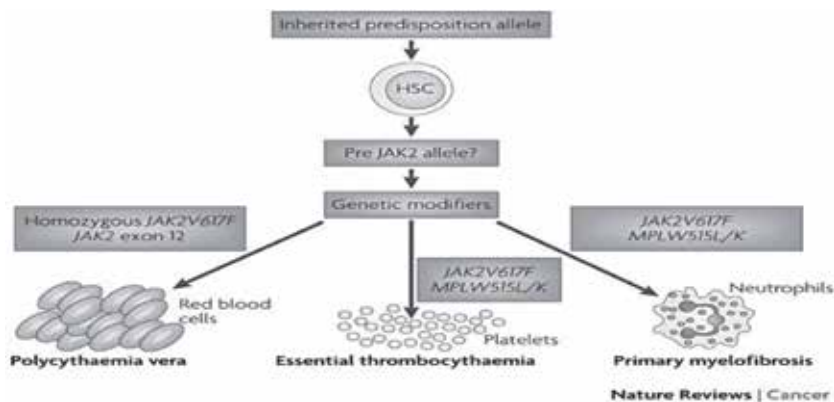




# پلی سیتمی ورا The Polycythemia Vera



## بیماری مایلوپرولیفراتیو شامل

**پلی سیتمی ورا (p.vera):** زمانی رخ می دهد که مغز استخوان بیش از اندازه گلبول قرمز را بسازد. ۹۵٪ بیماران پلی سیتمی ورا دارای جهش در ژن JAK2 V617F را دارند.

**ترومبوسیتوز ایدیوپاتیک (Essential):** زمانی رخ می دهد که بدن بیش از اندازه تولید پلاکت کند. پلاکت ها به لخته شدن خون کمک می کنند. لخته‌گی بیش از اندازه رگ های خونی منجر به حمله قلبی یا سکته مغزی می شود.

**ایدیوپاتیک یا میلو فیبروزیس (MF):** زمانی پدید می آید که مغز استخوان تولید بیش از اندازه کلاژن و یا بافت فیروز مغز استخوان بکند. این توانایی مغز استخوان تولید گلبول های قرمز خونی را کاهش می دهد.

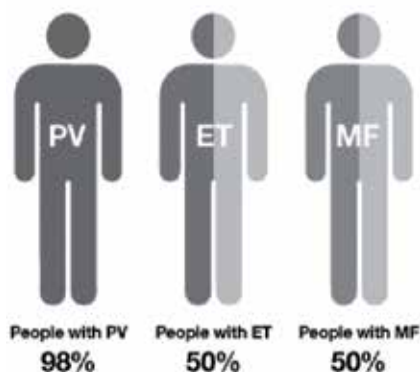
**لوسمی میلوئیدی مزمن (CML):** سرطان مغز استخوان که گلبول های ناهنجار را می سازد. بسیاری از افراد دچار به نارسایی میلوپرولیفراتیو، بزرگ شدن طحال، به جز ترومبوسیتوز اصلی، نشانه مشترک این بیماری هاست.

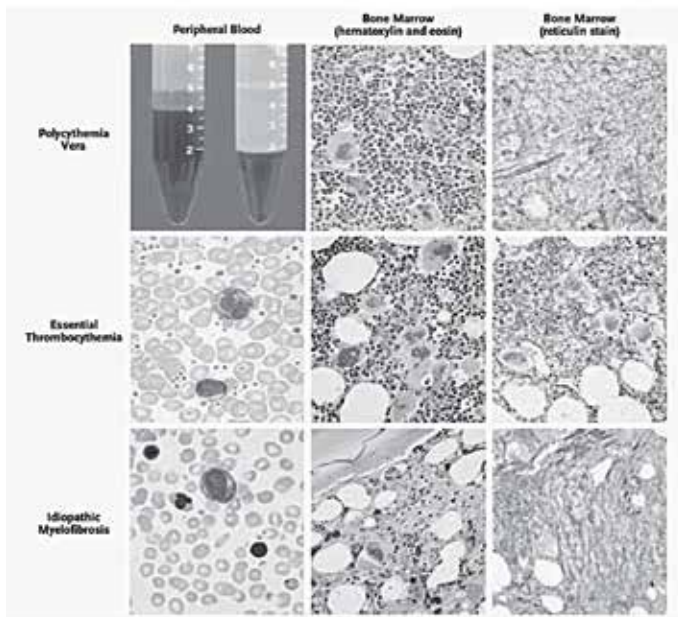
## تاریخچه

پلی سیتمی ورا که با افزایش غیرطبیعی سلول های قرمز خون همراه است در سال ۱۸۹۲ توسط Vaquez با نشانه "کیودی" شناخته شد و به ایدیوپاتیک میلوپرولیفراتیو در آن زمان نیز گفته شد. ترومبوسیتوز ایدیوپاتیک (Essential Thrombocythemia) در سال ۱۹۳۰ به رسمیت شناخته شد. Dameshek در سال ۱۹۵۱ برای اولین بار به

پلی سیتمی polycythemia یک بیماری خونی میلوپرولیفراتیو است که در آن مغز استخوان بیش از اندازه مورد نیاز گلبول قرمز ساخته می شود. در این بیماری گاهی ساخت پلاکت و گلبول سفید نیز افزایش پیدا می کند. نارسایی میلوپرولیفراتیو یک نارسایی مزمن پرولیفراتیو است که پیوند آن با لوسمی و آنوزونوفیلی شناخته شده است. ژن وابسته با این نارسایی FGFR1OP (FGFR1) آنکوژن و مسیر مرتبط با این نارسایی، مسیر بیماری آلزایمر و تنظیم مسیر HRAS، سیگنال GPR است. ترکیبات SU6668 و SU5616 در زمینه این نارسایی وجود دارند. بیماری میلوپرولیفراتیو بیماری است که در آن سلول های مغز استخوان دچار ناهنجاری می شود و در تقسیم سلول های میلوئیدی نارسایی پدید می آید، سلول های میلوئیدی که وظیفه تولید پلاکت ها، گلبول های قرمز و میلو سیت را در برنامه خود بر عهده دارد. همچنین میلو سیت مسوول تولید سلول های PMN، مونوسیت ها، آنوزونوفیل و بازوفیل ها هستند. پس در نارسایی میلوپرولیفراتیو ممکن است هر کدام از سلول های RBC، PLT یا رده میلو سیت افزایش پیدا کند.

## Who is JAK2 V617F positive?





هم پوشانی قابل توجهی در ویژگی بالینی و آزمایشگاهی بیماری لوسمی میلوئیدی مزمن و سایر بیماری های خونی مرتبط با این بیماری و سایر نارسایی نادر پیشنهاد کرد. اصطلاح میلوپرولیفراتیو را برای این نارسایی مرتبط خونی ابداع کرد.

در سال ۱۹۷۴ انجام یک آزمایش مهم از اریتروئید مغز استخوان بیماران دچار به پلی سیتی ورا نشان داد که در شرایط آزمایشگاهی این بیماری بدون حضور اریتروئید قابل رشد و توسعه است.



امروزه ارزیابی بیماران دچار به پلی سیتی با آنالیز موتاسیون و اندازه گیری سطح سرمی اریتروپویتین انجام می گیرد. چون درصد کمی از بیماران دچار به پلی سیتی ورا از نظر آنالیز موتاسیون منفی است لذا اندازه گیری سطح سرمی اریتروپویتین در تشخیص پلی سیتی ورا در این گونه بیماران وجود دارد هرچند علت در ۹۵٪ بیماران پلی سیتی ورا موتاسیون در ژن JAK2 V617F است.

### فرآیند ژنتیکی

چندین مکانیسم مولکولی برای نارسایی میلوپرولیفراتیو شناخته شده که برای نمونه: سرطان میلوئیدی مزمن، که با فعال سازی تیروزین کیناز، که به صورت افزایش سیگنالینگ از راه کیناز و فعال سازی عوامل رونویسی (JAK-STAT) و فسفاتیدیل ۳-کیناز

در زنان دچار پلی سیتی ورا و ترومبوسیتوز ایدتوپاتیک، غیرفعال سازی کروموزوم X انجام شد که نشان داد که یک نوع ژن چندشکلی به نام G6 PD که وابسته به X است، بیماری پلی سیتی ورا در زنان را حمل می کند.

**گونه های پلی سیتی:** پلی سیتی هنگام افزایش شمار گلبول قرمز خون به نام پلی سیتی مطلق و در کاهش حجم پلاسما، به نام پلی سیتی نسبی گفته می شود. که گاهی اریتروسیتوز نامیده می شود. بنابراین پلی سیتی را می توان به دو گروه: **پلی سیتی نسبی و پلی سیتی مطلق** تقسیم بندی کرد. پلی سیتی مطلق به دو زیر گروه اولیه و ثانویه دسته بندی می شود.

**پلی سیتی نسبی:** در هنگام تغلیظ خون و سندرم Gais bocks دیده می شود.

**پلی سیتی مطلق اولیه:** پلی سیتی ورا **پلی سیتی مطلق ثانویه:** افزایش فیزیولوژیک تولید اریتروپویتین که علت آن نیز هیپوکسی بافت ها است. حجم گلبول های خون درصد را با هماتوکریت (HCT) اندازه گیری می کنند، که شامل گلبول های قرمز است که اندازه گیری رسوب توده RBC به طور روتین در ارزیابی پلی سیتی انجام می شود. این در صورتی است که اگر میزان HCT مساوی یا بیشتر از ۶۰٪ باشد، اندازه گیری توده RBC لزومی ندارد.

ارزیابی بیماران پلی‌سیتمیک با استفاده از غربالگری موتاسیون و سطح سرمی اریتروپوئیتین

| وضعیت پیشنهادی   | سطح سرمی EPO | موتاسیون در JAK2V617F |
|--|--------------|-----------------------|
| احتمال زیاد PCV (آزمایش مغز استخوان هم مدنظر باشد)   | ↓            | +                     |
| احتمال PCV (تکرار هر دو تست، که اگر در صورت تکرار نتایج آنها مغایر بود، آزمایش مغز استخوان انجام گیرد) | Normal or ↑  | +                     |
| امکان PCV (توجه به PCV به علت موتاسیون دیگر، آزمایش مغز استخوان انجام شود)                             | ↓            | (-)                   |
| توجه به علل دیگر PCV   | Normal or ↑  | (-)                   |

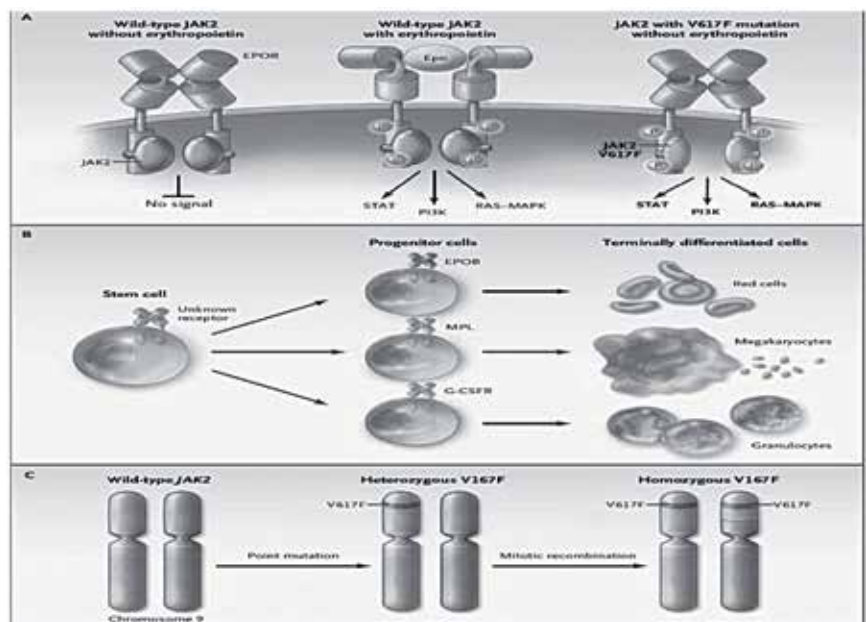
وتیروزین کیناز ۲ است. هر JAK لیک دومین تیروزین کیناز فعال به نام JH1 یک دومین سودوکیناز غیر فعال از نظر کاتالیک، به نام JH2 یک دومین همولوژی N ترمینال FERM دارد، که محل پیوند به پذیرنده های سایتوکاین است. تجمع پذیرنده های تحت القای سایتوکاین ها منجر به فسفریله شدن زنجیره های پذیرنده توسط JAK می شود. پروتئین ها به هم پیوسته شده و از پذیرنده جدا می شوند. STAT به توالی DNA به پروماتور ژن های سایتوکاین متصل شده و رونویسی را فعال می کند. که جهش در JAK باعث مهار فعالیت کینازی JAK2 می شود.

است که مسیرهایی در اریتروئیدی و سلول های میلوئید هستند. تولید سلول های خونی از راه تعدادی سایتوکاین ها و فاکتورهای رشد پروتئین تنظیم می شود. این مولکول ها به رسپتورهای سطح سلولی پیوند میشوند، و رسپتورها با تیروزین کیناز و عوامل رونویسی وابسته اند.

خانواده JAK دارای ۴ عضو، JAK1، JAK2، JAK3

نشانه های بالینی

بیماران ممکن است به علت افزایش هموگلوبین سر درد داشته باشند. بیماران دچار به پلی سیتمی دارای صورت قرمز یا گل انداخته (Plethoric) هستند. بیماران دارای نشانه های تنگی نفس و خستگی و نقرس هستند. بیماران پلی سیتمی به دلیل میزان بالای RBC و چسبیدن این میزان بالا RBC به جدار عروقشان دچار عوارض ترومبوتیک شریانی و وریدی می شوند.



نمون در افراد دچار بیماری ایسکمیک قلبی (IHD) و یا کسانی که با فلبوتومی های مکرر هنوز هم علائم بالینی دارند ، کسانی که دارای سابقه ترومبوز هستند و در کسانی که طحال خیلی بزرگ دارند .

بهترین دارویی که برای افراد دچار به پلی سیتمی ورا ، تجویز هیدروکسی اوره است به میزان روزی ۱ گرم

علت شایع مرگ در این بیماران :

TIA ✓

MI ✓

✓ سندروم بودکیاری که در PNH و پلی سیتمی ورا شایع است.

DVT ✓

✓ پارسیزی انگشتان

✓ ترومبوز ریه

بیماران به دلیل ازدیاد میزان هموگلوبین دچار عوارض زیر می شوند:

۱. سردرد ۲. نارسایی بینایی ۳. کنفیوژن

یکی از نشانگان بسیار

مهم بیماران پلی سیتمی ورا خارش بعد از حمام است ( دو بیماری خونی که در آن خارش دیده می شود هموچکین و پلی سیتمی ورا است ) در لام خون محیطی بیماران دچار به پلی سیتمی اریتروسیتوز ( افزایش RBC ) و میکروسیتوز ( کاهش سایز RBC ) دیده می شود . سه بیماری می تواند موجب اریتروسیتوز و میکروسیتوز شود :

۱. تالاسمی

۲. پلی سیتمی ورا

۳. COPD

در ۱۵ تا ۲۰ درصد

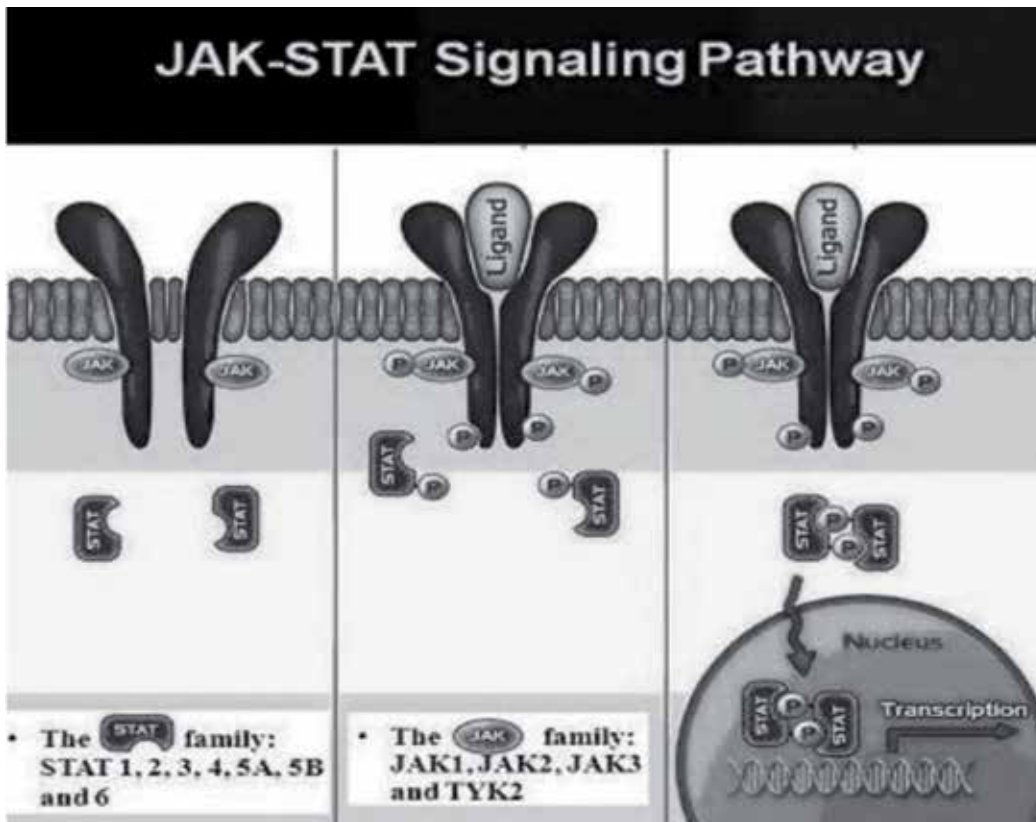
موارد پلی سیتمی ورا

بیماری تبدیل به لوسمی حاد (AML) می شود .

### راه های درمانی پلی سیتمی ورا

بهترین روش درمان بیماران دچار به پلی سیتمی ورا خون گرفتن است ( فلبوتومی ) آنقدر از بیمار خون گرفته می شود تا این که بیمار دچار آنمی فقر آهن شود . سپس هر فصل یکبار از آنها خون گیری انجام شود، تا نشانه های بالینیشان بهبود یابد. در کسانی که نمی توان فلبوتومی انجام داد درمان دارویی صورت می گیرد . برای

هیدروکسی اوره تمام رده های سلولی خونی را کاهش می دهد . در نمونه هایی که بیمار دارای پلاکت بالا است می توان آناگرلید (Anagrelide) را تجویز کرد . این دارو بسیار گران است ولی در عوض بسیار عالی و مؤثر است. اندیکاسیون استفاده از Anagrelide (موارد استفاده) شامل این موارد



Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK $\gamma$  in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell*. ۲۰۰۵ Apr; ۴(۷): ۹۷-۳۸۷.

[۳]. James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal JAK $\gamma$  mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature*. ۲۰۰۵ Apr ۲۸; ۷۰۳(۷): ۴۳۴-۸-۱۱۴۴.

[۴]. Vannucchi AM, Pancrazzi A, Bogani C, Antonioli E, Guglielmelli P. A quantitative assay for JAK $\gamma$ (V $\gamma$ 11VF) mutation in myeloproliferative disorders by ARMS-PCR and capillary electrophoresis. *Leukemia*. ۲۰۰۶ Jun; ۶(۲۰): ۱۰۶۰-۱۰۵۵.

[۵]. Zhao R, Xing S, Li Z, Fu X, Li Q, Krantz SB, et al. Identification of an Acquired JAK $\gamma$  Mutation in Polycythemia Vera. *J Biol Chem*. ۲۰۰۵ Jun; ۲۸۰(۲۴): ۲۲۷۹۲-۲۲۷۸۸.

[۶]. Chen Q, Lu P, Jones AV, Cross NC, Silver RT, Wang YL. Amplification refractory mutation system, a highly sensitive and simple polymerase chain reaction assay, for the detection of JAK $\gamma$ V $\gamma$ 11VF mutation in chronic myeloproliferative disorders. *J Mol Diagn*. ۲۰۰۷ Apr; ۹(۲): ۶-۲۷۲.

[۷]. Lippert E, Boissinot M, Kralovics R, Girodon F, Dobo I, Praloran V, et al. The JAK $\gamma$ -V $\gamma$ 11VF mutation is frequently present at diagnosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood*. ۲۰۰۶ Sep; ۱۰۸(۶): ۱۸۶۷-۱۸۶۵.

[۸]. Horn T, Kremer M, Dechow T, Pfeifer WM, Geist B, Perker M, et al. Detection of the activating JAK $\gamma$  V $\gamma$ 11VF mutation in paraffin-embedded trephine bone marrow biopsies of patients with chronic myeloproliferative diseases. *J Mol Diagn*. ۲۰۰۶ Jul; ۸(۳): ۳۰۴-۲۹۹.

[۹]. Bock O, Busche G, Koop C, Schroter S, Buhr T, Kreipe H. Detection of the single hotspot mutation in the

برای دیدن ادامه مطالب به وبسایت مراجعه کنید.

۱. بیمار دارای پلاکت خیلی بالا است .  
۲. بیماران دچار ترومبوسیتوز مقاوم هستند و دارای احتمال ایجاد ترومبوز است .

بهترین روش درمان پلی سیتمی ورا در زن حامله اینترفرون (INF) است . البته در جوانان نیز می توان از اینترفرون استفاده کرد . چون مصرف هیدروکسی اوره در درازمدت می تواند به سرطان بیانجامد .

معمولاً تا زمانی فلبوتومی و درمان دارویی ادامه می یابد که میزان هماتوکریت در مردان به ۴۵ و در زنان به ۴۲ برسد .

در درمان دارویی باید برای بیمار آلپورینول نیز تجویز شود، چون دادن این داروها میزان Turn over سلولی زیاد می شود و سطح اسید اوریک بالا می رود و می تواند موجب نارسایی کلیوی گردد . آلپورینول سطح اسیداوریک را کاهش می دهد . یکی از راه های تشخیص ساده ای که در ارتباط با پلی سیتمی ورا صورت می گیرد ، موتاسیون Jak-۲ است که این روش هم اکنون در ایران انجام می گیرد . در کسانی که دچار علائم پلی سیتمی ورا (P.vera) هستند در ۹۰-۸۰ درصد موارد دارای موتاسیون Jak-۲ هستند این آزمایش اختصاصی نیست.

### منابع:

[۱] Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of JAK $\gamma$  in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. ۲۰۰۵ Apr; ۳۵۲(۱۷): ۱۷۷۹-۱۷۹۰.

[۲]. Levine RL, Wadleigh M,