



**Settima
Giornata Fiorentina
dedicata ai pazienti con
malattie mieloproliferative
croniche**

Sabato 13 Maggio 2017

**CRIMM
Centro di Ricerca e Innovazione per le
Malattie Mieloproliferative
AOU Careggi**



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE



Programma
Clinical
Molecular
Oncology

AGIMM
AIRC Gruppo Istituto Nazionale Tumori

Policitemia Vera Intro alla patologia

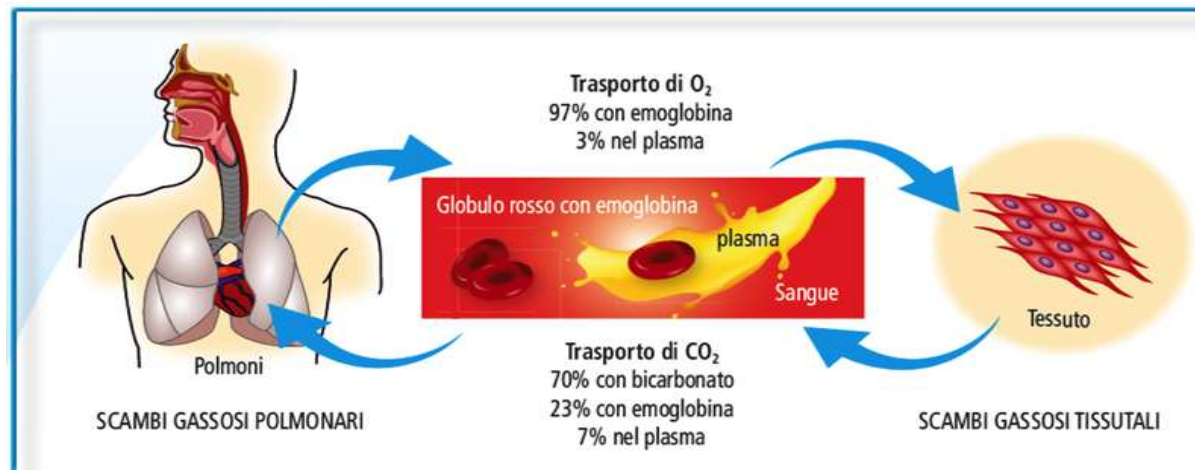
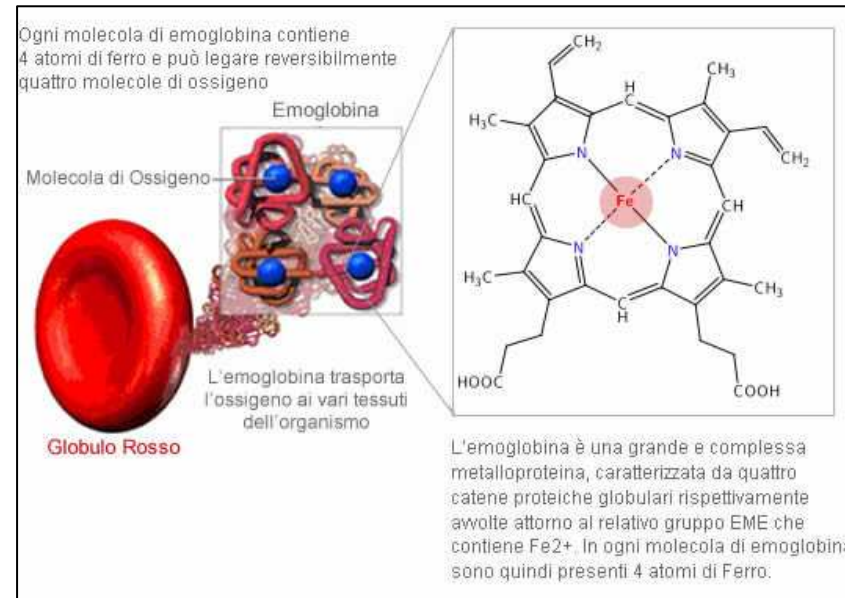
Elena Maria Elli

***Ematologia
Monza***



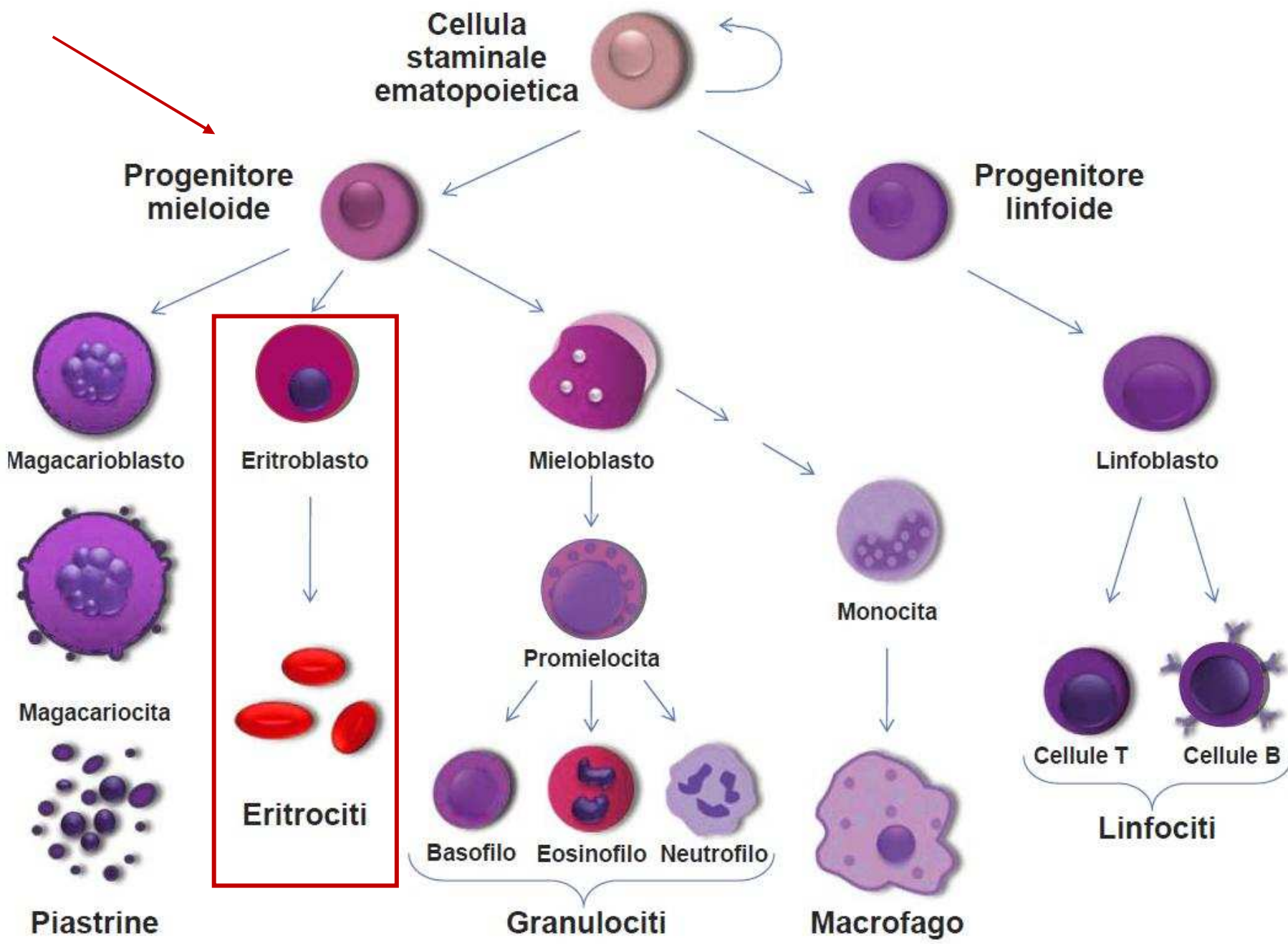
POLICITEMIA VERA (PV)

- La parola policitemia significa letteralmente “*tanti globuli rossi*” (detti anche eritrociti).
- I globuli rossi sono quelle cellule del sangue che hanno la funzione di trasportare l’ossigeno.
- Per questo contengono l’emoglobina, una proteina che può “catturare” l’ossigeno dai polmoni e depositarlo poi nei vari tessuti del corpo.



POLICITEMIA VERA (PV)

- E' una malattia mieloproliferativa cronica, dovuta ad una alterazione delle cellule staminali del midollo osseo orientate in senso mieloide (*mielo*) che porta ad una proliferazione incontrollata, ossia a una crescita eccessiva, di alcune cellule del sangue, in questo caso prevalentemente i globuli rossi.
- E' una malattia clonale, cioè caratterizzata dalla crescita abnorme di una popolazione cellulare che deriva da una singola cellula, vale a dire la cellula staminale emopoietica.
- In quanto tale essa rientra nelle neoplasie croniche del midollo.

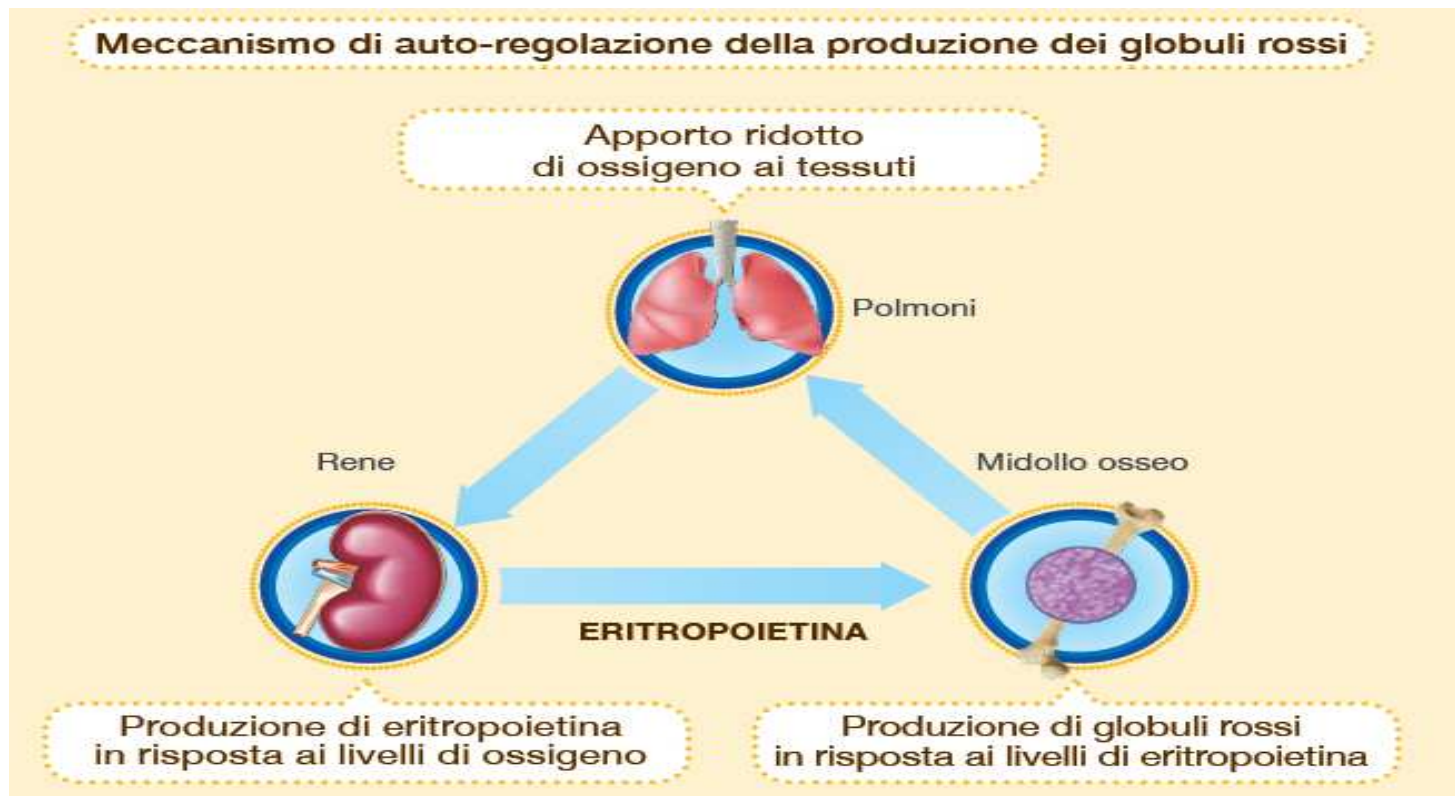
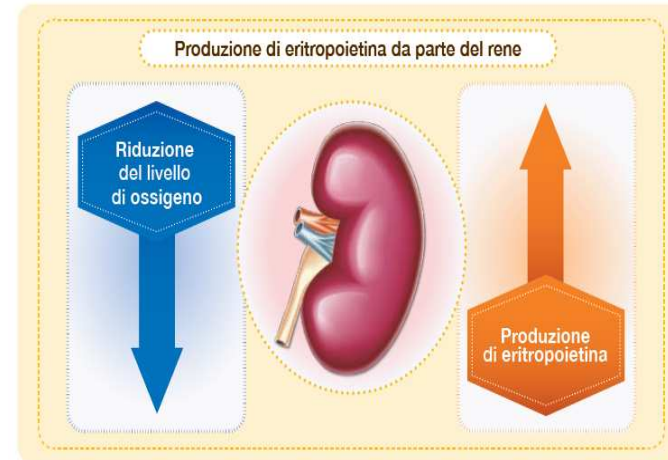


Epidemiologia

- L'incidenza della PV è stimata essere tra 2.3 e 2.8 per 100.000 persone all'anno, con maggior frequenza nel sesso maschile (2:1)
- La prevalenza della PV è stata valutata in uno studio italiano (Ruggeri 2003) che ha incluso 10.000 soggetti apparentemente sani tra i 18 e i 65 anni di età, selezionati per un elevato ematocrito seguiti per 5 anni. I risultati hanno indicato una prevalenza di circa 30 casi per 100.000 persone
- L'età mediana alla diagnosi è di 62 anni, meno del 5% dei pazienti ha età inferiore a 40 anni
- Una maggiore probabilità di sviluppare la malattia è stata descritta nei familiari dei pazienti affetti, con un rischio calcolato pari a circa 7 volte rispetto alla popolazione di controllo.
- È una malattia cronica, ossia a decorso lento e progressivo
- Si parla di policitemia "vera" per distinguerla da altre forme in cui si ha un di eccesso di globuli rossi, che si definiscono invece "secondarie" perché dipendono da altre cause

Fisiopatologia

La produzione dei globuli rossi normalmente è regolata da un ormone prodotto dal rene, che si chiama **ERITROPOIETINA**, tramite un meccanismo di feed-back negativo



Nella POLICITEMIA VERA questo meccanismo di autoregolazione NON funziona



La produzione di globuli rossi avviene anche in ASSENZA di eritropoietina

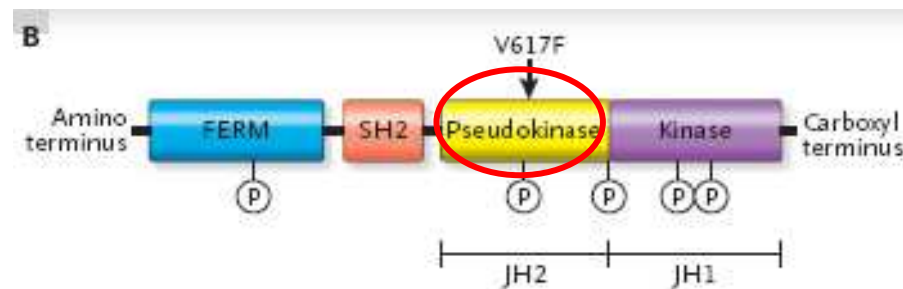


- 95% dei pazienti è portatore di una **mutazione (V617F) a carico del gene JAK2 (esone 14)** che è un gene che codifica per protein-chinasi abbinate a fattori di crescita di membrana delle cellule staminali. A seguito della mutazione, esse diventano capaci di crescere, maturare senza il controllo dell'eritropoietina
- Circa 4% dei pazienti è portatore di una mutazione più rara a carico dell'**esone 12 del gene JAK2**

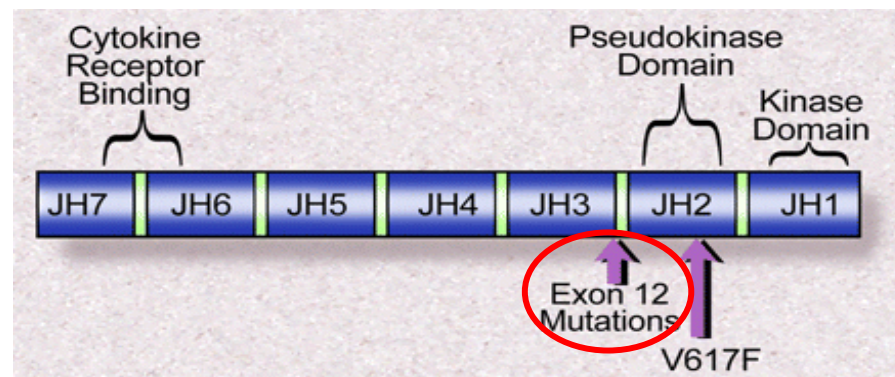
MUTAZIONI GENE JAK2 su cromosoma 9

Mutazioni somatiche, vengono acquisite in corso della vita e NON si trasmettono ai figli

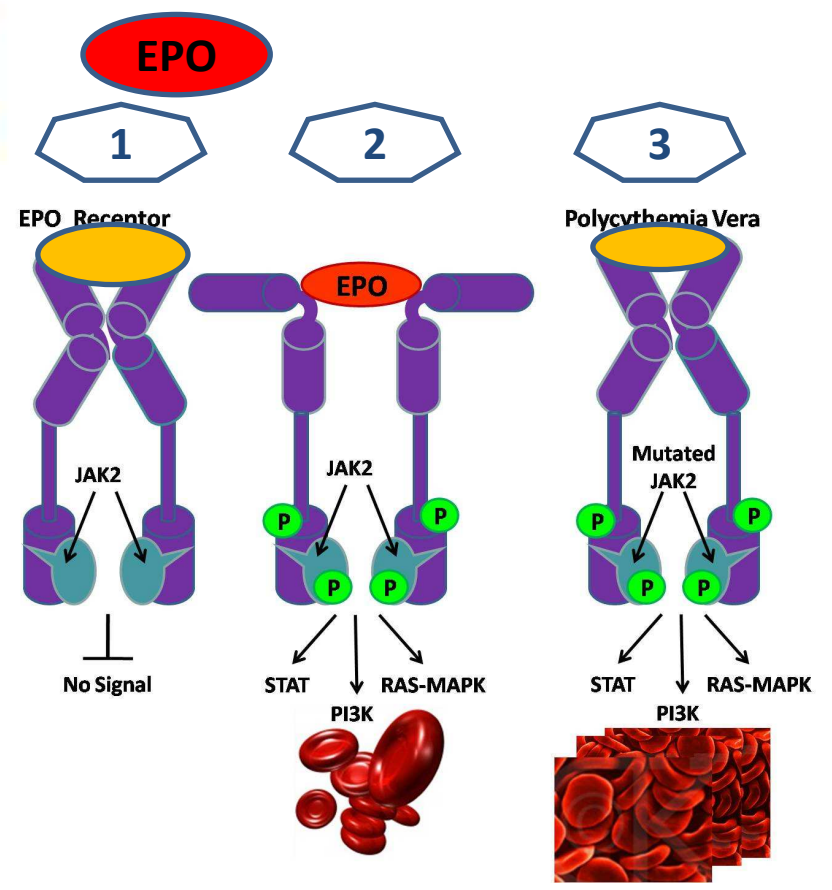
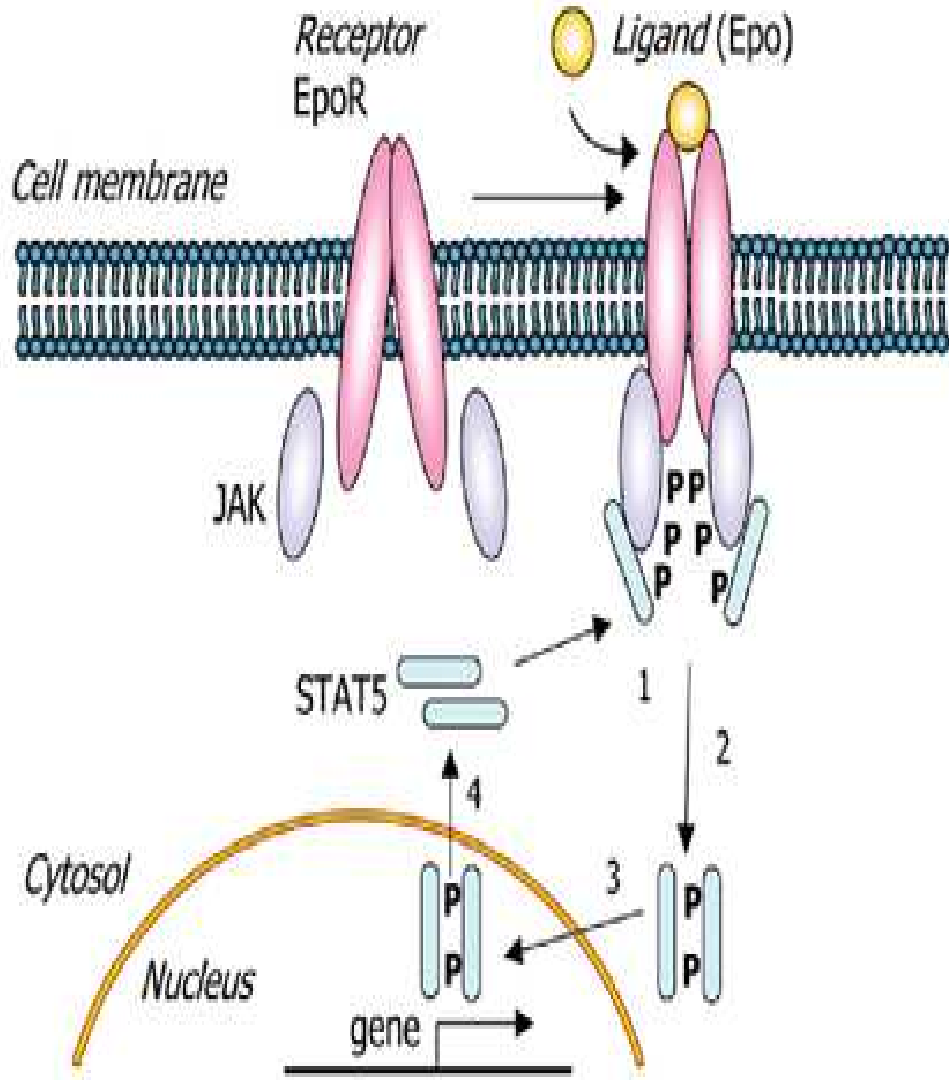
- 1) La mutazione più frequente è localizzata a livello della valina 617 nel dominio pseudochinasi JH2 (**esone 14**). Tale **mutazione V617F** è responsabile di una attivazione costitutiva della chinasi, interferendo con l'attività inibitoria del **dominio JH2**



- 2) Una seconda mutazione è stata individuata a livello **esone 12**



Jak-Stat pathway



IMPORTANTE distinguere la **POLICITEMA VERA** da forme di **ERITROCITOSI** secondaria

ALTERATA FUNZIONE POLMONARE
(RIDUZIONE DELLO SCAMBIO
DI OSSIGENO)

Fumo

Malattie broncopolmonari croniche

Enfisema e fibrosi polmonare

Malformazioni cardiache

Alterazioni genetiche dell'emoglobina

TUMORI SOLIDI
CHE PRODUCONO ERITROPOIETINA

Tumori del rene

Tumori del polmone

Tumori dell'ovaio e dell'utero

Tumori del sistema nervoso centrale

Nelle forme secondarie l'eccessiva produzione di globuli rossi non è dovuta ad una malattia del midollo ma è secondaria ad altre cause che alterano i livelli di ERITROPOIETINA con in genere un aumento dei livelli di eritropoietina secondario a:

-Meccanismo fisiologico di compenso dell'ipossia

- tumori secernenti eritropoietina

Manifestazioni della malattia alla diagnosi

Occasionale riscontro di esami di laboratorio:

- ❖ eritrocitosi (prevalente): aumento dei livelli di:
 - Emoglobina (proteina nei GR che trasporta O₂)
 - Globuli rossi
 - Ematocrito (% di volume di sangue occupato da GRC rispetto al totale)

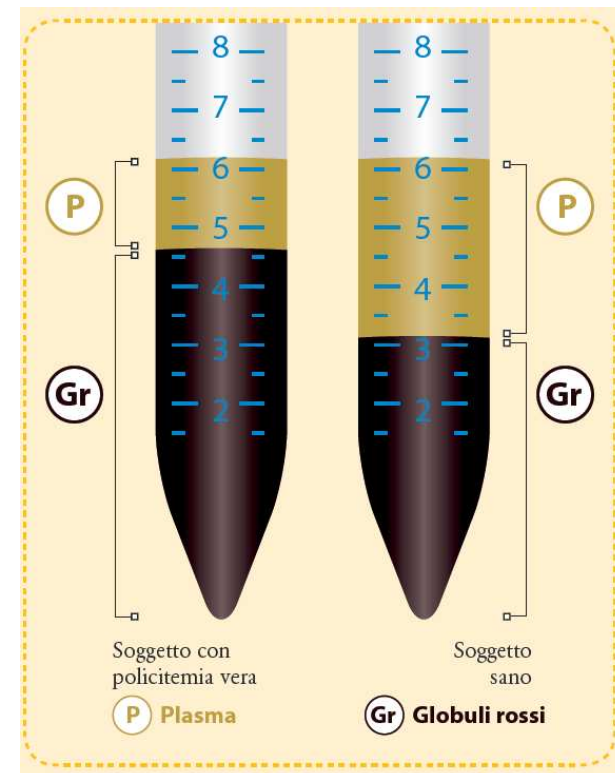
- ❖ leucocitosi (a volte)
- ❖ piastrinosi (a volte)

Occasionale riscontro di segni clinici:

- ❖ splenomegalia (30% casi)
- ❖ epatomegalia (10% casi)

Patologia associate:

- ❖ ipertensione arteriosa



Presentazione clinica

- 1) La policitemia vera può essere **scoperta per caso**, quasi sempre a seguito di una normale analisi del sangue fatta solo come controllo periodico da persone che in quel momento stanno bene e non hanno alcun sintomo (50% dei casi)
- 2) Altre volte, invece, il paziente riferisce al medico un **corteo di sintomi**, che porta il medico ad esami di approfondimento (30-40% dei casi)
- 3) Nel 10-20% dei casi si presenta **dopo un evento trombotico**

I SINTOMI
SI POSSONO CLASSIFICARE
IN TRE CATEGORIE

Sintomi generali
(non specifici di questa malattia)

Sintomi costituzionali
(così chiamati perché riguardano tutto il corpo)

Sintomi dovuti all'ingrossamento della milza

Sintomi generali

- Astenia: generica sensazione di stanchezza
- Rossore al volto, spesso accompagnato da iperemia congiuntivale e sensazione di calore diffuso
- Cefalea persistente o ricorrente
- Vertigini
- Disturbi al visus temporanei (lampi luminosi, offuscamenti della vista...)
- Disturbi all'udito (acufeni, tinniti)
- Parestesie: disturbi di sensibilità alle dita delle mani e piedi (formicolio, prurito, sensibilità eccessiva o ridotta)
- PRURITO ACQUAGENICO**

Sintomi costituzionali

- Febbre (non dovuta a infezioni)
- Sudorazioni (specie notturne)
- Calo ponderale (pari o superiore al 10% del peso negli ultimi 6 mesi)

Sintomi secondari alla splenomegalia (se presente)

- Ingombro addominale
- Pesantezza gastrica e difficoltà digestive
- Alterazioni intestinali: diarrea e/o stitichezza

Complicanze trombo-emorragiche

- Nel 10-20% dei casi l'esordio della malattia puo' essere legato ad un evento trombotico MINORE (più frequente) o MAGGIORE
 - Le trombosi possono presentarsi a qualsiasi livello dell'organismo e possono in certi casi precedere di alcuni mesi le altre manifestazioni della malattia
 - Alternativamente le trombosi possono presentarsi durante la storia clinica del paziente
 - Possono colpire il versante arterioso (più frequentemente) o venoso
- Più rare le emorragie e i sintomi correlati (lividi, ematomi)

Eventi trombotici minori

Tromboflebiti o TVP arti sup/inf



Claudicatio intermittens



Sintomi microvascolari cutanei

Eritromelagia

- Comparsa di improvvisi dolori urenti alle mani e/o ai piedi, accompagnati da una colorazione rosso-bluastro della cute
 - Esacerbata da caldo e esercizio
- Patogenesi: trombi di piastrine/GRC attivati e attivazione endoteliale su base infiammatoria nei piccoli vasi con occlusione



Fenomeno di Raynaud

3 fasi:

- ischemica: insensibilità ma non dolore, da riduzione del flusso di sangue nelle singole arteriole segmentarie
- Cianosi: fase della stasi venosa è caratterizzata da formicolio e dolore
- Rossore: fase di iperemia reattiva

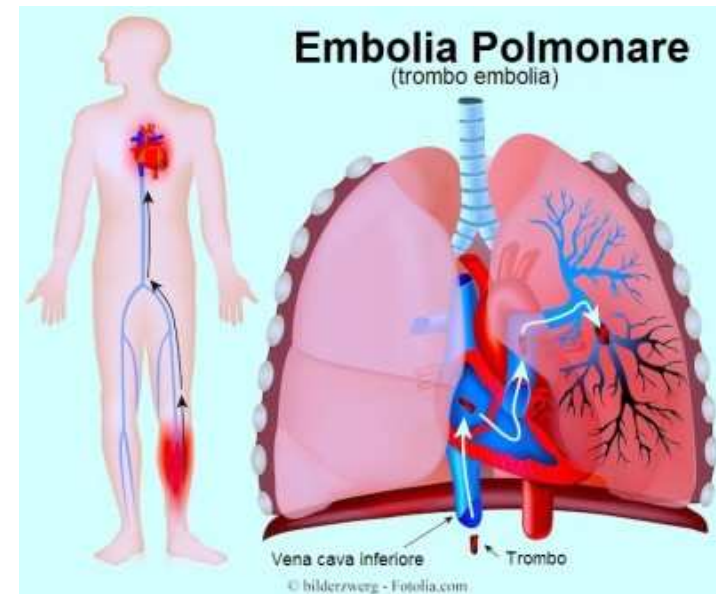
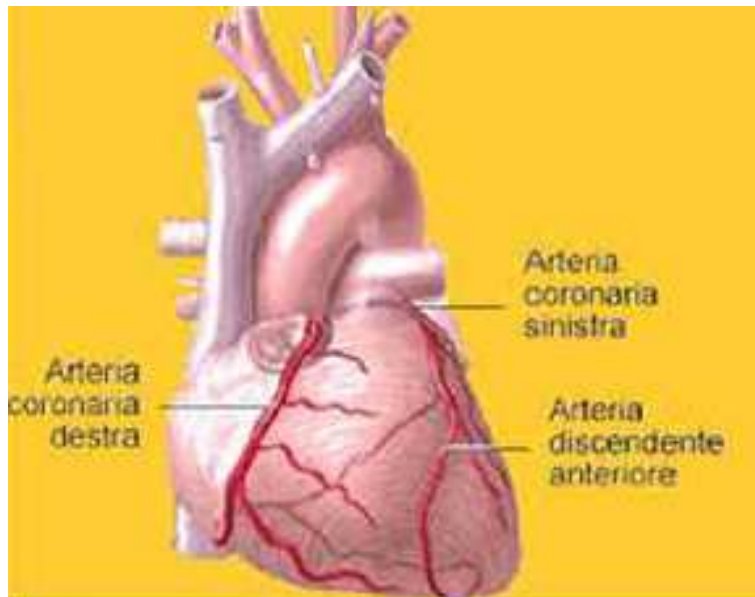
Patogenesi: vasospasmo arteriolare scatenato dal freddo



Eventi trombotici maggiori

Cuore e polmone

- CUORE → Infarto miocardico

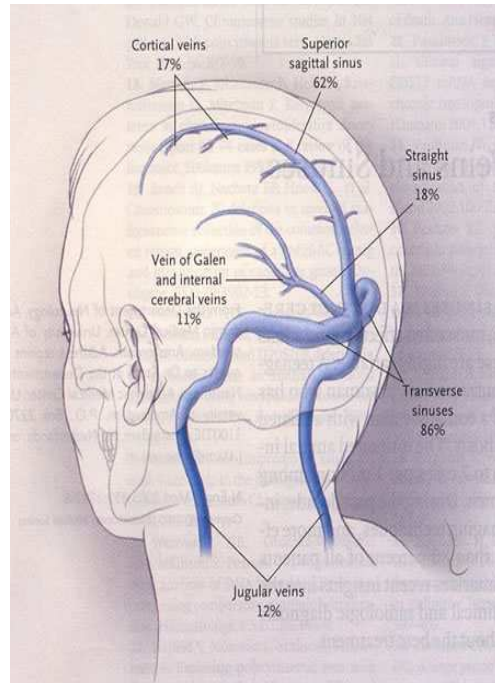


Ostruzione acuta (completa o parziale) di uno o più rami dell'[arteria polmonare](#), da parte di materiale embolico proveniente dalla [circolazione venosa sistemica](#).

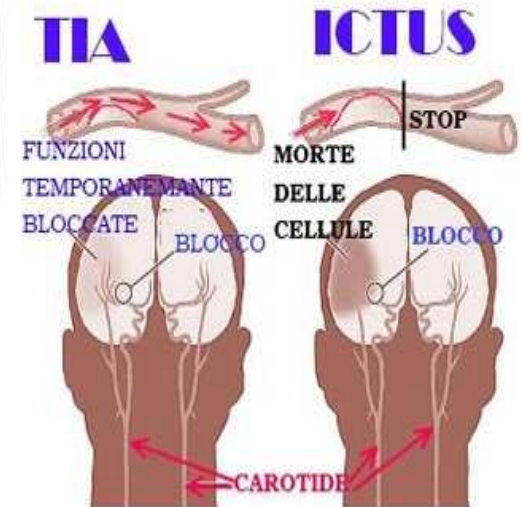
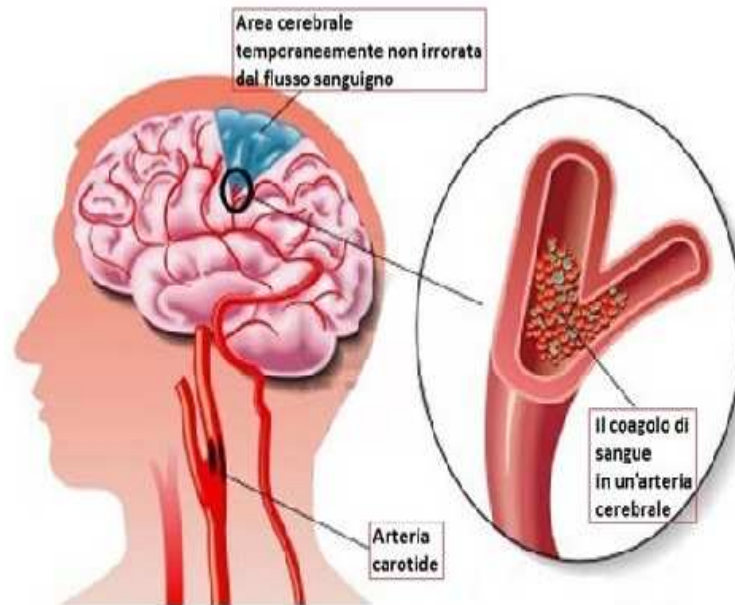
Polmone → embolia polmonare

Encefalo

Trombosi dei seni venosi cerebrali



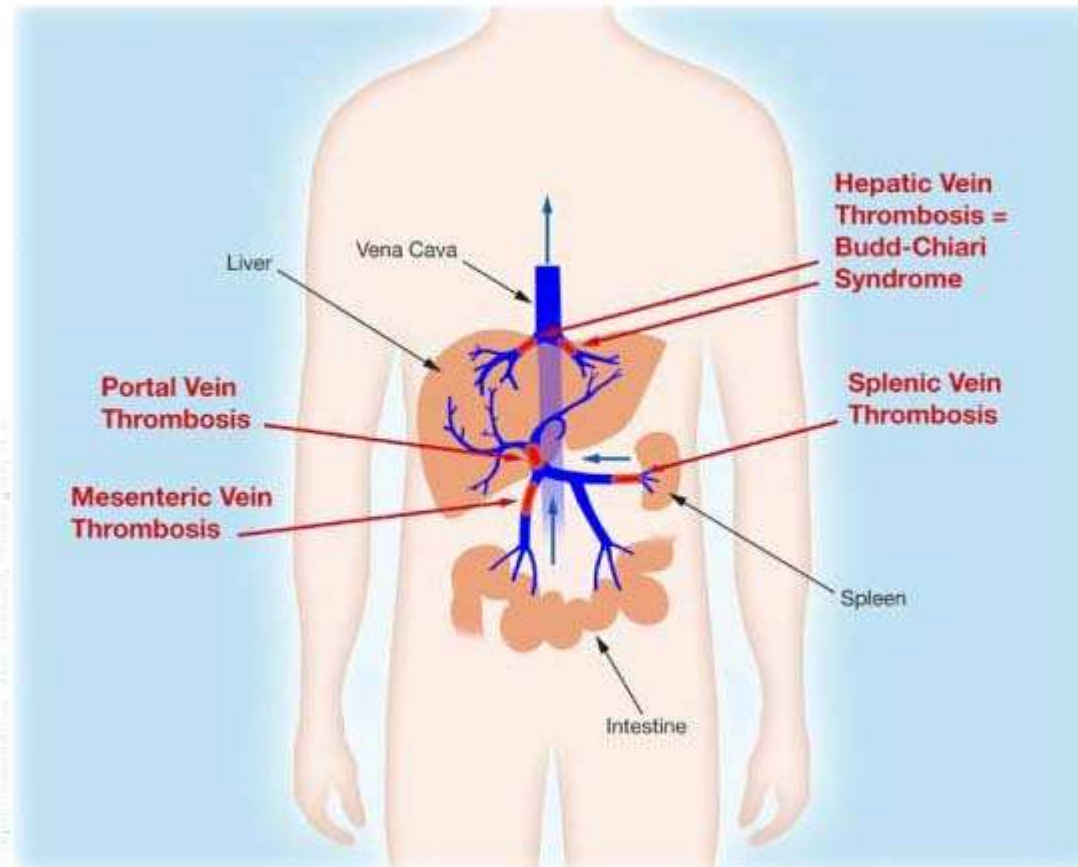
Trombosi arteriose



Sindrome Budd-Chiari o trombosi distretto splancnico

BUDD-CHIARI:

Quadro caratterizzato da epatomegalia con ittero, splenomegalia, ascite e ipertensione portale, causati da una occlusione delle vene epatiche con ostacolato deflusso del sangue dal fegato e stasi epatica

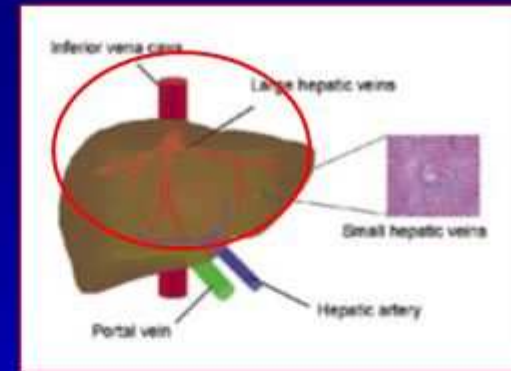


SINDROME BUDD-CHIARI (BCS)

Fattori di rischio

Congeniti

Mutazione fattore V Leiden
Mutazione protrombina (factor II)
Deficit proteina C
Deficit proteina S
Deficit antitrombina



Acquisiti

Disordine mieloproliferativo (MPD) ←
Emoglobinuria parossistica notturna
Sindrome da Ab antifosfolipidi
Malattia di Behçet
Contraccettivi orali
Gravidanza e puerperio
Iperomocistinemia

Il 50% dei pazienti con BCS sono portatori di un sottostante disordine mieloproliferativo (MPD)

Murad SDJ, Hepatol 2007

Negli studi sulla BCS in pazienti con MPD, sono stati trovati fattori protrombotici aggiuntivi in più del 30 % dei casi

Kiladjian JJ, Blood 2006

Si è dimostrato come la mutazione di JAK2 sia un utile marker di screening per MPDs in pazienti con BCS

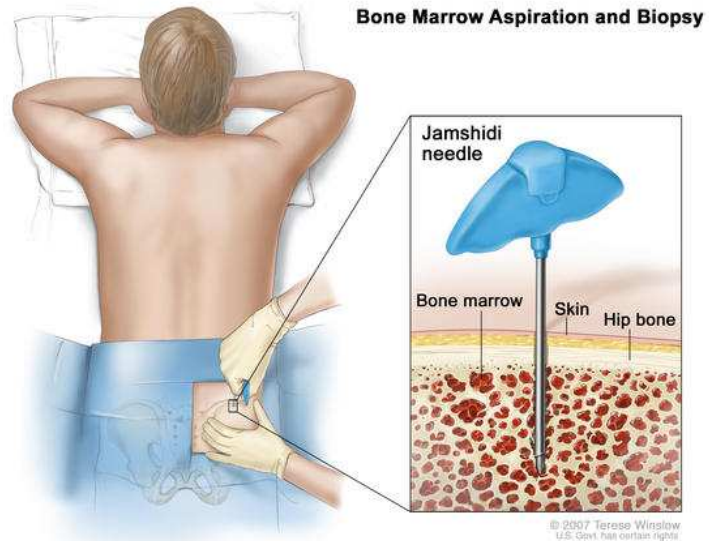
Patel RK, Gastroenterology 2006

Iter diagnostico strumentale

- Emocromo + formula striscio al m. ottico
- Emogas analisi art (satO2)
- Profilo ferro
- Vitamina B12/folati
- Test fx renale (creatinina)
- Test fx epatica
- Eritropoietina sierica
- EGA venosa per pO2 e curva dissociazione O2
- Eco addome
- RX torace
- Spirometria
- Polisonnografia
- Ecocardiogramma
- Tc encefalo
- Doppler arterie renali

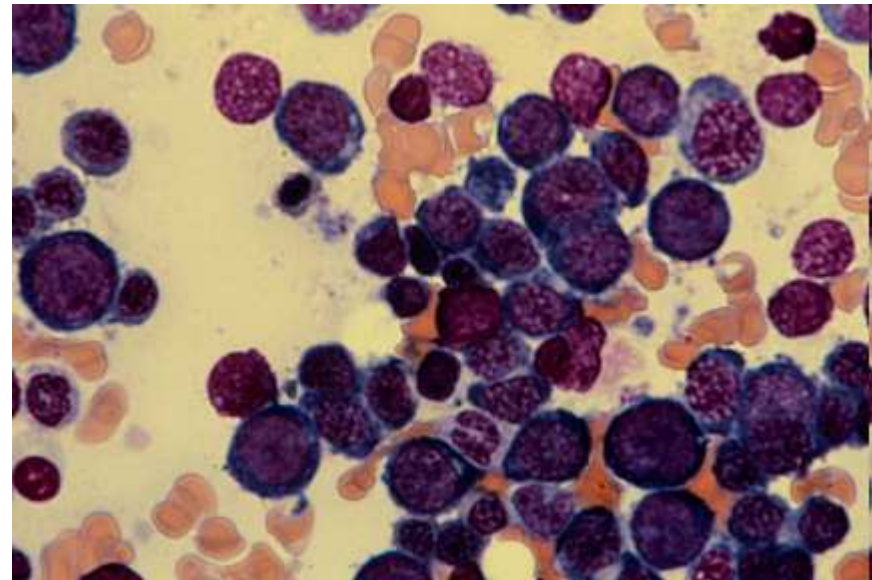
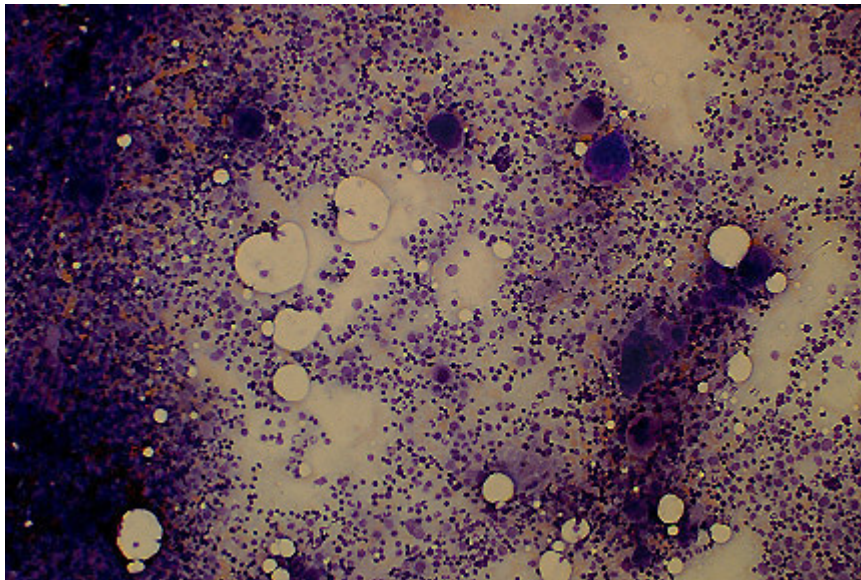
Mutazione JAK2 V617F su SP
Mutazione esone 12 JAK2 su SP

Biopsia ossea



Biopsia ossea

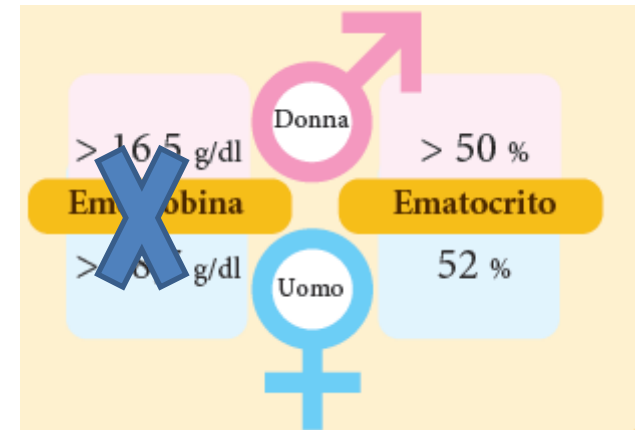
- iperplasia trilineare (panmielosi)
- cellularità aumentata per età
- Fibrosi scarsa/assente
- Assenza di depositi marziali



Diagnosi secondo classificazione WHO 2016

POLICITEMIA VERA

Criteri	PV
Criteri maggiori	<ol style="list-style-type: none">1. Hb >16,5 g/dL (uomini) o >16 g/dL (donne) o ematocrito >49% (uomini) o >48% (donne)2. Ipercellularità midollare trilineare (panmielosi) riscontrata alla biopsia ossea con megacariociti pleomorfici3. Presenza della mutazione JAK2V617F o esone 12 JAK2
Criteri minori	<ol style="list-style-type: none">1. Valori di eritropoietina sierica inferiori al minimo dell'intervallo di riferimento

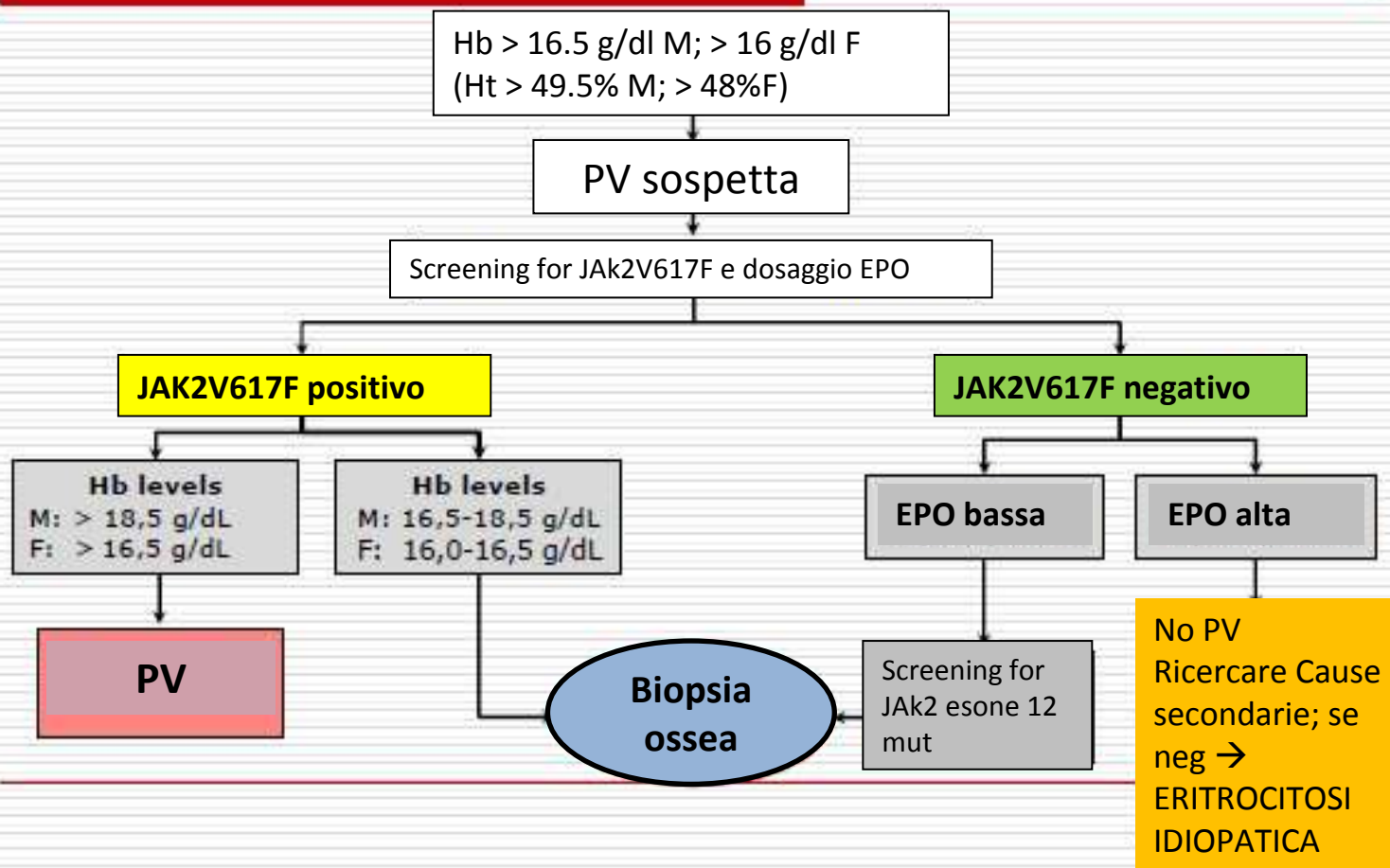


Tefferi A, et al. Leukemia. 2014; 28:1407-13

DIAGNOSI se:

- Tutti e 3 criteri maggiori
- Primi 2 criteri maggiori e il criterio minore

Algoritmo per la diagnosi di PV



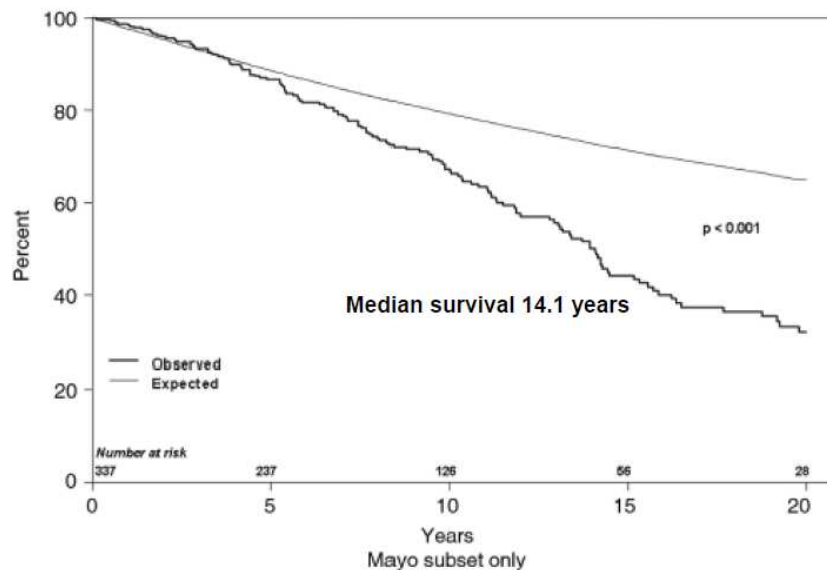
Prognosi

- Aumentato tasso (rispetto alla popolazione generale) di eventi trombotici venosi e arteriosi: 2,7/100 pazienti/anno
- Possibilità (bassa) di “trasformazione” in un altro tipo di tumore ematologico (leucemia acuta, sindrome mielodisplastica, mielofibrosi): 0,5/100 pazienti/anno
- Malattia cronica (non curabile) con lunga sopravvivenza (paragonabile ma non uguale a quella della popolazione generale)

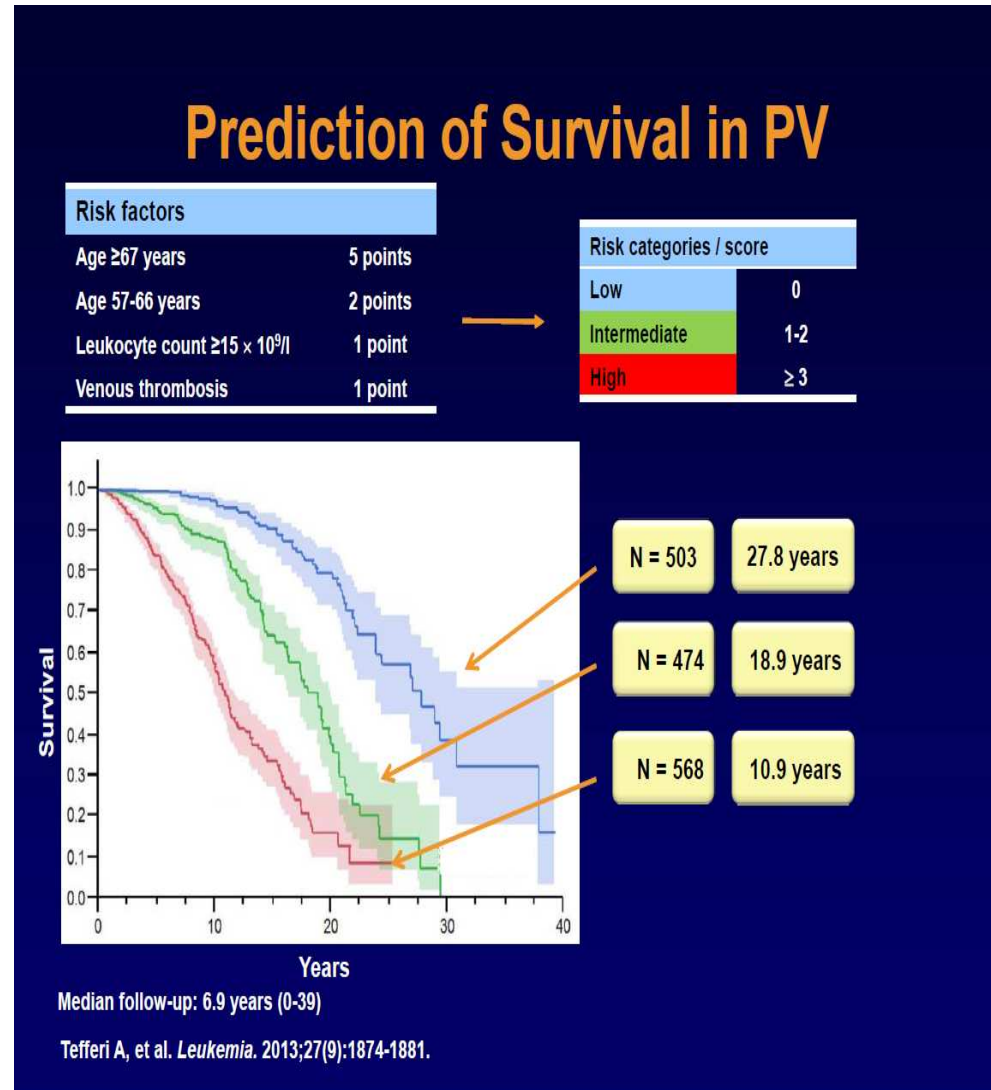
Decorso della malattia

La sopravvivenza mediana nella PV è di circa 14 anni

La mortalità globale è 1,7 volte quella della popolazione italiana con un numero di eventi pari a 3/100 pz/anno



Tefferi A. et al Leukemia 2013



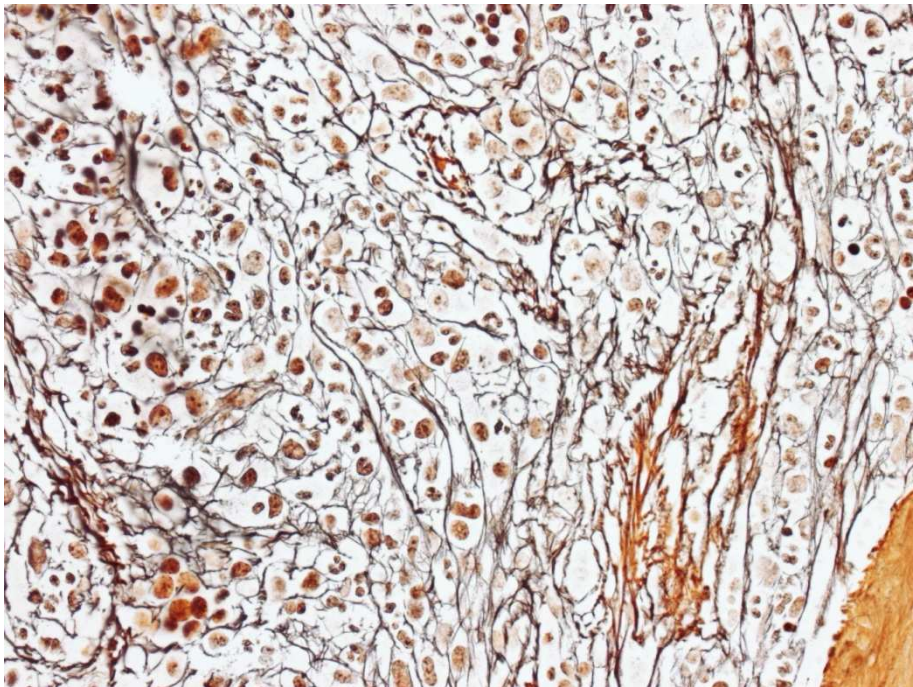
Incidenza annuale di trombosi nei pazienti con Policitemia Vera

	N	Design	Cytoreduction (%)	Antiplatelets (%)	Thrombosis (% pt.-years)
GISP, 1995	1213	Retrosp.	69	Non disponibile	3.2
Passamonti et al, 2004	396	Retrosp.	86	57	1.1
Marchioli et al, 2005	1638	Prospect.	62	58	4.9
De Stefano et al, 2008	235	Retrosp.	66	71	6.0 (recurrences)
Marchioli et al, 2013	365	Prospect.	60	84	1.9 (Htc <45%) 5.0 (Htc 45-50%)
Barbui et al, 2014	1545	Retrosp.	73	84	1.6 arterial 1.0 venous

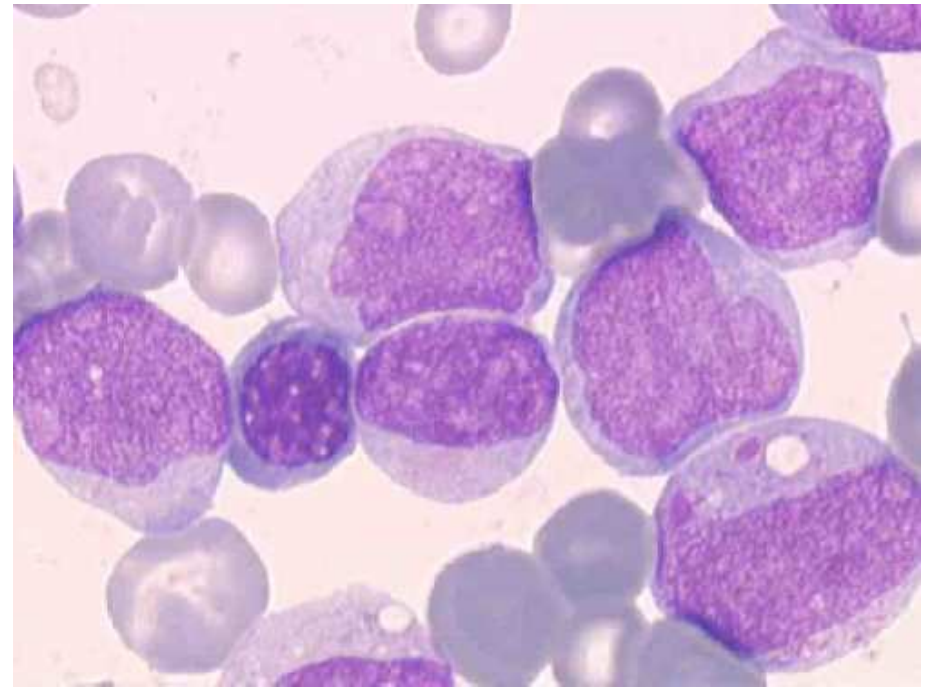
Patrono, Rocca & De Stefano, Blood 2013 (modified)

Complicanze a lungo termine

Trasformazione della PV in altre malattie ematologiche come la leucemia acuta è rara, più frequente ed evento in genere tardivo è la trasformazione in mielofibrosi



Mielofibrosi
(5-10% a 15 aa)



Leucemia mieloide acuta
(1-5%)

fdr: Età, durata malattia, uso farmaci alchilanti