

# Μετάλλαξη κινάσης, JAK2 V617F καὶ Ὁξὺ Στεφανιαῖο Σύνδρομο

↔ **Μαρία Ν. Μπόμπολα**

Βιοπαθολόγος, Ἐπιμελήτρια Β΄, Αἱματολογικὸ – Τμῆμα Αἰμοδοσίας, Γ.Ν.Α. “Ἡ Παμμακάριστος”.

**Εὐθύμιος Κ. Φίλος**

Εἰδικευόμενος Καρδιολογίας, Καρδιολογικὴ Κλινικὴ, Γ.Ν.Α. “Ἡ Παμμακάριστος”.

**Ἰωάννης Ε. Παπαδάκης**

Βιοπαθολόγος, Ἐπικουρικός Ἴατρος, Αἱματολογικὸ – Τμῆμα Αἰμοδοσίας, Γ.Ν.Α. “Ἡ Παμμακάριστος”.

**Ἀθανάσιος Κ. Παπαδογιάννης**

Εἰδικευόμενος Καρδιολογίας, Καρδιολογικὴ Κλινικὴ, Γ.Ν.Α. Γ.Ν.Α. “Ἡ Παμμακάριστος”.

**Ἀθανάσιος Γ. Θεοχάρης**

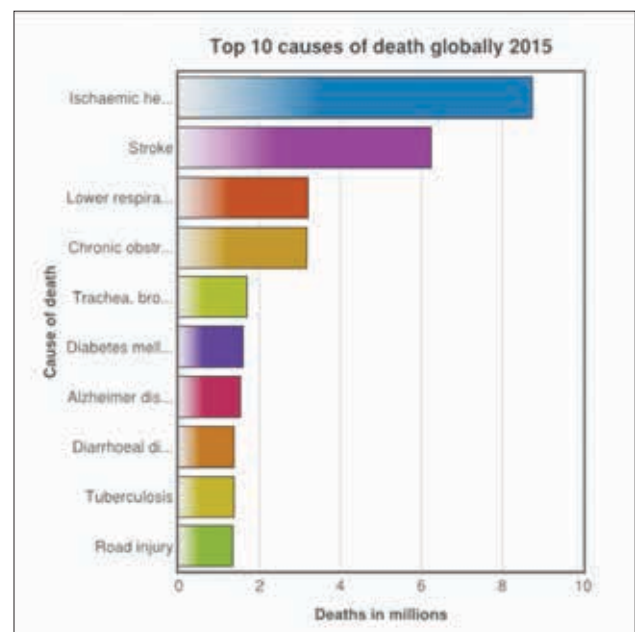
Διευθυντὴς Καρδιολογικῆς Κλινικῆς, Γ.Ν.Α. Γ.Ν.Α. “Ἡ Παμμακάριστος”.

**Ἀκριβὴ Γ. Κωστούρου**

Διευθύντρια Αἱματολογικοῦ – Τμήματος Αἰμοδοσίας, Γ.Ν.Α. “Ἡ Παμμακάριστος”.

**Τ**ὰ καρδιαγγειακὰ νοσήματα ἀποτελοῦν τὴν πρώτη αἰτία θανάτου, συνολικά, στὸν κόσμο. Σύμφωνα μὲ τὰ στοιχεῖα ἀπὸ τὸν Παγκόσμιο Ὄργανισμὸ Ὑγείας (WHO 2015) εὐθύνονται γιὰ τὸ 31% τοῦ συνόλου τῶν θανάτων παγκοσμίως, μὲ περίπου τοὺς μισοὺς ἀπὸ αὐτοὺς νὰ ὀφείλονται στὴ στεφανιαία νόσο (Εἰκόνα 1), μὲ κύρια ἔκφραση αὐτῆς, τὸ ὀξὺ ἔμφραγμα τοῦ μυοκαρδίου.

Ἡ παθογένεια τῆς στεφανιαίας νόσου ἀφορᾷ στὴν ἀθηροσκληρυντικὴ διαδικασίᾳ καὶ τὴ δημιουργία τῶν ἀθηρωματικῶν πλακῶν στὰ στεφανιαῖα ἀγγεῖα. Στὴ διαδικασίᾳ αὐτῇ ἐνέχονται παράγοντες γενετικοί, ὀξειδωτικοί, θρομβωτικοί καὶ φλεγμονώδεις, μὲ συμμετοχὴ τοῦ ἀγγειακοῦ τοιχώματος καὶ τοῦ ἐνδοθηλίου, τῶν ὀξειδωμένων λιπιδίων καὶ παραγόντων τοῦ αἵματος. Δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, ἀρτηριακὴ ὑπέρταση καὶ ἔξωγενεῖς παράγοντες, ὅπως τὸ κάπνισμα καὶ ἡ παχυσαρκία, διαμορφώνουν τὸ ἀθηρωματικὸ τοπίο τοῦ κάθε ἀν-



**Εἰκόνα 1.** Σχηματικὴ ἀναπαράσταση αἰτίων θανάτου παγκοσμίως, γιὰ τὸ 2015, σύμφωνα μὲ τὸν WHO.



**Εικόνα 2.** Ήλεκτροκαρδιογράφημα μετά την εισαγωγή του ασθενούς.

θρώπου, από τα πρώιμα μέχρι τα τελικά στάδια, και την ένδεχόμενη εμφάνιση του όξEOS ισχαιμικού στεφανιαίου έπεισοδίου.

Το αίμα, με όλα τα έμμορφα στοιχεία του (λευκά, έρυθρά, αίμοπετάλια), τους παράγοντες γλοιότητας και πήξης συμμετέχουν σημαντικά στην αθηροσκληρυντική διαδικασία, στη δημιουργία της πλάκας και έν συνεχεία στην αθηροθρόμβωση. Είναi αξιωματικό, ωστόσο, όπι παραμένουν ακόμα έρωτήματα σχετικά με πολύ πιο ειδικούς μοριακούς μηχανισμούς, που διέπουν την παθογένεση και την εξέλιξη της αθηροσκληρυνσης. Ένας νέος έρευνητικός όριζοντας έχει πρόσφατα προσελκύσει τόν ενδιαφέρον και άφορα στη συσχέτιση Μυελοϋπερπλαστικών Νεοπλασμάτων (ΜΥΝ) με θρομβωτικές έπιπλοκές, οι όποίες άφορούν ιδιαίτερα στη Στεφανιαία Νόσο (ΣΝ). Ός θρομβοκυττάρωση όρίζεται ή αύξηση του αριθμού τών αίμοπεταλίων  $\geq 450 \times 10^9/L$ . Αυτή μπορεί να είναι άντιδραστική (ή δευτεροπαθής), κλωνική διαταραχή στα πλαίσια ΜΥΝ και οικογενής ή κληρονομική. Ό όρος ΜΥΝ άναφέρεται τυπικά στην Ίδιοπαθή Θρομβοκυττάρωση (ΙΘ), Άληθή Πολυκυτταραιμία (ΑΠ) και Πρωτοπαθή Μυελοϊνωση (ΠΜ). Σύμφωνα με τα πρόσφατα διαγνωστικά κριτήρια του Παγκόσμιου Όργανισμού Όγείας (ποΥ), ή διάγνωση της ΙΘ άπαιτεί: 1) παρουσία σταθερά αύξημένων τιμών

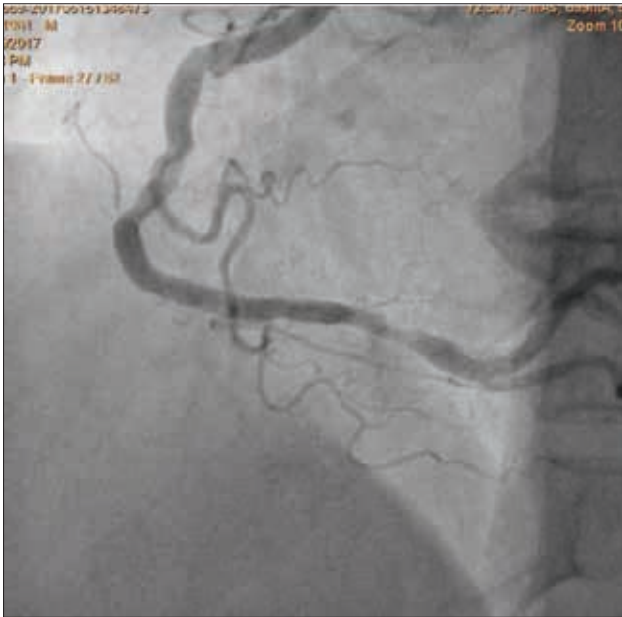
αίμοπεταλίων ( $\geq 450 \times 10^9/L$ ), 2) άποκλεισμό άλλης φύσεως άντιδραστικής θρομβοκυττάρωσης, 3) άνίχνευση κάποιας από τις μεταλλάξεις, της Κινάσης Ίανός 2 (JAK2), της Καλρετικουλίνης (CALR) ή της Μυελοϋπερπλαστικής Λευχαιμίας (MPL) και 4) εύρήματα συμβατά με τή νόσο από τήν εξέταση βιοψίας μυελού τών όστών<sup>2</sup>.

Η ΙΘ χαρακτηρίζεται από αύξημένο αριθμό αίμοπεταλίων και αύξημένο κίνδυνο θρομβωτικών κυρίως αλλά και αίμορραγικών έπιπλοκών. Τό 2011, τόν Ευρωπαϊκό Δίκτυο Λευχαιμιών (ΕΔΙΛ) κατηγοριοποίησε τούς άσθενείς με ΙΘ σε χαμηλού και ύψηλου κίνδυνου, άνάλογα με τούς έξής παράγοντες κίνδυνου: α) ήλικία  $>60$  έτη, β) αίμοπετάλια  $>1500 \times 10^9/L$  και γ) ιστορικό θρόμβωσης. Άν έστω κι ένας παράγοντας κίνδυνου είναι παρών, ό άσθενής θεωρείται ύψηλου κίνδυνου.<sup>3</sup>

Η σύγχρονη πρακτική περιλαμβάνει τή θεραπεία τών χαμηλού κίνδυνου άσθενών με χαμηλές δόσεις άσπιρίνης (100 mg/ήμέρα) και τή θεραπεία τών ύψηλου κίνδυνου άσθενών με χαμηλές δόσεις άσπιρίνης σε συνδυασμό με κυτταροστατική άγωγή<sup>4</sup>.

### Παρουσίαση περιστατικού

Άνδρας, 56 έτων, μεσογειακής καταγωγής, με



**Εικόνα 3.** Στένωση δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας.



**Εικόνα 4.** Λήψη μετά από άγγειοπλαστική δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας.

ελεύθερο άτομικό Ιατρικο-φαρμακευτικό ιστορικό, προσήλθε στο Τμήμα Έπειγόντων Περιστατικών, αναφέροντας παροδικό όπισθοστερνικό άλγος. Ο πόνος είχε έναρξη αρκετές ώρες πριν την Ιατρική εξέταση, διήρκησε περίπου 15-20 λεπτά, περιγράφηκε ως όξυς πιεστικού χαρακτήρα, που δεν άλλαζε ένταση ή χαρακτήρα με τις αναπνευστικές ή λοιπές κινήσεις και ύφέθηκε προσοδευτικά, χωρίς τη λήψη παυσίπονου. Ήταν καπνιστής, ενώ το λοιπό άτομικό και οικογενειακό του ιστορικό ήταν ελεύθερο.

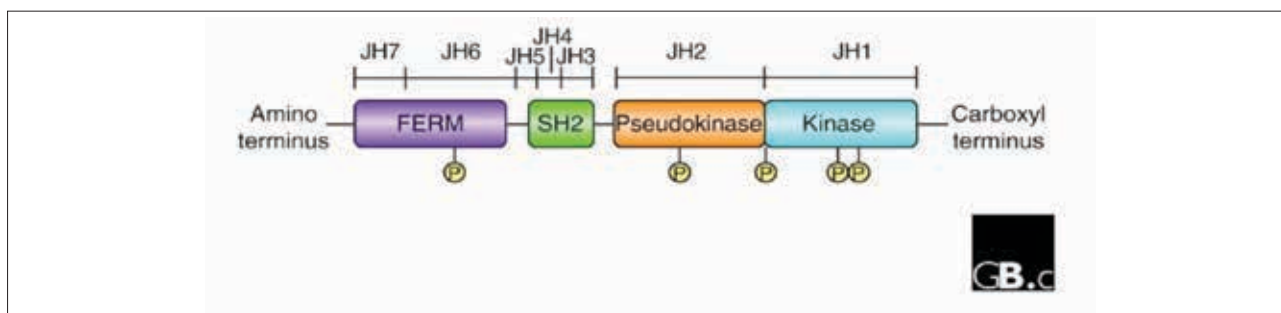
Η κλινική εξέταση δεν ανέδειξε κάποιο ιδιαίτερο εύρημα και ακολούθησε παρακλινικός έλεγχος με ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), ακτινογραφία θώρακος, ήχοκαρδιογράφημα (ΗΧΚΓ) και εξετάσεις αίματος. Το ΗΚΓ έδειξε φλεβοκομβικό ρυθμό με καρδιακή συχνότητα 90 σφ./λεπτό, με αρνητικά T στις άπαγωγές του κατώτερου και πλάγιου τοιχώματος (II, III, aVF, V5-V6) (Εικόνα 2). Στο ΗΧΚΓ δεν καταγράφηκαν διαταραχές κινητικότητας και το κλάσμα έξωθήσεως ήταν ικανοποιητικό. Χωρίς παθολογικά εύρηματα, με φυσιολογικό καρδιοθωρακικό δείκτη ήταν η ακτινογραφία θώρακα. Από τις αρχικές βιοχημικές εξετάσεις φάνηκαν παθολογικά επίπεδα της τροπονίνης T (HS) 41,5 pg/ml. Η νεφρική του λειτουργία ήταν άριστη με υπολογιζόμενο GFR 111. Από τον αιματολογικό έλεγχο διαπιστώθηκε, τόσο

κατά την εισαγωγή όσο και κατά τις επόμενες ημέρες νοσηλείας του ασθενούς, άξιοσημείωτη θρομβοκυττάρωση (PLTs: 1400 x 10<sup>9</sup> Κ/μl), όπως επίσης ήπια λευκοκυττάρωση (WBC: 12300 /μL).

Ακολούθησε εισαγωγή του ασθενούς στο Καρδιολογικό Τμήμα του Νοσοκομείου, με διάγνωση εισόδου όξυ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM), χωρίς ανόσπαση του ST τμήματος (Non ST Elevation Myocardial Infarction-NSTEMI), όπως προκύπτει από την συμπτωματολογία, τα εύρηματα από το ΗΚΓ και την παθολογική τιμή της Τροπονίνης T (HS).

Κατά την μικροσκοπική εξέταση επίχρισματος περιφερικού αίματος διαπιστώθηκε θρομβοκυττάρωση με άνισομεγέθη και μεγάλα αιμοπετάλια, ένδεικτικά πιθανής μυελοϋπερπλαστικής νόσου. Ο έλεγχος για την παρουσία της μετάλλαξης JAK2 V617F απέβη θετικός και ακολούθησε Όστεομυελική Βιοψία (OMB), όπου τα εύρηματα ήσαν υπερπλασία κοκκιάδους και μεγακαρυοκυτταρικής σειράς, υπερκυτταρικός μυελός με επίμερους εύρηματα, που σε συνδυασμό με τα κλινικοεργαστηριακά δεδομένα έρμηνεύτηκαν στα πλαίσια MYN του τύπου της ΙΘ με ήπιου βαθμού ίνωση.

Με τη χρήση του συστήματος βαθμολόγησης GRACE έγινε εκτίμηση κινδύνου θνητότητας, όπου ήταν 6%, προγραμματίστηκε και έγινε στεφανιογραφία



**Σχήμα 1.** Η δομή των Janus κινασών.

για περαιτέρω έλεγχο και θεραπεία: επιβεβαιώθηκε στένωση δεξιᾶς στεφανιαίας ἄρτηρίας (ύφολική απόφραξη, 99%, στο ἄπω τμήμα) και ἀκολούθησε διάνοιξη με ἀγγειοπλαστική και τοποθέτηση stent (Εἰκόνες 3, 4).

Ἡ θεραπευτική προσέγγιση συμπεριελάμβανε ἀντιαιμοπεταλιακά σκευάσματα (ἀσπιρίνη και τικαγρελόρη), στατίνες, ἀναστολείς β-αδρενεργικῶν ὑποδοχέων, ἀναστολείς τοῦ μετατρεπτικοῦ ἐνζύμου τῆς ἀγγειοτασίνης (AMEA) και τὴν ἡπαρίνη χαμηλοῦ μοριακοῦ βάρους ἐνοξαπαρίνη. Ὁ ἀσθενὴς παρέμεινε αἰμοδυναμικὰ σταθερός, ἀνεπίπλεκτος καθ' ὅλη τὴ διάρκεια νοσηλείας του. Ἀκολούθως, προστέθηκε και ὑδροξουρία στὴ φαρμακευτικὴ ἀγωγή τοῦ ἀσθενοῦς, με πολὺ καλὴ αἱματολογικὴ ἀνταπόκριση.

Συνοψίζοντας, ὁ ἀσθενὴς τοῦ περιστατικοῦ με Ὁξὺ Στεφανιαῖο Σύνδρομο ἔφερε τὴ μετάλλαξη στο γονίδιο JAK2 και παρουσίαζε ἀξιοσημείωτη θρομβοκυττάρωση και ἡπια αὐξημένη τιμὴ λευκῶν αἰμοσφαιρίων, στὰ πλαίσια διάγνωσης τῆς ΙΘ.

Κατὰ τὴν ἔξοδό του ἔλαβε ὁδηγίες για κλινικὴ ἐπανεκτίμηση και συχνὲς ἐργαστηριακὲς ἐξετάσεις, για παρακολούθηση τῶν αἱματολογικῶν δεικτῶν του.

## Συζήτηση

Ἡ ἀθηρωματικὴ ἀγγειοπάθεια, ποὺ περιλαμβάνει τὴν ἰσχαιμικὴ καρδιακὴ νόσο και τὸ ἀγγειακὸ ἐγκεφαλικὸ ἐπείσοδιο, ἀποτελεῖ μία ἀπὸ τὶς κύριες αἰτίες νοσηρότητας και θνητότητας, παγκοσμίως. Στὴν παθογένεση τῆς ἀθηροσκληρυνσης συμβάλλουν πολλαπλοὶ παράγοντες, ποὺ ἐμπλέκουν τόσο τὰ ἔμμορφα στοιχεῖα τοῦ αἵματος, λευκὰ αἰμοσφαίρια, ἐρυθρὰ αἰμοσφαίρια και αἰμοπετάλια, ὅσο και τοὺς πηξιολογικοὺς παράγοντες, τὴ γλοιότητα τοῦ αἵματος

και τὴν κατάσταση τοῦ ἐνδοθηλίου τῶν ἀγγείων.

Ἡ κινάση Ἴανος 2 (Janus Kinase 2-JAK2) εἶναι μέλος μίας οἰκογένειας κινασῶν, ποὺ ὀνομάζονται Ἴανός, ὄνομα ἐμπνευσμένο ἀπὸ τὸν ὁμώνυμο θεὸ τῆς Ρωμαϊκῆς Μυθολογίας με τὰ δύο πρόσωπα, ἐξαιτίας ἀκριβῶς τῆς ἰδιαιτερότητάς τους νὰ συνδέονται με τὰ δύο ἀντίθετα ἄκρα τους σὲ διαφορετικὰ σημεῖα και νὰ ὑπεισέρχονται σὲ ἐντελῶς διαφορετικὲς λειτουργίες.

Ἡ μετάλλαξη JAK2V617F ἀνακαλύφθηκε ἀρχικὰ σὲ ἀσθενεῖς με MYN, τὸ 2005<sup>6</sup>. Τὰ MYN ἔχουν ὡς βασικὴ τους ἐκδήλωση τὴν θρόμβωση (≈10-39%)<sup>7</sup>. Ὅμως, ὁ παθογενετικὸς ρόλος τῆς μετάλλασης στὴν ἀνάπτυξη αὐτῶν τῶν αἱματολογικῶν διαταραχῶν και στὸν κίνδυνο τῆς θρομβογονοῦ διεργασίας παραμένει μέχρι σήμερα ἀσαφής.

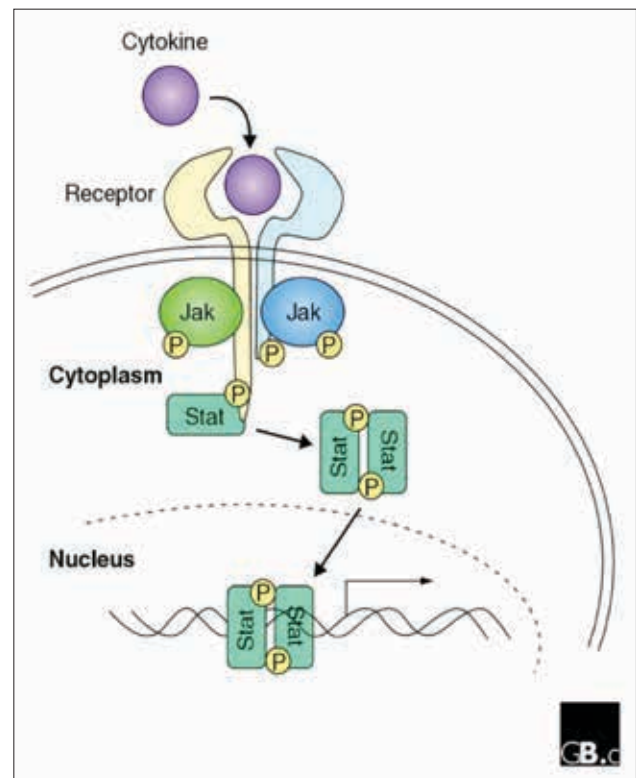
Ἡ θρομβοκυττάρωση, ἡ ἐρυθροκυττάρωση και ἡ λευκοκυττάρωση θεωροῦνται συχνὰ ὡς ἓνα ἀντιδραστικὸ φαινόμενο ἢ ἐπιπλοκὴ λοίμωξης, στὴ διάρκεια ἐνὸς καρδιαγγειακοῦ ἐπείσοδιου και δὲν ἐπιζητεῖται περαιτέρω ἔλεγχος. Ἔτσι, εὐκόλα μπορεῖ νὰ ἀγνοηθοῦν ὡς αἱματολογικὰ εὐρήματα και νὰ μὴν κατευθύνουν στὴν ἔγκαιρη ἐντόπιση τῆς διάγνωσης. Ἡ ἀναζήτηση, ὅμως, τῆς μοριακῆς μετάλλασης JAK2 V617F θὰ μπορούσε νὰ ἐρμηνεύσει τὴ διεργασία ὡς νεοπλασματικὴ και νὰ ἐξαιρέσει τὴν ἀντιδραστικὴ φύση τῆς. Ἡ συμμετοχὴ τῶν λευκῶν αἰμοσφαιρίων στὴ διαδικασία τῆς θρομβογένεσης ὑποστηρίζεται ἀπὸ ἀρκετὲς μελέτες, ποὺ ἀναδεικνύουν πὼς ἡ πιθανότητα τῆς θρόμβωσης ἐπηρεάζεται περισσότερο ἀπὸ τὰ λευκὰ αἰμοσφαίρια κι ὄχι τόσο ἀπὸ τὸν ἀριθμὸ τῶν αἰμοπεταλίων<sup>8</sup>.

Στὸ ἀνθρώπινο εἶδος, τὸ γονίδιο JAK2 ἐδράζεται στὸ χρωμόσωμα 9p24 και περιλαμβάνει 25 ἐξῶνια, ποὺ κωδικοποιοῦν μία πρωτεΐνη 1.132 ἀμινοξέων.

Μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί τέσσερα μέλη αυτής της οικογένειας: JAK1, JAK2, JAK3 και Tyk2. Μέλη της οικογένειας της πρωτεΐνης JAK2 έχουν έπτα ομόλογες δομές (JH), που αριθμούνται από 1-7. Η δομή JH1 δρᾶ ὡς κινάση, ἡ ὁποία περιέχει τὶς περιοχὲς δέσμευσης τῆς τριφωσφορικής ἀδενοσίνης (ATP) καὶ ἐνεργοποίησης τῶν ὁδῶν σηματοδότησης. Ἡ δομὴ JH2 εἶναι μία ψευδοκινάση, πού εἶναι ὁμόλογη μετὴ τὴ δομὴ JH1. Στερεῖται καταλυτικῆς δραστηριότητας καὶ ἐπιτελεῖ μία ἀνασταλτικὴ λειτουργία στὴ βασικὴ δραστηριότητα καὶ στὴν ἐνεργοποίηση πού ἐπάγεται ἀπὸ κυτοκίνες τῆς JAK πρωτεΐνης (Σχῆμα 1).

Οἱ κινάσες Janus σχετίζονται μετὶ τὶς ἐνδοκυττάρειες δομὲς τῶν ὑποδοχέων κυτοκίνης. Κυτοκίνες ὅπως ἰντερλευκίνες, αὐξητικοὶ παράγοντες, ἰντερφερόνη, ἐρυθροποιητίνη καὶ θρομβοποιητίνη ἐνεργοποιοῦν τὴ μετάδοση τοῦ σήματος μεσῶ τῆς JAK/STAT σηματοδοτικῆς ὁδοῦ (Σχῆμα 2). Οἱ περισσότεροι ἀπὸ αὐτοὺς τοὺς ὑποδοχεῖς ἀνήκουν σὲ μία οἰκογένεια ὑποδοχέων τύπου I-ομοδιμερῶν, πού περιλαμβάνουν τοὺς ὑποδοχεῖς ἐρυθροποιητίνης καὶ θρομβοποιητίνης. Ἡ δέσμευση τῶν κυτοκινῶν προκαλεῖ ἀλλαγὴ διαμόρφωσης τοῦ ὑποδοχέα, πού ἐπηρεάζει τὶς σχετιζόμενες JAKs στὸ κυτταρόπλασμα, προκαλώντας ἐνεργοποίηση καὶ φωσφορυλίωση. Τὰ φωσφορυλιωμένα τυροσινικά ὑπολείμματα στὶς JAKs δροῦν ὡς θέσεις δέσμευσης γιὰ τὶς δομὲς SH2 (Src Homology 2) στὴν ὁδὸ σηματοδότησης. Οἱ φωσφορυλιωμένες STAT πρωτεΐνες βρίσκονται στὸ κυτταρόπλασμα, σχηματίζουν διμερῆ καὶ ἀκολούθως μεταναστεύουν στὸν πυρήνα, ὅπου ρυθμίζουν τὴ γονιδιακὴ ἔκφραση<sup>9</sup>.

Τὸ 2005, στὸ ἐξῶνιο 14 τοῦ γονιδίου JAK2 ταυτοποιήθηκε μία χωρὶς νόημα μετάλλαξη στὴ θέση g.1849, ἡ ὁποία προκαλεῖ μεταλλαγὴ γουανίνης σὲ θυμίνη (g.1849 G>T). Αὐτὴ ἡ μετάλλαξη καταλήγει στὴν ἀντικατάσταση τῆς βαλίνης ἀπὸ φαινυλαλανίνη στὴ θέση τοῦ ἀμινοξέος ρ617, πού ἐπηρεάζει τὴ δομικὴ περιοχὴ τῆς ψευδοκινάσης τῆς πρωτεΐνης (JH2). Αὐτὴ ἡ ἀλλαγὴ προκαλεῖ ἀστάθεια καὶ ἀνώμαλη ἐνεργοποίηση τῆς δομῆς JH, ἡ ὁποία καταλήγει σὲ ἀπώτερη ἐνεργοποίηση τῆς μεταγραφῆς στὸ γονίδιο τοῦ κυτταρικοῦ πολλαπλασιασμοῦ. Τὸ φαινόμενο ἐξελίσσεται διαμέσου τῶν JAK/STAT σηματοδοτούμενων ὁδῶν μετάδοσης, κυρίως τῶν



Σχῆμα 2. Ἡ JAK/STAT σηματοδοτικὴ ὁδός.

STAT3 καὶ STAT5, πού συντελοῦν σ' ἓναν ἀνεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό.

Ἡ μετάλλαξη JAK2 V617F εἶναι παρούσα στὴν πλειοψηφία τῶν ἀσθενῶν μετὲ AP (~95%) καὶ σ' ἓνα ἀξιόλογο ποσοστὸ ἀσθενῶν μετὲ ΙΘ καὶ ΜΠ (~50-60%). Οἱ φορεῖς δὲ τῆς μετάλλαγης βρίσκονται σὲ αὐξημένο κίνδυνο κυρίως γιὰ ἀρτηριακὴ ἀλλὰ καὶ γιὰ φλεβικὴ θρόμβωση, σὲ σύγκριση μετὲ ἀσθενεῖς χωρὶς τὴ μετάλλαξη<sup>10</sup>. Ἡ θνητότητα ἐξαιτίας τῆς θρόμβωσης κυμαίνεται ἀπὸ 35-70% σὲ ἀσθενεῖς μετὲ MYN<sup>11</sup>. Φαίνεται, λοιπόν, πὼς ἡ παρουσία τῆς μετάλλαγης JAK2 V617F ἀποτελεῖ ἓναν σημαντικὸ παράγοντα κινδύνου θρόμβωσης καὶ ἡ συνοδὸς λευκοκυττάρωση, πού παρατηρεῖται σ' αὐτοὺς τοὺς ἀσθενεῖς, μπορεῖ νὰ ὑποδηλώνει τὴν παθογόνου συμμετοχὴ καὶ τῶν λευκῶν αἰμοσφαιρίων στὴ θρομβογόνο διεργασία<sup>12</sup>.

Παρόλα αὐτά, ἀνίχνευση τῆς μετάλλαγης JAK2 V617F ἔχει ἀναφερθεῖ καὶ σὲ ἄτομα ἀπὸ τὸ γενικὸ πληθυσμὸ ἢ νοσηλευόμενους ἀσθενεῖς χωρὶς σημεῖα MYN, μετὲ ποικίλλουσα συχνότητα πού κυμαίνεται μετὰξὺ 0,2-10%<sup>13,14</sup>. Σὲ κάποια ἄτομα ἡ παρουσία τῆς μετάλλαγης ἔχει συσχετιστεῖ μετὲ αὐξημένη νοσηρότητα καὶ θνητότητα. Ἐπιπλέον, μία σχετικὰ ὑψηλὴ ἀναλο-

γία ασθενών με σπλαγγχνική φλεβική θρόμβωση (12-74%), καθώς και ένας αξιοσημείωτος αριθμός ασθενών με έγκεφαλική φλεβική θρόμβωση (5,6%), χωρίς εμφανή σημεία MYN, ανιχνεύτηκαν ως φορείς τής μετάλλαξης σε διάφορες μελέτες<sup>15,16</sup>.

Σε μία από τις μεγαλύτερες αναδρομικές μελέτες, που περιελάμβανε 1.589 ασθενείς με Στεφανιαία Νόσο και 987 άτομα από το γενικό πληθυσμό, η ανίχνευση τής JAK2 V617F μετάλλαξης βρέθηκε σε 1,32% και 0,61% των ασθενών, αντίστοιχα. Παρά το γεγονός πως τόσο η συχνότητα όσο και το φορτίο των μεταλλαγμένων αλληλίων ήταν υψηλότερο στους στεφανιαίους ασθενείς, αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Στην ίδια μελέτη η επίπτωση τής IΘ στους στεφανιαίους ασθενείς ήταν 0,188%, που αντιστοιχεί σε μία αύξημένη μέχρι 5 φορές τάση των περιπτώσεων, συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό<sup>17</sup>. Η επίπτωση τής ΝΣ σε ασθενείς με IΘ και ΑΠ αναφέρεται 9,4% και 11,4%, αντίστοιχα<sup>18</sup>, ενώ σε μία πρόσφατη αναδρομική μελέτη διαπιστώθηκε αρκετά χαμηλότερη 5,2% και 5,6%<sup>19</sup>.

Υπάρχουν πολύ λίγες αναφορές περιπτώσεων IΘ, οι οποίες εμφανίζονται με πρώτη εκδήλωση όξυ στεφανιαίο επεισόδιο. Αυτό όμως μπορεί να οφείλεται όχι τόσο στη σπανιότητα αυτής τής επιπλοκής όσο στην υποεκτίμηση των αιματολογικών διαταραχών και στην αστοχία ανίχνευσης τής υποκείμενης νόσου. Πρόσφατα, στη διεθνή βιβλιογραφία, αναφέρονται

τρεις περιπτώσεις ασθενών, ηλικίας 32-66 ετών, χωρίς ιδιαίτερους παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι εκδήλωσαν όξυ στεφανιαίο σύνδρομο (NSTEMI), χωρίς σοβαρή αθηροσκληρωτική στένωση στις στεφανιαίες αρτηρίες, στον στεφανιογραφικό έλεγχο στην όξεία φάση και με εύρηματα ήπιας έως μέτριας θρομβοκυττάρωσης. Ένα αξιοσημείωτο εύρημα τής αναφοράς είναι ότι όλοι οι ασθενείς είχαν παθολογικά, αλλά σχετικά χαμηλότερα από τα συνήθη, επίπεδα αιμοπεταλίων (<600.000 κκχ)<sup>20</sup>.

Είναι, λοιπόν, γεγονός, πως η θεραπεία των ασθενών με ΝΣ και IΘ μόνο με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες δεν επαρκεί. Είναι απαραίτητη κυτταροστατική θεραπεία, που συμβάλει στην πρόληψη των υποτροπών<sup>21</sup>. Η συμπληρωματική κυτταροστατική θεραπεία με Ύδροξουρία έχει δύο στόχους: (1) τη μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων <450x10<sup>9</sup>/L και (2) την αποκατάσταση τής λευκοκυττάρωσης (WBC ≥11x10<sup>9</sup>/L), αν αυτή υπάρχει. Η διόρθωση τής λευκοκυττάρωσης θεωρείται πολύ σημαντική, ενώ η διόρθωση των αιμοπεταλίων μπορεί να διατηρείται πιο ελαστική.

Αντίθετα, η θεραπεία μόνο με αντιπηκτικούς ή αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες θεωρείται επαρκής σε στεφανιαίους ασθενείς με ταυτόχρονη παρουσία τής JAK2 V617F μετάλλαξης και χωρίς σημεία MYN, έτσι ώστε επιπρόσθετη κυτταροστατική θεραπεία δεν επιβάλλεται<sup>22</sup>. ■

## Συμπεράσματα

Η παρουσίαση του περιστατικού αποτελεί μία ενδιαφέρουσα περίπτωση συσχέτισης ΝΣ και MYN με παρουσία τής JAK2 V617F μετάλλαξης, απουσία άλλων επιβαρυντικών παραγόντων. Αν η JAK2 V617F μετάλλαξη σχετίζεται αυτή καθαυτή με υπερπηκτικότητα, παραμένει άσφες. Παρά το γεγονός πως υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για συσχέτιση τής μετάλλαξης τόσο με αύξημένη ενεργοποίηση των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων όσο και με μεγαλύτερη τάση για θρομβωτικές επιπλοκές, ο ακριβής μηχανισμός παραμένει άδιευκρίνιστος.

Προσθήκη, στη συνήθη φαρμακευτική και επεμβατική καρδιολογική θεραπευτική προσέγγιση, και κυτταροστατικής αγωγής, αποτελούν τη βέλτιστη αντιμετώπιση.

Είναι φανερό, ότι η πρόοδος τής τεχνολογίας σε νέες βελτιωμένες, ειδικές τεχνικές για την ανίχνευση τής αθηροσκληρώσεως δεν έχει αποδώσει: πρόωμη έντοπιση τής νόσου και σημαντική μείωση εμφάνισης όξέων εμφραγμάτων και έγκεφαλικών επεισοδίων δεν έχει επιτευχθεί. Το πεδίο τής έρευνας προς σε αυτή την κατεύθυνση συνεχώς εξελίσσεται.

## ► ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. www.who.int/gho/mortality\_burden\_disease/causes\_death/top\_10/en/ Global Health Observatory (GHO) data Top 10 causes of death.
2. Elisa Rumji and Mario Cazzola. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2017 Feb 9; 129(6):680-692.
3. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project, *Blood* 2013, Jun 6;121(23):4778-81. & Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al; European LeukemiaNet. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):761-770. & Barbui T., et al. The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: clinical and molecular advances. *Blood Rev* 2016;30:453-459.
4. The presence of the JAK2 v617F mutation is associated with a higher haemoglobin and increased risk of thrombosis in essential thrombocythaemia, *British Jou of Haematology*, 2005,132, 244-250.
5. GRACE ACS Risk Model-Center for Outcomes Research, [https://www.outcomes-umassmed.org/grace/.../acs\\_risk\\_...](https://www.outcomes-umassmed.org/grace/.../acs_risk_...)
6. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in Myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352:1779-1790.
7. Tefferi A, Elliott M. Thrombosis in myeloproliferative disorders: prevalence, prognostic factors, and the role of leukocytes and JAK2V617F. *Semin Thromb Hemost* 2007 Jun;33(4):313-20.
8. Campbell P, et al. Correlation of blood counts with vascular complications in essential thrombocythemia: analysis of the prospective PT1 cohort. *Blood* 2012;120(7):1409-1411.
9. Kunihiro Yamaoka, Pipsa Saharinen, Marko Pesu, Vance ET Holt III, Olli Silvennoinen and John J O'Shea. The Janus kinases (Jaks). *Genome Biol* 2004; 5(12):253.
10. Finazzi G, Rambaldi A, Guerini V, Carobbo A, et al. Risk of thrombosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera according to JAK2 V617F mutation status. *Haematologica* 2007; 92: 135-136.
11. Park SH, Chi HS, Cho YU, Jang S, et al. The allele burden of JAK2 V617F can aid in differential diagnosis of Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasm. *Blood Res*. 2013; 48:128-132.
12. Carobbio A, Finazzi G, Guerini V, Spinelli O, et al. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and Jak2 mutation status. *Blood* 2007; 109: 2310-2313.
13. Nielsen C, Birgens HS, Nordestgaard BG, et al. The JAK2 V617F somatic mutation, mortality and cancer risk in the general population. *Haematologica* 2011;96:450-453.
14. Xu X, Zhang Q, Luo J, et al. JAK2(V617F): Prevalence in a large Chinese hospital population. *Blood* 207;109:339-342.
15. Xavier SG, Gadelha T, Rezende SM, et al. JAK2V617F mutation in patients with thrombosis: To screen or not to screen? *Int J Lab Hematol* 2011;33:117-124.
16. Lamy M., Palazzo P., Agius P., Chomel J.C., Ciron J., Berthomet A., Cantagrel P., Prigent J., Ingrand P., Puyade M., Neau J.-P. Should We Screen for Janus Kinase 2 V617F Mutation in Cerebral Venous Thrombosis?. *Cerebrovasc Dis* 2017;44:97-104.
17. Axel Muendlein, Klaus Gasser, Elena Kinz, et al. Evaluation of the prevalence and prospective clinical impact of the JAK2 V617F mutation in coronary patients. *Am. J. Hematol*. 2014;89:295-301.
18. Mele M, Vigna C, Villella A. Very late coronary drug-eluting stent thrombosis in a patient with essential thrombocythemia: a case report of a rare association. *Gital cardiol* 2012; 13: 520-2.
19. Éva Pósfai, Imelda Marton, Zita Borbényi, Attila Nemes. Myocardial infarction as a thrombotic complication of essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Anatol J Cardiol* 2016; 16: 397-402.
20. Nanqing Xiong, Wen Gao, Junjie Pan, Xiping Luo, Haiming Shi, Jian Li. Essential thrombocythemia presenting as acute coronary syndrome: case reports and literature review. *J Thromb Thrombolysis* 2017 Jul; 44(1): 57-62.
21. De Stefano V, Za T, Rossi E, et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: Incidence, risk factors, and effect of treatments. *Haematologica* 2008;93:372-380.
22. Pardanani A, Lasho TL, Hussein K, et al. JAK2V617F mutation screening as part of the hypercoagulable work-up in the absence of splanchnic venous thrombosis or overt myeloproliferative neoplasm: Assessment of value in a series of 664 consecutive patients. *Mayo Clin Proc* 2008;83:457-459.

