

فراوانی و عوامل مرتبط با جهش *JAK2 V617F* در نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو غیر از اختلالات *ABL-BCR*

الهام جعفری^۱، شهریار دبیری^۲، غزاله توسلیان^۳، مریم فکری صوفی‌آبادی^۴، بهجت کلانتری خاندانی^۵

چکیده

سابقه و هدف

ارتباط جهش ژن *JAK2 V617F* با نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو، اولین بار در سال ۲۰۰۵ گزارش شد. تعیین این جهش‌ها می‌تواند در غربالگری و تشخیص بیماران ارزشمند باشد. لذا مطالعه حاضر به بررسی فراوانی جهش ژن *JAK2* در بیماران مبتلا به نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو در شهر کرمان در سال ۹۲ تا ۹۷ پرداخت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مقطعی - توصیفی، ۲۷۶ بیمار مراجعه‌کننده به آزمایشگاه بیمارستان باهنر کرمان طی ۶ سال با تشخیص نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو با *ABL-BCR* منفی و در زیر گروه‌های ET، PV و PMF بررسی و جمع‌آوری اطلاعات دموگرافیک، بالینی، هیستوپاتولوژیک و آزمایش‌هایی از جمله جهش *JAK2* با مراجعه به پرونده بیماران انجام شد. جهت تحلیل داده‌ها از آزمون‌های کای‌دو، من‌ویتنی‌یو و کولموگروف اسمیرنوف استفاده شد.

یافته‌ها

۱۷۶ نفر (۶۴/۹٪) مرد و ۱۰۰ نفر (۳۵/۱٪) زن بودند. ۱۰۱ نفر (۳۶/۶٪) مبتلا به ترومبوسیتمی اولیه، ۸۱ نفر (۲۹/۳٪) مبتلا به میلو فیبروز اولیه و ۷۲ نفر (۲۶/۱٪) مبتلا به پلی‌سیتمی‌ورا و ۲۲ نفر (۸٪) در گروه بیماران میلوپرولیفراتیو بدون دسته‌بندی مشخص بودند. در ۱۸۴ بیمار (۶۶/۶٪) جهش *JAK2* وجود داشت. فراوانی موتاسیون در بیماران ترومبوسیتمی اولیه ۵۴/۴٪، در بیماران میلو فیبروز اولیه ۵۹/۲٪ و در بیماران پلی‌سیتمی‌ورا ۸۸/۷٪ بود که تفاوت معنادار بود (p= ۰/۰۱۶).

نتیجه‌گیری

با توجه به قابل مقایسه بودن میزان فراوانی موتاسیون *JAK2 V617F* در بیماران ایرانی مبتلا به نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو با گزارش‌های قبلی و به منظور استانداردسازی تشخیص و کنترل درمان و پیش‌آگهی، بررسی این موتاسیون همراه با سایر ارزیابی‌های هیستوپاتولوژیک ضروری به نظر می‌رسد.

کلمات کلیدی: جهش، میلو فیبروز اولیه، نئوپلاسم‌ها

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۶/۲۹

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۲/۱۱

- ۱- مؤلف مسئول: متخصص پاتولوژی بالینی و جراحی - دانشیار گروه پاتولوژی - مرکز تحقیقات پاتولوژی و سلول‌های بنیادی دانشگاه علوم پزشکی کرمان - کرمان - ایران - کد پستی: ۵۶۳۶۸۳۶۳۳۵
- ۲- متخصص پاتولوژی بالینی و جراحی - استاد مرکز تحقیقات پاتولوژی و سلول‌های بنیادی دانشگاه علوم پزشکی کرمان - کرمان - ایران
- ۳- پزشک عمومی - دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان - کرمان - ایران
- ۴- کارشناس ارشد بیوشیمی - مرکز تحقیقات پاتولوژی و سلول‌های بنیادی دانشگاه علوم پزشکی کرمان - کرمان - ایران
- ۵- فوق تخصص خون و انکولوژی - دانشیار دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی - کرمان - ایران

مقدمه

نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو (MPNs)؛ myeloproliferative neoplasms)، گروهی از بدخیمی‌های کلونال سلول‌های بنیادی خونساز هستند که به واسطه افزایش تکثیر رده میلوئیدی یا یک دوره بالینی طولانی مدت شناسایی می‌شوند (۱-۴). این اختلال باعث افزایش خونسازی شده و معمولاً با افزایش تولید سلول‌های خونی همراه است که عموماً یک رده به صورت غالب افزایش می‌یابد (۳). در نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو با *BCR-ABL1* منفی، جهش‌های *JAK2*، myeloproliferative leukemia، *CSD3R*، virus proto-oncogene (*MPL*) و *CALR* دیده می‌شود که تیروزین کینازهای مختلف را کد می‌کنند. پلی‌سایتمی‌ورا (PV)، ترومبوسیتمی اولیه (ET) و میلو فیبروز اولیه (PMF)، سه عضو مهم خانواده MPN با *BCR-ABL1* منفی هستند (۵، ۴). پروتئین‌های خانواده *JAK2* به واسطه اثرات سیتوکاین‌های هماتوپوئیتیک و جهش منجر به فعال‌سازی مداوم *JAK2* در غیاب سیتوکاین می‌شوند و بنابراین جهش *JAK2 V617F* یک عامل مستعدکننده برای پیشرفت MPN محسوب می‌گردد (۵). فاکتور *JAK2* که یک تیروزین کیناز سیتوپلاسمی است، نقش مهمی در انتقال پیام فاکتورهای رشد حاصل از چندین گیرنده خونساز از جمله اریتروپوئیتین، ترومبوپوئیتین، فاکتور رشد کلنی گرانولوسیتی (G-CSF) و فاکتور رشد کلنی گرانولوسیتی - مونوسیتی (GM-CSF) به عهده دارد (۶). این تیروزین کیناز دارای یک دومین تیروزین کینازی فعال *JAK1* (*JAK1* homology) و یک دومین سودوکینازی غیر فعال (JH2) می‌باشد (۷، ۸). در اثر موتاسیون در ژن *JAK2*، دومین سودوکینازی غیر فعال (JH2) خاصیت خود مهارکنندگی (Autoinhibitory) که از فسفریلاسیون گیرنده جلوگیری می‌کند را از دست داده و باعث فعال‌شدن خود به خودی این تیروزین کیناز می‌شود که این تغییر با نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو همراه خواهد بود (۷-۹). ارتباط جهش *JAK2 V617F* با نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو (MPNs) اولین بار در سال ۲۰۰۵ گزارش شد (۷، ۸). در تشخیص ET از مرحله پره فیبروتیک PMF یا mPV وجود جهش *JAK2 V617F*

بالاتر، تشخیص بیماری دومی را به جای اولی مطرح می‌کند. بیماران مبتلا به پلی‌سایتمی ورا موتاسیون‌هایی غیر از *JAK2 V617F* و یا سایر ژن‌ها را نشان می‌دهند و در حدود ۲۰٪ بیماران مبتلا به ترومبوسیتمی اساسی و ۱۵٪-۱۰٪ مبتلا به میلو فیبروز اولیه، هیچ نوع جهشی (*JAK2*، *CALR* or *MPL* negative Triple) نشان نمی‌دهند و به آن‌ها negative Triple گفته می‌شود (۷، ۸). موتاسیون *JAK2* در اکثر بیماران مبتلا به پلی‌سایتمی ورا (۹۷٪-۶۵٪) و با فراوانی کمتر در ترومبوسیتمی اولیه (۵۷٪-۲۳٪) و میلو فیبروز ایدیوپاتیک (۵۷٪-۳۵٪) گزارش شده است (۱۰). بررسی موتاسیون *JAK2 V617F* در تمام بیماران مشکوک به پلی‌سایتمی ورا، میلو فیبروز اولیه و ترومبوسیتمی اساسی ضروری می‌باشد (۱۱). با در کنار هم قرار دادن اطلاعات، تشخیص قطعی در موارد مشکوک امکان‌پذیر می‌شود؛ به ویژه در تشخیص پلی‌سایتمی ثانویه از پلی‌سایتمی ورا و ترومبوسیتوزهای واکنشی از ترومبوسایتمی اساسی کمک‌کننده است (۱۳، ۱۲). لذا نظر به اهمیت موضوع، مطالعه حاضر به منظور بررسی فراوانی جهش ژن *JAK2* در بیماران مبتلا به اختلالات میلوپرولیفراتیو و ارتباط آن با یافته‌های دموگرافیک، آزمایشگاهی و هیستوپاتولوژیک در شهر کرمان در سال ۹۲ تا ۹۷ انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مقطعی - توصیفی جمعیت مورد مطالعه بیماران با تشخیص اولیه اختلالات میلوپرولیفراتیو با زیر گروه‌های PV، PMF، ET بودند که همگی در بررسی انجام شده به روش Real time PCR، از نظر *ABL/BCR* منفی بوده و به آزمایشگاه مغز استخوان بیمارستان باهنر طی سال‌های ۹۲ تا ۹۷ مراجعه کرده بودند.

نمونه‌گیری به صورت سرشماری بود. معیار ورود به مطالعه بیماران با تشخیص کلینیکوپاتولوژیک اختلالات میلوپرولیفراتیو و منفی بودن *ABL/BCR* جهت جداکردن بیماران CML از سایر بیماران بود.

پس از کسب مجوزهای لازم از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کد اخلاق (IR.KMU.AH.REC.)

1397.2742 دریافت شد.

با مراجعه به بایگانی پرونده‌های بیماران در بیمارستان باهنر و نیز پرونده‌های موجود در مطب متخصصین هماتولوژی و انکولوژی و نیز اطلاعات موجود در مرکز تحقیقات پاتولوژی و سلول‌های بنیادی، اطلاعات مورد نیاز از بیماران جمع‌آوری شد. اطلاعات آزمایشگاهی و بالینی بیماران شامل شمارش گلبول‌های سفید، شمارش پلاکت، غلظت هموگلوبین، سن و فراوانی موتاسیون *JAK2* جمع‌آوری و در فرم‌هایی داده‌ها ثبت شدند.

بررسی موتاسیون *JAK2 V617F* (استخراج DNA و انجام *Real time PCR*):

جهت بررسی موتاسیون *JAK2 V617F*، ابتدا از بیماران با تشخیص اولیه اختلالات میلوپرولیفراتیو، نمونه‌گیری خون کامل در داخل لوله ونوژکت EDTA انجام شد، بعد از جداسازی بافی‌کوت از نمونه خون، استخراج DNA با استفاده از مینی کیت کیاژن (Cat no.51104، آلمان) انجام شد. بعد از تعیین غلظت DNA با دستگاه نانو ذرات 2000C (ترموساینیتینگ، آمریکا) و انجام مراحل کنترل کیفی، روش *Real time PCR* با استفاده از کیت (نوین ژن، ایران) *JAK2 V617F Kit* گذاشته شد به این صورت که ابتدا، به تعداد بیماران میکروتیوپ ۰/۲ داخل رک (Rack) روی بلوک آلومینیوم (با دمای صفر تا ۴ درجه سانتی‌گراد) گذاشته و از مستر میکس داخل کیت *JAK2*، مقدار ۲۰ میکرولیتر به هر کدام از میکروتیوب‌ها اضافه شد. در میکروتیوب مربوط به نمونه‌های بیماران در هر کدام ۵ میکرولیتر از DNA استخراج شده بیمار ریخته و سپس در دو میکروتیوب به عنوان کنترل مثبت و کنترل منفی، به ترتیب ۵ میکرولیتر از DNA کنترل مثبت و ۵ میکرولیتر از DNA کنترل منفی موجود در داخل کیت ریخته شد و هم‌چنین در یک میکروتیوب هم ۵ میکرولیتر از آب مقطر (nuclease free water) برای چک کردن کنترل آلودگی اضافه و درب تمام میکروتیوب‌ها بسته شد. طبق دستورالعمل کیت، برنامه دمایی مورد نظر دستگاه *Real time PCR* را باز نموده و میکروتیوب‌ها داخل دستگاه *Real time PCR* (RotorGene کیاژن، آلمان) گذاشته شد.

برای تجزیه و تحلیل نتایج از منوی آنالیز گزینه *Quantitation* را انتخاب کرده و روی *Green* (افزایش تابش نور سبز مربوط به *JAK2*) دو بار کلیک نموده و سپس خط آستانه (threshold) را بین ۰/۲ تا ۰/۱ بالاتر از فلورسانس زمینه نمونه منفی قرار داده شد و سپس در منوی *analysis* مجدداً روی *Quantitation* و سپس روی *Yellow* (افزایش تابش زرد حاصل از کنترل داخلی) کلیک و موارد بالا تکرار شد. در صورتی که نمونه بیمار در کانال سبز دارای نمودار سیگموئید بوده و *Ct* (Cycle threshold) آن کمتر از *Ct* شاهد منفی باشد و هم‌چنین در کانال زرد دارای منحنی سیگموئید و *Ct* ۲۲ تا ۳۰ باشد، نمونه مثبت تفسیر می‌شد. هم‌چنین در صورتی که یک نمونه در کانال سبز فاقد منحنی سیگموئید و در کانال زرد دارای منحنی سیگموئید و *Ct* بین ۲۲ تا ۳۰ بود، نمونه منفی در نظر گرفته شد. در صورتی که نمونه در کانال زرد فاقد منحنی سیگموئید و در کانال سبز *Ct* ۲۲ تا ۳۰ باشد، می‌بایست دوباره آزمایش تکرار شود.

تجزیه و تحلیل داده‌ها:

داده‌های جمع‌آوری شده در مورد ۲۷۶ بیمار مورد بررسی، وارد نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ شدند. برای متغیرهای کیفی فراوانی و درصد فراوانی و برای متغیرهای کمی میانگین و انحراف معیار اعلام شدند. داده‌ها توسط آزمون‌های آماری *Mann-Whitney U*، *Chi-square*، *Kolmogorov-Smirnov* مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. سطح معناداری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج آزمون کولموگوروف اسمیرنوف نشان‌دهنده توزیع غیر طبیعی داده‌های کمی بود. در کل، ۳۸۴ بیمار MPNs طی شش سال اخیر وجود داشت که ۶۹ بیمار بعد از بررسی‌های مورفولوژیک به علت مثبت بودن *ABL/BCR* و تشخیص CML و نیز ۳۴ بیمار به دلیل ناقص بودن پرونده و یا عدم وجود شماره تلفن جهت گرفتن اطلاعات بالینی و آزمایشگاهی از مطالعه حذف شدند و مطالعه با ۲۷۶ بیمار ادامه یافت، که از این میان ۱۷۶ نفر (۶۴/۹٪) مرد و

۱۰۰ نفر (۳۵/۱٪) زن بودند. از این تعداد ۲۵۴ بیمار بر اساس یافته‌هایی کلینیکو پاتولوژیک در دسته‌بندی‌های مشخص شده MPNs قرار گرفتند، ۱۰۱ نفر (۳۶/۶٪) مبتلا به ترومبوسایتمی اساسی، ۸۱ نفر (۲۹/۳٪) مبتلا به میلوفیروز اولیه، ۷۲ نفر (۲۶/۱٪) مبتلا به پلی سیتمی‌ورا و ۲۲ نفر (۸٪) در گروه بیماران میلوپرولیفراتیو بدون دسته‌بندی مشخص (unclassifiable) بودند.

جدول ۱: توزیع فراوانی جنس، نوع بیماری، جهش JAK2، مورفولوژی و تعداد مگاکاریوسیت‌ها و فیروز (درجه رشته‌های رتیکولین)

متغیر	تعداد	درصد	
جنس	مرد	۱۷۶	۶۴/۹
	زن	۱۰۰	۳۵/۱
زیر گروه	ترومبوسیتمی اولیه (ET)	۱۰۱	۳۶/۶
	میلوفیروز اولیه (PMF)	۸۱	۲۹/۳
	پلی سیتمی‌ورا (PV)	۷۲	۲۶/۱
	بدون دسته‌بندی	۲۲	۸
جهش JAK2	مثبت	۱۸۴	۶۶/۶
	منفی	۹۲	۳۳/۴
اسپلنومگالی	دارد	۲۰۷	۷۵
	ندارد	۶۹	۲۵
مورفولوژی مگاکاریوسیت	طبیعی	۱۶۴	۵۹/۵
	غیر طبیعی	۱۱۲	۴۰/۵
تعداد مگاکاریوسیت	افزایش یافته	۱۸۶	۶۷/۴
	کاهش یافته	۴	۱/۴
	طبیعی	۸۶	۳۱/۲
درجه رتیکولین (فیروز)	۰ یا ۱+	۱۹۲	۶۹/۵
	۲+ یا ۳+	۸۴	۳۰/۵

میانگین سنی بیماران ۶۲/۸۷ سال با انحراف معیار ۱۵/۶۸ سال و حداقل و حداکثر سن ۱۸ و ۷۱ سال بود، هم‌چنین میانگین هموگلوبین $13/6 \text{ gr/dL}$ با انحراف معیار 22 gr/dL و $6/26 \text{ gr/dL}$ با حداقل و حداکثر $5/2 \text{ gr/dL}$ و $9/99 \times 10^9$ بود، میانگین لکوسیت و پلاکت نیز به ترتیب $4/16 \times 10^9$ (با حداقل و حداکثر $2/02 \times 10^9$ و $38/53 \times 10^9$ در لیتر) و 584×10^9 در لیتر با انحراف معیار 374×10^9 (با حداقل و حداکثر 10×10^9 و 3519×10^9 در لیتر) بودند. از میان بیماران با اختلال میلوپرولیفراتیو شناخته شده که جهش JAK2 داشتند، ۱۱۱ نفر (۶۷/۲٪) مرد و ۵۵ نفر (۶۱/۷٪) زن بودند که تفاوت معناداری بین موتاسیون JAK2 بر حسب جنسیت مشاهده نگردید. اما نتایج نشان داد که فراوانی موتاسیون مثبت در بیماران ترومبوسیتمی اولیه $54/4\%$ ، در بیماران میلوفیروز اولیه $59/2\%$ و در بیماران پلی سیتمی‌ورا $88/7\%$ بود که این تفاوت از نظر آماری معنادار بود ($p=0/016$). هم‌چنین نتایج نشان داد که توزیع فراوانی اسپلنومگالی در بیماران با موتاسیون مثبت و منفی از نظر آماری تفاوت معناداری داشت ($p=0/001$). میانگین WBC در بیمارانی که جهش داشتند، $12/65 \times 10^9$ ($2/54-37/47$) در لیتر و در بیمارانی که جهش نداشتند، $9/47 \times 10^9$ ($2-37/47$) در لیتر بود که این تفاوت از نظر آماری معنادار بود ($p=0/001$). هم‌چنین میانگین پلاکت در بیماران جهش JAK2 387×10^9 در لیتر ($145-32$) و در بیماران بدون جهش 297×10^9 ($10-874$) در لیتر بود که این تفاوت هم از نظر آماری معنادار بود ($p=0/045$). اما توزیع فراوانی جهش JAK2 بر حسب متغیرهای هموگلوبین، فیروز (درجه رتیکولین) و تعداد و مورفولوژی مگاکاریوسیت‌ها در مغز استخوان از نظر آماری تفاوت معناداری نداشت (جدول ۲).

میان سنی در سه زیر گروه بیماری‌های مورد بررسی از نظر آماری تفاوت نداشت. اما میانگین هموگلوبین در بیماران مبتلا به PV، $19/6$ گرم بر دسی‌لیتر ($14-23/3$)، در بیماران مبتلا به ET $14/2$ گرم بر دسی‌لیتر ($8/8-19/3$) و در بیماران PMF، $10/5$ گرم بر دسی‌لیتر ($6/3-16/5$) بود که این تفاوت از نظر آماری معنادار بود ($p=0/001$).

در ۱۸۴ بیمار (۶۶/۶٪) موتاسیون JAK2 وجود داشت. در ۲۰۷ بیمار (۷۵٪) معاینه بالینی یا در سونوگرافی اسپلنومگالی، در ۱۸۶ بیمار (۶۷/۳٪) افزایش مگاکاریوسیت‌ها و در ۱۱۲ بیمار (۴۰/۵٪) مگاکاریوسیت غیر طبیعی مشاهده شد (جدول ۱).

جدول ۲: مقایسه فراوانی جهش *JAK2* در بیماران مبتلا به نئوپلاسم میلوپرولیفراتیو (۲۷۶ بیمار) بر حسب جنس، سن، نوع بیماری فیبروز (درجه رتیکولین)، مورفولوژی و تعداد مگاکاریوسیت‌ها در مغز استخوان*

متغیر	جهش <i>JAK2</i>		p value
	تعداد مثبت	تعداد منفی	
جنس	مرد	۱۱۱ (۶۷/۲٪)	۰/۱۲۴
	زن	۵۵ (۶۱/۷٪)	
میانگین سن (سال) (محدوده سنی)	۶۰/۸ (۴۰/۵-۷۹/۹)	۶۲/۸۸ (۴۱/۷-۷۹/۹)	۰/۰۹۲
زیر گروه	ترومبوسیتمی اولیه (ET)	۵۵ (۵۴/۴٪)	۰/۰۱۶
	میلو فیبروز اولیه (PMF)	۴۸ (۵۹/۲٪)	
	پلی سیتمی ورا (PV)	۶۳ (۸۸/۷٪)	
	اسپلنومگالی	۱۴۴ (۶۹/۵٪)	
درجه رتیکولین	۰ یا ۱+	۹۹ (۵۱/۵٪)	۰/۰۶۷
	۲+ یا ۳+	۶۴ (۷۶/۱٪)	
مورفولوژی مگاکاریوسیت	طبیعی	۹۰ (۵۴/۸٪)	۰/۱۱۱
	غیر طبیعی	۷۴ (۶۶٪)	
تعداد مگاکاریوسیت	افزایش یافته	۱۰۱ (۵۴/۳٪)	۰/۴۲۱
	کاهش یافته	۳ (۱۰۰٪)	
	طبیعی	۳۹ (۴۵/۳٪)	
هموگلوبین (g/dL)	۱۱/۴ (۶/۳-۱۶/۵)	۱۰/۲ (۵/۲-۱۵/۷)	۰/۱۲۴
لکوسیت ($10^9/L$)	۱۲/۶۵ (۲/۵۴-۳۷/۴۷)	۹/۴۷ (۲-۳۷/۴۷)	۰/۰۰۱
پلاکت ($10^9/L$)	۳۸۷ (۳۲-۱۴۵۵)	۲۹۷ (۱۰-۸۷۴)	۰/۰۴۵

* در مورد متغیرهای کمی اعداد ذکر شده میانگین (انحراف معیار) هستند.

در بیماران مبتلا به پلی سیتمی ورا، توزیع فراوانی جنس، اسپلنومگالی، میانگین سن، میانگین هموگلوبین، WBC و پلاکت‌ها، مورفولوژی و تغییرات مگاکاریوسیت در بیماران با و بدون جهش *JAK2* از نظر آماری تفاوت معناداری نداشت (جدول ۴). در مطالعه حاضر در بیماران مبتلا به پلی‌سایتمی ورا ۵۶/۹ درصد افزایش مگاکاریوسیت‌ها را نشان دادند. بررسی بیماران مبتلا به ET نشان داد که توزیع فراوانی اسپلنومگالی و میانه پلاکت در بیماران دارای جهش *JAK2* به طور معنادار بیش از بیمارانی بود که جهش نداشتند ($p=0/046$) و $p=0/018$. اما توزیع فراوانی جنس، درجه رتیکولین، هموگلوبین و لکوسیت، مورفولوژی و تغییرات مگاکاریوسیت بر حسب جهش *JAK2* تفاوت نداشت (جدول ۵).

هم‌چنین میانگین تعداد لکوسیت در بیماران PV، $L/10^9 \times 13/74$ (۴/۸۴-۳۳/۶۷)، در مبتلایان به ET، $L/10^9 \times 10/67$ (۲/۰۲-۳۶/۳۷) و در بیماران PMF، $L/10^9 \times 8/37$ (۳/۲۶-۳۶/۶۶) بود که این تفاوت نیز از نظر آماری معنادار بود ($p=0/001$). هم‌چنین میانگین پلاکت در بیماران مبتلا به PV، $L/10^9 \times 457$ (۱۰۳-۱۰۶۶)، در بیماران مبتلا به ET، $L/10^9 \times 878$ (۵۱۰-۳۶۷۴) و در بیماران PMF، $L/10^9 \times 285$ (۱۰/۱-۱۴۵۵) بود که این تفاوت از نظر آماری معنادار بود ($p=0/001$). توزیع فراوانی درجه رتیکولین نیز بین این سه زیر گروه از نظر آماری تفاوت معناداری داشت به طوری که درجه رتیکولین ۲+ یا ۳+ در بیماران مبتلا به PMF بسیار بیشتر از سایر بیماران بود ($p=0/001$ ، ولی مورفولوژی و تغییرات تعداد مگاکاریوسیت در بیماری‌های متفاوت از نظر آماری تفاوت معناداری نداشت (جدول ۳).

جدول ۳: مقایسه متغیرها در زیر گروه‌های نتوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو دسته‌بندی شده (۲۵۴ بیمار)*

p value	زیر گروه			متغیر	
	PV (۷۲)	ET (۱۰۱)	PMF (۸۱)		
۰/۱۲۴	۳۱ (۴۳)	۳۰ (۲۹/۸)	۴۹ (۶۰/۴)	مرد	جنسیت
	۴۱ (۵۷)	۷۱ (۷۰/۲)	۳۲ (۳۹/۶)	زن	
۰/۰۹۲	۵۷ (۲۶-۵۷/۹)	۵۹ (۱۸-۷۹/۸۷)	۶۱/۸ (۹-۷۴/۶۵)	میانگین سن (سال) (محدوده سنی)	
۰/۰۰۱	۴۱ (۵۶/۹)	۴۰ (۳۹/۶)	۶۳ (۷۷/۷۷)	اسپلنومگالی	
۰/۰۰۱	۶۱ (۸۴/۸)	۹۷ (۹۶/۱)	۱۲ (۱۴/۹)	۰ یا ۱+	درجه رتیکیلین
	۱۱ (۱۵/۲)	۴ (۳/۹)	۶۹ (۸۵/۱)	۲+ یا ۳+	
۰/۰۹۵	۳۸ (۵۲/۹)	۶۷ (۶۶/۳)	۵۹ (۷۲/۸)	طبیعی	مورفولوژی مگاکاریوسیت
	۳۴ (۴۷/۱)	۳۴ (۳۳/۷)	۲۲ (۲۷/۲)	غیر طبیعی	
۰/۶۵	۴۱ (۵۶/۹)	۸۰ (۷۹/۲)	۶۵ (۸۰/۲)	افزایش یافته	تعداد مگاکاریوسیت
	۱ (۱/۹)	۰ (۰)	۲ (۲/۴)	کاهش یافته	
	۳۰ (۴۲/۲)	۲۰ (۱۹/۹)	۱۴ (۱۷/۴)	طبیعی	
۰/۰۰۱	۱۹/۶ (۱۴-۲۳/۳)	۱۴/۲ (۸/۸-۱۹/۳)	۱۰/۵ (۶/۳-۱۶/۵)	هموگلوبین (g/dL)	
۰/۰۰۱	۱۳/۷۴ (۴/۸۴-۳۳/۶۷)	۸/۳۷ (۲/۰۲-۳۶/۳۷)	۱۰/۶۷ (۳/۲۶-۳۶/۶۶)	لکوسیت (×۱۰ ^۹ / L)	
۰/۰۰۱	۴۵۷ (۱۰۳-۱۰۶۶)	۸۷۸ (۵۱۰-۳۶۷۴)	۲۸۵ (۱۰/۱-۱۴۵۵)	پلاکت (×۱۰ ^۹ / L)	

* در مورد متغیرهای کمی اعداد ذکر شده میانگین (انحراف معیار) هستند.

جدول ۴: مقایسه متغیرها در بیماران مبتلا به پلی‌سیمی ورا بر حسب جهش JAK2 *

p value	جهش JAK2		متغیر	
	منفی	مثبت		
۰/۲۱۱	۵ (۱۳/۹)	۳۱ (۸۶/۱)	مرد	جنسیت
	۴ (۸/۹)	۴۱ (۹۱/۱)	زن	
۰/۰۶۴	۵۶ (۲۷-۷۵/۹)	۵۹ (۲۶-۷۲/۸)	میانگین سن (سال) (محدوده سنی)	
۰/۶۵۲	۱۹ (۴۶/۴)	۲۲ (۵۳/۶)	اسپلنومگالی	
۰/۱۲۲	۱۹ (۳۱/۲)	۴۲ (۶۸/۸)	۰ یا ۱+	درجه رتیکیلین
	۴ (۳۶/۴)	۷ (۶۳/۶)	۲+ یا ۳+	
۰/۰۶۶	۲۲ (۵۷/۹)	۱۶ (۴۲/۱)	طبیعی	مورفولوژی مگاکاریوسیت
	۱۳ (۳۸/۳)	۲۱ (۶۱/۷)	غیر طبیعی	
۰/۲۴۱	۱۷ (۴۱/۵)	۲۴ (۵۸/۵)	افزایش یافته	تعداد مگاکاریوسیت
	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)	کاهش یافته	
	۱۸ (۶۰)	۱۲ (۴۰)	طبیعی	
۰/۴۱۵	۱۹/۹ (۱۶-۲۳/۳)	۱۸/۸ (۱۴-۲۲/۸)	هموگلوبین (g/dL)	
۰/۰۵۵	۱۱/۸۴ (۴/۸۴-۳۱/۷۵)	۱۳/۷۴ (۵/۸۱-۳۳/۶۷)	لکوسیت ($\times 10^9 / L$)	
۰/۰۹۹	۴۴۴ (۱۹۸-۱۰۱۰)	۴۵۷ (۱۰۳-۱۰۶۶)	پلاکت ($\times 10^9 / L$)	

* در مورد متغیرهای کمی اعداد ذکر شده میانگین (انحراف معیار) هستند.

جدول ۵: مقایسه متغیرها در بیماران مبتلا به ET بر حسب جهش *JAK2* *

p value	جهش JAK2		متغیر	
	تعداد مثبت (درصد)	تعداد منفی (درصد)		
۰/۲۲۴	۱۸ (۶۰)	۱۲ (۴۰)	مرد	جنسیت
	۳۷ (۵۰/۱)	۳۴ (۴۹/۹)	زن	
۰/۰۶۴	۵۸ (۲۲-۷۹/۸۷)	۶۰ (۱۸-۷۶/۸۴)	میانگین سن (سال) (محدوده سنی)	
۰/۰۱۸	۲۸ (۷۰)	۱۲ (۳۰)	اسپلنومگالی	
۰/۳۰۱	۵۱ (۵۲)	۴۷ (۴۸)	۰ یا ۱+	درجه رتیکیلین
	۲ (۶۶/۶)	۱ (۳۳/۴)	۲+ یا ۳+	
۰/۳۴۱	۴۰ (۵۹/۷)	۲۷ (۴۰/۳)	طبیعی	مورفولوژی مگاکاریوسیت
	۲۳ (۶۷/۶)	۱۱ (۳۲/۴)	غیر طبیعی	
۰/۰۵۵	۵۹ (۳۷/۷)	۲۱ (۲۲/۳)	افزایش یافته	تعداد مگاکاریوسیت
	۸ (۴۰)	۱۲ (۶۰)	طبیعی	
۰/۶۳۱	۱۴/۱ (۱۰/۹-۱۹/۳)	۱۳/۳ (۸/۸-۱۸/۲)	هموگلوبین (g/dL)	
۰/۳۳۱	۸/۳۷ (۲/۲۹-۳۲/۶۱)	۹/۳۷ (۲/۰۲-۳۶/۳۷)	لکوسیت (×۱۰ ^۹ / L)	
۰/۰۴۶	۸۷۸ (۶۲۱-۳۶۷۴)	۸۰۴ (۵۱۰-۳۲۶۵)	پلاکت (×۱۰ ^۹ / L)	

* در مورد متغیرهای کمی اعداد ذکر شده میانگین (انحراف معیار) هستند.

جدول ۶: مقایسه متغیرها در بیماران مبتلا به PMF بر حسب جهش *JAK2* *

p value	جهش JAK2		متغیر	
	تعداد مثبت (درصد)	تعداد منفی (درصد)		
۰/۲۲۴	۳۰ (۶۱/۲)	۱۹ (۳۹/۸)	مرد	جنسیت
	۱۸ (۵۶/۲)	۱۴ (۴۳/۸)	زن	
۰/۰۹۸	۶۰/۶ (۹-۷۴/۶۵)	۶۱/۹ (۱۲-۷۲/۷۴)	میانگین سن (سال) (محدوده سنی)	
۰/۰۴۵	۳۸ (۶۰/۳)	۲۵ (۳۹/۷)	اسپلنومگالی	
۰/۲۴۵	۸ (۶۶/۶)	۴ (۳۳/۴)	۰ یا ۱+	درجه رتیکیلین
	۵۵ (۷۹/۷)	۱۴ (۲۰/۳)	۲+ یا ۳+	
۰/۰۱۲	۱۹ (۳۲/۲)	۴۰ (۶۷/۸)	طبیعی	مورفولوژی مگاکاریوسیت
	۱۶ (۷۲/۷)	۸ (۲۷/۳)	غیر طبیعی	
۰/۳۳۱	۳۵ (۵۳/۸)	۳۰ (۴۶/۲)	افزایش یافته	تعداد مگاکاریوسیت
	۰ (۰)	۲ (۱۰۰)	کاهش یافته	
	۶ (۴۲/۸)	۸ (۵۷/۲)	طبیعی	
۰/۸۴۲	۱۱/۳ (۷/۸-۱۶/۵)	۱۰/۸ (۶/۳-۱۵/۳)	هموگلوبین (g/dL)	
۰/۵۷۴	۱۱/۷۲ (۳/۲۶-۳۶/۶۶)	۱۰/۹۸ (۴/۳۷-۳۴/۰۱)	لکوسیت (L / ۱۰ ^۹ ×)	
	۲۹۱ (۱۲/۳-۱۴۵۵)	۲۷۴ (۱۰/۱-۱۴۵۵)	پلاکت (L / ۱۰ ^۹ ×)	

* در مورد متغیرهای کمی اعداد ذکر شده میانگین (انحراف معیار) هستند.

در بیماران مبتلا به PMF نشان داد که توزیع فراوانی اسپلنومگالی در بیماران بر حسب موتاسیون *JAK2* تفاوت معناداری داشت ($p=0/045$)؛ اما توزیع فراوانی جنس، درجه رتیکولین، مورفولوژی و تغییرات مگاکاریوسیت، میانگین هموگلوبین، میانگین WBC و میانگین پلاکت با جهش *JAK2* از نظر آماری ارتباط معناداری نداشتند (جدول ۶).

بحث

در این مطالعه در ۱۸۴ بیمار (۶۶/۶٪) جهش در ژن *JAK2* وجود داشت. فراوانی موتاسیون در بیماران ترومبوسایتمی اولیه ۵۴/۴٪، در بیماران میلوفیبروز اولیه ۵۹/۲٪ و در بیماران پلی‌سایتمی ورا ۸۸/۷٪ بود که تفاوت معنادار بود. در مطالعه حاضر توزیع فراوانی سن و جنسیت، درجه رتیکولین، هموگلوبین و لکوسیت، مورفولوژی و تغییرات مگاکاریوسیت بر حسب جهش *JAK2* در مورد هیچ یک از بیماری‌های مذکور تفاوت نداشت.

یافته‌های مذکور با نتایج به دست آمده از سایر مطالعه‌ها، از جمله پاسامونتی و همکاران در سال ۲۰۱۱ هم‌خوانی مناسبی دارد (۱۳). نتایج نشان داد که در ۲۰۷ مورد (۷۵٪) اسپلنومگالی و در ۱۱۲ بیمار (۴۰/۵٪) در مغز استخوان مگاکاریوسیت‌ها به شکل غیر طبیعی و هم‌چنین در ۱۸۶ بیمار (۶۷/۳٪) افزایش مگاکاریوسیت‌ها مشاهده شد. در مطالعه قاتسلو و همکاران در سال ۲۰۱۴ نشان داده شد که ۶۰٪ بیماران اسپلنومگالی داشتند که با نتایج مطالعه ما هم‌خوانی داشت (۱۴). در مطالعه سولیمان و همکاران در سال ۲۰۲۰ در زمان تشخیص بیماران MPNs با موتاسیون *JAK2 V617F* نسبت به بیماران با موتاسیون *CALR* و نیز بیماران Triple negative درصد بالاتری اسپلنومگالی داشتند (۱۵).

در مطالعه حاضر، ۸۸ درصد بیماران مبتلا به پلی‌سایتمی ورا دارای موتاسیون بودند که این مقدار بالاتر از درصد مشاهده شده در بیماران ترومبوسایتمی اولیه (۵۴/۴٪) و میلوفیبروز اولیه (۵۹/۲٪) بود. تاکنون در تمام مطالعه‌های انجام شده، بالاترین میزان مشاهده موتاسیون

فوق در میان انواع اختلالات میلوپرولیفراتیو مربوط به پلی‌سایتمی ورا بوده است (۱۶-۱۳). هم‌چنین در مطالعه قاتسلو و همکاران در سال ۲۰۱۴، ۹۱/۲٪ بیماران ET دارای موتاسیون بودند (۱۴). با توجه به گزارش‌های موجود، موتاسیون *JAK2 V617F* در ۶۵ تا ۹۷ درصد بیماران مبتلا به پلی‌سایتمی وجود دارد (۱۳، ۱۲). در مطالعه تاپا و همکاران، در ۷۰٪ مبتلایان به نئوپلاسم‌های MPNs موتاسیون *JAK2 V617F* وجود دارد، در ۹۵٪ بیماران مبتلا به PV، ۵۰ تا ۷۰ درصد بیماران ET و در ۴۰٪ تا ۵۰٪ بیماران PMF، این موتاسیون دیده شده است (۴). درصد مشاهده موتاسیون *JAK2 V617F* در بیماران مبتلا به پلی‌سایتمی ورا به صحت تشخیص بیماری و نیز روش مورد استفاده در بررسی این موتاسیون بستگی دارد. البته بررسی میزان اریتروپویتین سرم در تمام بیماران مشکوک به پلی‌سایتمی ورا ضروری است چرا که بالا بودن میزان اریتروپویتین سرم، تشخیص پلی‌سایتمی ورا را رد می‌کند (۱۴). در مطالعه سروانتس و همکاران در سال ۱۹۹۳، هیچ‌کدام از ۹۹ بیمار مبتلا به پلی‌سایتمی ورا اریتروپویتین بیش از حد طبیعی نداشتند (۱۷)، در حالی که میزان اریتروپویتین سرم در هیچ‌کدام از بیماران مطالعه حاضر اندازه‌گیری نشده بود، از این رو شاید یکی از دلایل پایین بودن میزان موتاسیون *JAK2* در گروه پلی‌سایتمی ورا در مطالعه حاضر این باشد که بدون چک سطح اریتروپویتین بیماران در این گروه قرار گرفتند.

در مطالعه ما، ۵۴ درصد بیماران مبتلا به ترومبوسایتمی اساسی و ۵۹ درصد بیماران مبتلا به میلوفیبروز اولیه دارای موتاسیون *JAK2 V617F* بودند. بررسی موتاسیون *JAK2 V617F* در بیماران ترومبوسایتمی اساسی و میلوفیبروز اولیه نتایج متغیری در پی داشته است، جیمز و همکاران در سال ۲۰۰۵، موتاسیون را در ۵۰ درصد بیماران ترومبوسایتمی اساسی و ۴۳ درصد بیماران میلوفیبروز اولیه مشاهده کردند (۱۸). هم‌چنین جونز و همکاران در سال ۲۰۰۵، موتاسیون را در ۴۱ درصد موارد ترومبوسایتمی اساسی و ۴۳ درصد موارد میلوفیبروز اولیه گزارش کردند (۱۹). در مطالعه‌ای که باربارا و همکاران در برزیل در سال ۲۰۰۷ انجام دادند، ۲۸ درصد بیماران ترومبوسایتمی اساسی و ۵۶

بیماران مبتلا به PMF با موتاسیون *JAK2* میزان LDH، لکوسیتوز، شمارش پلاکتی و غلظت هموگلوبین بالاتر داشتند (۱۵).

در مطالعه ورینگ و همکاران در سال ۲۰۰۶، موتاسیون *JAK2 V617F* در حدود ۵۷٪ موارد ترومبوسیتمی اساسی مشاهده گردیده است (۲۲). در مطالعه ما نیز ۵۴٪ موارد ترومبوسیتمی اساسی دارای این موتاسیون بودند. تا قبل از شناسایی این موتاسیون، هیچ نوع مارکر کلونال در ترومبوسیتمی اساسی یافت نگردیده بود و تشخیص افتراقی طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها و اختلالاتی که با ترومبوسیتوز همراه هستند، از ترومبوسیتمی اساسی فقط بر اساس معیارهای بالینی و بررسی‌های محدود آزمایشگاهی صورت می‌گرفت (۲۳). وجود این موتاسیون در بیماران مشکوک به ترومبوسیتمی، یافته‌ای است که به شدت از ترومبوسیتمی اساسی حمایت کرده و موارد واکنشی ترومبوسیتوز را رد می‌کند (۲۱).

وجود موتاسیون *JAK2 V617F* در بیماران مبتلا به ترومبوسیتمی اساسی، اطلاعات پیش‌آگهی ارزشمندی را فراهم می‌سازد. مشخص شده است که بیماران *JAK2 V617F* مثبت مبتلا به ترومبوسیتمی اساسی شباهت‌های زیادی با پلی‌سیتمی‌ورا دارند، از جمله این که غلظت هموگلوبین آن‌ها بالاتر، شمارش نوتروفیل بیشتر، اریتروپویز و گرانولوپوئز مغز استخوان فعال‌تر، ترومبوز وریدی شایع‌تر و به میزان بیشتری شانس تبدیل به پلی‌سیتمی‌ورا را در مقایسه با موارد موتاسیون منفی دارند. علاوه بر این بیماران *JAK2 V617F* مثبت مبتلا به ترومبوسیتمی اساسی، به درمان با هیدروکسی اوره حساس‌تر هستند و نیاز به مقادیر کمتر دارو برای درمان دارند (۱۳). در بررسی بیماران مبتلا به ET، نتایج نشان داد که توزیع فراوانی اسپلنومگالی در این بیمارانی که موتاسیون *JAK2* مثبت داشتند، به طور معناداری بیشتر از بیمارانی بود که موتاسیون *JAK2* منفی داشتند. هم‌چنین میانه پلاکت در بیمارانی که موتاسیون *JAK2* مثبت داشتند، به طور معناداری بیشتر از بیمارانی بود که موتاسیون *JAK2* منفی داشتند ($p=0/046$). اما توزیع فراوانی جنس بر حسب موتاسیون *JAK2* تفاوت معناداری نداشت، هم‌چنین

درصد بیماران میلوفیروز اولیه دارای این موتاسیون بودند (۲۰). در مطالعه سولیمان و همکاران در سال ۲۰۲۰ در مصر روی نمونه ۲۰۰ بیمار مبتلا به نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو فیلادلفیا منفی، ۴۴٪ موتاسیون *JAK2 V617F* داشتند. در این مطالعه در ۳۲/۵٪ بیماران مبتلا به میلوفیروز اولیه و ۴۴/۱٪ از مبتلایان به ترومبوسیتمی اساسی و ۴۸/۹٪ از بیماران با تشخیص پلی‌سیتمی اساسی، موتاسیون *JAK2 V617F* با دستگاه Genetic Analyzer sequencer تشخیص داده شد (۱۵). در مطالعه مک‌ماهون و همکاران در سال ۲۰۰۷، فراوانی موتاسیون *JAK2 V617F* در بیماران میلوفیروز اولیه بین ۴۳٪-۵۶٪ بود که با نتایج مطالعه ما هم‌خوانی دارد، اما بیان شده است که فراوانی این موتاسیون در بیماران ترومبوسیتوز اساسی بین ۲۸٪-۴۸٪ متغیر بود که فراوانی موتاسیون *JAK2 V617F* در بیماران ترومبوسیتوز اساسی مطالعه حاضر بیشتر از سایر مطالعه‌ها بود (۲۱).

در مطالعه‌ها نشان داده شده است که سایر اختلالات هماتولوژیک نظیر لوسمی میلوئیدی مزمن و میلوم متعدد فاقد این موتاسیون اکتسابی می‌باشند. به علاوه، این موتاسیون در عفونت‌هایی که با میلوفیروز و اسپلنومگالی ممکن است همراه باشد، وجود ندارد (۲۲). از آن چه ذکر گردید، می‌توان نتیجه گرفت که در تشخیص افتراقی میلوفیروز اولیه از سایر اختلالات و بیماری‌هایی که با میلوفیروز همراه هستند، می‌توان از بررسی موتاسیون ژن *JAK2* سود برد. هر چند، از آن جایی که موتاسیون فوق در حداکثر نیمی از موارد میلوفیروز اولیه مشاهده می‌گردد به عنوان یک مارکر مولکولی اختصاصی و افتراق دهنده قطعی قابل استفاده نمی‌باشد. در مطالعه حاضر نتایج بررسی موتاسیون *JAK2* در بیماران مبتلا به PMF نشان داد که توزیع فراوانی اسپلنومگالی در بیماران بر حسب موتاسیون *JAK2* تفاوت معناداری دارد، اما توزیع فراوانی جنس با موتاسیون *JAK2* ارتباط معناداری از نظر آماری نداشت. هم‌چنین درجه رتیکولین، میانگین هموگلوبین، مورفولوژی و تغییرات مگاکاریوسیت، میانگین WBC و میانگین پلاکت با موتاسیون *JAK2* از نظر آماری ارتباط معناداری نداشتند. در مطالعه سولیمان و همکاران در سال ۲۰۲۰ در مصر،

درجه رتیکولین، میانگین هموگلوبین، مورفولوژی و تغییرات مگاکاریوسیت و میانگین WBC در این بیماران بر حسب موتاسیون JAK2 تفاوت معناداری نداشت. در مطالعه سولیمان و همکاران در سال ۲۰۲۰ در مصر، بیماران مبتلا به ET با موتاسیون JAK2 میزان LDH و لکوسیتوز بالاتری داشتند ولی سایر یافته‌های آزمایشگاهی (شمارش پلاکتی و غلظت هموگلوبین) تفاوت معناداری نداشت (۱۵). در مطالعه باکستر و همکاران در سال ۲۰۰۵ نیز بیان شده است که در مقایسه یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی بین دو گروه با و بدون موتاسیون JAK2 تفاوتی دیده نشد (۲۳). در مطالعه مک‌ماهون و همکاران در سال ۲۰۰۷، بیان شده است که ترومبوسیتمی اساسی با موتاسیون JAK2، میزان ترومبوز وریدی و شریانی بالاتری از انواع فاقد موتاسیون دارد. اختلالات میلوپرولیفراتیو در گروهی از بیماران با وقایع ترومبوتیک بروز می‌یابند و در ابتدا فاقد تظاهرات هماتولوژیک آشکار مانند ترومبوسیتوز و یا اریتروسیتوز قابل توجه می‌باشند. به عنوان مثال، بررسی‌ها نشان داده‌اند که در ۱۷ تا ۲۱ درصد بیماران دچار ترومبوز ورید احشایی، موتاسیون JAK2 V617F وجود دارد (۲۱). مشاهده موتاسیون در این بیماران، وجود یک اختلال میلوپرولیفراتیو پنهان را مطرح کرده و اقدامات تشخیصی اضافی و نیز تحت نظر قراردادن بیمار را ضروری می‌سازد. بدین ترتیب احتمال از دست رفتن تشخیص به موقع بیماری کاهش یافته و برخوردار شدن بیمار از درمان‌های مؤثر در برابر وقایع ترومبوتیک مرگبار امکان بیشتری می‌یابد.

از محدودیت‌های این مطالعه، ناقص بودن پرونده تعدادی از بیماران و نیز عدم وجود شماره تلفن بیماران

جهت پیگیری جواب آزمایش‌های آن‌ها بود که وارد تحقیق نشدند، عدم اندازه‌گیری سطح اریتروپوئیتین در بیماران با تشخیص پلی‌سایتمی‌ورا، و نیز عدم انجام ایمونوهیستوشیمی جهت تشخیص وجود میکرومگاکاریوسیت‌ها در بیوپسی مغز استخوان بخصوص بیماران مبتلا به میلوفیروز اولیه که البته برای بیماران با تعداد طبیعی یا کاهش یافته مگاکاریوسیت انجام نشده بود.

نتیجه‌گیری

از آن جایی که تاکنون روش قطعی برای تشخیص اختلالات میلوپرولیفراتیو کشف نشده است و در مطالعه‌ها نشان داده شده که بررسی‌های سیتوژنتیک (از جمله موتاسیون JAK2 V617F) و سایر آزمایش‌های هماتولوژیک به تشخیص قطعی کمک می‌کنند و با توجه به قابل مقایسه بودن میزان فراوانی موتاسیون JAK2 V617F در بیماران ایرانی مبتلا به اختلالات میلوپرولیفراتیو که در این مطالعه و سایر مطالعه‌های مشابه انجام شده با گزارش‌های قبلی، به منظور استانداردسازی تشخیص و کنترل درمان و پیش‌آگهی، بررسی سیتوژنتیک این موتاسیون به خصوص در جدا کردن پلی‌سایتمی‌ورا و هم چنین ترومبوسیتمی اساسی از موارد واکنشی ضروری به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل پایان‌نامه دکترای عمومی در مرکز تحقیقات پاتولوژی و سلول‌های بنیادی و آزمایشگاه مغز استخوان بیمارستان شهید باهنر کرمان می‌باشد، که بدین‌وسیله از کارکنان محترم مرکز تحقیقات و آزمایشگاه به جهت همکاری‌شان تشکر می‌گردد.

References:

- 1- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391-42.
- 2- Michiels JJ, Bernema Z, Van BD, De RH, Schroyens W. Current diagnostic criteria for the chronic myeloproliferative disorders (MPD) essential thrombocythemia (ET), polycythemia vera (PV) and chronic idiopathic myelofibrosis (CIMF). *Pathol Biol (Paris)* 2017; 55(2): 92-104.
- 3- Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, *et al.* The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J* 2018; 8(2): 15.
- 4- Thapa B, Fazal S, Parsi M, *et al.* Myeloproliferative Neoplasms. [Updated 2020 Aug 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531464/>
- 5- Pecquet C, Staerk J, Chaligne R, Goss V, Lee KA, Zhang X, *et al.* Induction of myeloproliferative disorder and myelofibrosis by thrombopoietin receptor W515 mutants is mediated by cytosolic tyrosine 112 of the receptor. *Blood* 2010; 115(5): 1037-48.
- 6- Lieu CH, Shen YJ, Lai WC, Tsai WH, Hsu HC. Prevalence of MPL W515L/K mutations in Taiwanese patients with Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *J Chin Med Assoc* 2010; 73(10): 530-2.
- 7- Lee J, Godfrey AL, Nangalia J. Genomic heterogeneity in myeloproliferative neoplasms and applications to clinical practice. *Blood Rev* 2020; 42: 100708.
- 8- Asghari A, Shahriari Ahmadi A, Basi A, Vakili M, Razavi M, Arabi M, *et al.* The association between prevalence of JAK2V617F mutation and blood indices in groups of patients with myeloproliferative neoplasms in Rasul Akram Hospital. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2011; 5(4): 10-3.
- 9- Karimzadeh P, Ghaffari SH, Chahardouli B, Zaghal A, Einollahi N, Mousavi SA, *et al.* Evaluation of JAK2V617F mutation prevalence in myeloproliferative neoplasm by AS-RT-PCR. *Iran J Pediatr Hematol Oncol* 2011; 1(2): 38-42.
- 10- Zhuge J, Zhang W, Zhang W, Xu M, Hoffman R. Sensitive detection of MPLW515L/K mutations by amplification refractory mutation system (ARMS)-PCR. *Clin Chim Acta* 2010; 411(1-2): 122-3.
- 11- Yeh YM, Chen YL, Cheng HY, Su WC, Chow NH, Chen TY, *et al.* High percentage of JAK2 exon 12 mutation in Asian patients with polycythemia vera. *Am J Clin Pathol* 2010; 134(2): 266-70.
- 12- Zhang SP, Li H, Lai RS. Detection of JAK2 V617F mutation increases the diagnosis of myeloproliferative neoplasms. *Oncol Lett* 2015; 9(2): 735-8.
- 13- Passamonti F, Elena C, Schnittger S, Skoda RC, Green AR, Girodon F, *et al.* Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations. *Blood* 2011; 117(10): 2813-6.
- 14- Ghatsaslo A, Nad Ali F, Chahardouli B, Ghasemi A, Abbasian S, Ghafari K, *et al.* Prevalence of c-MPL and JAK2V617F Gene Mutations in Iranian Patients with Philadelphia Negative Myeloproliferative Disorders and their Relation to Laboratory and Clinical Findings. *Clin Path* 2014; 32: 301-5.
- 15- Soliman EA, El-Ghlban S, El-Aziz SA, Abdelaleem A, Shamaa S, Abdel-Ghaffar H. JAK2, CALR, and MPL Mutations in Egyptian Patients With Classic Philadelphia-negative Myeloproliferative Neoplasms. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020; 20(10): e645-51.
- 16- Torab Z, Poopak B, Movassagh Pour A A, Younesi M, Emami A, Elahi F. Evaluation of prevalence of JAK 2 exon 12 gene mutations among Iranian patients with Polycythemia Vera. *Sci J Iran Blood Transfus Organ* 2017; 14(2): 101-8. [Article in Farsi]
- 17- Cervantes F, Urbano-Ispizua A, Villamor N, Feliu E, Milla F, Lopez-Guillermo A. Ph-positive chronic myeloid leukemia mimicking essential thrombocythemia and terminating into megakaryoblastic blast crisis: report of two cases with molecular studies. *Leukemia* 1993; 7: 327-30.
- 18- James C, Ugo V, Casadevall N, Constantinescu SN, Vainchenker W. A JAK2 mutation in myeloproliferative disorders: pathogenesis and therapeutic and scientific prospects. *Trends Mol Med* 2005; 11: 546-54.
- 19- Jones AV, Kreil S, Zoi K, Waghorn K, Curtis C, Zhang L, *et al.* Widespread occurrence of the JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 2005; 106: 2162-8.
- 20- Barbara M, Cunha AF, Barbosa KB, Saad ST, Lornad-Metze I, Costa FF. JAK2 V617F prevalence in Brazilian patients with polycythemia vera, idiopathic myelofibrosis and essential thrombocythemia. *Gen Mol Biol* 2007; 30: 336-8.
- 21- McMahon C, Abu-Elmagd K, Bontempo FA, Kant JA, Swerdlow SH. JAK2 V617F mutation in patients with catastrophic intraabdominal thromboses. *Am J Clin Pathol* 2007; 127: 736-43.
- 22- Wernig G, Mercher T, Okabe R, Levine RL, Lee BH, Gilliland DG. Expression of JAK2V617F causes apolycythemia vera like disease with associated myelofibrosis in a murine bone marrow transplant model. *Blood* 2006; 107: 4274-81.
- 23- Baxter EJ, Scott LM, Campbell P, East C, Fourouclas N, Swanton S, *et al.* Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005; 365: 1054-61.

Original Article

Frequency and factors associated with *JAK2 V617F* mutation in myeloproliferative neoplasms other than *ABL-BCR* disorders

Jafari E.¹, Dabiri Sh.¹, Tavasolian Gh.², Fekri Soofiabadi M.¹, Kalantari Khandani B.²

¹Pathology and Stem Cells Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

²School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Abstract

Background and Objectives

The association of *JAK2 V617F* mutation with myeloproliferative neoplasms was first reported in 2005. The present study was conducted to evaluate the frequency of *JAK2* gene mutation in patients with myeloproliferative neoplasms in Kerman, Iran, from the years 2013 to 2018.

Materials and Methods

This descriptive cross-sectional study was performed among 276 patients with primary diagnosis of myeloproliferative neoplasms with subgroups PV, ET, PMF, and ABL-BCR negative referring to bone marrow laboratory of Bamonar Hospital during six years. Demographic, histopathologic, clinical, and *JAK2* mutation data were collected. Data were analyzed by K2 test, Mann-Whitney U test and Kolmogorov-Smirnov test.

Results

Out of the total number of participants, 176 (64.9%) were male and 100 (35.1%) female with 101 (36.6%) patients having primary thrombocythemia, 81 (29.3%) primary myelofibrosis, 72 (26.1%) polycythemia vera, and 22 (8%) without diagnosis. Of all patients, *JAK2* mutation was positive in 184 patients (66.6%). But the results showed that the frequency of positive mutations was 54.4% in primary thrombocytic patients, 59.2% in primary myelofibrosis patients, and 88.7% in polycythemia patients. This difference was statistically significant. ($p = 0.016$)

Conclusions

Considering the comparability of *JAK2 V617F* mutation rate in Iranian patients with myeloproliferative neoplasms and previous reports, in order to standardize the diagnosis and control of treatment and prognosis, it seems necessary to evaluate this mutation along with other histopathologic evaluations.

Key words: Mutation, Primary myelofibrosis, Neoplasms

Received: 19 Sep 2020

Accepted: 1 May 2021

Correspondence: Jafari E., Pathologist and Surgeon. Associate Professor of Pathology and Stem Cells Research Center, Kerman University of Medical Sciences.

Postal code: 5636836335, Kerman, Iran. Tel: (+9834) 32235011; Fax: (+9834) 32227987

E-mail: ejfarda@yahoo.com