

**Жинхэнэ полицитемийн оношилгоонд JAK2 V617F генийн мутацыг тодорхойлсон нь**Б.Цогжаргал<sup>1</sup>, Ж.Саранцэцэг<sup>2</sup>, Ц.Одгэрэл<sup>3</sup><sup>1</sup>АШУҮИС, АУС, Эмнэлзүйн лабораторийн тэнхим<sup>2</sup>УНТЭ, Эмнэлзүйн эмгэг судлалын нэгдсэн лабораториЦахим хаяг: [burentogtokhtsogjargal@gmail.com](mailto:burentogtokhtsogjargal@gmail.com), Утас: 99278939**Үндэслэл**

Жинхэнэ полицитеми (PV) нь Филадельфийн хромосом (Ph)-сөрөг архаг Миелопролифератив эмгэг (MPN). 100,000 хүн амд жилд 0,01- 2,6 оношлогддог байна.<sup>1</sup> Анх 1882 онд Францын эмч Louis Henri Vaquez 40 настай эрэгтэй захын хөхрөлт, толгой эргэх зовууртай улмаар дэлүү болон элэг томрон нас барсан өвчний талаар мэдээлсэн базүрх судасны эмгэг гэсэн онош задлан шинжилгээгээр батлагдаагүй тул Vaquez цусны эмгэг байж магадгүй гэж үзжээ. 1903 онд William Osler энэхүү эмгэг нь хоёрдогч болон харьцангуй полицитемигээс тусдаа шинэ өвчин хэмээн тодорхойлсон. 1951 онд William Dameshek жинхэнэ полицитемийг миелопролифератив эмгэгийн нэг гэж үзсэн. 2005 онд Dameshek-н эрдэмтэд миелопролифератив эмгэгийг генетикийн хувьд бүрэн баталгаажуулсан.<sup>2</sup> Энэ эмгэгийн үед миелоид эгнээний үүдэл эсэд үүссэн мутацийн улмаас эритропоэтин (Epo) дааврын хамааралгүйгээр эсүүд хяналтгүй бие даан хуваагдан улмаар мутацид орсон клон аажмаар өргөжин, бие гүйцсэн цусны эсүүдийг их хэмжээгээр үйлдвэрлэдэг эмгэг.<sup>3</sup> Жинхэнэ полицитемийн үед 9p хромосомын 14-р экзон дах 1849 суурин дах гуанин тиминээр солигдож гомозигот хувирал үүсгэснээр JAK2-н JH2 домайны 617 дах валин фенилаланинаар (V617F) солигдож тирозин киназегийн идэвхийг нэмэгдүүлж улмаар JAK-STAT, PI3K/Akt, ERK1 зэрэг дохио дамжуулах замууд бие даан идэвхэждэг.<sup>4</sup> JAK2 V617F мутаци жинхэнэ полицитеми оношлогдож буй хүмүүсийн ~95%-д илэрдэг байна.<sup>5</sup>

Жинхэнэ полицитемигээр оношлогдож буй хүмүүсийн дундаж нас 61, 10% нь 40-өөс доош насныхан ба эрэгтэй эмэгтэй харьцаа 1:1 байна.<sup>6</sup>

Эмнэлзүйд ядрах, арьс загатнах, хэвлийд эмзэглэлтэй хүнд оргих, бага хэмжээний хоол идэхэд хурдан цадах мэдрэмж төрөх, хөлрөх, турах болон толгой өвдөх, толгой эргэх, хараа муудах, эритро мелалги зэрэг вазомотор шинж

тэмдгүүд илэрдэг.<sup>7</sup> Дэлүү болон элэг томролт, цусны даралт ихсэх, плеотора зэрэг нь бодит үзлэгээр түгээмэл илэрдэг шинж тэмдгүүд юм.

Дэлхийн эрүүл мэндийн байгууллагын 2016 онд гаргасан шалгуурын дагуу: Гурван их шалгуур илрэх эсвэл эхний хоёр их шалгуур дээр бага шалгуур илэрвэл жинхэнэ полицитеми оношлогдоно.

**Их шалгуур:**

1. Гемоглобин (эрэгтэйд >16.5г/дл, эмэгтэйд >16г/дл) эсвэл гематокрит (эрэгтэйд >49%, эмэгтэйд >48%) эсвэл эргэлдэх эритроцитын хэмжээ ихсэх (таамагласан дундаж хэмжээнээс >25% байх).
2. Ясны хэмийн эсийн шинжилгээнд гурван эгнээний эсүүдийн эсжилт ихсэх(панмиелоз), полеоморф өөрчлөлт, мегакариоцит эсүүд илэрнэ.
3. JAK2 V617F эсвэл JAK2 экзон 12 мутац илрэх.

**Бага шалгуур:**

1. Ийлдсийн эритропоэтин хэмжээ буурах. Мөн их шалгуур-3 болон бага шалгуур илэрвэл эритроцитозтой, гемоглобин эрэгтэйд >18.5г/дл, эмэгтэйд >16.5г/дл, гематокрит эрэгтэйд >55.5%, эмэгтэйд >49.5% үед их шалгуур 2-ясны хэмийн эсийн шинжилгээ шаардлагагүйгээр оношлогдоно.<sup>8</sup>

Жинхэнэ полицитеми оношлогдсон гурван хүн тутмын нэгд цус харвалт эсвэл түр зуурын ишемийн дайралт (TIA), зүрхний цочмог шигдээс (AMI), тогтворгүй ангины (UA), гүнийн венийн тромбоз (DVT) эсвэл уушгины эмболи зэрэг томоохон тромбозын хүндрэлүүд тохиолддог байна. Элэгний хатуурлын шалгаантгүй венийн тромбозтой өвчтөнүүдийн 25-65%, хэвлийн венийн тромбозтой өвчтөнүүдийн 65%, Budd-

chiagi синдромтой өвчтөнүүдийн 80 орчим хувьд MPN оношлогддог.<sup>9</sup> Хяналтад буй жинхэнэ полицитеми оношлогдсон хүмүүсийн амьдралын хугацаа урт байдаг ч тухайн насны хүн ам болон жинхэнэ тромбоциты (ЕТ) өвчтэй өвчтөнүүдээс наслалт богино байна. Нэгэн томоохон (n = 1545) олон улсын судалгаагаар жинхэнэ полицитеми оношлогдсон хүмүүсийн дундаж наслалт 14.1 жил тодорхойлогдсон.<sup>6</sup> Нас барсан өвчтөнүүдийн талаас илүү хувийн (53%) үхлийн шалтгаан тодорхойгүй байсан бол үлдсэн хувьд цочмог лейкеми (36/347, 10.3%), хоёрдогч хорт хавдар (36/347, 10.3%), тромбозын хүндрэл (32/347, 9.2%), зүрхний дутагдал (13/347, 3.7%) нас баралтын шалтгаан болсон байна.

Тромбоэмболийн хүндрэлээс урьдчилан сэргийлэх, шинж тэмдгийг бууруулах зорилгоор Hct-ийн хэмжээг <45% байлгах нь жинхэнэ полицитемийн эмчилгээний зорилго юм. Өвчний эхэн шатанд гематокритыг (эрэгтэйчүүдэд 45%, эмэгтэйчүүдэд 42%) хэвийн хэмжээнд хүргэхийн тулд гематокритын үзүүлэлтээс хамааран долоо хоногт нэг эсвэл хоёр удаа 350-450 мл цус ханах (phlebotomy) эмчилгээ хийдэг. Мөн бага тунгаар (81-100мг) өдөрт нэг удаа аспирин уух нь PV-тэй холбоотой бичил судасны хүндрэлийг бууруулахад үр дүнтэй байна.<sup>10</sup>

Цагаан эс (WBC) болон тромбоцитын (PLT) хэмжээг хянах нь эмчилгээний чухал зорилт ба цусны цагаан эсийн тоо <7 Ч 10<sup>9</sup>/л-тэй харьцуулахад ≥ 11 Ч 10<sup>9</sup>/L байхад тромбоз үүсэх эрсдэл ойролцоогоор 4 дахин их байдаг. Hct түвшинг зорилтод хэмжээнд хүргэх, WBC болон тромбоцитын тоог хэвийн түвшинд хүргэхийн тулд олон өвчтөнд cytoreductive эмчилгээ шаардлагатай байдаг. Үүнд гидроксуреа (HU) рибонуклеотид редуктаза ферментийг дарангуйлснаар эсийн доторх нуклеотидын концентрацийг бууруулдаг (худалдааны нэршил Droxia, Hydrea, hydroxycarbamide).

HU-ийн эмчилгээний эхний 2 жилийн хугацаанд тромбозын тохиолдол 9% -тай байгаа нь цус ханах эмчилгээнээс хамаагүй бага байсан ч дунджаар 8.6 жилийн ажиглалт хийсний дараа HU-ийн хэрэглэхэд цочмог лейкемид шилжих тохиолдол 6%, цус ханах эмчилгээтэй (1.5%) харьцуулахад их байна.<sup>11</sup>

2014 онд FDA-аас JAK1/2 дарангуйлагч Ruxolitinib-ийг HU-ийн үзүүлэх нөлөө сул, гаж нөлөө их байгаа PV оношлогдсон өвчтөнүүдэд хэрэглэхийг зөвшөөрсөн. (худалдааны нэршил Jakafi and Jakavi). Ruxolitinib-ийг өдөрт 2 удаа 10 мг тунгаар хэрэглэхэд Hct-ийг бууруулах, дэлүү томрохыг зогсоох, цусны цагаан эс, тромбоцитын хэмжээг хэвийн болгох, PV-тэй холбоотой шинж тэмдгүүд сайжрах зэрэгт хурдан бөгөөд удаан хугацааны эмнэлзүйн үр нөлөө ажиглагдсан байна.<sup>12</sup>

### Зорилго

Жинхэнэ полицитемийн оношилгооны их шалгуурын нэг болох JAK2 V617F генийн мутацийг жинхэнэ полицитеми эмгэг сэжиглэгдэж буй хүмүүст тодорхойлж ЦДШ-ний үзүүлэлт болон эмнэлзүйг үнэлэх.

### Материал, арга аргачлал

Энэхүү агшингийн судалгаанд 2022 оны 3 сарын 8-аас 2022 оны 5 сарын 20-ны хооронд Улсын нэгдүгээр төв эмнэлэг (УНТЭ) болон АШУҮИС-ийн Монгол-Японы эмнэлгийн Цус судлалын амбулаториор үйлчлүүлсэн жинхэнэ полицитеми эмгэг сэжиглэгдсэн 13 хүмүүсийг хамрууллаа. АШУҮИС-ийн Судалгааны Ёс Зүйн Хяналтын Хорооны 2022.02.28-ны (№2022/3-02) тушаалаар судалгааны ажлыг эхлүүлэх зөвшөөрөл авсан. Судалгаанд оролцогчид бүгд таниулсан зөвшөөрлийн хуудастай танилцан судалгаанд оролцохыг зөвшөөрсөн болно. Судалгааны ажлыг УНТЭ-Эмнэлзүйн Эмгэг Судлалын Нэгдсэн лабораторийн түшиглэн гүйцэтгэсэн. Цусны дэлгэрэнгүй шинжилгээг Sysmex XN-2000 төхөөрөмж, захын цуснаас ДНХ-г AccuPrep Genomic DNA Extraction Kit (K-3032) ашиглан ялгаж JAK2 V617F мутацийг GB ONCO JAK2 (V617F) урвалж ашиглан

ABI Real time PCR 7500 төхөөрөмж дээр хийж гүйцэтгэлээ. Эмнэлзүйд илэрч буй шинж тэмдгийг “A measurement tool for symptoms of myeloproliferative neoplasms” -ийг орчуулан үйлчлүүлэгчдээс асуумжийн аргаар цуглуулсан болно. Статистик боловсруулалтыг MS excel 2016, IBM SPSS version 26 программ ашиглан гүйцэтгэлээ.

### Үр дүн

Судалгаанд 13 оролцогч хамрагдсанаас 38.4% (n=5) эрэгтэй, 61.5% (n=8) эмэгтэй, дундаж нас 58.69±7.7 жил байв. JAK2 V617F мутаци оролцогчдын 92.3% (12/13) хувьд илэрсэн. Мутаци илэрсэн хүмүүсийн дундаж нас эрэгтэйд 57.8 (52-68), эмэгтэйд 58.6 (43-71) байв. JAK2 V617F мутаци эерэг эрэгтэйчүүдэд цусны дэлгэрэнгүй шинжилгээнд илэрсэн өөрчлөлтийг хүснэгт 1т үзүүлэв.

хүйс	Hb (g/dl)	Hct (%)	RBC (x10 <sup>9</sup> /uL)	PLT (x10 <sup>9</sup> /uL)	WBCx10 <sup>9</sup> /uL
эрэгтэй	16.4 ± 1.24	50.3 ± 5.50	5.8 ± 1.20	474.8 ± 273	9.1x ± 4.58
эмэгтэй	16.6 ± 2.18	50.4 ± 7.25	5.4 ± 1.33	520.5 ± 237.34	11.8 ± 7.23

Хүснэгт 1. JAK2 V617F мутац эерэг хүмүүст ЦДШ илэрсэн өөрчлөлт

Мутац эерэг хүмүүст асуумжаар эмнэлзүйд ядрах, усанд орсны дараа бие загатнах, толгой өвдөх, толгой эргэх, яс булчингаар өвдөх, гар хөлийн хуруу хөхрөх, чимчигнэж бадайрах, шөнийн цагаар хөлрөх зовиур их илэрсэн.

### Хэлцэмж

Жинхэнэ полицитемийн оношилгоонд JAK2 V617F мутац тодорхойлох Sadia Sultan нарын Пакистан улсад хийсэн судалгаагаар 24/26 буюу 92.3% хувьд,<sup>13</sup> Lieu нарын Тайван улсын судалгаагаар PV-тэй өвчтөнүүдэд JAK2 V617F мутаци 33 өвчтөний 28-д (85%) илэрсэн.<sup>14</sup> N Hamidah нарын Малайз болон Хятад улсад хийсэн судалгаагаар 43/45 буюу 95.8%-д<sup>15</sup> тус тус илэрсэн нь манай судалгааны үр дүнтэй ойролцоо байна гэж дүгнэлээ.

JAK2 V617F мутац эерэг тодорхойлогдох PV-ийн оношлогоо, эмчилгээг хоёуланг нь өөрчилсөн. Одоогийн байдлаар JAK2 V617F мутаци эерэг байх нь оношилгооны их шалгуурын нэг болж байна. Улмаар JAK2 V617F мутацийг дарангуйлах эмчилгээг хөгжүүлэхэд хүргэн одоогийн байдлаар JAK1/JAK2 дарангуйлагч ruxolitinib нь

гидроксиуреид үр дүн өгөхгүй байгаа эсвэл гаж нөлөө өгч байгаа PV-тэй өвчтөнүүдэд хэрэглэх зөвшөөрөгдсөн байна.

Түүврийн хэмжээ бага байгаа нь бидний судалгааны сул тал тул судалгааны үр дүнг илүү том түүврээр баталгаажуулах шаардлагатай. Мөн жинхэнэ полицитеми оношилгоог илүү нарийвчлалтай зөв тодорхойлохын тулд эритропоэтины түвшинг тодорхойлох шаардлагатай.

### Ном зүй

1. Titmarsh GJ, Duncombe AS, McMullin MF, et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *American journal of hematology*. 2014;89(6):581-587.
2. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera: historical oversights, diagnostic details, and therapeutic views. *Leukemia*. 2021;35(12):3339-3351.
3. Vannucchi AM, Guglielmelli P, Tefferi A. Advances in understanding and management of myeloproliferative neoplasms. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2009;59(3):171-191.
4. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer cell*. 2005;7(4):387-397.
5. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet (London, England)*. 2005;365(9464):1054-1061.
6. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27(9):1874-1881.
7. Abellsson J, Andr asson B, Samuelsson J, et al. Patients with polycythemia vera have worst impairment of quality of life among patients with newly diagnosed myeloproliferative neoplasms. *Leukemia & lymphoma*. 2013;54(10):2226-2230.
8. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019

- update on diagnosis, risk-stratification and management. *American journal of hematology*. 2019;94(1):133-143.
9. Вгигре JB. Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis associated with myeloproliferative disorders: diagnosis and management. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2006;32(3):208-218.
10. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, et al. Platelet-mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: a distinct aspirin-responsive and coumadin-resistant arterial thrombophilia. *Platelets*. 2006;17(8):528-544.
11. Landolfi R, Nicolazzi MA, Porfida A, Di Gennaro L. Polycythemia vera. *Internal and emergency medicine*. 2010;5(5):375-384.
12. Verstovsek S, Passamonti F, Rambaldi A, et al. A phase 2 study of ruxolitinib, an oral JAK1 and JAK2 Inhibitor, in patients with advanced polycythemia vera who are refractory or intolerant to hydroxyurea. *Cancer*. 2014;120(4):513-520.
13. Sultan S, Irfan SM, Khan SR. Somatic JAK-2 V617F Mutational Analysis in Polycythemia Rubra Vera: a Tertiary Care Center Experience. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2016;17(3):1053-1055.
14. Lieu CH, Wu HS, Hon YC, et al. Prevalence of the JAK2-V617F mutation in Taiwanese patients with chronic myeloproliferative disorders. *Internal medicine journal*. 2008;38(6):422-426.
15. Hamidah NH, Farisah NR, Azlinda AB, et al. A study of JAK2 (V617F) gene mutation in patients with chronic myeloproliferative disorders. *La Clinica terapeutica*. 2012;163(2):109-113.

## Determination of JAK2 V617F gene mutation for diagnosis of polycythemia vera

*Tsogjargal.B<sup>1</sup>, Sarantsetseg.J<sup>2</sup>, Odgerel.TS<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Clinical laboratory department, School of Medicine, MNUMS*

*<sup>2</sup>Integrated laboratory for Clinic Pathology, State First central hospital*

*Email address:burentogtokhtsogjargal@gmail.com , Tel: 99278939*

### Introduction

Polycythemia vera (PV) is Philadelphia chromosome (Ph)-negative and chronic myeloproliferative disorder (MPN). Moreover, 0.01-2.6 incidences are diagnosed for every 100,000 population. In Polycythemia vera, guanine on 1849th base of 14th exone of 9th chromosome is replaced by thymidine and homozygous state is developed. As a result, valine on 617 of JH2 domain in JAK2 is replaced by phenylalanine and activation of tyrosine kinase is increased. Then, signal pathways such as JAK-STAT, PI3K/Akt and ERK1 are independently activated. The JAK2 V617F mutation is identified in approximately 95% of total polycythemia vera diagnosed cases. Furthermore, the average age group of patients with polycythemia vera is 61 and 10% of them are aged under 40 years and male:female ratio is 1:1.

In accordance with World Health Organization criteria of 2016: If three major criterias or first two criteria plus one minor criteria are identified, Polycythemia vera is diagnosed.

Although life expectancy rate of PV cases in follow-up is high, is lower in comparison with the general same age group of population and essential thrombocythemia (ET). In accordance with an international and large study (n=1545), the average life expectancy rate was 14.1 years among Polycythemia Vera diagnosed patients. More than half of mortality related to the disorder (53%) was caused by unknown etiology. On the other hand, (36/347, 10.3%), (36/347, 10.3%), (32/347, 9.2%) and (13/347, 3.7%) of the remaining mortality cases were caused by acute leukemia, secondary malignancy, thrombotic complications and cardiac failure, respectively.

### Objective

We aimed to determine JAK2 V617F gene mutation on patients with suspected polycythemia vera and evaluate the CBC/complete blood count/ parameters and clinical signs.

### Material and method

The cross sectional study was conducted during 8/Mar/2022 ad 20/May/2022 and 13 individuals with suspected polycythemia vera who received outpatient service at hematology department of State First Central hospital (SFCH) and Mongolia-Japan hospital of MNUMS were included. Ethical approval was received by order (№2022/3-02) of 28/Feb/2022 and research ethics review committee. Each and every participant received informed consents and agreed to participate in the study. The current study was conducted with the support of integrated laboratory of Clinical pathology of State First central hospital.

### Result

Total of 13 participants were included in the study, 38.4% (n=5) and 61.5% (n=8) of them were male and females, respectively. The mean age group was 58.69±7.7 years. The JAK2 V617F mutation was detected in 92.3% (12/13) of patients. The average age group was 57.8 (52-68) for males and 58.6 (43-71) for females. Complete blood count parameters of males with the JAK2 V617F mutation are shown.

By questionnaire, some of clinical signs such as fatigue, pruritus after bath, headache, dizziness, bone and muscle pain, hands and feet peripheral cyanosis, numbness and nocturnal sweating were detected on patient with positive mutation.

*Танилцаж санал ирүүлсэн  
АШУ-ны магистр Ч.Баяржавхлан*