



DECIMA GIORNATA FIORENTINA DEDICATA AI PAZIENTI
CON MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE

Aula AZZURRA

Trombocitemia Essenziale: Introduzione alla Malattia

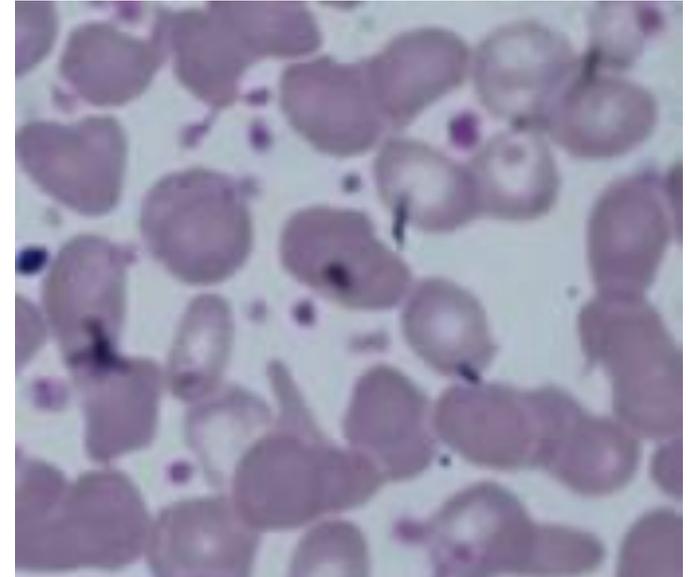
Mario Tiribelli

Trombocitemia Essenziale: nomen omen

Trombocitemia = tante piastrine

Trombociti = piastrine

Emè = sangue



Essenziale = escludiamo tutte le cause di aumento delle PLT secondarie

La maggior parte (>90%)
delle piastrinosi è
SECONDARIA ad altre
cause, acute / transitorie o
croniche / persistenti

Table 1. Causes of Secondary (Reactive) Thrombocytosis.

Transient processes

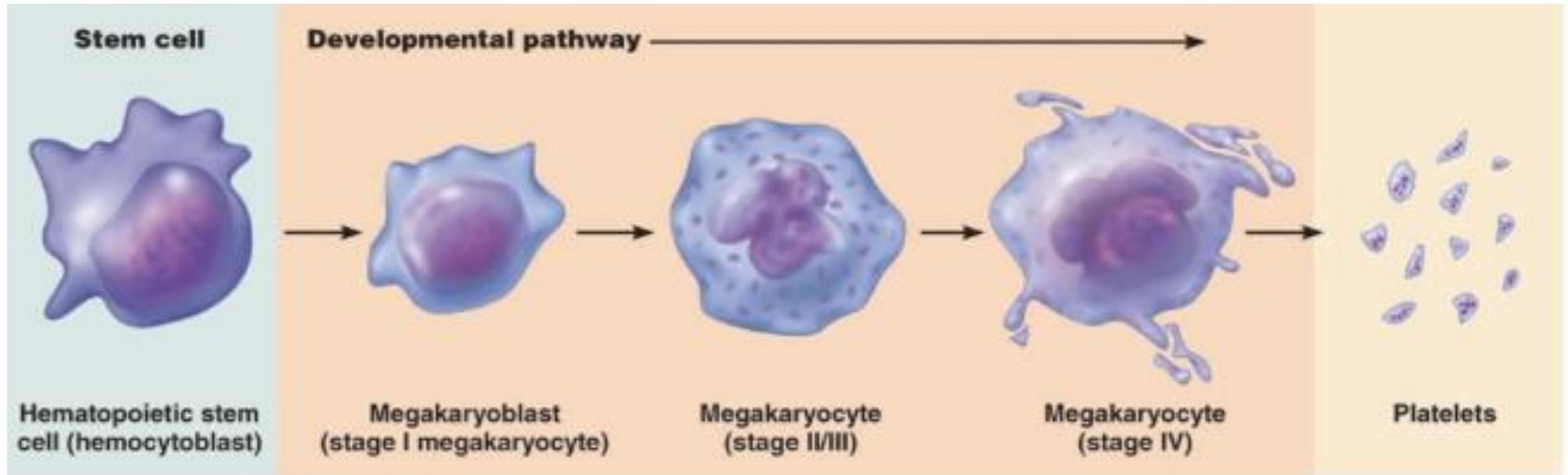
Acute blood loss
Recovery ("rebound") from thrombocytopenia
Acute infection or inflammation
Response to exercise

Sustained processes

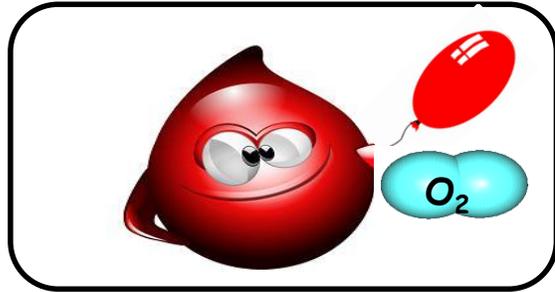
Iron deficiency
Hemolytic anemia
Asplenia (e.g., after splenectomy)
Cancer
Chronic inflammatory or infectious diseases
 Connective-tissue disorders
 Temporal arteritis
 Inflammatory bowel disease
 Tuberculosis
 Chronic pneumonitis
Drug reactions
 Vincristine
 All-*trans*-retinoic acid
 Cytokines
 Growth factors

L'origine delle piastrine

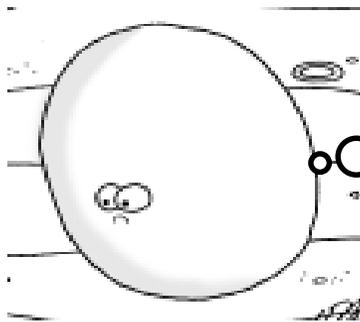
- Le piastrine derivano dalla proliferazione dei megacariociti, elementi che derivano dalla cellula staminale emopoitica
- I megacariociti si trovano esclusivamente nel midollo osseo



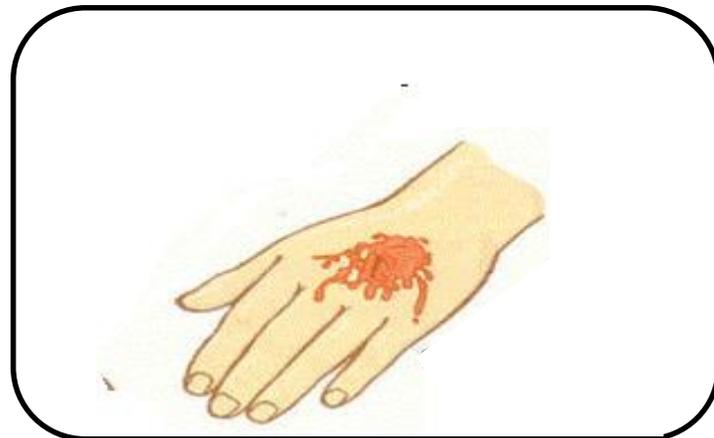
Funzioni delle cellule del sangue



I globuli rossi trasportano l'ossigeno ai tessuti



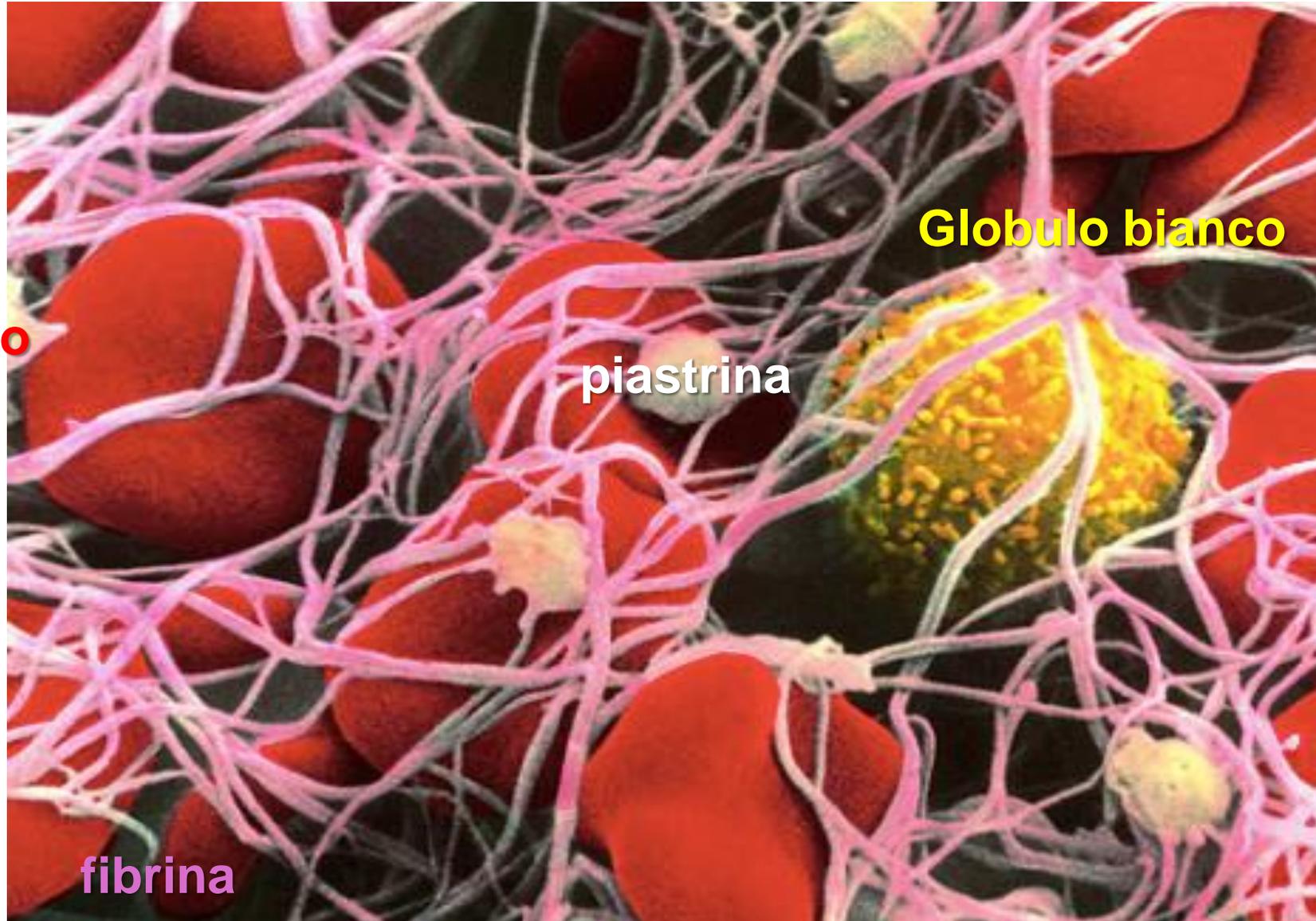
I globuli bianchi ci difendono dalle infezioni



Le piastrine sono necessarie per bloccare le emorragie

La formazione del coagulo

Globulo rosso



Globulo bianco

piastrina

fibrina

Ma se le piastrine sono troppe...



TROMBOSI

Incidenza della T.E.

- L'incidenza è, a seconda delle casistiche, di **1-2 casi / 100,000 persone / anno** → in una città come Firenze si possono stimare 10-20 nuovi casi all'anno
- L'età mediana alla diagnosi è attorno a **50-60 anni**
- Modesta prevalenza nel **nesso femminile** (60-70%)
- Quota non indifferente di **donne in età fertile**



Il laboratorio alla diagnosi

- Sempre (per definizione!) PLT elevate: mediamente **tra 700 e 800,000/mmc**
- 15-25% esordisce con valori di PLT $> 1,000,000/mmc$
- Hb e leucociti generalmente ai **limiti superiori della norma**;
15-20% dei pazienti ha GB $> 11,000/mmc$
- Esami ematochimici nella norma, LDH elevato in alcuni casi
- Esame obiettivo: negativo o modica splenomegalia ($\approx 10\%$)

I sintomi alla diagnosi

1

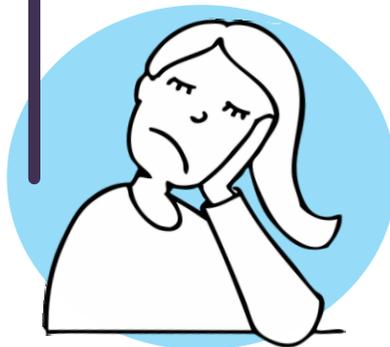
persona su

2

Non presenta sintomi specifici

I **sintomi**, quando presenti, sono **aspecifici**

Stanchezza



Febbricola



Perdita di peso/appetito



Senso di sazietà e distensione addominale



Quadri d'esordio "critici"



Eritromelalgia (≈ 20%)



**Trombosi arteriose /
gangrena (≈ 10-15%)**

**Emorragia
(≈ 5-10%)**



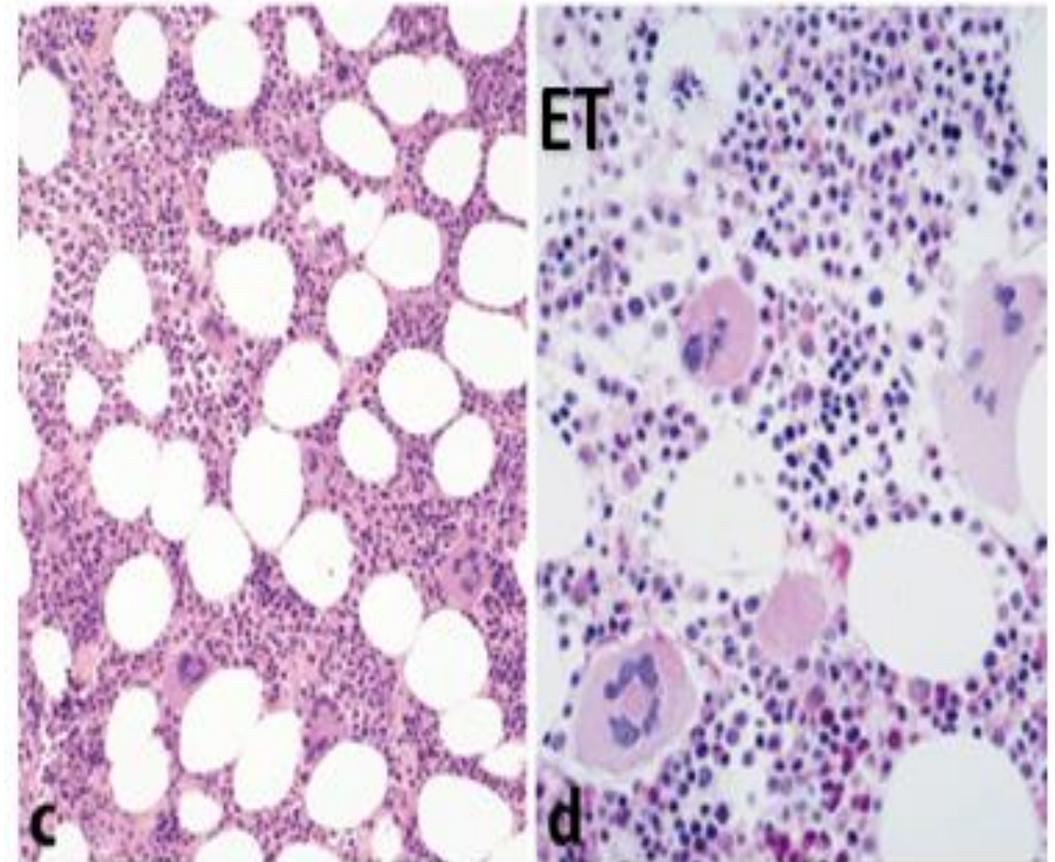
Trombosi venose (≈ 10%)



I criteri diagnostici (WHO 2016)

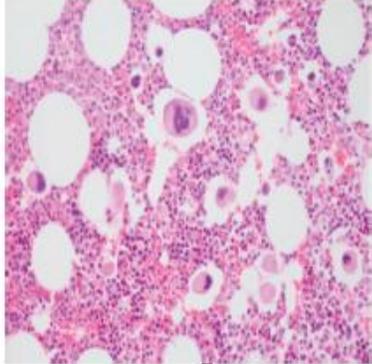
Diagnosi se: 1-4 o 1-3 più 5

1. Conta PLT stabilmente $\geq 450,000/\text{mmc}$
2. Proliferazione prevalente della linea megacariocitaria, con elementi di grandi dimensioni e con nuclei iperlobulati
3. Non criteri WHO criteria per PV, PMF, LMC
BCR::ABL1+, MDS
4. Presenza di mutazione a carico di *JAK2*,
CALR o *MPL*
5. *Presenza di marker di clonalità, o non evidenza di piastrinosi reattiva*

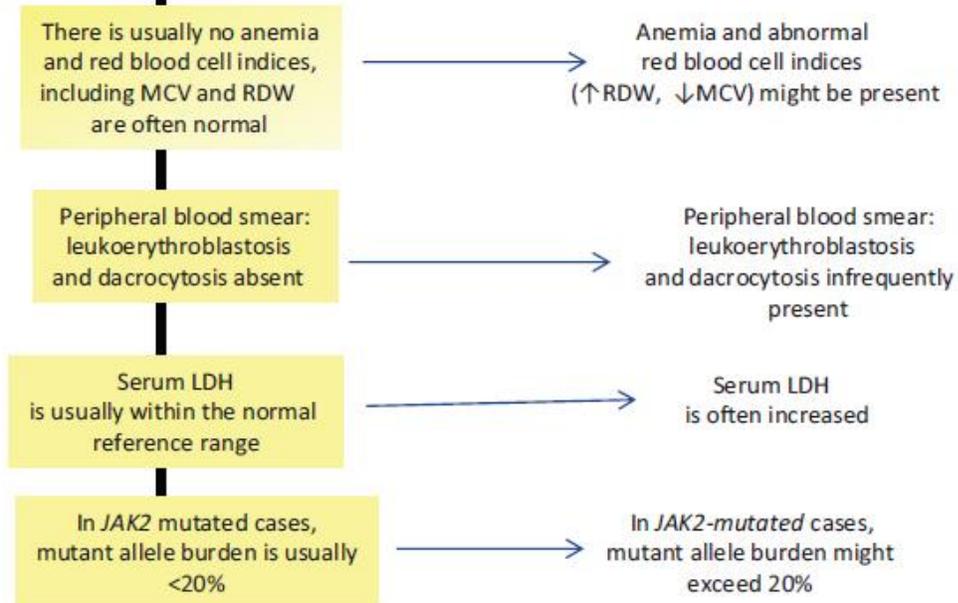
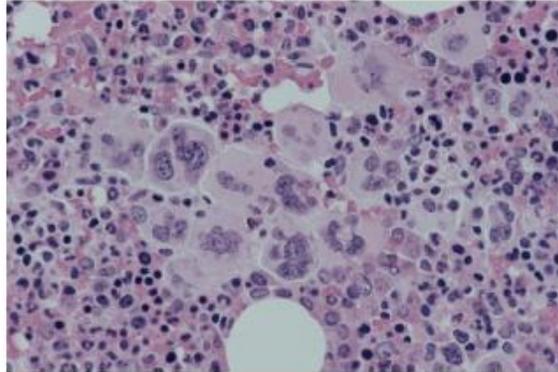


La diagnosi può non essere “semplice”...

Essential thrombocythemia
...megakaryocytes are large and mature-appearing and form loose clusters



Prefibrotic myelofibrosis
...megakaryocytes display hyperchromatic and irregularly folded nuclei and form tight clusters



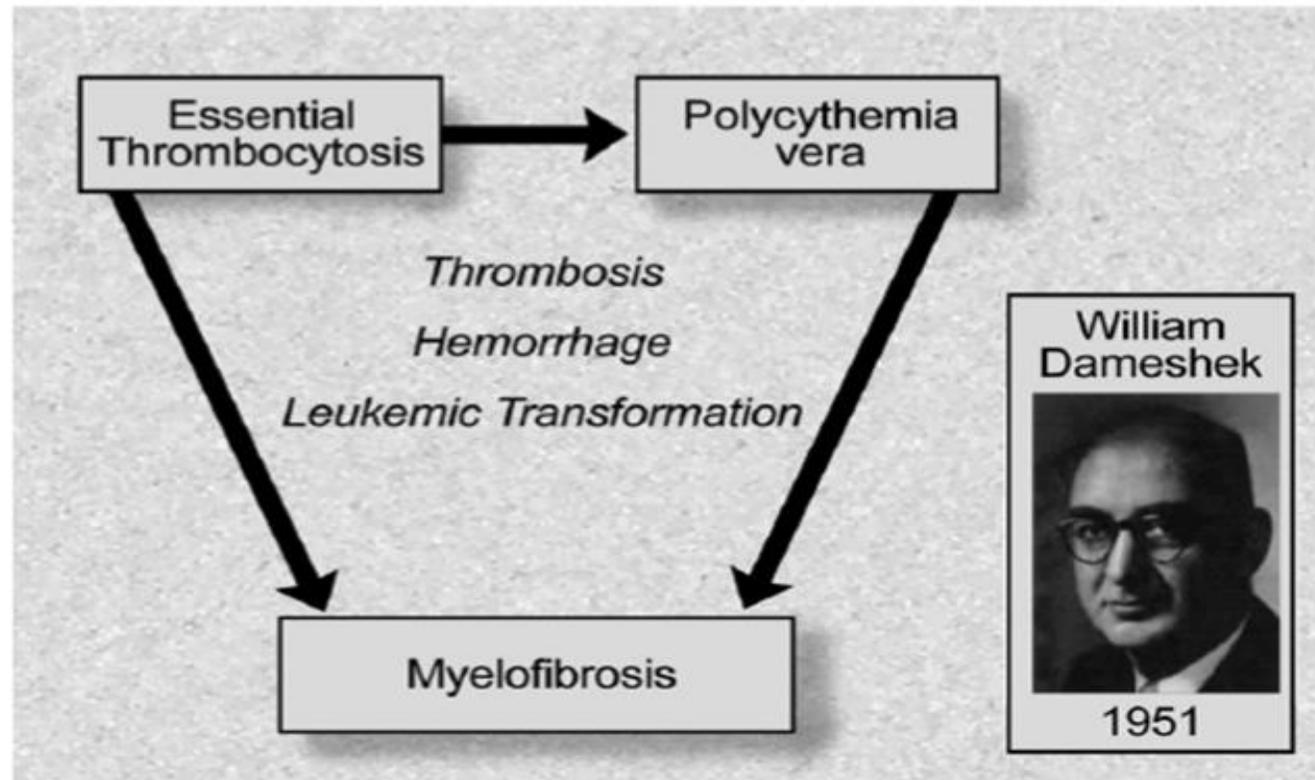
- Esiste un certo grado di “sovrapposizione” tra le diverse forme di neoplasie mieloproliferative
- Similitudini soprattutto tra TE e MF in fase pre-fibrotica
- Prognosi diversa
- → necessità di anatomopatologo esperto

T.E.: la genetica

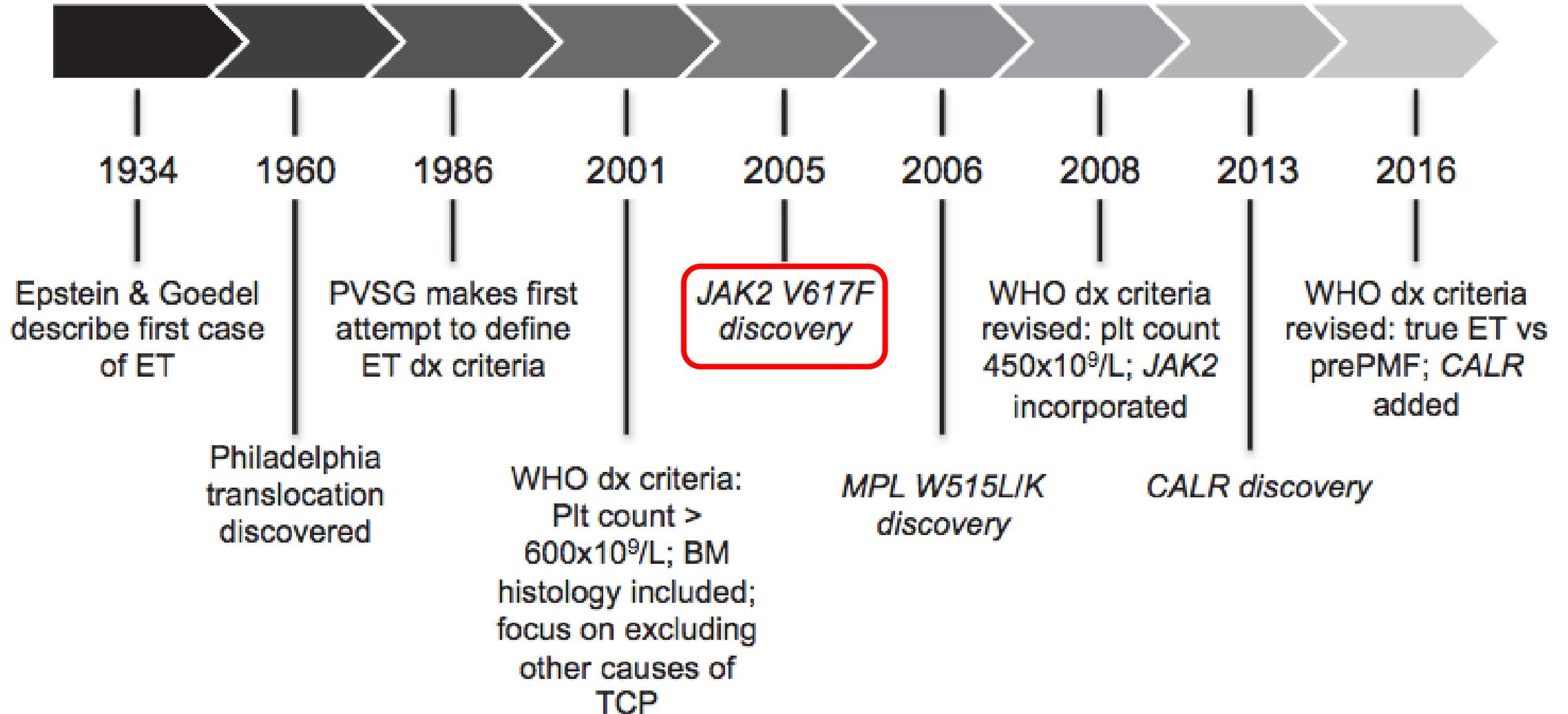
Blood 1951; 6:372-375

EDITORIAL

Some Speculations on the Myeloproliferative Syndromes



Una storia lunga 90 anni...



Le mutazioni di JAK2

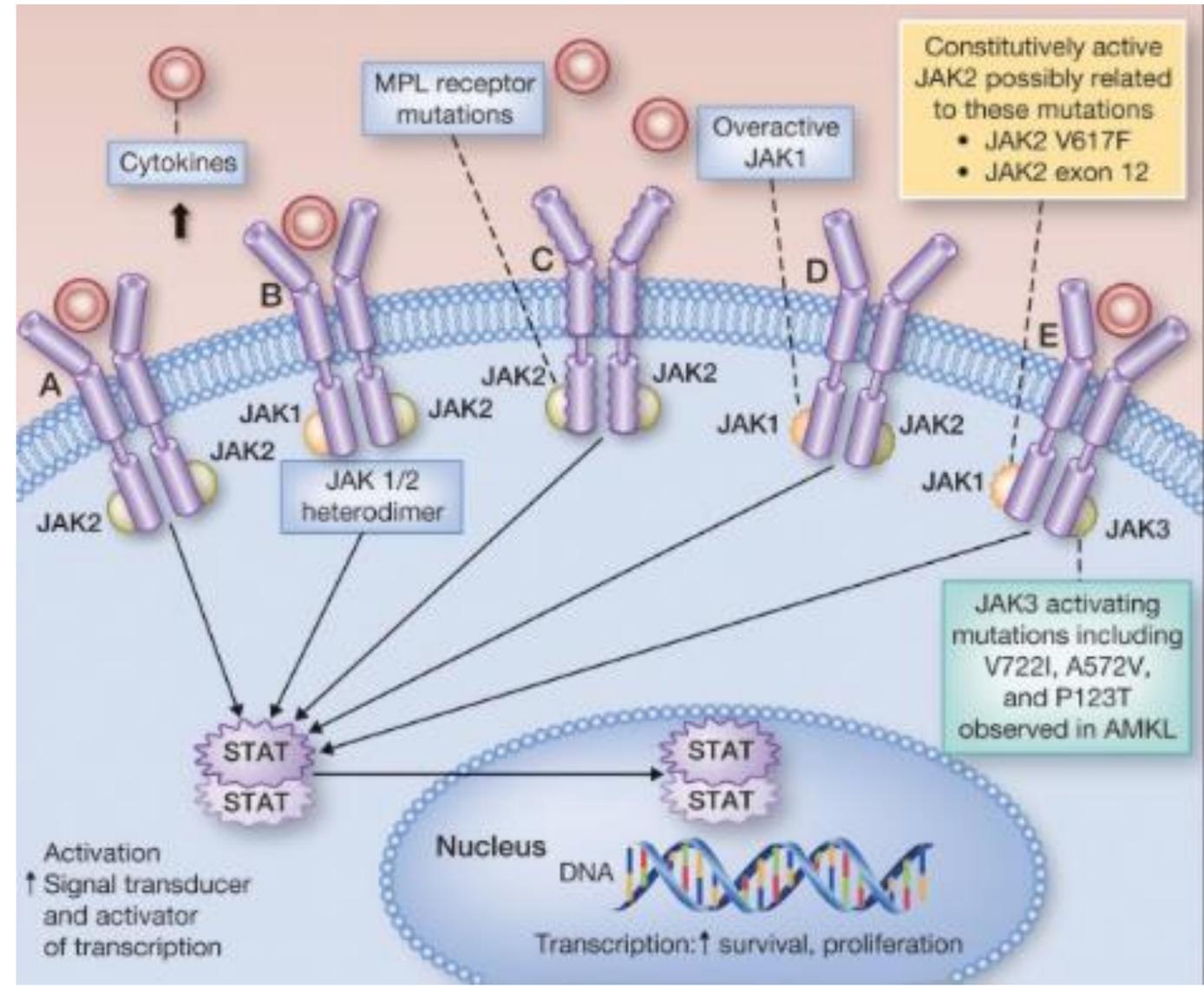


V617F

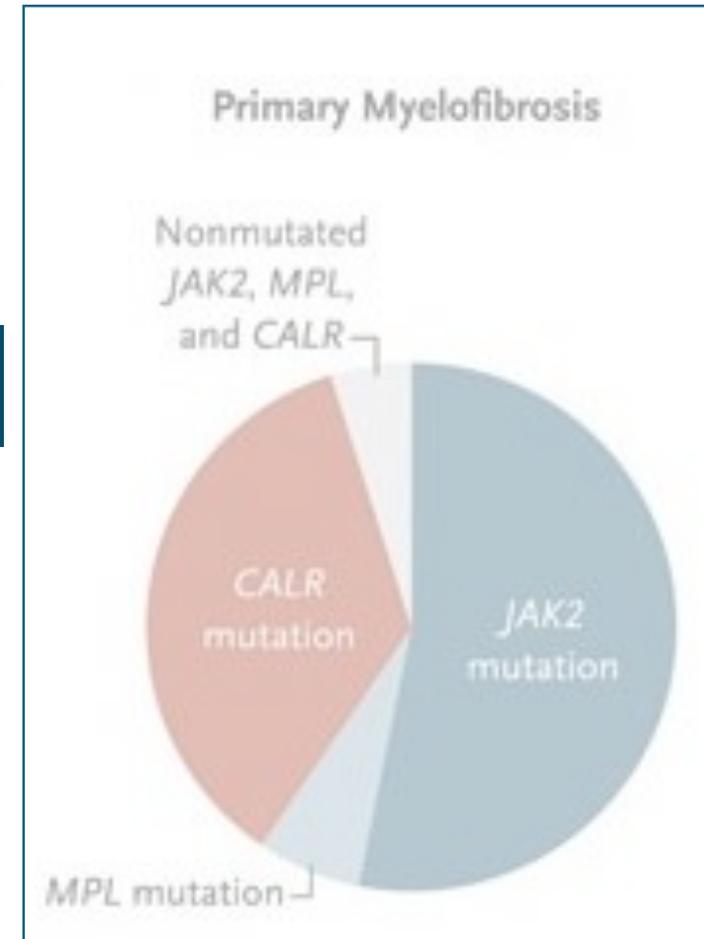
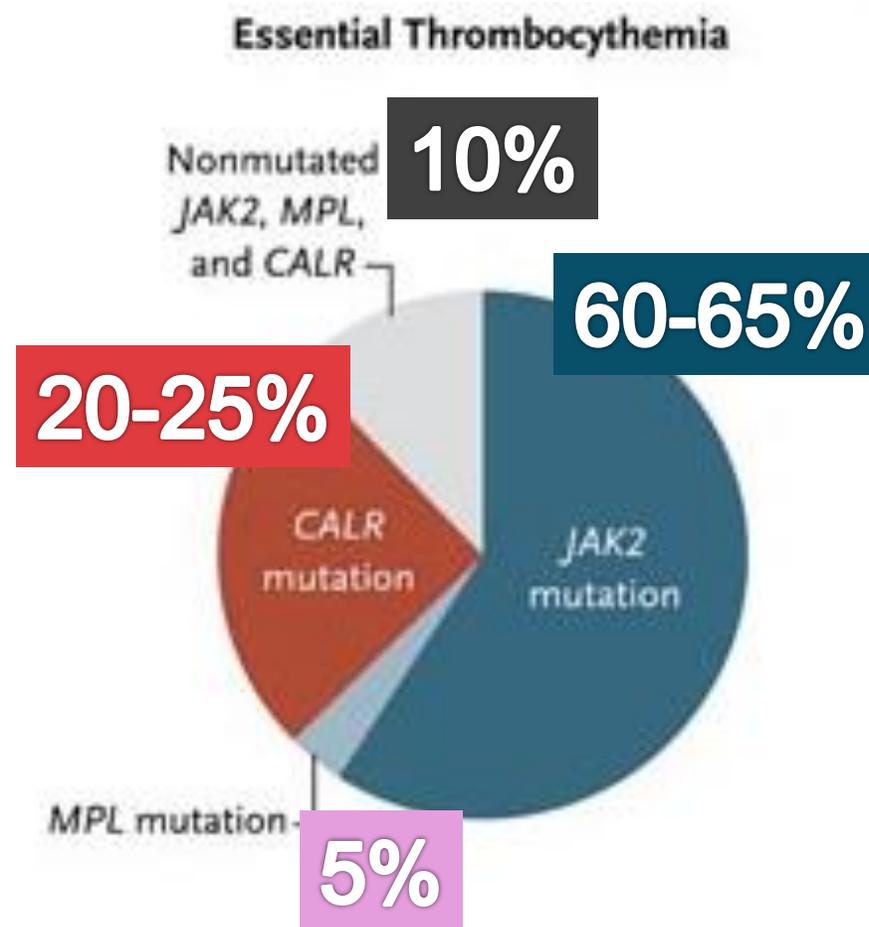
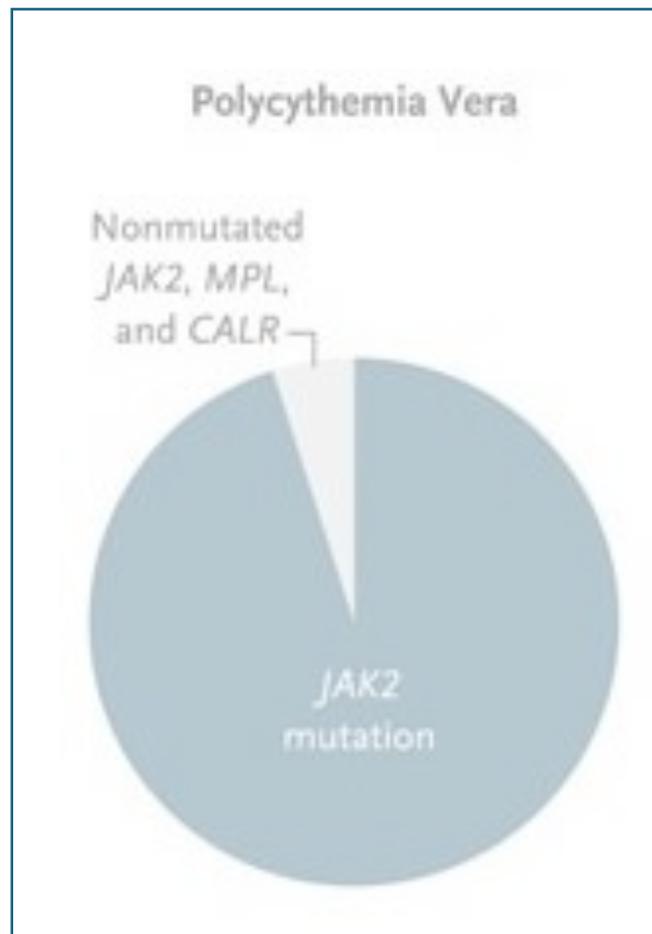


Frequency in the MPNs	
PV	90-95%
ET	50-60%
PMF	60%

Levine *et al.*, Cancer Cell 2005; 7:387-97
 James *et al.*, Nature; 2005; 434:1144-8
 Kralovics *et al.*, NEJM 2005; 352:1779-90
 Baxter *et al.*, Lancet 2005; 365:1054-61



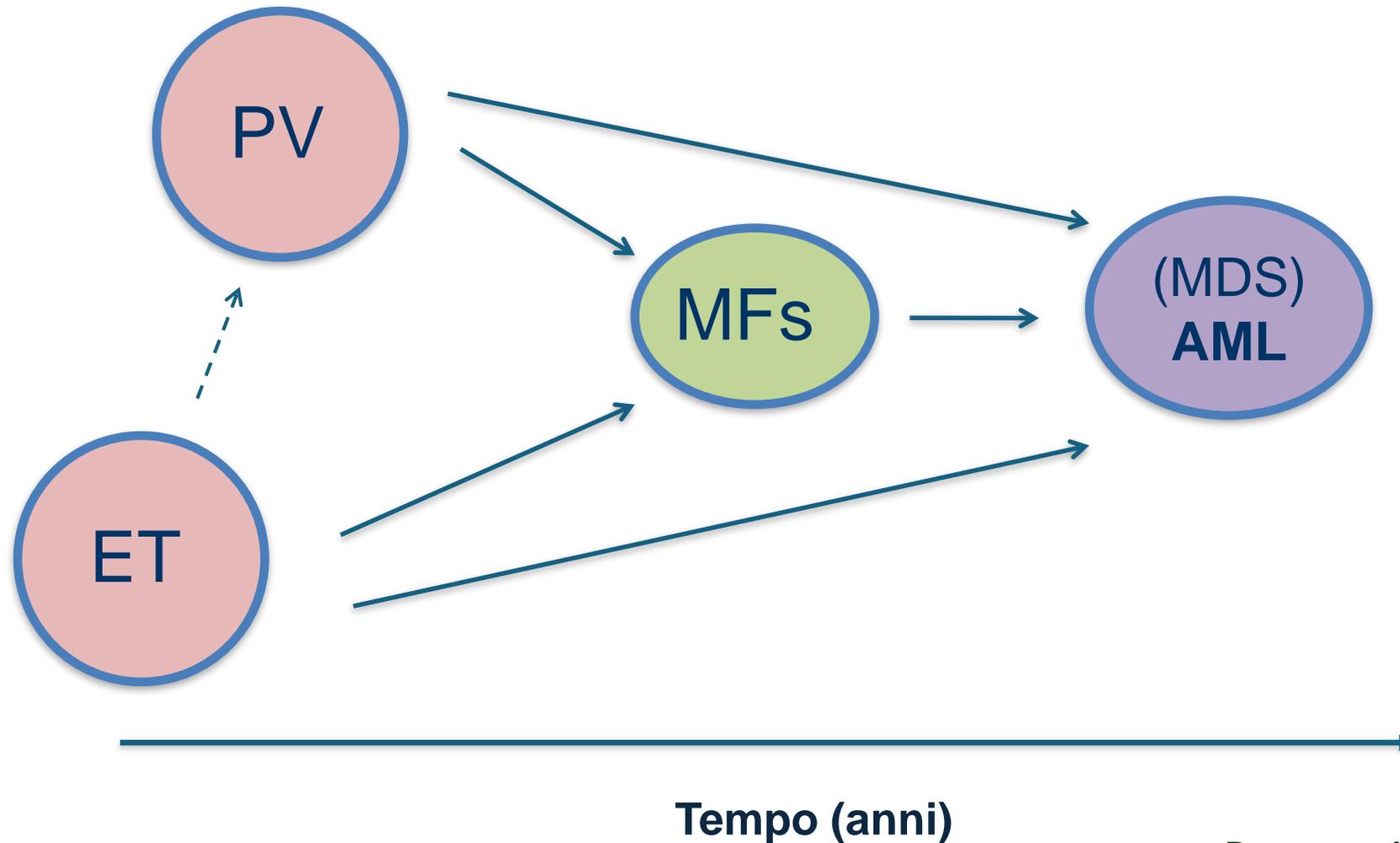
Frequenza delle mutazioni “driver”



Alterazioni geniche driver e caratteristiche di malattia

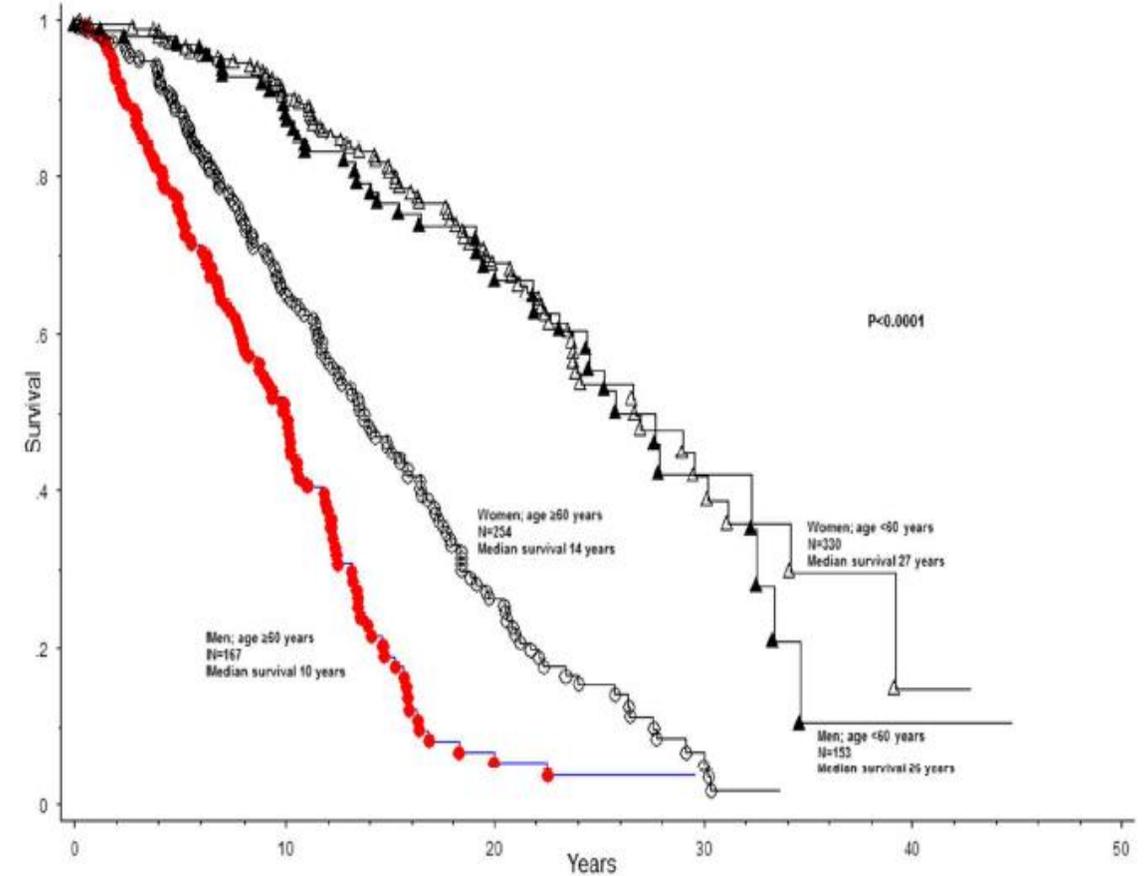
	PLT	GB	Hb	età	sexo	tromb.
JAK2	<	>	>	>	F	>
CALR	> >> (ty.2)	<	<	<	M	<
MPL		<		>	M	>/=
TN	>	<	<	<	F	>

Decorso naturale delle MPN



La prognosi della T.E.

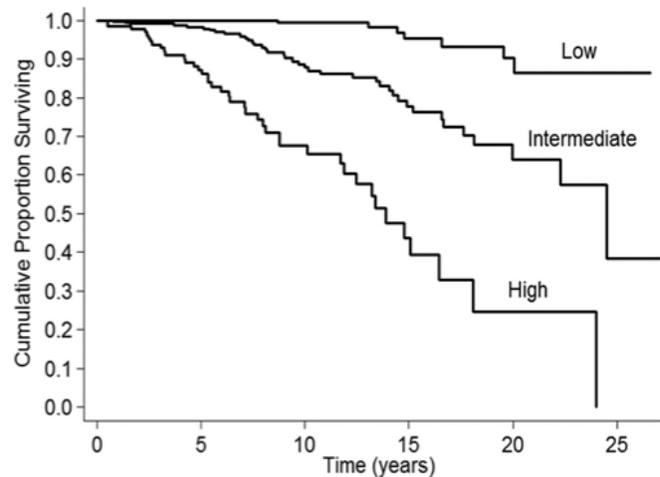
- Aspettativa di vita lunga, la maggiore tra le MPN
- Sopravvivenza mediana variabile nei diversi studi: **12-20 anni** (ma > 25-30 anni nei pazienti < 60 anni)
- Comunque lievemente inferiore alla popolazione generale
- Età e sesso (> 60 anni) correlano con la sopravvivenza



Gli score prognostici - sopravvivenza

- L'età avanzata è, di gran lunga, il fattore prognostico più rilevante
- Gli **eventi vascolari** (trombosi > emorragie) sono la principale causa di mortalità e morbilità

IPSET



Prognostic factors and score

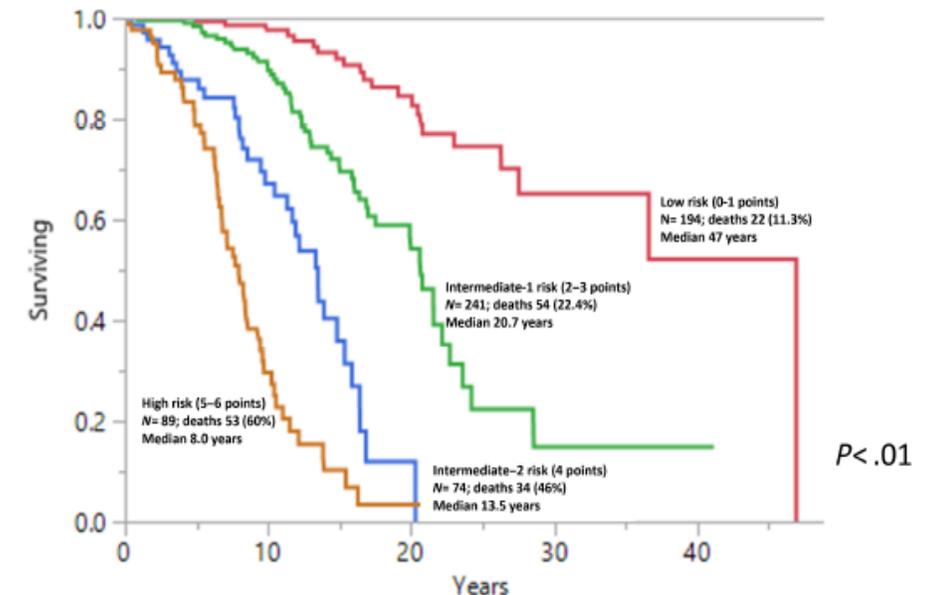
Age \geq 60 years:	2
History of thrombosis:	1
WBC \geq 11 \times 10 ⁹ /L:	1

Prognostic groups

• Low	0
• Intermediate	1-2
• High	3-4

AAA

Age >70 years = 4 points
 Age 50-70 years = 2 points
 Absolute lymphocyte count <1.7 \times 10⁹/L = 1 point
 Absolute neutrophil count \geq 8 \times 10⁹/L = 1 point



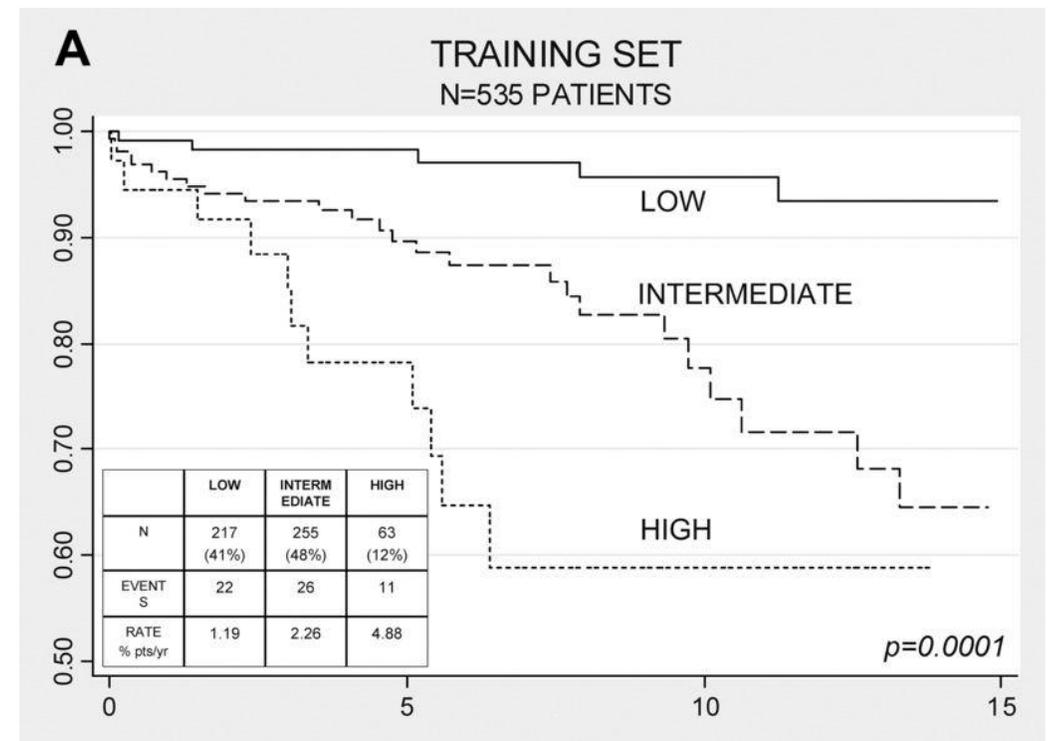
Gli score prognostici - trombosi

- Circa il **20% dei pazienti** esordisce con una trombosi o ha una storia di trombosi alla diagnosi
- Il rischio trombotico permane nel corso del tempo → **la terapia viene decisa sulla base del rischio trombotico individuale**

IPSET- Trombosi

Risk factor	HR	scores
Age > 60	1.50	1
CV risk factors	1.56	1
Previous thrombosis	1.93	2
JAK2 V617F	2.04	2

Score: 0 low risk
Score: 1-2 intermediate risk
Score: ≥ 3 high risk

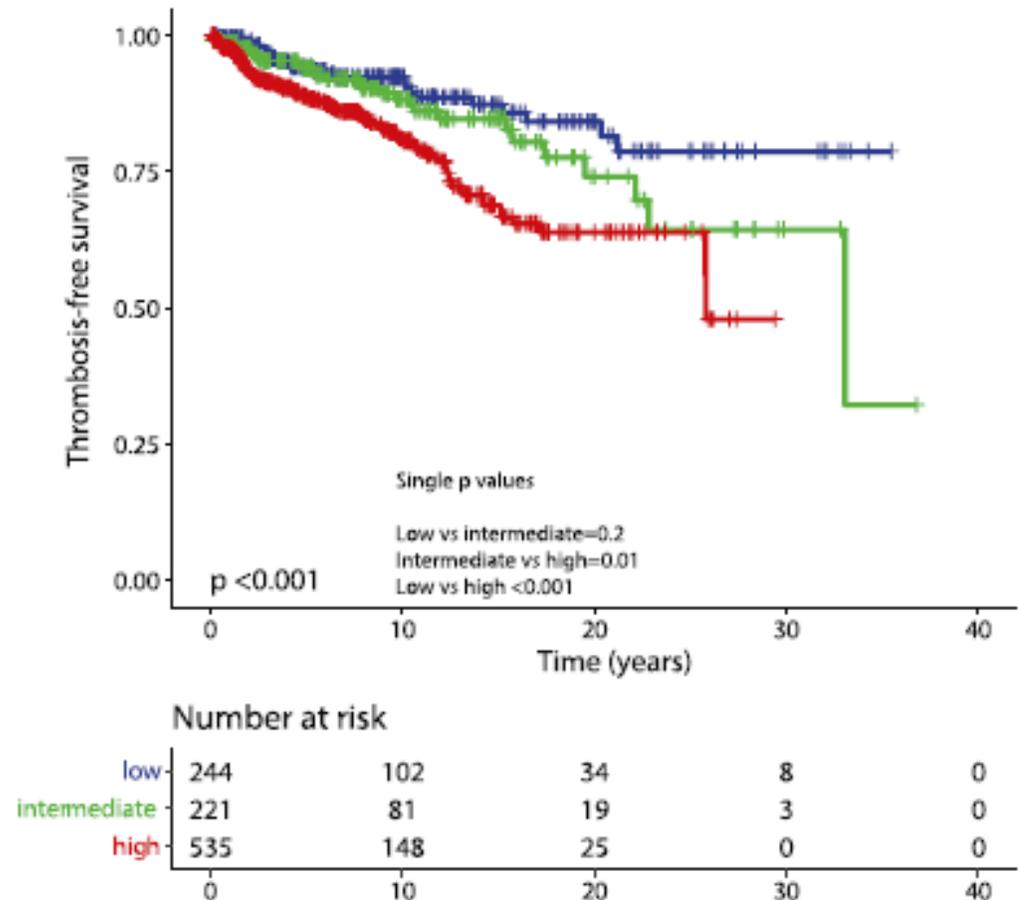


One thousand patients with essential thrombocythemia: the Florence-CRIMM experience

Giuseppe G. Loscocco^{1,2}, Francesca Gesullo¹, Giulio Capecchi¹, Alessandro Atanasio¹, Chiara Maccari¹, Francesco Mannelli¹, Alessandro M. Vannucchi^{1,3} and Paola Guglielmelli^{1,3}

© The Author(s) 2024

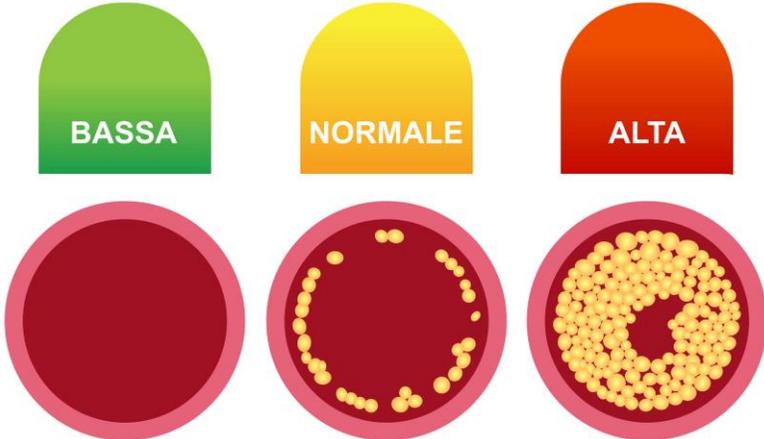
- Con un follow-up mediano di 8 anni (0 – 43) **143 pazienti (14.3%)** hanno manifestato un evento trombotico maggiore: 91 (9.1%) arteriosa e 65 (6.5%) venosi
- Il tasso annuale di trombosi è stato dell'**1% per gli eventi arteriosi e 0.7% per gli eventi venosi**
- Lo score IPSET-t si è confermato predittivo



Fattori di rischio!



Colesterolo



Quanti pazienti cardiopatici mettono in atto comportamenti “virtuosi”?

Guideline recommendations	Proportions at goal
Smoking cessation among smokers	48
Regular physical activity	34
BMI <25 kg/m ²	18
Waist circumference <94 cm (men) <80 cm (women)	25 12
Blood pressure <140/90 mmHg	50
Total cholesterol <4.5 mmol/L (175 mg/dL)	49
LDL cholesterol <2.5 mmol/L (100 mg/dL)	55
Among patients with type 2 diabetes: Fasting glycaemia <7.0 mmol/L (125 mg/dL) HbA _{1c} <6.5%	27 35

Gli score prognostici - emorragia

- Gli eventi emorragici sono più rari di quelli trombotici, ma comunque rilevanti: **circa 4-8% pre/a diagnosi e 6-10% nel follow-up**
- Meno definiti i fattori di rischio emorragico: sicuramente età e leucocitosi, forse lo stato mutazionale (JAK2) e i fattori di rischio CV
- Possibile effetto delle terapie (ASA)
- IPSET-t predittivo di emorragia?

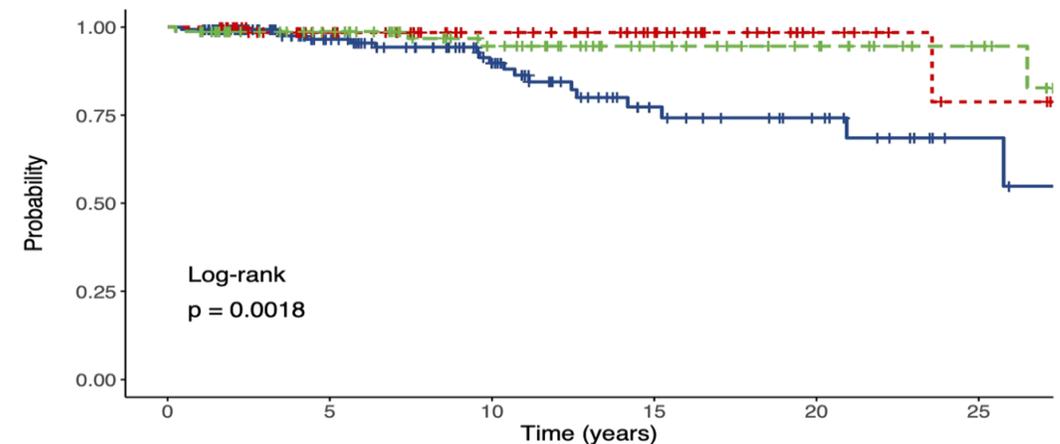
Annals of Hematology (2024) 103:443–448
<https://doi.org/10.1007/s00277-023-05578-8>

ORIGINAL ARTICLE



Correlation between IPSET-t risk at diagnosis and subsequent hemorrhage in patients with essential thrombocythemia; a single institution experience

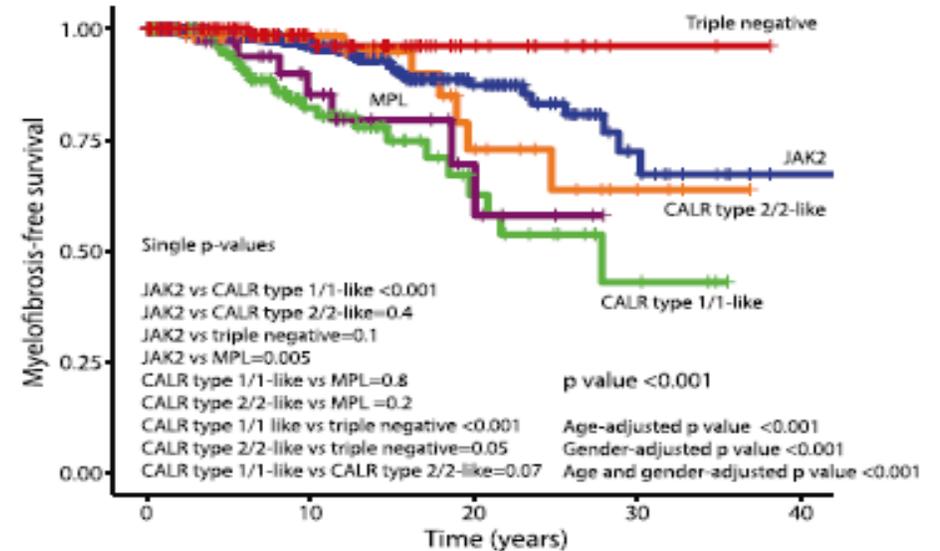
Luca Tosoni¹ · Matteo Liberi¹ · Gianluca Morelli¹ · Maria Elena Zannier¹ · Davide Lazzarotto¹ · Carla Fili¹ · Erica Simeone¹ · Giulia Battaglia¹ · Chiara Callegari¹ · Matteo Fanin¹ · Daniela Damiani^{1,2} · Renato Fanin^{1,2} · Mario Tiribelli^{1,2}



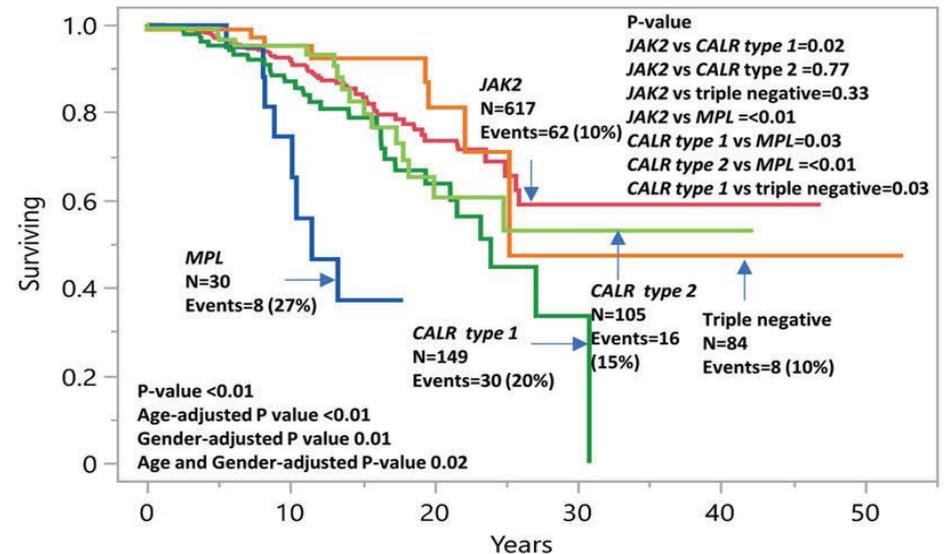
	Number at risk					
	0	5	10	15	20	25
IPSET=H	153	94	57	25	16	5
IPSET=L	75	55	39	27	9	3
IPSET=I	80	61	42	26	19	10

L'evoluzione a MF

- L'incidenza di evoluzione a MF a 10 e 20 anni è attorno al 6-9% e 20-30%, rispettivamente
- Dati non conclusivi sull'associazione delle mutazioni driver con l'evoluzione a MF: MPL probabile, CALR dubbio
- Verosimile correlazione con il sesso maschile e leucocitosi

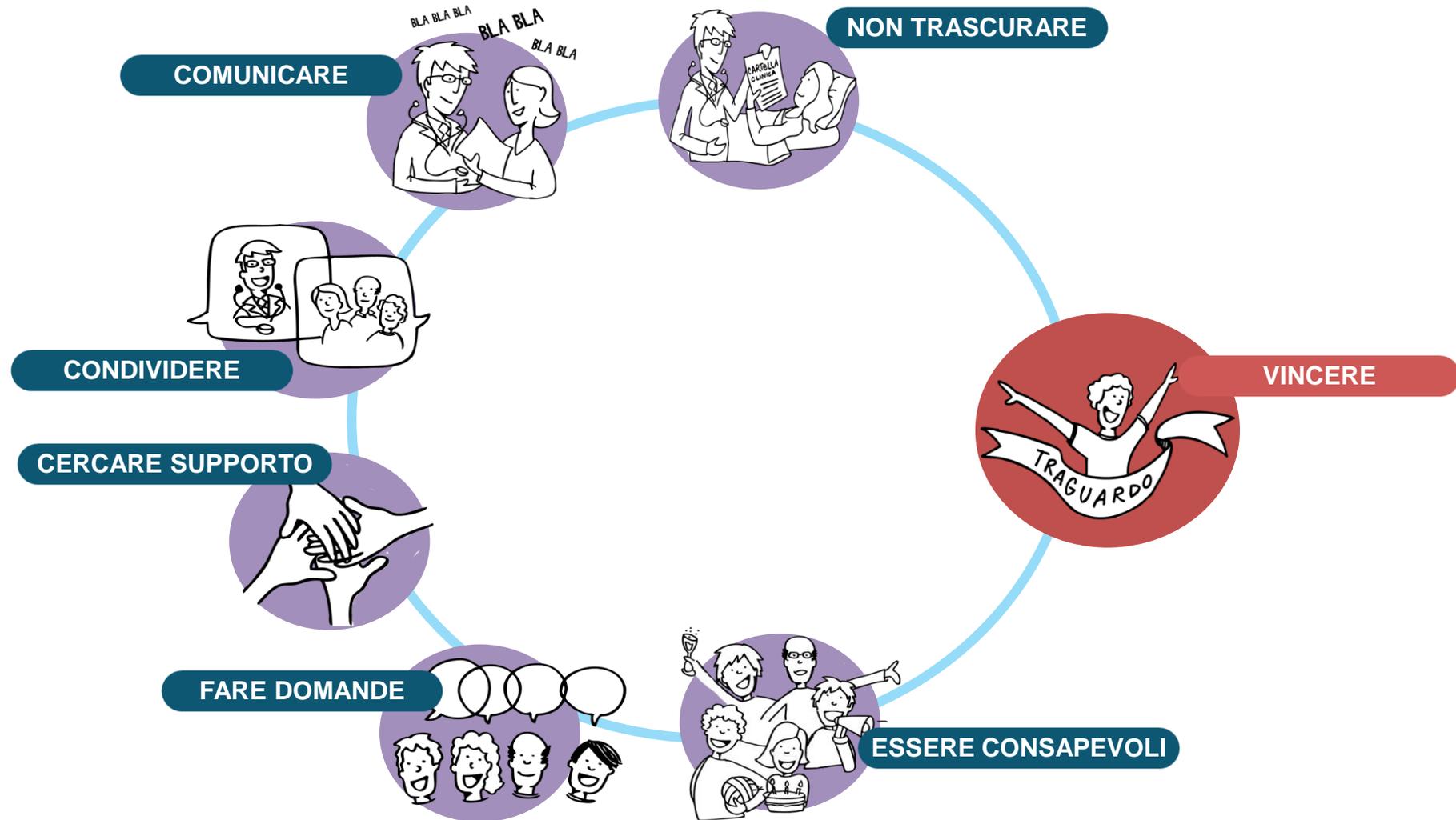


Loscocco G et al. Blood Cancer J 2024; 14:10



Gangat N et al. Blood Cancer J 2024; 14:11

Conoscere per collaborare e vincere





**mario.tiribelli@un
iud.it**