

12^ο Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο

12^ο Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο

**Η ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗΣ JAK2V617F ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ
ΚΑΙ ΣΠΛΑΓΧΝΙΚΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ**

Θ Κανελλοπούλου¹, Α Αλεξοπούλου¹, Α Σουλτάτη¹, ΦΝ Κοντοπίδου¹,
Μ Deutsch¹, Γ Θεοδοσιάδης², Ι Κοσκίνας¹

¹ Β' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γ.Ν.Α
«Ιπποκράτειο»

² Αιμοδοσία, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

ΙΑΚ ΚΑΙ ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

JAK2-V617F

- Η πιο συχνή μεταβολή στο μονοπάτι JAK-STAT
- Αυτή η μετάλλαξη έχει ως αποτέλεσμα μια ενεργή μορφή της JAK2 που ανευρίσκεται στο 50-60% των ασθενών με πρωτοπαθή μυελοϊνώση, 50% των ασθενών με ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση, και 95% των ασθενών με αληθή πολυκυτταραιμία

JAK2-exon 12

- Μεταλλάξεις *JAK2* exon 12 ανευρίσκονται έως 4% των ασθενών με αληθή πολυκυτταραιμία

Ανεξαρτήτως από την ανίχνευση ή μη μεταλλάξεων

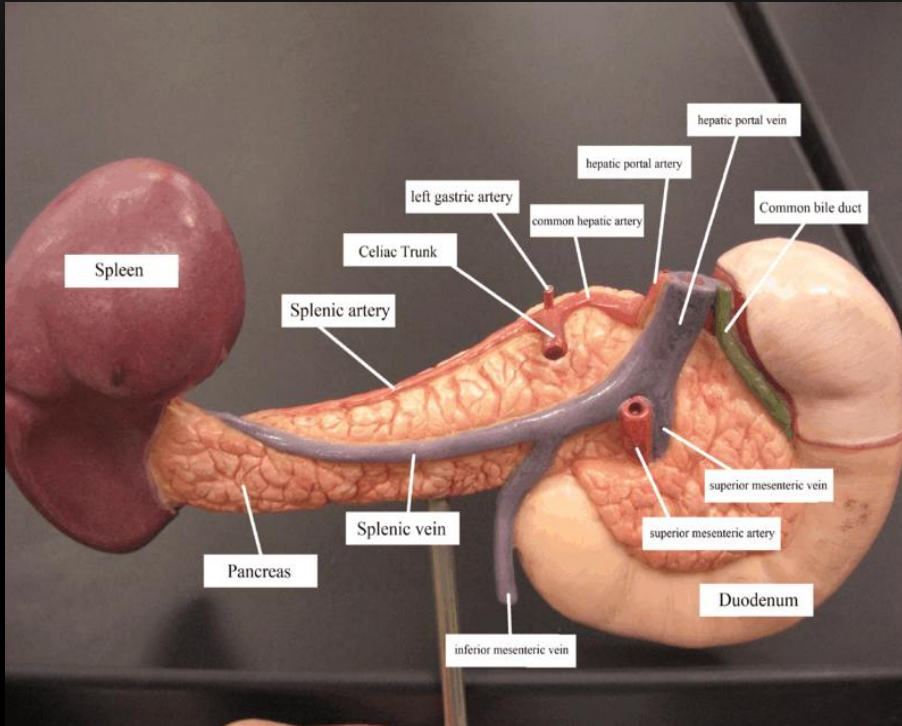
θεωρείται ότι όλοι οι ασθενείς με μυελοϊπερπλαστικά νοσήματα

έχουν απορρυθμισμένη σηματοδότηση στο JAK-2 !!!

ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ - JAK2V617F

- Η JAK2V617F μετάλλαξη διαφοροποιεί το φαινότυπο των μυελοϋπερπλαστικών νοσημάτων
- Όταν είναι θετική είναι εμφανής ο πολλαπλασιασμός όλων των μυελικών σειρών σε αντίθεση με την ανεύρεση των μεταλλάξεων JAK2 exon 12- (+) ή MPL- (+)
- Οι ασθενείς JAK2V617F-(+) πάσχουν από νόσημα που μοιάζει περισσότερο με αληθή πολυκυτταραιμία.
 - Υψηλότερα επίπεδα Hb
 - Υψηλότερα επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων
 - Χαμηλότερα επίπεδα ερυθροποιητίνης
 - Αυξημένη ενεργότητα ερυθροκυττάρων και κοκκιοκυττάρων
 - Υψηλότερα επίπεδα φλεβικών θρομβώσεων
- Γι' αυτό το λόγο έχει υποτεθεί ότι η ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση JAK2V617F- (+) είναι μια μη ολοκληρωμένη μορφή αληθούς πολυκυτταραιμίας ή που εξελίσσεται σε αληθή πολυκυτταραιμία.

ΣΠΛΑΓΧΝΙΚΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ



- Ο όρος **σπλαγχνική θρόμβωση** περιλαμβάνει απόφραξη των ηπατικών φλεβών ή των φλεβών που συνθέτουν το πυλαίο σύστημα
- Το σύνδρομο **Budd-Chiari** αφορά κάθε είδους απόφραξη φλεβικής απορροής σε οποιοδήποτε σημείο από τις μικρές ηπατικές φλέβες έως στην κάτω κοίλη φλέβα και το δεξιό κόλπο
- Η **εξωηπατικής αιτιολογίας θρόμβωση πυλαίας φλέβας** αφορά απόφραξη της εξωηπατικής πυλαίας που μπορεί να αφορά και τους ενδοηπατικούς κλάδους, τη σπληνική ή την άνω μεσεντέριο

JAK2-V617F ΚΑΙ ΣΠΛΑΓΧΝΙΚΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ

- Σπλαγχνική θρόμβωση → 22-45.7% JAK2V617F, **100% στα MYN**
Orr DW et al. Aliment Pharmacol Ther 2010, Xavier SG et al. Dig Dis Sci 2010
- Ιδιοπαθής θρόμβωση πυλαίας φλέβας → 49.2% JAK2V617F, «λανθάνοντα MYN»
De Stefano et al. J Thromb Haemost 2007
- **Budd-Chiari σύνδρομο → MYN 23-49%**
 - JAK2V617F έκδηλο MYN 57-100%
 - JAK2V617F λανθάνον 44%
- **Θρόμβωση πυλαίας φλέβας → MYN 6-33%**
 - JAK2V617F έκδηλο MYN 78-100%
 - JAK2V617F λανθάνον 27%
De Stefano et al. Intern Emerg Med 2010
- **Η ανίχνευση της μετάλλαξης είναι σπάνια σε φλεβικές θρομβώσεις σε άλλες ασυνήθεις θέσεις.**

ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΜΕΘΟΔΟΙ

- Αναδρομική ανάλυση ασθενών
 - Οκτώβριος 2005-Δεκέμβριος 2010
 - Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική ΓΝΑ Ιπποκράτειο
- Επιλέχθηκαν 15 ασθενείς με σπλαγχνική θρόμβωση (8 θρόμβωση πυλαίας – 7 σύνδρομο Budd-Chiari) και:
 - γνωστό μυελοϋπερπλαστικό νόσημα (κριτήρια WHO 2008)
 - εργαστηριακά/κλινικά ευρήματα συμβατά με μυελοϋπερπλαστικό νόσημα
 - ιδιοπαθή σπλαγχνική φλεβική θρόμβωση
- Δεν συμπεριλήφθησαν ασθενείς με:
 - Κίρρωση
 - Τοπική διήθηση από κακοήθεια
 - Σπληνεκτομή

ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΜΕΘΟΔΟΙ

- **Ανάλυση της μετάλλαξης JAK2V617F**
 - Μέθοδος αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης τύπου ARMS, με χρήση 4 εκκινητών
- **Η ιστολογική διάγνωση του μυελοϋπερπλαστικού νοσήματος έγινε σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης 2008 WHO**
- **Έλεγχος για συνυπάρχοντες προπηκτικούς παράγοντες:**
V Leiden, αντιθρομβίνη III, πρωτεΐνη C, πρωτεΐνη S, ομοκυστεΐνη, μεταλλαγή ομοκυστεΐνης MTHFR, μεταλλαγή γονιδίου προθρομβίνης PT20210A, αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης, αντιπηκτικά του λύκου.
- **Έλεγχος για Νυκτερινή Παροξυσμική Αιμοσφαιρινουρία:**
Μέθοδος κυτταρομετρίας ροής για μονοκλωνικά αντισώματα έναντι CD55 και CD59

ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΜΕΘΟΔΟΙ

- Η σπλαχνική φλεβική θρόμβωση διαγνώσθηκε σε όλους τους με έγχρωμο Doppler σπληνοπυλαίου άξονα και/ή αξονική ή μαγνητική τομογραφία
- Η σπλαχνική φλεβική θρόμβωση χαρακτηρίστηκε ως **χρόνια** όταν υπήρχαν στοιχεία:
 - 1. ενδοκοιλιακού φλεβικού παράπλευρου δικτύου**
 - 2. μερικώς επανασηραγγοποιημένης πυλαίας φλέβας “cavernoma”**
 - 3. πυλαίας υπέρτασης**
κίρσοι οισοφάγου ή στομάχου
διδρωματικό ασκитικό υγρό

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ		ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΟ ΝΟΣΗΜΑ	
ΗΛΙΚΙΑ	50,3 (21-78)	ΑΛΗΘΗΣ ΠΟΛΥΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ	5 (33,3%)
ΘΠΦ	54,8 (21-78)		ΘΠΦ 1 (6,7%)
BC	45,1 (30-57)		BC 4 (57,1%)
ΦΥΛΟ-ΑΝΔΡΕΣ	7 (46,7%)	ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ	7 (46,7%)
ΘΠΦ	5 (62,5%)		ΘΠΦ 5 (33,3%)
BC	2 (28,6%)		BC 2 (13,3%)
		ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΜΥΕΛΟΪΝΩΣΗ	3 (20%)
			ΘΠΦ 2 (13,3%)
			BC 1 (6,7%)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΓΕΝ. ΑΙΜΑΤΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ		ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ	
WBC ($\times 10^3/UL$)	10382	JAK2-V617F	14/14 (100%)
ΘΠΦ	11177	V-LEIDEN	2 (13,3%)
BC	9587	ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ*	1 (6,7%)
Hb (g/dL)	13,22		
ΘΠΦ	13,17		
BC	13,27	ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ	
PLT ($\times 10^3/UL$)	477	B-NHL**	2 (13,3%)
ΘΠΦ	456	ΣΥΜΠΑΓΗΣ ΟΓΚΟΣ	1 (6,7%)
BC	499		

*Η λήψη αντισυλληπτικών ήταν από ασθενή με μετάλλαξη V-Leiden

**Η διάγνωση του μυελοϋπερπλαστικού και του B-NHL έγιναν ταυτόχρονα

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΠΥΛΑΙΑΣ ΦΛΕΒΑΣ-ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΚΛΙΝΙΚΑ – ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	N (%)
ΧΡΟΝΙΑ ΘΡΟΜΒΩΣΗ	7 (88%)
ΣΠΛΗΝΟΜΕΓΑΛΙΑ	7 (88%)
ΚΙΡΣΟΙ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ/ΣΤΟΜΑΧΟΥ	5 (63%)
ΠΑΡΑΠΛΕΥΡΟ ΔΙΚΤΥΟ	5 (63%)
ΚΑΒΕΡΝΟΜΑ	1 (14%)
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΑΝΩ ΜΕΣΕΝΤΕΡΙΟΥ	5 (63%)
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΣΠΛΗΝΙΚΗΣ	2 (25%)
ΙΣΧΑΙΜΙΑ ΕΝΤΕΡΟΥ	1 (14%)
ΕΠΕΚΤΑΣΗ ΣΤΟΥΣ ΕΝΔΟΗΠΑΤΙΚΟΥΣ ΚΛΑΔΟΥΣ	3 (38%)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΠΥΛΑΙΑΣ ΦΛΕΒΑΣ-ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ (μήνες)	20,1 (4-60)
ΚΛΙΝΙΚΑ-ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	N (%)
ΟΛΙΚΗ ΕΠΑΝΑΣΗΡΑΓΓΟΠΟΙΗΣΗ	0 (0%)
ΜΕΡΙΚΗ ΕΠΑΝΑΣΗΡΑΓΓΟΠΟΙΗΣΗ	7 (88%)
ΜΗ ΒΕΛΤΙΩΣΗ	1 (13%)
ΚΑΡΒΕΝΟΜΑ	3 (38%)
ΠΑΡΑΠΛΕΥΡΟ ΔΙΚΤΥΟ	5 (63%)
ΠΥΛΑΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ	5 (63%)
ΚΙΡΣΟΙ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ/ΣΤΟΜΑΧΟΥ	5 (63%)
ΚΙΡΣΟΡΡΑΓΙΑ	0 (0%)
ΑΣΚΙΤΗΣ	1 (13%)
ΝΕΑ ΘΡΟΜΒΩΣΗ	0 (0%)
ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ/ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ	0 (0%)

ΣΥΝΔΡΟΜΟ BUDD-CHIARI

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ (μήνες)

52,14

(2-144)

ΑΝΔΡΕΣ	N	(%)
ΟΛΙΚΗ ΕΠΑΝΑΣΗΡΑΓΓΟΠΟΙΗΣΗ	2	100
TIPS	0	0
ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ	0	0
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	N	(%)
TIPS	5	100
ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ	1	20
ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ	1	20

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

- Η σπλαγχνική φλεβική θρόμβωση, που περιλαμβάνει τη θρόμβωση πυλαίας φλέβας και το σύνδρομο Budd-Chiari, είναι συχνές επιπλοκές των Rh-αρνητικών μυελοϋπερπλαστικών νοσημάτων
- Αν και στην αληθή πολυκυτταραιμία η μεταλλαγή JAK2V617F είναι σχεδόν πάντα παρούσα, δεν συμβαίνει το ίδιο στην ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση και την πρωτοπαθή μυελοϊνωση όπου διαπιστώνεται μόνο στο 50% των ασθενών
 - ✓ **Ωστόσο, η μεταλλαγή JAK2V617F είναι κατά κανόνα παρούσα στα μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα όταν συνυπάρχει σπλαγχνική θρόμβωση**

Οι ασθενείς με σ.Budd-Chiari και JAK2V617F(+) MYN φαίνεται ότι πάσχουν συχνότερα από αληθή πολυκυτταραιμία και έχουν χειρότερη πρόγνωση συγκριτικά με αυτούς με θρόμβωση πυλαίας φλέβας εξωηπατικής αιτιολογίας που συνήθως πάσχουν από ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

- Στους ασθενείς με σπλαγχνική φλεβική θρόμβωση, η πυλαία υπέρταση είναι ένα σύνηθες εύρημα
- **Το σύνδρομο υπερσπληνισμού που μπορεί να ακολουθήσει έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση των τιμών των ερυθρών αιμοσφαιρίων, λευκών και αιμοπεταλίων**

- ✓ Τα μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα μπορεί να διαφύγουν της προσοχής και να καθυστερήσει η διάγνωσή τους
- ✓ Αυτές οι μορφές συχνά αποκαλούνται «άτυπες» ή «λανθάνουσες»
- ✓ Η εικόνα του περιφερικού αίματος μπορεί εύκολα να υποψιάσει τον αιματολόγο που καλείται να εκτιμήσει τον ασθενή και να ζητήσει περαιτέρω έλεγχο

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

- Η αλλαγή των κριτηρίων της αληθούς πολυκυτταραιμίας αλλά και των υπολοίπων Ph- μυελοϋπερπλαστικών νοσημάτων ώστε να βασιστεί κυρίως στην παρουσία της μεταλλαγής JAK2V617F έχει, μεταξύ των άλλων, ως στόχο την παράκαμψη της παραπάνω άτυπης κλινικής εικόνας και την **εισαγωγή ενός άλλου πιο αντικειμενικού διαγνωστικού δείκτη τεκμηρίωσης της διάγνωσης**

Σε ασθενείς με σπλαγχνική φλεβική θρόμβωση και άτυπη κλινική εικόνα που δεν είναι συμβατή με μυελοϋπερπλαστικό νόσημα, η ανίχνευση της μεταλλαγής JAK2V617F είναι καθοριστική για την διάγνωση και την αντιμετώπιση αφού είναι παρούσα στο σύνολο των ασθενών αυτών