

POLICITEMIA VERA: MANIFESTĂRILE CLINICE ȘI REZULTATELE IMEDIATE ȘI LA DISTANȚĂ ALE TRATAMENTULUI

Musteață Larisa¹- dr. șt. med., conf. univ., Corcimar I.¹- dr. hab. șt. med., prof. univ., membr. cor. al AȘM., Maria Robu¹ – dr. șt. med., conf. univ.,

Vasile Musteață¹⁻²- dr. șt. med., conf. univ., Sanda Buruiană¹- dr. șt. med., asist. univ., Natalia Sporîș¹- asist. univ., Stela Pînzari²- șef secție Hematologie nr.1, Irina Mocanu² – med. ord., Galina Durbailova² – medic ord., I. Vinogradov²- șef secție Hematologie nr.4, V. Munteanu²- șef secție Hematologie nr.3, V. Tomacinschi¹- medic rezident, Nina Sghibneva¹- medic rezident.

Disciplina hematologie a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu»¹, IMSP Institutul Oncologic din Moldova²

tel.(373)022205532, 079731680, l.musteata@yahoo.com

Rezumat

Au fost analizate particularitățile evoluției clinice, complicațiile, rezultatele imediate și la distanță ale tratamentului citoreductiv pe un lot de 114 pacienți cu policitemia vera cu vârsta cuprinsă între 28 și 78 de ani. Diagnosticul clinic în toate cazurile a fost confirmat prin trepanobiopsia osului iliac cu examenul morfopatologic al măduvei oaselor. Pentru precizarea datelor tabloului clinic și evoluției clinice al maladiei examinarea fizică a fost asociată cu analizele repetate ale sângelui periferic cu calcularea numărului de trombocite și a hematocritului, examenul ultrasonografic al organelor abdominale, la necesitate – trepanobiopsia osului iliac. A fost aplicat tratamentul cu bisulfan sau hidroxycarbamida în doze standard. Boala mai frecvent a fost diagnosticată la bărbați. Însă în grupul de vârstă 40-49 ani au predominat femeile. Durata maladiei de la debutul primelor manifestări clinice ale policitemiei vera până la stabilirea diagnosticului la majoritatea pacienților (86,8%) a constituit 4-9 luni (în mediu – 5,8 luni), ce a adus la dezvoltarea complicațiilor tromboembolice la 28,1%. Studiul rezultatelor imediate ale tratamentului a arătat că remisiunea clinico-hematologică a fost obținută la toți pacienții. Indicii supraviețuirii generale peste un an au constituit 100%, peste 5 ani – 98,6%, peste 10 ani – 85,9% și peste 15 ani și mai mult – 67,1%.

Cuvinte-cheie: policitemia vera, particularitățile evoluției clinice, complicațiile, tratamentul citoreductiv, rezultatele imediate și la distanță.

Summary. Polycythemia vera: clinical manifestation, and short –and long-term results of treatment

The features of clinical evolution, complications, short- and long-term results of cytoreductive treatment were analyzed in the group of 114 patients with polycythemia vera, aged at 28-78 years old. The diagnosis was proved in all cases by the biopsy of the iliac crest with histological examination of the bone marrow. Physical examinations were associated with the repeated complete peripheral blood counts, platelet count, hematocrit, ultrasound scan of the abdominal organs and iliac crest biopsy in order to specify the data of the clinical picture and evolution. The treatment with two cytoreductive agents has been used: *standard doses* of busulfanor *hydroxycarbamide*. *The disease was commonly diagnosed in males. The females prevailed in the age groups of 40-49 years. The disease span from the onset of the initial clinical manifestations until the diagnosis lasted 4-9 months in the majority of patients (86.8%), that led to the development of the thromboembolic complications in 28.1% of cases. The study of the short-term results determined the complete remission in all cases. The overall survival at one year, 5 years, 10 years and 15 years was 100%, 98.6%, 85.9% and 67.1%, respectively.*

Key words: polycythemia vera, clinical evolution, complications, cytoreductive treatment, short- and long-term results.

Резюме. Истинная полицитемия: клинические проявления непосредственные и отдалённые результаты лечения

Изучены особенности клинического течения, осложнения, непосредственные и отдаленные результаты цитостатического лечения у 114 больных истинной полицитемией в возрасте от 28 до 78 лет. Диагноз во всех случаях был подтвержден при трепанобиопсии подвздошной кости и гистологическом исследовании костного мозга. Для получения сведений об особенностях клинического течения болезни, наряду с физикальным исследованием, анализировали результаты повторных анализов периферической крови с подсчетом числа тромбоцитов и гематокрита, ультразвукографического исследования органов брюшной полости, при необходимости – повторной трепанобиопсии костного мозга. Лечение проводили бисульфаном гидроксимочевиной в стандартных дозах. В группе из 114 пациентов заболевание чаще диагностировали у мужчин. В то же время в возрастной категории 40-49 лет болезнь Вакеза чаще наблюдали у женщин (53,6%). Изучение длительности болезни с момента дебюта клини-

ческих признаков до подтверждения диагноза показало, что у большинства пациентов она варьировала от 4 до 9 месяцев, что привело 28,1% больных к тромбоэмболическим осложнениям. Клинико-гематологическая ремиссия была получена во всех случаях. Показатели общей выживаемости через год составили 100%, через 5 лет – 98,6%, через 10 – 85,9% и через 15 и более лет – 67,1%.

Ключевые слова: истинная полицитемия, особенности клинического течения, химиотерапевтическое лечение, непосредственные и отдаленные результаты.

Actualitatea temei

Policitemia vera (maladia Vaquez, maladia Osler, eritremia) reprezintă o patologie clonală cu afectarea hematopoiezei la nivelul celulei stem (8, 12, 13). Maladia se caracterizează prin proliferarea nelimitată a acestei celule, care își păstrează proprietățile de a se diferenția și maturiza până la celulele mature (6, 7, 9, 10). În procesul tumoral sunt implicate preponderent elementele celulare ale seriei eritrocariocitare (8, 13, 14). Nivelul înalt al hemoglobinei și hematiilor în asociere cu alți factori patogenici provoacă apariția sindromului pletoric și a complicațiilor tromboembolice (1, 5, 11-13). La anumite etape a maladiei la proliferarea celulară în măduva oaselor aderă metaplasia mieloidă în splină (3, 13, 14). Eritremia este o patologie rar întâlnită, care se dezvoltă la persoanele cu vârsta de 50-60 ani, cu predominare la bărbați. Până la vârsta de 40 ani maladia Vaquez se înregistrează în 20% cazuri. Morbiditatea bolii variază în limitele indicilor 0,6-1,2 la 100 000 de locuitori. Rezultatele investigațiilor din Suedia și SUA au arătat că incidența anuală constituie aproximativ 20 cazuri la un milion de populație. Caracteristic pentru confirmarea diagnosticului de policitemia vera este prezența markerului citogenic JAK2V617F sau JAK2 ecson 12 mutație (2, 3, 8, 11). În literatura științifică mondială de specialitate există publicații referitor la această patologie, unde sunt discutate evoluția clinică, metodele de diagnostic și tratament (1-3, 6, 7, 10, 11). Afectarea persoanelor de vârstă medie, apți de muncă, creșterea morbidității în ultimele decenii, recăderile frecvente și majorarea complicațiilor tromboembolice, ce duc la incapacitatea de muncă a persoanelor cu policitemia vera, au servit drept motiv, pentru studierea continuă al acestei patologii în Republica Moldova.

Scopul lucrării constă în studierea particularităților manifestărilor clinice, complicațiilor, rezultatelor imediate și la distanță ale tratamentului, supraviețuirii generale a pacienților cu policitemia vera.

Material și metode

Particularitățile manifestărilor clinice, complicațiile și rezultatele tratamentului au fost studiate pe un lot de 114 pacienți cu diagnosticul de policitemia vera cu vârsta între 28 și 78 de ani (mediana vârstei

– 58,2 ani), care s-au aflat la evidență și tratament în Centrul Consultativ Diagnostic și Hematologic al IMSP Institutul Oncologic din Moldova în perioada anilor 1987-2013. Diagnosticul clinic în toate cazurile a fost confirmat prin trepanobiopsia osului iliac cu examenul morfofopatologic al măduvei oaselor. Pentru precizarea datelor tabloului clinic și evoluția maladiei examinarea fizică a fost asociată cu analizele repetate ale sângelui periferic cu calcularea numărului de trombocite, a hematocritului, examenul ultrasonografic al organelor abdominale și la necesitate – trepanobiopsia osului iliac repetată.

A fost aplicat tratament cu bisulfan la 56 și hidrocarbamida – la 58 pacienți. Luând în considerație, că chimioterapia micșorează numărul de eritrocite și conținutul hemoglobinei după două luni de la începutul tratamentului, de rând cu agenții medicamentoși au fost efectuate flebotomii pentru reducerea rapidă a hiperviscosității în scopul prevenirii complicațiilor tromboembolice.

Bisulfanul a fost administrat câte 4-6 mg/zi timp de 2-3 săptămâni, după ce tratamentul a fost continuat în doza de 2 mg/zi. Durata tratamentului a fost determinată în funcție de conținutul hemoglobinei, numărului de leucocite și trombocite.

Hidrocarbamida a fost utilizată în doza de 2-3 mg/zi în decurs de 2-3 săptămâni. Ulterior doza zilnică a fost micșorată în conformitate cu numărul de leucocite și trombocite. La necesitate a fost efectuat tratamentul de menținere în doza de 0,5-1,0 g/zi.

În scopul profilaxiei complicațiilor tromboembolice în asociere cu tratamentul de bază al policitemiei vera au fost utilizate preparatele cu acțiune antiagregantă (Cardiomagnil, Pentoxifilina, etc.).

Pentru aprecierea rezultatelor la distanță a pacienților a fost folosită metoda life-table de formare a curbei de supraviețuire propusă de Kaplan E. și Meier P. (4).

Rezultate și discuții

Distribuirea pacienților cu eritremie în funcție de vârstă a arătat că maladia s-a dezvoltat preponderent la persoanele cu vârsta între 40-69 de ani (80,6%) și rar cu vârsta până la 39 și de peste 70 ani (14,1 și 5,3%, respectiv) (tab.1).

Tabelul 1

Distribuirea pacienților cu policitemia vera în funcție de vârstă și sex

Vârsta, anii	Numărul de pacienți	Frecvența, %	Sexul	
			bărbați abs. (%)	femei abs. (%)
20 – 29	6	5,3	3 (50,0)	3 (50,0)
30 – 39	10	8,8	6 (60,0)	4 (40,0)
40 – 49	28	24,6	13 (46,4)	15 (53,6)
50 – 59	39	34,2	25 (64,1)	14 (35,9)
60 – 69	25	21,8	13 (56,0)	12 (44,0)
70 – 79	6	5,3	6 (100)	-
În total:	114	100	66 (57,9)	48 (42,1)

Boala mai frecventa fost diagnosticată la bărbați (66 persoane, sau 57,9%). Femei au fost 48 (42,1%). Atrage atenția, că în grupul de vârstă 40-49 de ani au predominat femeile – 53,6%.

Deci, probabilitatea diagnosticării maladiei este mai mare la persoanele cu vârsta 40-69 de ani. La femei debutul policitemiei vera a avut loc mai frecvent în grupul de vârstă 40-49 de ani. Nu se exclude ca acest fenomen este legat cu particularitățile de longevitate a vieții dintre bărbați și femei în Republica Moldova.

Studierea duratei maladiei de la debutul primelor manifestări clinice ale bolii până la stabilirea diagnosticului maladiei Vaquez a arătat că majoritatea pacienților (68 persoane, sau 59,6%) s-au adresat la medicul hematolog peste 4-6 luni (tab. 2).

Tabelul 2

Durata maladiei de la primele semne clinice ale policitemiei vera până la stabilirea diagnosticului

Numărul de pacienți	Durata maladiei, luni				
	≤ 3 abs. (%)	4 – 6 abs. (%)	7 – 9 abs. (%)	10 – 12 abs. (%)	> 12 abs. (%)
114	5 (4,4)	68 (59,6)	31 (27,2)	6 (5,3)	4 (3,5)

În 31 (27,2%) cazuri diagnosticul de policitemia vera a fost stabilit într-o perioadă de 7-9 luni după apariția primelor manifestări clinice, deși erau prezente schimbări patologice în analiza sângelui periferic.

Durata bolii de la debutul clinic până la adresarea pacienților la medicul hematolog și confirmarea diagnosticului de maladia Vaquez a constituit în mediu 5,8 luni.

În toate cazurile diagnosticul de policitemia vera a fost stabilit în stadiul eritremic propriu-zis (în stadiul II A la 105 (92,1%) pacienți și II B – la 9 (7,9%).

Aceste date confirmă că policitemia vera se dezvoltă lent cu tendința permanentă de creștere a numărul de eritrocite, sporirea treptată a hiperviscosității sângelui și lipsa la majoritatea medicilor primari

(90,3%) a competenței și vigilenței oncohematologice.

Studierea adresării primare a pacienților la medic pe locul de trai pentru asistența medicală a arătat că majoritatea bolnavilor (71 persoane, sau 62,3%) s-au adresat la medicul de familie cu așa numitul sindrom „asteno-vegetativ”, hipertensiune arterială (tab. 3).

Investigațiile efectuate au dat posibilitatea de a suspecta patologia sistemului hematopoietic și pacienții au fost îndreptați la medicul hematolog. Din secțiile de cardiologie, unde a fost confirmat diagnosticul de infarct miocardic, la medicul hematolog au ajuns 15 (13,3%) pacienți cu policitemia vera. De la medicul chirurg, la care primar s-au adresat cu tromboze ale venelor periferice - 12 (10,5%) bolnavi. În secțiile de neurologie pentru asistența medicală de urgență cu diagnosticul de ictus cerebral ischemic au fost spitalizați 10 (8,8%) pacienți la care ulterior a fost stabilit diagnosticul de maladia Vaquez. Ultimii 6 (5,3%) bolnavi au fost îndreptați la hematolog de către medicul gastroenterolog în perioada tratamentului maladiei ulceroase gastrice.

Tabelul 3

Adresarea primară a pacienților cu policitemia vera pentru asistența medicală

Specializarea medicului primar	Cauza adresării	Numărul de pacienți, abs. (%)
Medic de familie	Sindromul „asteno-vegetativ”,	71 (62,3)
Cardiolog	Hipertensiune arterială, infarct miocardic	15 (13,3)
Chirurg	Tromboze ale venelor periferice	12 (10,5)
Neurolog	Ictus cerebral ischemic	10 (8,8)
Gastroenterolog	Maladia ulceroasă a stomacului	6 (5,3)
În total:		114 (100)

Deci, pacienții cu manifestări clinice ale policitemiei vera se pot adresa primar la medicii de diverse specializări și soarta lor depinde de vigilența și competența medicilor primari.

Studierea manifestărilor clinice la pacienții cu policitemia vera a arătat că la toți bolnavii a fost prezent sindromul pletoric (tab. 4). Cele mai frecvente simptome clinice la debutul bolii au fost cefalee permanentă, care s-a înregistrat la toți 114 (100%) bolnavi, vertij (102 persoane, sau 89,5%) și scăderea capacității de muncă (77 persoane, sau 67,5%). Eritromelalgia a fost constatată la 71 (62,2%) pacienți, prurit cutanat aquagen – la 68 (59,6%). Semne caracteristice pentru stenocardie au avut loc la 57 (50,0%) pacienți.

La examenul obiectiv al pacienţilor a atras atenţia culoarea roşie-purpurie a feţei, mânilor şi părţii superioare a toracelui (112 persoane, sau 98,3%), injectarea sclerelor (109 persoane, sau 95,6%), simptomul Kuperman pozitiv (76 persoane, sau 66,7%). Splenomegalia a fost depistată la 77 (67,5%) pacienţi, hepatomegalia – la 61 (53,5%), tromboze vasculare – la 32 (28,1%) (tab. 4).

Analiza generală a sângelui periferic a arătat, că nivelul indicilor hemoglobinei a variat între 180-235 g/l, eritrocitelor $-5,5-6,7 \cdot 10^{12}/l$, trombocitelor $-180-1690 \cdot 10^9/l$. Numărul de leucocite a fost în diapazonul de 5,1 până la $21,3 \cdot 10^9/l$. Modificări în formula leucocitară nu au fost depistate. Nivelul indicilor hematocritului a variat în limitele 0,55-0,80. Leucocitoza din contul granulocitelor a fost observată la 69 (60,5%) pacienţi, trombocitoza – la 61 (53,5%).

Tabelul 4

Simptomele clinice la pacienţii cu policitemia vera

Simptomele clinice	Numărul de pacienţi, abs. (%)
Subiective:	
cefalee pronunţată	114 (100)
vertij	102 (89,5)
slăbirea memoriei	98 (85,9)
scăderea capacităţii de muncă	77 (67,5)
eritromelalgie	71 (62,2)
prurit cutanat aquagen	68 (59,6)
dureri cardiace	57 (50,0)
Obiective:	
culoare roşie-purpurie a tegumentelor	112 (98,3)
injectarea sclerelor	109 (95,6)
splenomegalie	77 (67,5)
simptomul Kuperman	76 (66,7)
hepatomegalie	61 (53,5)
complicaţii tromboembolice	32 (28,1)
guta	18 (15,7)
maladia ulceroasă	11 (9,6)

Diagnosticul de maladia Vaquez în toate cazurile a fost confirmat prin trepanobiopsia osului iliac cu examenul morfopatologic. În preparatele histologice a măduvei oaselor a fost depistată hiperplazia medulară pe contul celulelor eritrocariocitare, elementelor seriei granulocitare la toate stadiile de maturare şi megacariocitoza.

Studierea rezultatelor imediate ale tratamentului a arătat că remisiunea clinico-hematologică a fost obţinută la toţi 114 pacienţi. Durata remisiunii la tra-

tamentul chimioterapeutic a variat de la 3 până la 9 luni, constituind în mediu 5,5 luni. În toate cazurile au avut loc recăderi ale maladiei. La pacienţii cu recăderi s-a repetat tratamentul cu bisulfansau hidroxicarbamidă. Durata remisiunilor clinico-hematologice repetate a variat între 3-5 luni, constituind în mediu 4,6 luni. Cazuri letale asociate cu tratamentul efectuat şi complicaţii tromboembolice n-au fost înregistrate. La 31 (27,1%) pacienţi au avut loc hemodepresia temporară.

Din 114 bolnavi până la stadiul III au fost supravieţuitori 41. La 40 (97,7%) pacienţi în stadiul terminal s-a dezvoltat mielofibroza posteritremică şi într-un caz (2,3%) – leucemia mielomonoblastică acută. În total au decedat 34 bolnavi. Ceilalţi 73 pacienţi se află sub supraveghere în stadiul II A şi II B în decurs de 5-26 de ani.

Studierea rezultatelor la distanţă a arătat că indicii de supravieţuire peste un an au constituit 100%, peste 5 ani – 98,6%, peste 10 ani – 85,9% şi peste 15 ani şi mai mult – 67,1% (tab. 5). Mediana supravieţuirii încă nu este atinsă.

Tabelul 5

**Supravieţuirea generală
a pacienţilor cu policitemia vera în funcţie
de evoluţia clinică**

Numărul de pacienţi	Supravieţuirea, %				Mediana supravieţuirii (ani)
	1 an	5 ani	10 ani	15 ani şi mai mult	
114	100	98,6	85,9	67,1	Nu este atinsă

Concluzii

Dezvoltarea lentă cu tendinţa permanentă de creştere a numărului de eritrocite, sporirea treptată a hiper-viscozităţii sângelui şi lipsa la majoritatea medicilor primari a competenţei şi vigilenţei oncohematologice a contribuit la dezvoltarea complicaţiilor tromboembolice la 28,1% pacienţi. Tratamentul adecvat chimioterapeutic îmbunătăţeşte calitatea vieţii pacienţilor, micşorează apariţia complicaţiilor tromboembolice şi permite creşterea duratei medii a vieţii lor în raport cu durata medie generală a populaţiei din Republica Moldova.

Bibliografie

- Alvares-Larran A., Kerquelen A., Hernandez-Boluda J.Z. et al. *Frequency and Prognostic Value of Resistance/in tolerance to Hydroxycarbamide in 890 Patients with Polycythemia Vera*. British. J. Haematol., 2016, 172, p. 786-92.
- Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R et al. *The 2016 revision to the World Health Organization (WHO)*

Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia. Blood, 2016.

3. Anderson L., James G., Duncombe A. et. al. *Myeloproliferative Neoplasm Patient Symptom Burden and Quality of Life: Evidence of Significant Impairment compared to Control.* Am. J. Haematol., 2015, 90, p. 864-70.

4. Kaplan E., Meier P. *Non-parametric Estimation From Incomplete Observation.* J. Am. Statist. Ass., 1958, 53, p. 457-81.

5. McMahon B., Stein B. *Thrombotic and Bleeding Complications in Classical Myeloproliferative Neoplasms.* Semin. Thromb. Hemost., 2013, 39(1), p. 101-11.

6. Mehta J. et al. *Epidemiology of Myeloproliferative Neoplasm in the United States.* Leuk. Lymphoma, 2014, 55(3), p. 595-600.

7. Passamonti F. *How I Treat Polycythemia Vera.* Blood, 2012, 120(2), p. 275-84.

8. Petridies P.E. *Update of Recommendations of the Diagnosis and Treatment of Patients with Myeloproliferative Neoplasms,* 2017, p. 21-41.

9. Silver R.T., Chow W., Orazi A. et. al. *Evaluation of WHO Criteria for Diagnosis of Polycythemia Vera: Prospective Analysis.* Blood, 2013, 122(11), p. 1881-86.

10. Tefferi A., Rumi E., Finazzi G. et. al. *Survival and Prognosis among 1545 patients with Contemporary Polycythemia Vera: An International Study.* Leuk. Lymphoma, 2013, 27(9), p. 1874-81.

11. Tefferi A. *JAK and MPL mutations in Myeloid Malignancies.* Leuk. Lymphoma, 2008, 23(5), p. 905-11.

12. Vannucchi A., Kiladjan J., Grisshammer M. et. al., *Ruxolitinib Versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera.* N. Engl. J. Med., 2015, 372, p. 426-35.

13. Вагугин Н.Т., Тарадин Г.Г., Бахмеева Т.Д. Истинная полицитемия: современные представления о патогенезе, диагностике, лечении. Клиническая медицина, 2012, 8, с. 24-31.

14. Демидова А.В., Коцюбинский Н.Н., Мазуров В.К. Эритремия и вторичные эритроцитозы. Гиппократ, 2001, 328 с.