

Nadpłytkowość samoistna

Joanna Góra-Tybor

Definicja

Nadpłytkowość samoistna (ET, *essential thrombocythemia*) należy do nowotworów mieloproliferacyjnych *BCR-ABL1(-)*. Jej podstawową cechą jest zwiększona produkcja płytek krwi (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego*; tab. 7).

Epidemiologia

Zapadalność na ET wynosi około 1,5/100 000. Obserwuje się niewielką przewagę zachorowalności kobiet. Mediana wieku zachorowania wynosi 60 lat, ale w ostatniej dekadzie obserwuje się zwiększoną liczbę rozpoznań wśród młodszych dorosłych.

Etiopatogeneza

Etiologia ET jest nieznaną. Choroba wywodzi się z wielopotencjalnej komórki pnia. U 40–50% pacjentów stwierdza się obecność mutacji genu kinazy tyrozynowej *JAK2 V617F* (ekson 14.). Około 3–5% chorych charakteryzuje się obecnością mutacji w receptorze dla trombopoetyny (TPO) — mutacji genu *MPL W515L/K*.

Obraz kliniczny

U około 50% pacjentów z ET w momencie rozpoznania nie występują objawy. Pozostali najczęściej prezentują objawy związane z zaburzeniami krążenia w małych naczyniach, takie jak bóle i zawroty głowy, zaburzenia widzenia, erytromelalgia, parestezje, owrzodzenia skóry, zaburzenia psychiczne, drgawki. U 10–25% chorych rozpoznanie wiąże się z wystąpieniem powikłania zakrzepowego, częściej dotyczącego naczyń tętniczych, na przykład przemijającego ataku niedokrwiennego, udaru mózgu, zawału serca. U oko-

to 6% chorych przy rozpoznaniu występują objawy krwotoczne, najczęściej krwawienia śluzówkowe. U około 25% chorych w badaniu palpacyjnym stwierdza się powiększoną śledzionę.

Morfologia krwi obwodowej charakteryzuje się podwyższoną liczbą płytek krwi powyżej $450 \times 10^9/l$, w rozmazie krwi obwodowej często są obecne płytki olbrzymie, fragmenty megakariocytów. U około 50% chorych występuje umiarkowanie zwiększona liczba leukocytów, głównie neutrofilów, może wystąpić bazofilia i eozynofilia. U około 20% pacjentów obraz jest leukoerytroblastyczny. W szpiku kostnym stwierdza się proliferację układu płytkowego. Charakterystyczna jest obecność licznych dużych megakariocytów.

Badania cytogenetyczne wykazują aberracje u około 5% chorych w chwili rozpoznania. Najczęstsze z nich to: del (21q), del (20q), del (1q). Częstość zaburzeń kariotypu zwiększa się wraz z czasem trwania choroby. W badaniach molekularnych u 40–50% chorych stwierdza się obecność mutacji genu *JAK2* V617F. U chorych, u których nie stwierdzono mutacji V617F, należy wykonać badanie w kierunku mutacji genu *MPL* W515L/K, która jest obecna u 3–5% chorych. Ze względu na konieczność wykluczenia CML niezbędne jest badanie w kierunku obecności transkryptu *BCR-ABL1*.

Inne badania laboratoryjne mogą wykazywać: podwyższone stężenie TPO w surowicy; samoistny (niezależny od TPO) wzrost kolonii megakariocytarnych; samoistny (niezależny od Epo) wzrost kolonii erytroidalnych; podwyższone stężenie kwasu moczowego w surowicy; zaburzenia funkcji płytek krwi; nabyty zespół von Willebranda (zwłaszcza u pacjentów z liczbą płytek $> 1,5 \times 10^9/l$).

Kryteria rozpoznania

Kryteria rozpoznania ET według WHO z 2008 roku zamieszczono w tabeli 7 w rozdziale *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego*.

Czynniki rokownicze

Zaproponowany w 2012 roku wskaźnik prognostyczny *International Prognostic Score for ET* (IPSET) uwzględnia 3 czynniki ryzyka przy rozpoznaniu: 1) wiek co najmniej 60 lat (2 punkty); 2) liczbę leukocytów wynoszącą $11 \times 10^9/l$ i więcej (1 punkt); 3) obecność epizodów zakrzepowych w wywiadzie (1 punkt). W zależności od liczby czynników chorzy są kwalifikowani do następujących grup ryzyka: 1) niskiego (0 punktów) — z medianą czasu przeżycia nieosiągniętą; 2) pośredniego (1–2 punkty) — z medianą czasu przeżycia wynoszącą 25 lat; 3) wysokiego (3–4 punkty) — z medianą czasu przeżycia wynoszącą 14 lat.

Przy kwalifikacji chorych do określonej terapii uwzględnia się przede wszystkim ryzyko powikłań zakrzepowych, biorąc pod uwagę 2 czynniki: wiek powyżej 60 lat i obecność epizodów zakrzepowych w wywiadzie. Do grupy niskiego ryzyka zalicza się chorych bez żadnego czynnika ryzyka, a do grupy wysokiego ryzyka chorych z 1 lub 2 czynnikami.

Inne uznane czynniki zwiększające ryzyko zakrzepicy tętniczej to: liczba leukocytów powyżej $11 \times 10^9/l$, obecność czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz dodatnia mutacja genu *JAK2* V617F. Należy podkreślić, że u chorych z bardzo wysoką liczbą płytek ($> 1000\text{--}1500 \times 10^9/l$) ryzyko powikłań krwotocznych jest zwiększone, zwłaszcza podczas terapii kwasem acetylosalicylowym.

Tabela 27. Przyczyny nadpłytkowości

Nowotwory układu krwiotwórczego
<ul style="list-style-type: none"> — nadpłytkowość samoistna — czerwienica prawdziwa — przewlekła białaczka szpikowa — mielofibroza pierwotna — zespół mielodysplastyczny 5q– — niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów i nadpłytkowością
Nadpłytkowość odczynowa
<ul style="list-style-type: none"> — infekcje i stany zapalne — niedokrwistość z niedoboru żelaza — guzy lite (np. rak jelita grubego, rak płuca) — stan po usunięciu śledziony — stan po znacznej utracie krwi — przewlekły alkoholizm — krwiodawstwo

Tabela 28. Kryteria nietolerancji/oporności na hydroksymocznik u chorych na nadpłytkowość samoistną według *European LeukemiaNet* z 2011 roku

Płytki $> 600 \times 10^9/l$, pomimo przynajmniej 3-miesięcznej terapii HU w dawce $\geq 2 \text{ g/d}$ lub
 Płytki $> 400 \times 10^9/l$, leukocyty $< 2,5 \times 10^9/l$ na dowolnej dawce HU, lub
 Płytki $> 400 \times 10^9/l$, hemoglobina $< 10 \text{ g/dl}$ na dowolnej dawce HU, lub
 Niehematologiczne objawy niepożądane HU, takie jak owrzodzenia na skórze i śluzówkach, lub
 inne objawy skórno-śluzówkowe, gorączka, objawy ze strony przewodu pokarmowego

HU — hydroksymocznik

Różnicowanie

Przy rozpoznaniu ET niezbędne jest wykluczenie nadpłytkowości odczynowych, a także innych MPN, w przebiegu których często dochodzi do wzrostu liczby płytek. Przyczyny nadpłytkowości zestawiono w tabeli 27.

Leczenie

Celem terapii chorych na ET 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.

Chorzy z grupy niskiego ryzyka powikłań zakrzepowych powinni być leczeni małą dawką kwasu acetylosalicylowego (75–100 mg). Pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowych (> 60 . rż. i/lub z epizodami zakrzepowymi w wywiadzie) dodatkowo kwalifikują się do leczenia cytoredukcyjnego. Lekiem pierwszego wyboru jest w tej grupie HU. U chorych opornych lub nietolerujących HU (tab. 28) należy zastosować anagrelid lub $IFN\alpha$.

Chorzy z bardzo wysoką liczbą płytek ($> 1000\text{--}1500 \times 10^9/l$) są bardziej narażeni na powikłania krwotoczne, między innymi z powodu współistniejącego nabytego zespołu von Willebranda.

Tabela 29. Kryteria odpowiedzi kliniczno-hematologicznej na leczenie u chorych na nadpłytkowość samoistną według *European LeukemiaNet* z 2009 roku

Odpowiedź	Kryteria odpowiedzi
Całkowita odpowiedź (CR, <i>complete response</i>)	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 odpowiedź (PR, <i>partial response</i>)	Pacjenci, którzy nie spełniają kryteriów CR, ale mają liczbę płytek $\leq 600 \times 10^9/l$ lub obniżoną o 50% w stosunku do poziomu wyjściowego
Brak odpowiedzi (NR, <i>non response</i>)	Każda odpowiedź niespełniająca kryteriów CR i PR

Stosowanie kwasu acetylosalicylowego w tej grupie powinno być ostrożne. W przypadku pojawienia się powikłań można rozważyć trombocytoferęzę w celu szybkiego zmniejszenia liczby płytek.

U wszystkich chorych na ET 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 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 liczbę płytek, liczbę leukocytów, wielkość śledziona i obecność objawów związanych z chorobą (tab. 29). Kryteria odpowiedzi molekularnej i histologicznej mają zastosowanie przede wszystkim w badaniach klinicznych.

Rokowanie

Czas przeżycia chorych na ET nie różni się istotnie od przewidywanego czasu przeżycia w dobranej wiekowo grupie kontrolnej. Transformacja do ostrej białaczki szpikowej zdarza się rzadko i dotyczy mniej niż 2% chorych. U 2–6% występuje transformacja do mielofibrozy.

Szczególne sytuacje kliniczne

U kobiet z rozpoznaniem ET stwierdza się zwiększoną częstość poronień w I trymestrze ciąży. U ciężarnych, a także w okresie połogu występuje zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowych. Podstawą terapii kobiet w ciąży jest kwas acetylosalicylowy, ewentualnie heparyny drobnocząsteczkowe. W przypadku konieczności zastosowania terapii cytoredukcyjnej lekiem z wyboru jest IFN α . W celu szybkiego obniżenia liczby płytek można rozważyć trombocytoferęzę. W czasie 6 tygodni po porodzie kobieta powinna otrzymywać heparynę drobnocząsteczkową w dawce profilaktycznej.

Postępowanie w zakrzepicy żyły wrotnej (zespół Budda-Chiariego) oraz w okresie okołoperacyjnym jest podobne do PV (patrz rozdział *Czerwieńca prawdziwa*).

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., Thiele J., Girodon F. i wsp. A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2012; 120: 1197–1201.
- 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.