

Przypadek długoletniego przeżycia pacjenta z czerwienicą prawdziwą, nietransformującą, w praktyce lekarza rodzinnego *Polycythemia vera with long survival - a case study*

Michał Matyjaszczyk, Justyna Gawryś, Lilianna Żebrowska,
Joanna Jaczewska-Matyjaszczyk, Olga Żebrowska

I Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Wstęp. Czerwienica prawdziwa jest przewlekłą chorobą mieloproliferacyjną przebiegającą z klonalnym rozrostem układu erytrocytarnego, granulocytarnego, płytkowotwórczego, z przewagą linii erytrocytarnej. W końcowym okresie choroba może ulec przekształceniu w ostrą białaczkę szpikową lub inny zwłóknienie szpiku prowadzące do jego niewydolności. **Opis przypadku.** Pacjent 60-letni zgłosił się do lekarza z powodu czerwonosinawego zabarwienia skóry z towarzyszącym świądem, bólów i zawrotów głowy, szumów usznych, osłabienia. W badaniu fizykalnym stwierdzono zmiany skórne oraz splenomegalię. Badania laboratoryjne wykazały wzrost liczby płytek krwi powyżej 400 tys./ μ l i erytrocytów powyżej 8 mln/ μ l. W toku dalszej diagnostyki u pacjenta rozpoznano czerwienicę prawdziwą. Pacjent był przez 15 lat leczony hydroksykarbamidem, obecnie przyjmuje pipobroman. U pacjenta rozwinęły się powikłania choroby podstawowej doprowadzające do przewlekłej niewydolności krążeniowo-oddechowej. Obecnie hospitalizowany z powodu nasilenia dolegliwości. *Geriatrics 2010; 4: 140-143.*

Słowa kluczowe: czerwienica prawdziwa, przewlekły zespół mieloproliferacyjny, erytrocytoza

Summary

Introduction. *Polycythemia vera* is a chronic myeloproliferative disorder characterised by trilineage hematopoietic cell hyperplasia with particular expansion of the red cell mass, which is the most prominent cause of most serious complications. An overproduction of circulating red blood cells inclines thromboembolic events that remain the main cause of death. In about 10% of patients with *polycythemia vera* progression to *myelofibrosis* or *acute leukemia* is observed. **Case report.** This case study presents the history of a 79-year-old patient who was diagnosed *polycythemia vera* 18 years ago. A 60-year-old patient was admitted at that time to a family physician due to cyanosis. On examination splenomegaly was revealed. Basic laboratory tests showed erythrocytosis and thrombocytosis. The patient was diagnosed *polycythemia vera* according to the Polycythemia Vera Study Group criteria.

Hydroxycarbamide was introduced initially. Over the years the patient developed consequences of erythrocytosis - he underwent several phlebotomies, 4 myocardial infarctions, several times PCI and CABG and had a pacemaker implanted, suffered from ischemic heart disease, hypertension and respiratory insufficiency requiring oxygen concentrator, and gout. After about 15 years skin lesions appeared on dorsal sides of both hands. The patient was switched to pipobroman. Over the years the patient developed consequences of erythrocytosis - he underwent several phlebotomies, 4 myocardial infarctions, 7 times PCI and CABG and had a pacemaker implanted, suffered from ischemic heart disease, hypertension and respiratory insufficiency requiring oxygen concentrator, and gout. The patient was undergoing ambulatory treatment with regular follow-ups with primary care physician, haematologist, cardiologist and pulmonologist. Nowadays the patient is being hospitalized due to intensification of symptoms of cardio-respiratory insufficiency. *Geriatrics 2010; 4: 140-143.*

Keywords: *polycythemia vera, erythrocytosis, chronic myeloproliferative syndrome*

Opis przypadku

Pacjent obecnie 79-letni przed 18 laty zgłosił się do lekarza z powodu czerwonosinawego zabarwienia skóry z towarzyszącym świądem, bólu i zawrotów głowy, szumów usznych, osłabienia. Pacjent nie był wcześniej leczony z powodu chorób przewlekłych. W badaniu fizykalnym stwierdzono zmiany skórne oraz splenomegalię. Badania laboratoryjne wykazały wzrost liczby płytek krwi powyżej 400 tys./ μ l i erytrocytów powyżej 8 mln/ μ l. W wykonanej biopsji szpiku kostnego zaobserwowano bogatokomórkowy szpik z rozrostem linii erytropoetycznej i megakario-poetycznej. W toku dalszej diagnostyki wykluczono nadkrwistość rzekomą i wtórną, rozpoznano czerwienicę prawdziwą. Przez 15 lat pacjent leczony był hydroksykarbamidem.

W tym okresie u pacjenta rozwinęły się powikłania czerwienicy prawdziwej. Pacjent uskarżał się na nawracające bóle zamostkowe, pogorszenie tolerancji wysiłku i duszność. Był z tego powodu kilkunastokrotnie hospitalizowany. Miał wielokrotnie wykonywane krwiouputy, przeżył 4 zawały serca, kilkakrotnie miał wykonywaną przezskórną angioplastykę wieńcową oraz pomostowanie aortalno-wieńcowe, przed 5 laty wszczepiono rozrusznik serca. Wraz z upływem czasu dolegliwości nasilały się. Z powodu przewlekłej niewydolności oddechowej pacjent od roku korzysta z koncentratora tlenu.

Przed około pół roku na zewnętrznej powierzchni obu dłoni wystąpiły zmiany skórne. Odstawiono hydroksykarbamid, obecnie pacjent leczony jest pipobromanem w dawce 25 mg/dobę. Zmiany skórne ustąpiły po około 4 miesiącach od zmiany leku.

Chory pozostaje pod stałą opieką poradni podstawowej opieki zdrowotnej oraz poradni specjalistycznych – hematologicznej, kardiologicznej i pulmonologicznej. Przyjmuje leki: monoazotan izosorbidu, molsidomina, bisoprolol, peryndopryl, klopidogrel, kwas acetylosalicylowy, simwastatyna, pantoprazol, allopurinol, ketoprofen.

Od kilku tygodni pacjent uskarżał się na nasilenie dolegliwości wieńcowych, zawroty głowy i utratę masy ciała ok. 6 kg. Od 2 tygodni hospitalizowany z powodu nieskuteczności zastosowanego leczenia (monoazotan izosorbidu, molsidomina). Mimo ciężkiego stanu pacjenta w badaniach nie stwierdzono znaczących odchyłań od stanu prawidłowego.

Dyskusja

Czerwienica prawdziwa (*polycythaemia vera*, choroba Vaqueza-Oslera) jest przewlekłą chorobą mieloproliferacyjną przebiegającą z autonomicznym rozrostem wszystkich trzech układów komórkowych – erytrocytarnego, granulocytnego i megakario-cytarnego, ze szczególną przewagą linii czerwono-krwinkowej.

Częstość zachorowań szacuje się na około 1 - 2,8/100000/rok. Choroba występuje najczęściej między 40. a 80.r.ż., szczyt zapadalności przypada na 60.r.ż.

Etiologia choroby wciąż pozostaje nieznaną. Uważa się, że u jej podłoża leży rozrost zmutowanego klonu wywodzącego się z komórki macierzystej szpiku. Najnowsze badania wskazują na możliwa rolę przekazników szlaku erytropoetyny i innych czynników wzrostowych (m.in. insulinopodobny czynnik wzrostowy -IGF-I, kinazy tyrozynowe, fosfatazy) [1-3].

Objawy choroby związane są przede wszystkim ze wzrostem wartości hematokrytu i zespołem nadlepkoci krwi. Należą do nich bóle i zawroty głowy, szum w uszach, zaburzenia widzenia, erythrodermia i erytromelalgia, sinica warg, świąd skóry. Pierwszym objawem są też nierzadko zaburzenia krzepnięcia, zarówno o charakterze zakrzepicy tętniczej lub żyłnej (udar mózgu, zawał serca, zakrzepica żył powierzchownych lub głębokich, zator tętnicy płucnej), wywołanej nadpłytkowością, jak też skazy krwotocznej, wynikającej z nieprawidłowej funkcji płytek. Najczęstszym odchyleniem od normy stwierdzanym w badaniu przedmiotowym jest splenomegalia, przekrwienie błon śluzowych i spojówek, ciemnoczerwone zabarwienie skóry twarzy (*plethora polycythematica*), rąk, stóp, małżowin usznych, zasienienie warg, podwyższone ciśnienie tętnicze, widoczna w badaniu dna oka siatka zastoinowych naczyń żylnych.

W badaniach dodatkowych zwraca uwagę zwiększona liczba erytrocytów (>5,5 mln/ μ l u kobiet i >6mln/ μ l u mężczyzn), stężenie hemoglobiny i hematokryt, najczęściej także liczba leukocytów i płytek krwi, zwolnienie OB, hiperurykemia.

Zmodyfikowane kryteria diagnostyczne czerwienicy prawdziwej wg WHO przedstawiono w tabeli 1 [4]. Do rozpoznania choroby niezbędne jest wykluczenie nadkrwistości rzekomej (względnej) oraz nadkrwistości wtórnych, które mogą być objawem chorób płuc, sinicznych wad serca, chorób nerek (torbiel nerki, wodonercze), nowotworów wydzielających EPO (rak wątrobowokomórkowy, rak nerki, rak

oskrzeli, pheochromocytoma, nowotwory jajnika i in.), zespołu Cushinga, obecności patologicznej hemoglobiny. W tym celu należy dokonać oceny czynności serca i płuc, USG jamy brzusznej, oznaczyć pO₂ krwi tętniczej i stężenie erytropoetyny w surowicy. W przeciwieństwie do poliglobulii prawdziwej, u chorych z wtórną poliglobulią dobowe wydalanie erytropoetyny z moczem jest zmniejszone zarówno przed jak i po upuście krwi (Tabela 2). U pacjentów z czerwienicą prawdziwą ani hyperoksja, ani niewydolność nerek nie hamują erytropoezy, krwiopustoty nie stymulują jej a stężenie erytropoetyny w osoczu jest zmniejszone. U podłoża tych, wydawałoby się paradoksalnych reakcji, leży zdolność komórek zmutowanego klonu do proliferacji *in vitro* pod nieobecność erytropoetyny [3].

Powikłania czerwienicy prawdziwej są jednocześnie najczęstszymi przyczynami zgonu. Należą do

nich nawracające zakrzepy i zatory oraz skaza krwotoczna. Przyczyna ich nie jest znana, gdyż występują one zarówno u osób z nadpłytkowością jak i zmniejszoną liczbą płytek. Usposabiają do nich głównie wiek >60 lat, przebyta zakrzepica oraz obecność czynników ryzyka sercowo-naczyniowego a u pacjentów <60. r.ż. także leukocytoza. Rola innych czynników nie została jak dotąd udowodniona. Nieznane są przyczyny charakterystycznego nawracania zatorów i zakrzepów w tej samej lokalizacji [5,6].

Wybór metody leczenia czerwienicy prawdziwej uzależniony jest od wieku chorego, objawów klinicznych, czynników ryzyka, obecności powikłań choroby. Celem leczenia objawowego jest zmniejszenie wartości hematokrytu. Leczeniem pierwszego rzutu jest wykonywanie krwiopustotów z równoczesnym podaniem płynów krwiozastępczych [3]. Dalsze poste-

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne czerwienicy prawdziwej (WHO, 2001)

<p>Kryteria główne A1 zwiększenie masy krążących erytrocytów >25% normy dla wieku i płci lub Hb > 18,5 g/dl u mężczyzn i >16,5 g/dl u kobiet, lub Ht >60% u mężczyzn i >56% u kobiet A2 wykluczenie czerwienicy wtórnej i rzekomej, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czerwienicy rodzinnej • Zwiększenia stężenia erytropoetyny wskutek: hipoksji (SaO₂>92%), zwiększenia powinowactwa hemoglobiny do tlenu, anomalii receptora dla erytropoetyny, nadprodukcji erytropoetyny przez guz nowotworowy <p>A3 splenomegalia A4 aberracje chromosomalne komórek szpiku kostnego inne niż chromosom Philadelphia i gen hybrydowy BCR-ABL A5 samoistny (bez dodatku erytropoetyny) wzrost kolonii erytroidalnych w warunkach <i>in vitro</i></p>
<p>Kryteria mniejsze B1 liczba płytek krwi >400 000/μl B2 liczba granulocytów >12 000/μl B3 bogatokomórkowy szpik z przewagą linii erytropoetycznej i megakariopoetycznej B4 niskie stężenie erytropoetyny w surowicy</p>
<p>Do rozpoznania muszą być spełnione kryteria: A1 + A2 + jakiegokolwiek inne kryterium z kategorii A lub A1 + A2 + 2 kryteria z kategorii B</p>

Tabela 2. Różnicowanie czerwienicy prawdziwej, wtórnej i rzekomej

Cecha	Czerwienica		
	prawdziwa	wtórna	rzekoma
masa krążących erytrocytów	↑	↑	N
liczba płytek krwi	↑	N	N
liczba leukocytów	↑	N	N
mielogram	rozrost 3 linii	rozrost linii erytropoetycznej	N
powiększenie śledziony	u 80% chorych	-	-
świąd skóry	+	-	-
SaO ₂	N	N lub ↓	N
stężenie erytropoetyny w surowicy	↓ lub N	↑ lub N	N
stężenie witaminy B ₁₂ w surowicy	↑	N	N
FAG (fosfataza alkaliczna granulocytów)	↑	N	N
samoistny wzrost kolonii erytroidalnych	+	-	-

powanie obejmuje leczenie mielosupresyjne cytostatykami. Najczęściej stosowany jest hydroksymocznik (HU), pipobroman, obecnie rzadziej busulfan i fosfor radioaktywny, a u pacjentów przed 40. r.ż. INF- α [7-10]. W razie nadpłytkowości zalecane jest podawanie anagrelidu lub leków przeciwpłytkowych. Zastosowanie doustnych antykoagulantów w żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej oraz leków przeciwpłytkowych w przypadku występowania incydentów niedokrwienia OUN ma udowodnione działanie protekcyjne. Zarówno badanie ECLAP jak i badania prowadzone przez de Stefano i wsp. wykazały, że leczenie cytoredukcyjne u pacjentów po pierwszym epizodzie zatorowości znacząco zmniejsza ryzyko nawrotu, natomiast nie zaobserwowano takiej zależności u chorych z zakrzepicą żylną [5]. U pacjentów po przebytych ostrym zespole wieńcowym leczenie cytoredukcyjne jest szczególnie efektywne, podczas gdy wpływ leków przeciwpłytkowych jest ograniczony i statystycznie nieistotny. Z drugiej strony, u pacjentów po przebytych epizodzie choroby naczyń mózgowych leczenie przeciwpłytkowe odgrywa podstawową rolę w redukcji ryzyka nawrotów choroby naczyniowej. Uzasadnione więc wydaje się być wprowadzenie zróżnicowanych schematów leczniczych wtórnej prewencji incydentów zakrzepowo-zatorowych w oparciu o dotychczasowy przebieg choroby [6].

Przeżywalność chorych na czerwienicę prawdziwą w wieku >65 lat jest podobna jak w populacji ogólnej, natomiast w przypadku chorych młodszych jest

mniejsza. Średni czas przeżycia chorego leczonego to 10 – 15 lat, nieleczonego – około 2 lat. Transformacja w ostrą białaczkę szpikową następuje u około 2% chorych leczonych upustami krwi i około 10% leczonych mielosupresyjnie. U części chorych dochodzi także do transformacji w samoistne włóknienie szpiku prowadzące do jego niewydolności [3,11].

Wnioski

Powikłania czerwienicy prawdziwej są główną przyczyną zgonu chorujących na nią pacjentów. Wczesne wykrycie choroby i prawidłowe leczenie pozwala na uniknięcie lub opóźnienie wystąpienia groźnych dla życia powikłań. Przemawia to za koniecznością wykonywania okresowych kontrolnych badań laboratoryjnych, zwłaszcza u pacjentów predestynowanych do wystąpienia choroby. Obecnie prowadzone próby kliniczne nad nowymi schematami terapii dają szansę pacjentom z wcześniej rozpoznaną czerwienicą na dalsze opóźnienie wystąpienia powikłań.

Adres do korespondencji:

Michał Matyjaszczyk
I Zakład Medycyny Rodzinnej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Narutowicza 60; 90-153 Łódź
Tel.: (+48 42) 678 72 10
E-mail: michal.matyjaszczyk@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Schafer AI. Molecular basis of the diagnosis and treatment of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood* 2006;107: 4214-22.
2. Fernandez-Luna JL, Silva M, Richard C, Sanz C, Benito. A Pathogenesis of polycythemia vera. *Haematologica* 1998;83:150-8.
3. Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood* 2002;100: 4272-90.
4. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007;110:1092-7.
5. De Stefano V, Za T, Rossi E, Vannucchi AM, Ruggeri M, Elli E, et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. *Haematologica* 2008;93:372-80.
6. Landolfi R, Di Gennaro L. Prevention of thrombosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Haematologica* 2008;93:331-9.
7. Barbui T, Finazzi G. Treatment of polycythemia vera. *Haematologica* 1998;83:143-9.
8. Trelinski J, Chojnowski K. Hydroksymocznik w leczeniu nadpłytkowości samoistnej i czerwienicy prawdziwej – kontrowersje dotyczące leukemogennego działania. *Acta Haematol Pol* 2005;36:363-9.
9. Passamonti F, Brusamolino E, Lazzarino M, Baraté C, Klersy C, Orlandi E, et al. Efficacy of pipobroman in the treatment of polycythemia vera: long-term results in 163 patients. *Haematologica* 2000;85:1011-8.
10. Kiladjan JJ, Gardin C, Renoux M, Bruno F, Bernard JF. Long-term outcomes of polycythemia vera patients treated with pipobroman as initial therapy. *Hematol J* 2003;4:198-207.
11. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, Capnist G, Chisesi T, Finelli C, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood* 2005;105:2664-70.