wówczas leki z grupy blokerów receptora histaminowego 1, cholestyramina, selektywne inhibitory wychwytu serotoniny (np. paroksetyna), a także naswietlania PUVA. Objawy erytromelalgii często skutecznie znosi kwas acetylosalicylowy.

U wszystkich pacjentów z PV należy zwrócić uwagę na eliminację czynników ryzyka chorób układu krążenia, ze szczególnym uwzględnieniem zaprzestania palenia tytoniu. Stosowanie hormonalnych leków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej jest przeciwwskazane.

Kryteria odpowiedzi na leczenie

Zaproponowane przez ekspertów *European LeukemiaNet* (ELN) w 2009 roku kryteria odpowiedzi na leczenie dotyczą odpowiedzi kliniczno-hematologicznej, molekularnej i histopatologicznej. W praktyce klinicznej ma znaczenie przede wszystkim odpowiedź kliniczno-hematologiczna, uwzględniająca hematokryt, liczbę płytek, liczbę leukocytów, wielkość śledziony i obecność objawów związanych z chorobą (tab. 24). Kryteria odpowiedzi molekularnej i histologicznej mają zastosowanie przede wszystkim w badaniach klinicznych.

Tabela 24. Kryteria odpowiedzi kliniczno-hematologicznej na leczenie u chorych na czerwieńcę prawdziwą według *European LeukemiaNet* z 2009 roku

Odpowiedź	Kryteria odpowiedzi
Całkowita (CR)	Hematokryt $< 45\%$ (bez krwiopustów) oraz Płytki $\leq 400 \times 10^9/l$, oraz Leukocyty $\leq 10 \times 10^9/l$, oraz Niepowiększona śledziona, oraz Brak objawów związanych z chorobą
Częściowa (PR)	Chorzy, którzy nie spełniają kryteriów CR, ale mają hematokryt $< 45\%$ lub spełniają co najmniej 3 spośród pozostałych kryteriów
Brak odpowiedzi (NR)	Każda odpowiedź niespełniająca kryteriów CR i PR

Rokowanie

Czas przeżycia pacjentów z PV diagnozowanych około 60. roku życia, leczonych krwioupustami, kwasem acetylosalicylowym i terapią cytoredukcyjną (HU lub IFN α), nie różni się istotnie od przewidywanego czasu przeżycia w dobranej wiekowo grupie kontrolnej. Jednakże u pacjentów poniżej 40. roku życia, pomimo mediany czasu przeżycia przekraczającej 10 lat, jest on istotnie krótszy w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami.

U 1–3% pacjentów PV transformuje do ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*). Nie stwierdzono większego odsetka transformacji u chorych leczonych HU lub IFN α . Rokowanie w przypadku transformacji do AML jest złe, ze średnim czasem przeżycia nieprzekraczającym roku. U części chorych ma miejsce transformacja do mielofibrozy. Mediana przeżycia dla tych chorych wynosi około 3 lat.

Szczególne sytuacje kliniczne

Zakrzepica żyły wrotnej lub żył wątrobowych (zespół Budda-Chiariego) zdarza się u około 5% chorych na PV. Należy podkreślić, że w przypadku wystąpienia zakrzepicy o takiej lokalizacji u chorego bez rozpoznania MPN zawsze powinna być wykonana diagnostyka w kierunku takiego nowotworu, ponieważ u 30–40% jest ona pozytywna. Typowe cechy PV w morfologii często są w tej grupie pacjentów nieobecne ze względu na współistniejące krwawienie, hipersplenizm lub przewodnienie organizmu. Leczenie polega na podaniu leczniczej dawki heparyny drobnocząsteczkowej, a następnie stosowaniu doustnych antykoagulantów przez całe życie (INR 2,0–3,0). Nierzadko konieczna jest interwencja chirurgiczna (zespoleńia omijające, angioplastyka).

U kobiet ciężarnych z rozpoznaniem PV, ze względu na fizjologiczne obniżenie Hct i Hgb, wskazane jest utrzymywanie Hct poniżej 37%. Podstawą terapii są krwioupusty, kwas acetylosalicylowy, ewentualnie heparyny drobnocząsteczkowe. W przypadku konieczności zastosowania terapii cytoredukcyjnej lekiem z wyboru jest IFN α . W czasie 6 tygodni po porodzie kobieta powinna otrzymywać heparynę drobnocząsteczkową w dawce profilaktycznej.

W okresie okołoperacyjnym pacjenci z PV są bardziej narażeni zarówno na powikłania zakrzepowe, jak i krwotoczne. Kluczowa dla zmniejszenia ryzyka tych powikłań jest normalizacja parametrów krwi obwodowej przed zabiegiem operacyjnym.

Zalecane piśmiennictwo

- Barbui T., Barosi G., Birgegard G. i wsp. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 761–770.
- Barosi G., Birgegard G., Finazzi G. i wsp. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. *Blood* 2009; 113: 4829–4833.
- Falanga A., Marchetti M. Thrombotic disease in the myeloproliferative neoplasms. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2012; 2012: 571–581.
- Lewandowski K. Diagnostyka różnicowa przewlekłych nowotworów mieloproliferacyjnych Philadelphia-ujemnych. *Hematologia* 2010; 1: 59–70.
- Passamonti F. How I treat polycythemia vera. *Blood* 2012; 120: 275–284.
- Swerdlow S., Campo E., Harris N. i wsp. (red.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2008.
- Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms 2012: the John M. Bennett 80th birthday anniversary lecture. *Leuk. Res.* 2012; 36: 1481–1489.
- Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2012; 87: 285–293.