



DECIMA GIORNATA FIORENTINA DEDICATA AI PAZIENTI
CON MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE

Aula **ROSSA**

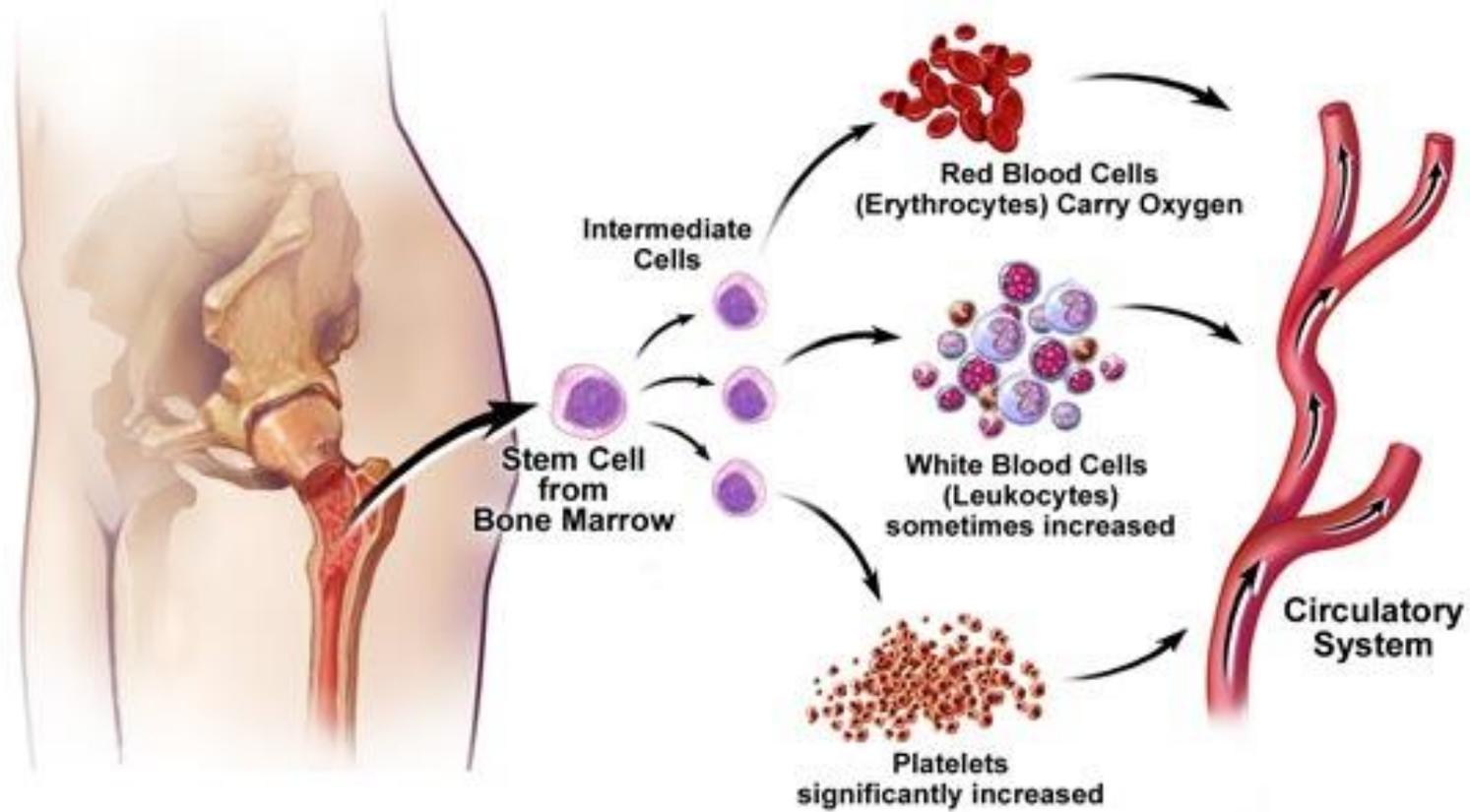
Policitemia vera: Introduzione alla Malattia

G. Palumbo



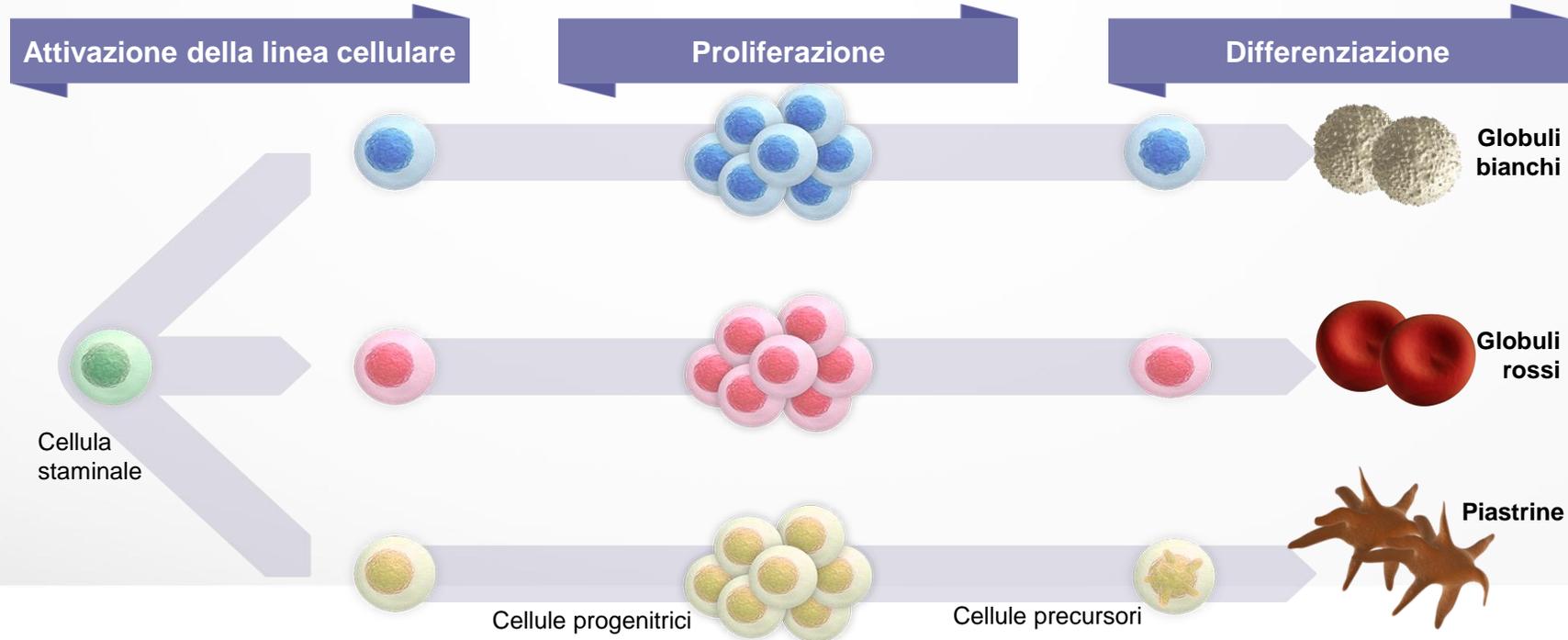
UNIVERSITÀ
degli STUDI
di CATANIA

Ematopoiesi: dove nasce il sangue

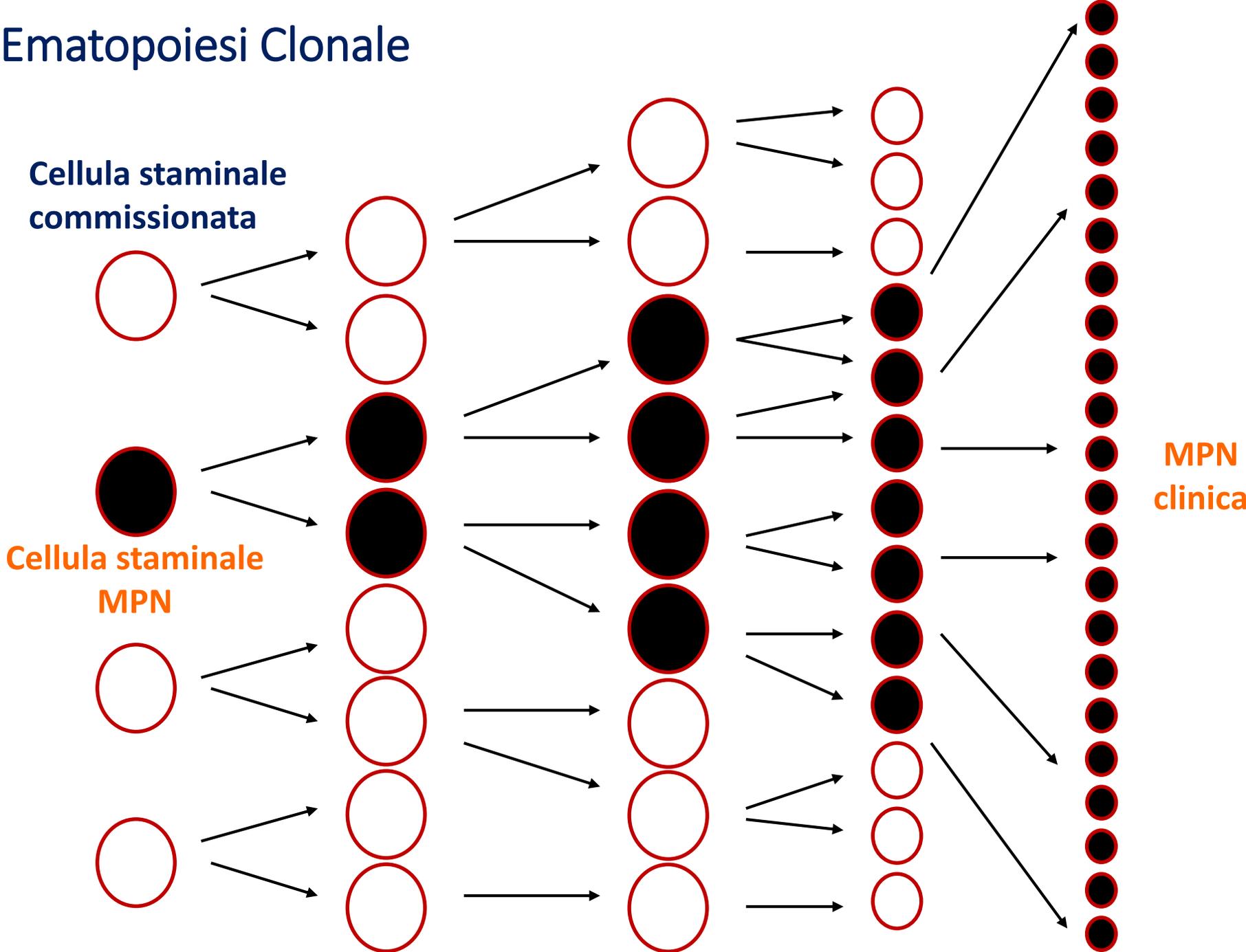


MALATTIE MIELO-PROLIFERATIVE CRONICHE

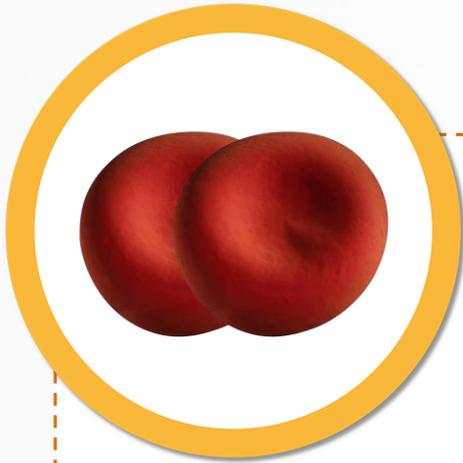
- Si tratta di un gruppo di malattie del sangue che si sviluppano in seguito all'alterazione di una cellula staminale.
- Sono malattie croniche, con evoluzione lenta e progressiva.
- La cellula staminale è la cellula "madre" che genera tutte le cellule del sangue, globuli rossi, globuli bianchi e piastrine, e si trova normalmente nel midollo osseo: da qui il termine "*mielo*".
- La parola "*proliferative*" indica che in queste malattie si ha una crescita eccessiva di alcune cellule del sangue.



Ematopoiesi Clonale



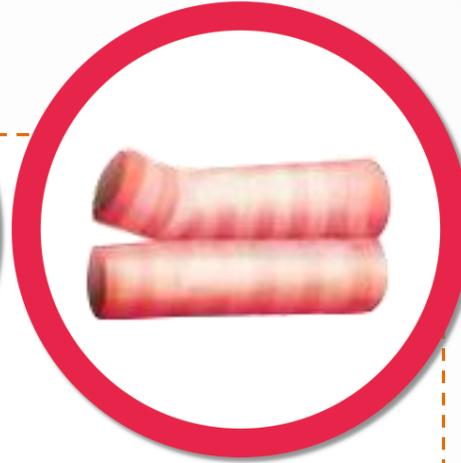
MALATTIE MIELO-PROLIFERATIVE CRONICHE



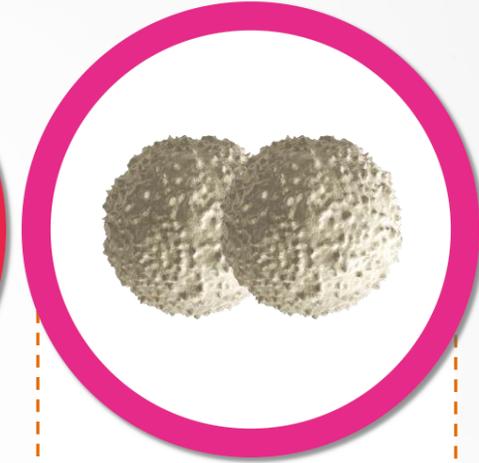
troppi globuli rossi
policitemia vera



troppe piastrine
**trombocitemia
essenziale**

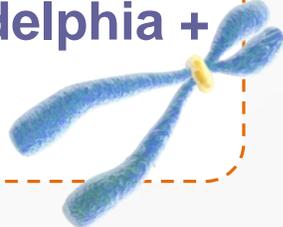


eccesso di fibre
nel midollo osseo
mielofibrosi



troppi globuli bianchi
**leucemia mieloide
cronica**

Philadelphia -
(assenza del cromosoma Philadelphia)

Philadelphia +


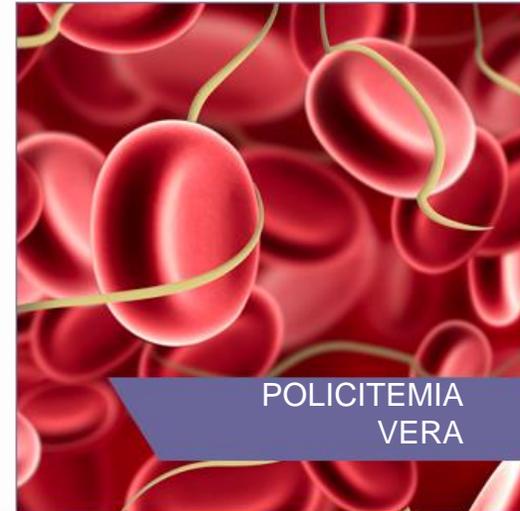
POLICITEMIA VERA - COS'È

Cos'è

La Policitemia Vera è una malattia mielo-proliferativa cronica in cui il midollo osseo produce quantità in eccesso di globuli rossi (eritrociti).

“**Eritrocitosi**” e “**Policitemia**” sono due parole che indicano un **aumento dei globuli rossi nel sangue**.

Si parla di Policitemia “Vera” per distinguerla da altre forme di eritrocitosi (eritrocitosi secondarie), in cui l'aumento dei globuli rossi dipende da altre cause.



POLICITEMIA VERA – COME SI SCOPRE

Diagnosi

Come si scopre la malattia?

L'aumento dei globuli rossi nel sangue determina l'alterazione soprattutto di 2 esami del sangue:

Emoglobina (Proteina contenuta nei globuli rossi che trasporta l'ossigeno)

♂ >16,5 gr/dl nell'uomo

♀ >16,0 gr/dl nella donna

oppure

Ematocrito (percentuale di globuli rossi rispetto al volume totale del sangue)

♂ >49% nell'uomo

♀ >48% nella donna



CAUSE DI POLICITEMIA SECONDARIA

Possibili cause di malattia secondaria

Principali cause di eritrocitosi secondaria

Alterata funzione polmonare di scambio dell'ossigeno

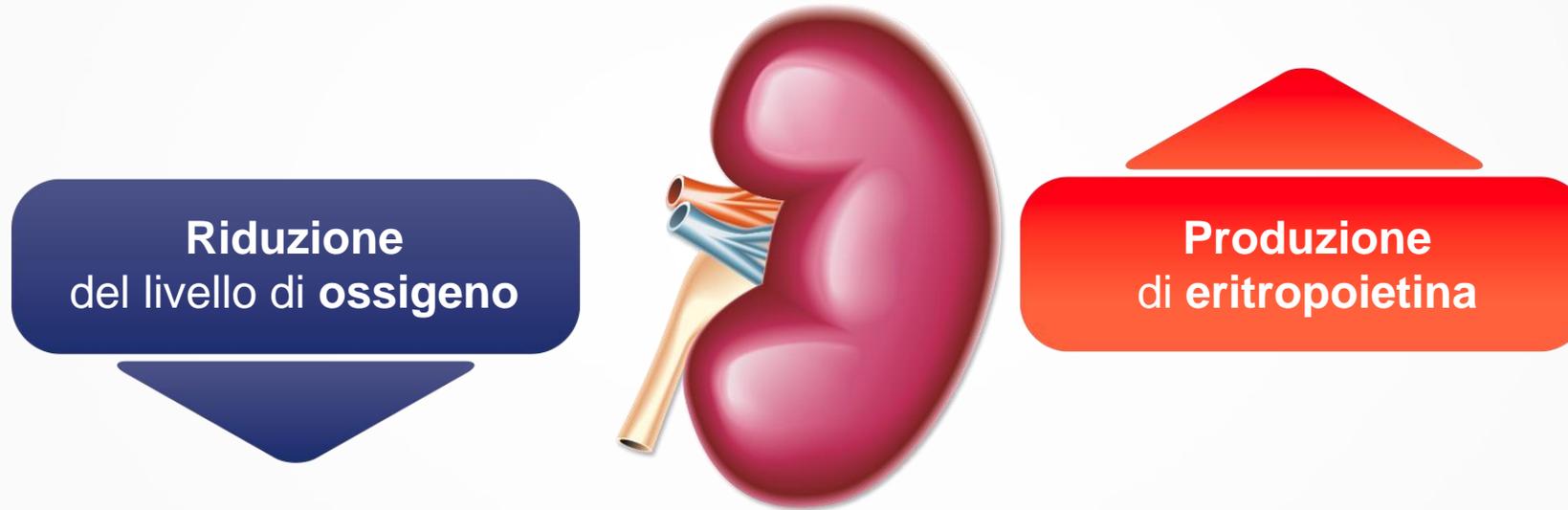
- Fumo
- Malattie broncopolmonari croniche
- Enfisema e fibrosi polmonare
- Malformazioni cardiache
- Alterazioni genetiche dell'emoglobina

Tumori solidi secernenti eritropoietina

- Tumori del rene
- Tumori del polmone
- Tumori dell'ovaio e dell'utero
- Tumori del sistema nervoso centrale

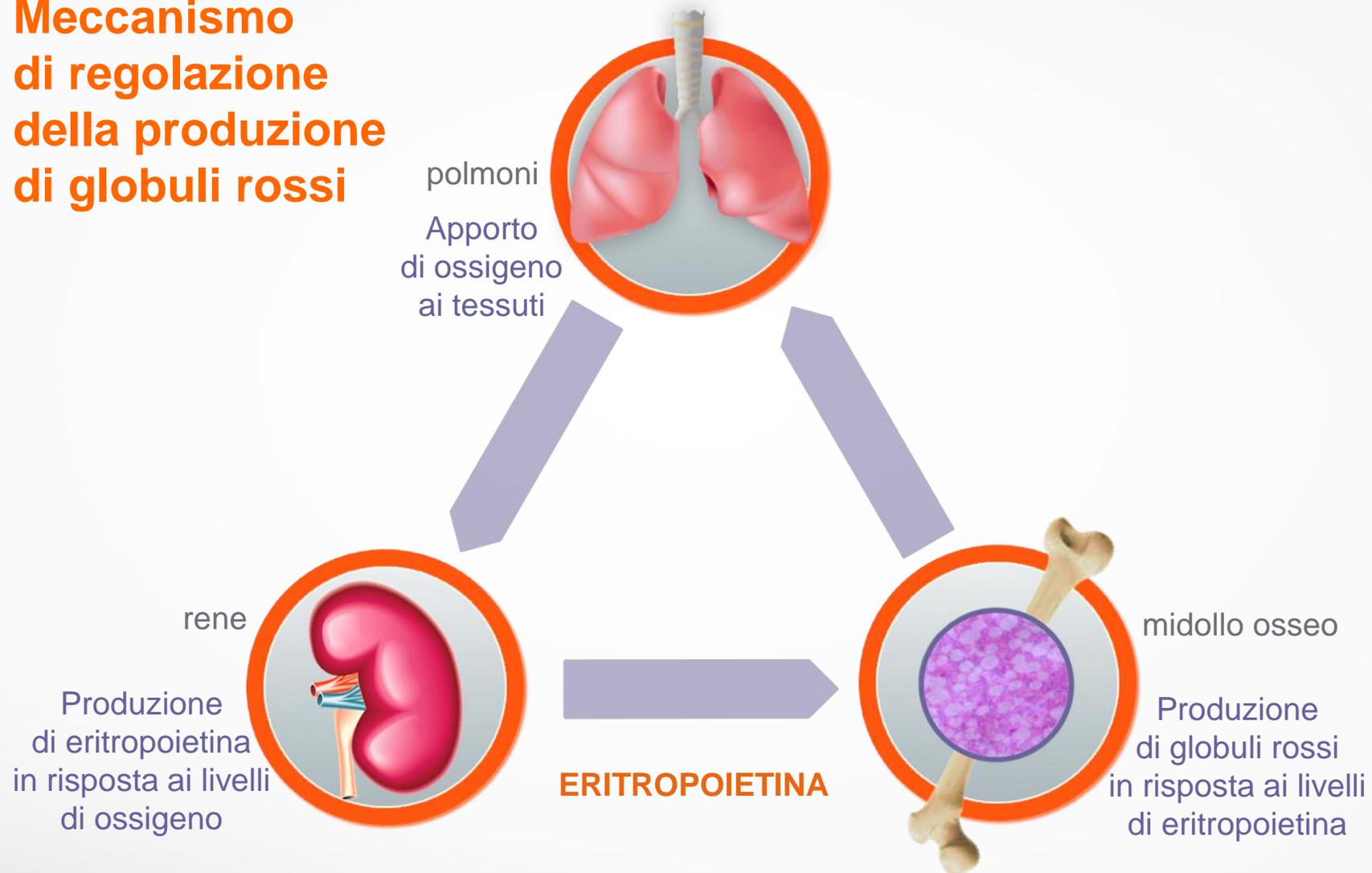
PRODUZIONE DEI GLOBULI ROSSI

La produzione dei globuli rossi da parte del midollo osseo è regolata dall'ormone eritropoietina, che viene prodotto dal rene in funzione dei livelli di ossigeno.



PRODUZIONE DEI GLOBULI ROSSI

Meccanismo di regolazione della produzione di globuli rossi



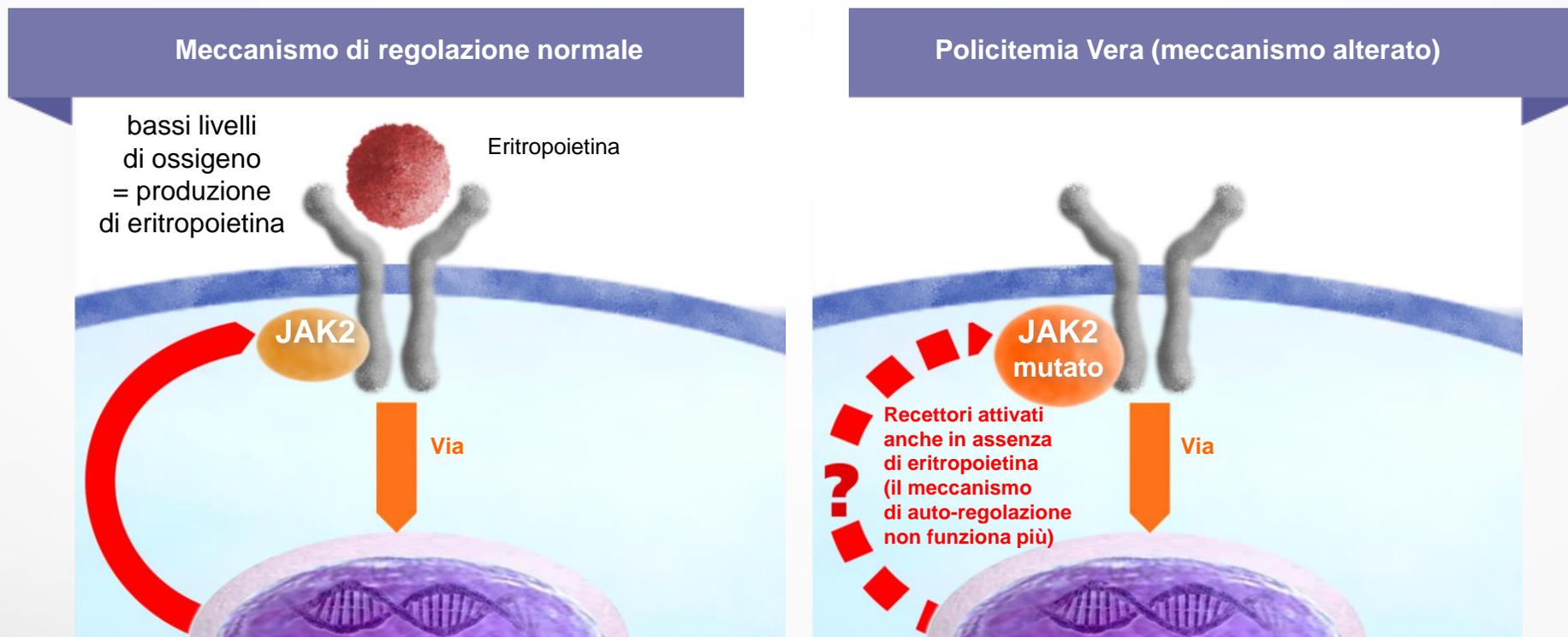
Policitemia primaria vs. secondaria

- Emogasanalisi (sangue arterioso)
- Spirometria
- Rx torace
- Elettroforesi dell'Hb
- Curva di dissociazione dell'ossigeno
- Volume totale globuli rossi (^{51}Cr)
- Volume totale plasma (^{125}I -albumin)
- Polisonnografia
- **Ecografia addome**
- **Dosaggio Eritropoietina (EPO) sierica**
- **Stato mutazionale JAK2**

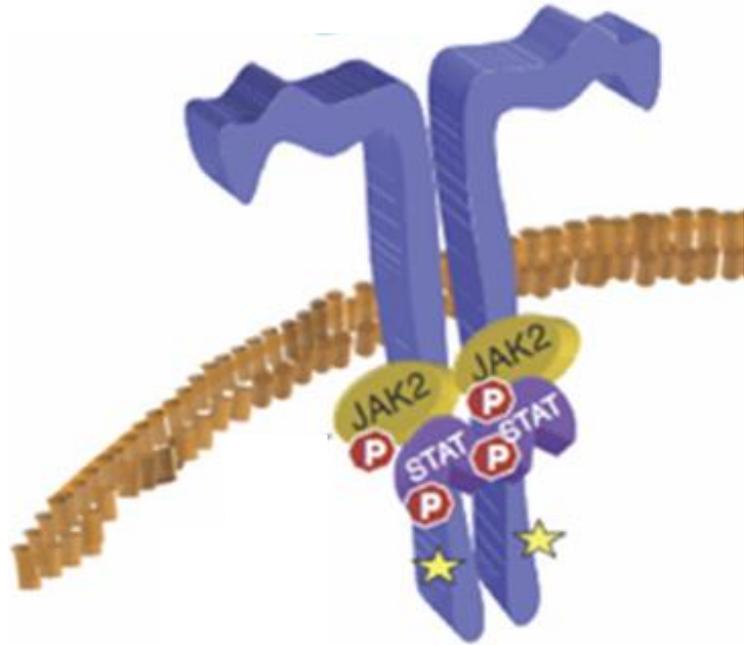
MUTAZIONE DEL GENE JAK-2

Nel **95% dei pazienti** con Policitemia Vera è presente **una mutazione specifica** (mutazione V617F) **del gene JAK-2** (Janus Activated Kinase 2).

A seguito delle mutazione del gene JAK-2, le cellule del midollo osseo che danno origine dai globuli rossi diventano capaci di proliferare e maturare anche in assenza di eritropoietina.

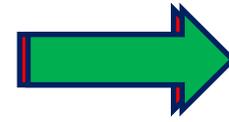


JAK 2 normale



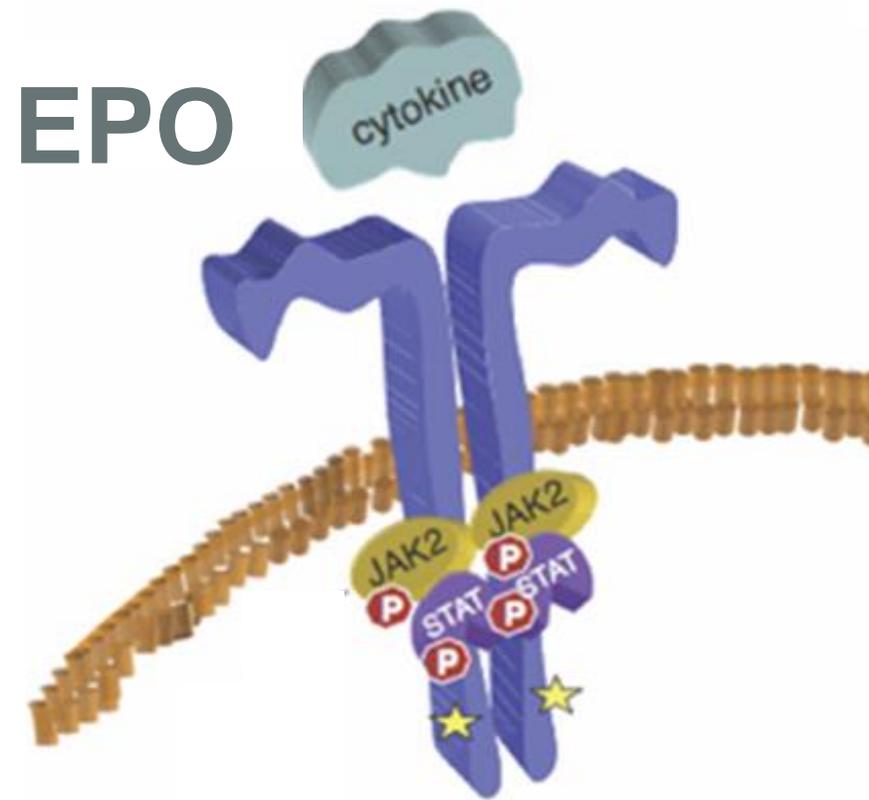
JAK 2 normale

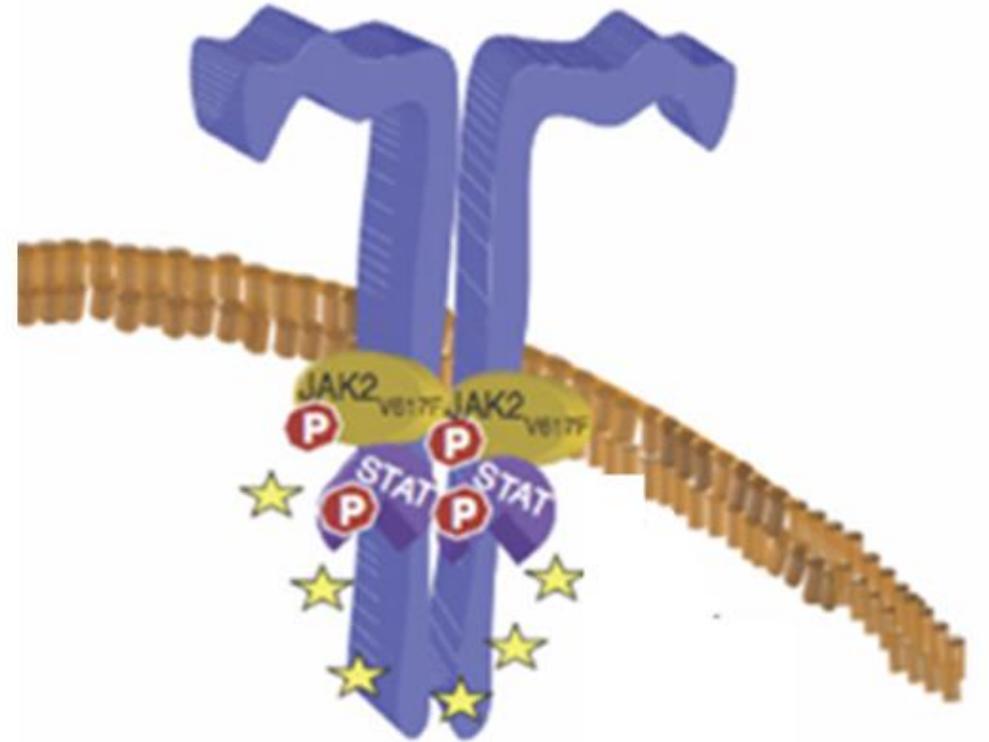
EPO



OFF

JAK 2 normale



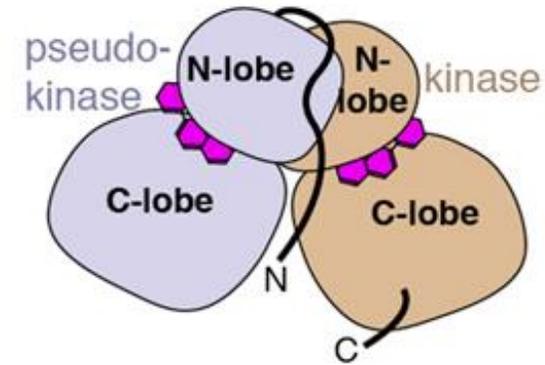
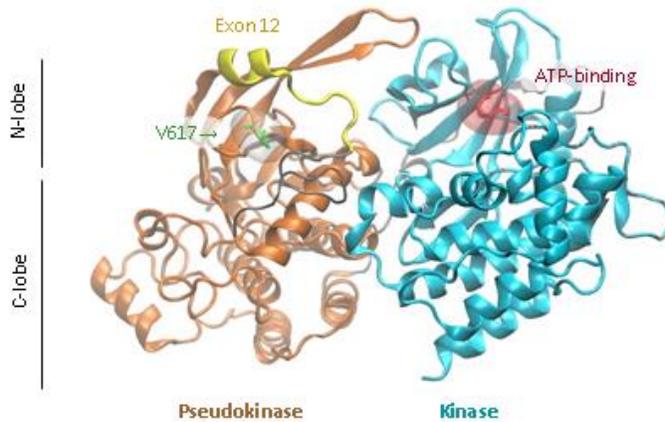


Sindromi mieloproliferative croniche Ph-: Patogenesi molecolare

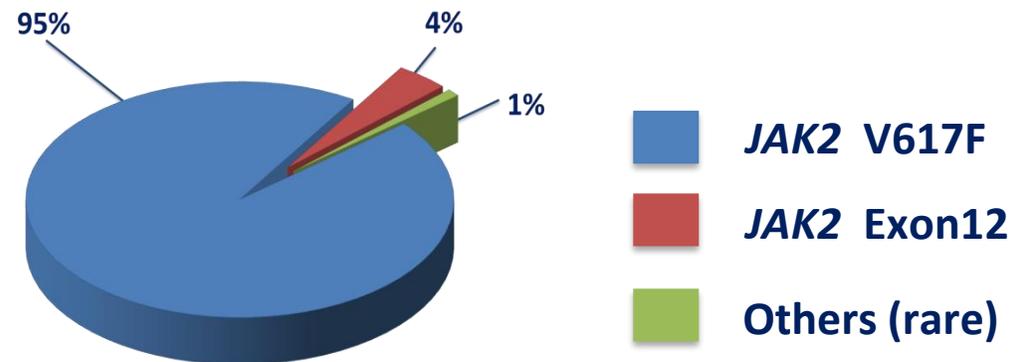
La scoperta seminale della mutazione JAK2 V617F

- Patogenesi
- Prognosi

- Diagnosi (ET, PV, PMF)
- Sviluppo di terapie target



Polycythemia Vera



James C *et al*, Nature 2005;434(7037):1144-8
Levine RL *et al*, Cancer Cell 2005;7(4):387-97
Baxter EJ *et al*, Lancet 2005;365(9464):1054-61
Kralovics R *et al*, N Engl J Med 2005;352(17):1779-90

Lupardus PJ *et al*, Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(22):8025-30
Shan Y *et al*, Nat Struct Mol Biol. 2014;21(7):579-84

CRITERI DIAGNOSTICI DELL'OMS



CRITERI MAGGIORI

1. **Emoglobina > 16,5 gr/dl nell'uomo** o **> 16,0 gr/dl nella donna** o altra evidenza di aumento dei globuli rossi
2. **Aumento delle cellule del midollo osseo** con proliferazione soprattutto dei precursori dei globuli rossi, dei precursori delle piastrine e dei precursori de globuli bianchi
3. Presenza della **mutazione** V617F del gene **JAK-2** o altre mutazioni dello stesso tipo



CRITERI MINORI

1. **Valori di eritropoietina nel sangue più bassi rispetto a quelli normali**

Per la diagnosi di Policitemia Vera è necessaria:

Presenza di **tutti i tre criteri maggiori**

oppure - Presenza del **primi due criteri maggiori e del criterio minore**

Epidemiologia della Policitemia Vera

Prevalenza:

Da **1** a **5** casi su 100.000

Incidenza:

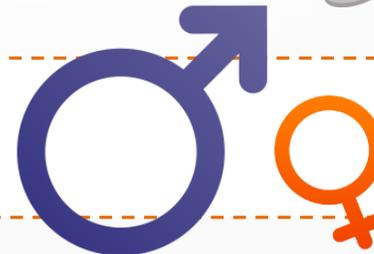
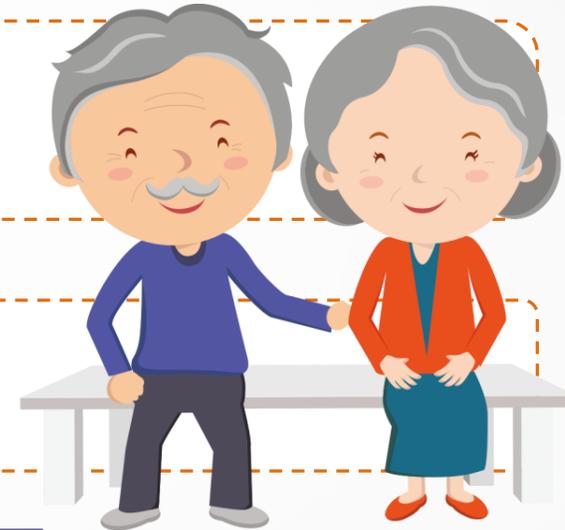
Da **0,7** a **2,6** nuovi casi per 100.000 pazienti all'anno, aumenta all'aumentare dell'età

Età alla diagnosi:

Tra i **60** e i **70 anni** (mediana di circa 60 anni)

Sesso:

Lieve **prevalenza nel sesso maschile**



SINTOMI INIZIALI

Sintomi - analisi del sangue e sintomi generici

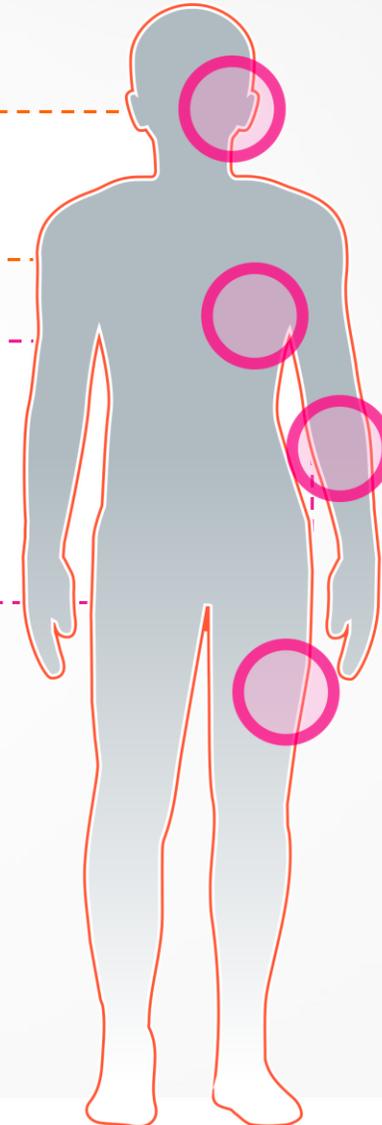
- La policitemia vera **può essere scoperta per caso**, a seguito del riscontro di un valore elevato di eritrociti, dell'ematocrito e dell'emoglobina, eventualmente associato all'aumento dei leucociti e/o delle piastrine, **in un esame del sangue** effettuato per altri motivi o per un normale check-up **di routine in pieno benessere**.
- La scoperta di questi valori alterati indurrà il medico curante ad attivare un percorso diagnostico volto a chiarire le cause dell'eritrocitosi, percorso che potrà concludersi con la diagnosi di policitemia vera o, al contrario, di eritrocitosi secondaria.
- Questa modalità di scoperta casuale è oggi più frequente che nel passato.
- **Altre volte sintomi generici lamentati dal soggetto inducono il medico a prescrivere alcuni esami di approfondimento**, tra cui l'emocromo, test diagnostico con il quale si misurano tutte le cellule del sangue, il contenuto di emoglobina e l'ematocrito.

SINTOMI GENERALI

Possono essere:

una **generica sensazione di stanchezza** (“astenia”),
che peggiora progressivamente;

un **anomalo rossore del volto** accompagnato
anche dall’arrossamento delle congiuntive
e da una sensazione di “calore” diffuso
che spesso interessa anche gli arti o il tronco;



SINTOMI GENERALI

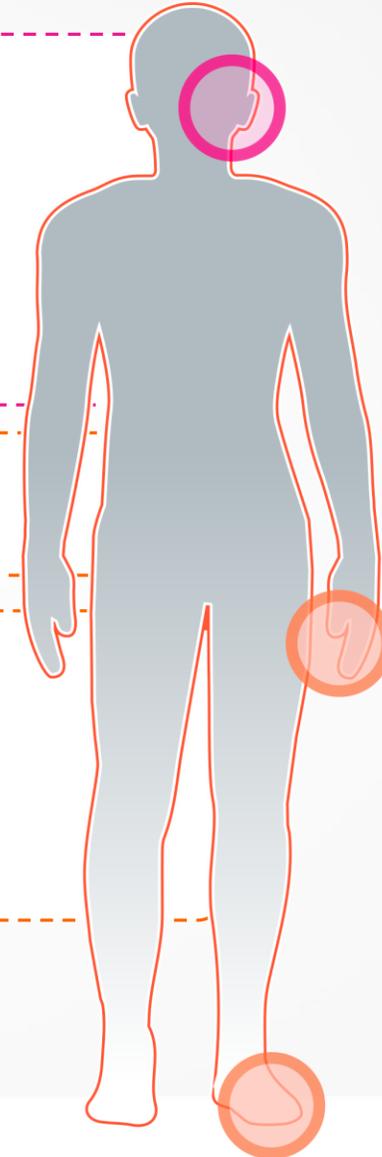
Mal di testa persistente;

Alterazioni **transitorie della vista** (“scotomi”, cioè lampi luminosi, oppure zone scure del campo visivo)

Alterazioni dell'**udito** (“acufeni”, cioè rumori e fischi);

Disturbi di **sensibilità ai polpastrelli** delle dita o al piede (“parestesie”);

Prurito che può essere localizzato al tronco o agli arti oppure generalizzato e che insorge spesso dopo il bagno o la doccia, talora fastidiosissimo e persistente (che si definisce “acquagenico”, ovvero associato, sia pure non esclusivamente, all'uso dell'acqua)



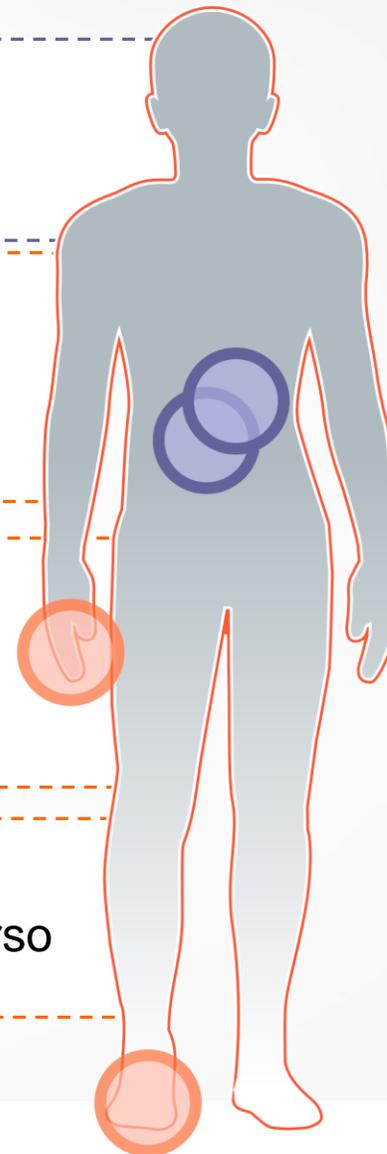
SINTOMI GENERALI

Sensazione di “ingombro” e pesantezza all'**addome**, dovuta all'aumento di volume della **milza** (“splenomegalia”), con disturbi digestivi.

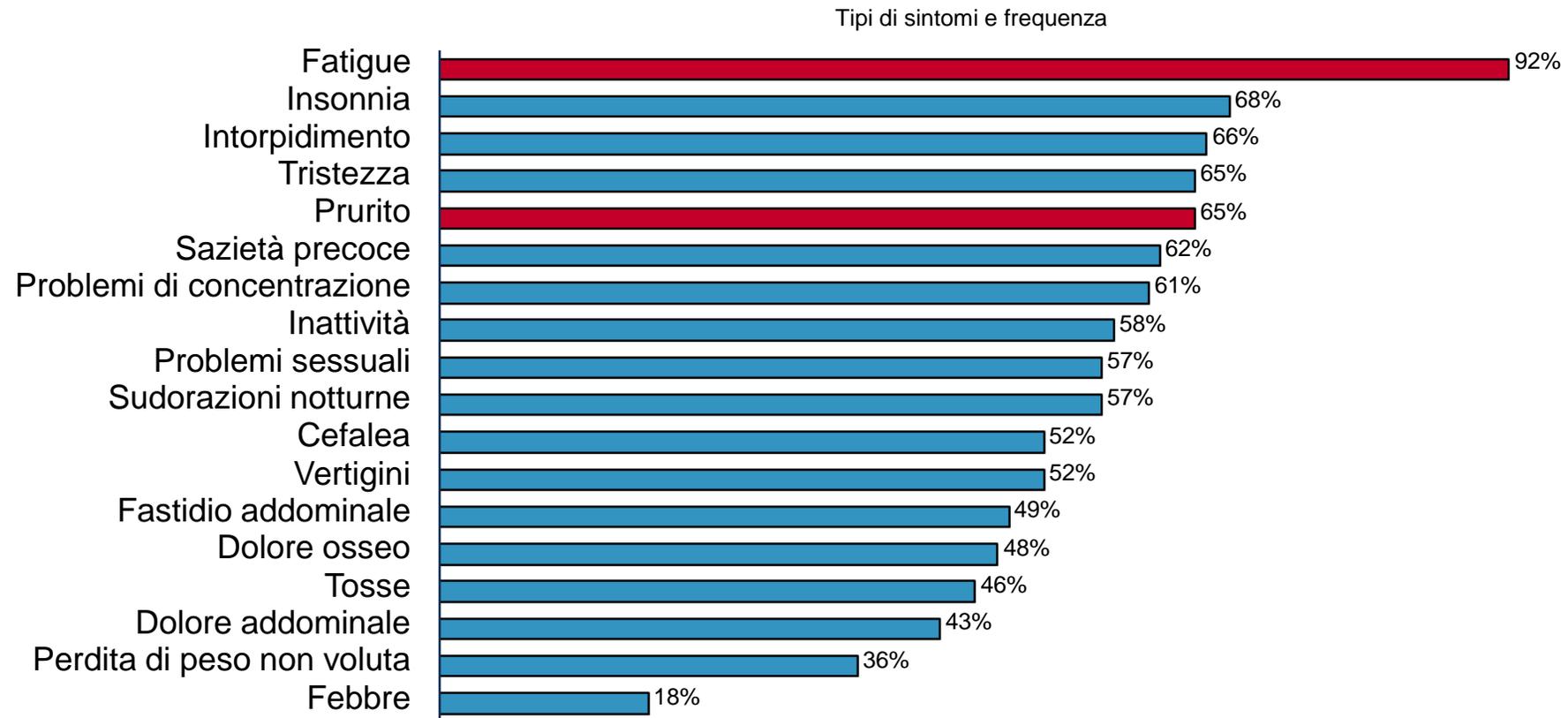
Poco frequente e più difficile da riconoscere è la “eritromelalgia”, vale a dire un **arrossamento intenso dei piedi e delle mani**, con bruciore e dolore; questo sintomo spesso viene scatenato dall'esposizione a basse temperature.

Possono essere presenti anche i cosiddetti “sintomi costituzionali”, ovvero **sudorazioni abbondanti**, specialmente nelle ore notturne, febbre senza causa infettiva e perdita di peso (oltre il 10% nell'arco di 6 mesi).

Non tutti i sintomi sono presenti al momento della diagnosi e possono insorgere oppure ridursi e anche scomparire nel corso della malattia, sia spontaneamente sia in risposta ai farmaci.



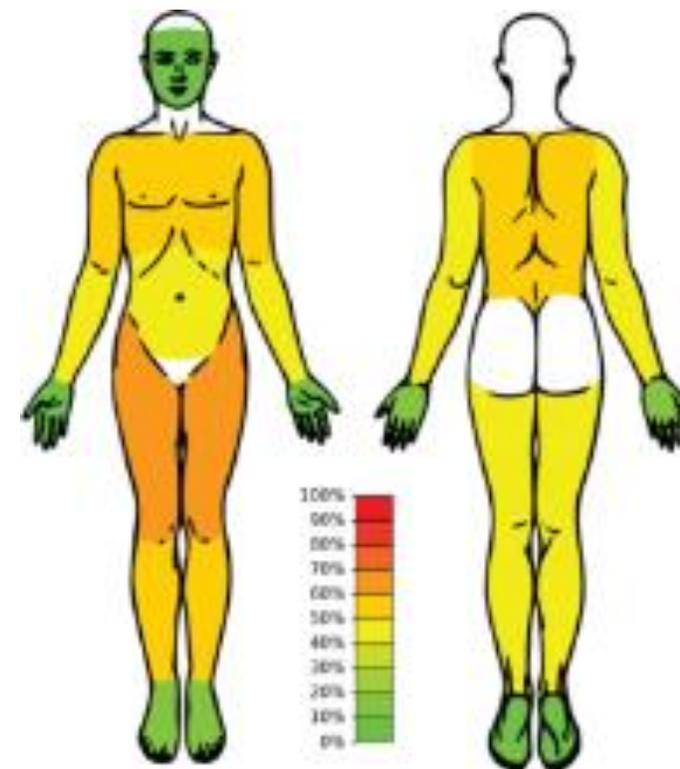
I sintomi nelle PV sono presenti e talvolta severi



Il prurito è uno dei sintomi più severi

Il prurito è il peggior aspetto della malattia per molti pazienti¹

1. Riportato dal 5% fino al **69% dei pazienti**
2. La maggioranza dei pazienti descrive la condizione **come acquagenica**^{1,2}
3. Associato con pizzicore, solletico, senso di essere punti, bruciore e/o sensazione “insopportabile” Comunemente dura dai **30 ai 45 minuti** (range: 5–120)¹
4. Può portare irritabilità, rabbia, **depressione e pensieri suicidi**³
5. Associato con **significative riduzioni della salute globale** e dello o stato funzionale²
6. **Le attuali terapie per la PV danno un sollievo limitato**²



Distribuzione locale relative del prurito

Le aree bianche non sono state misurate²

MPN10 (Total Symptom Score)

Uno strumento utile per misurare i sintomi nelle MPN

- Infiammazione
- Splenomegalia
- Anemia

	Value
● ● ● Fatigue	0
● Early satiety	0
● Abdominal discomfort	0
● ● Inactivity	0
● ● Problems with concentration	0
● Night sweats	0
● Itching	0
● Bone Pain	0
● Fever	0
● ● Unintentional weight loss last 6 months	0
MPN10 score	0

Prognostic variable
1 to 10 ranking (0 if absent; 1 most favorable; 10 least favorable)
(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)

Disponibile su:
<http://www.siematologia.it/LG/MPN10/MPN10.htm>

Scenario clinico nella PV



COMPLICANZE VASCOLARI

Episodi di trombosi

- In certi casi, oggi meno frequenti che in passato, all'esordio della malattia o durante il suo decorso si possono verificare delle **complicanze vascolari** trombotiche, ovvero un'ostruzione di un vaso sanguigno.
- **Meccanismo: aumento della produzione di globuli rossi** (aumentato ematocrito)
= maggiore ingombro che questi creano a livello dei vasi
= **rischio di ostruzione** delle vene o delle arterie



Elevato rischio di eventi tromboembolici

- Fra gli eventi ictus, embolia & angina

Complicanze Microvascolari

Eritromelalgia

Cefalea

Vertigini

Disturbi visivi

Parestesie

TIA

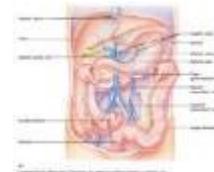
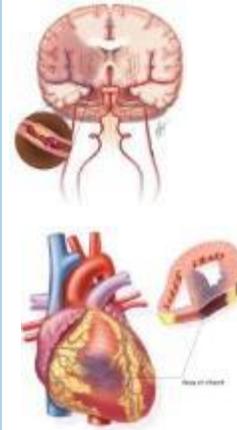
Complicanze Macrovascolari

Arteriose

- Infarto del miocardio
- Angina instabile
- Ictus
- Occlusione arteriosa periferica

Eventi trombotici venosi

- Trombosi venosa profonda
- Embolia polmonare
- Trombosi venosa intra-addominale
- Trombosi venosa cerebrale

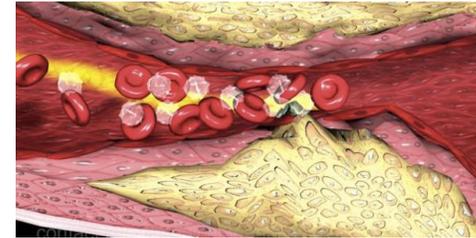


The risk of **Cardiovascular events (CV)** for PV patients is **5.5 / 100** persons per year

In patients above 65 years **with history of thrombosis¹** the risk of **CV events goes up to 10.9 / 100 persons** per year

For PV patients the incidence of **ischemic stroke** is approximately **14.3 vs 5.3 per 1000 patient years in the general population**, over 55 years²

Fattori di rischio



Dislipidemia

Diabete

TERAPIA DI PRIMO LIVELLO

Al fine di ridurre il rischio di trombosi a tutti i pazienti viene raccomandata una terapia di primo livello con

salassoterapia

aspirina



ASPIRINA A BASSE DOSI

Nei pazienti che non hanno controindicazioni, la somministrazione cronica di **basse dosi di aspirina** (75-100 mg) è indicata per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari.



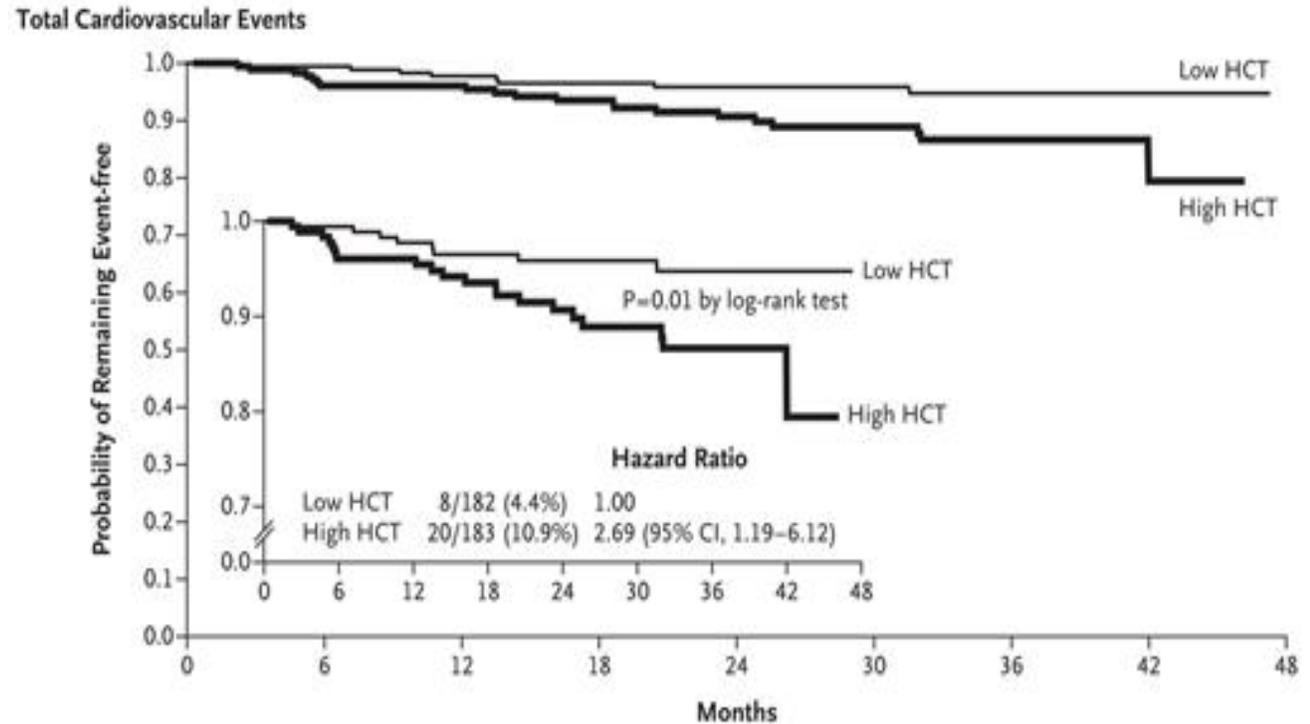
Trattamento della Policitemia Vera

(Policitemia rubra vera)

- Terapia antiaggregante piastrinica
- Ridurre l'HCT (<45%)
 - Salasso o Eritroaferesi
 - Farmaci
- Gestire le complicanze

Mantenere l'HCT < 45% è associato con un rischio significativamente più basso di trombosi rispetto ad HCT 45%–50%

Il rischio di eventi CV si riduce di circa 3 volte in pazienti con HCT < 45%



No. at Risk	Time to CV event								
	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Low HCT	182 (1)	176 (3)	165 (2)	151 (1)	127 (0)	94 (1)	60 (0)	18 (0)	0
High HCT	183 (7)	167 (0)	159 (4)	141 (4)	108 (2)	91 (2)	53 (1)	11 (0)	0

SALASSO

Salasso



Come si usa

Ad ogni seduta, prelievo di circa 450 cc di sangue. Per gli anziani o le persone con fattori di rischio cardiovascolare, si preleva un volume di sangue minore (250-350 cc).

Prelievo ripetuto a giorni alterni fino a raggiungere il valore desiderato di ematocrito (< 45%).

Il prelievo si effettua con una semplice puntura in vena, e dura circa 10 minuti.

A cosa serve e come agisce

Il prelievo di sangue riduce progressivamente la quantità di ferro presente nell'organismo.

La riduzione del ferro limita la capacità del midollo osseo di produrre globuli rossi.

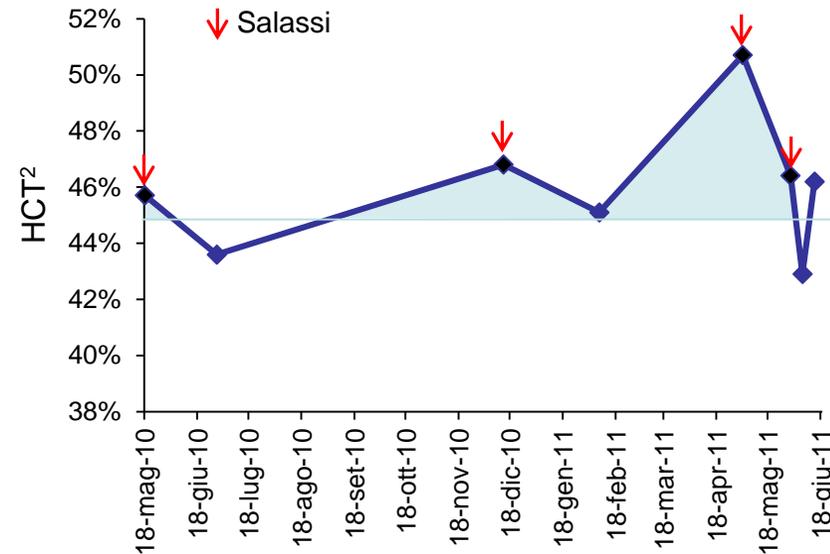
In genere servono più salassi nella fase iniziale della policitemia, poi ne servono sempre meno.

Principali effetti collaterali

Dopo il salasso, si può avere una sensazione di stanchezza, che si risolve nell'arco di alcune ore. L'altro principale effetto è il dolore per la puntura, molto variabile da paziente a paziente, bisogna avere delle «buone vene». Richiede accessi in ospedale con differenti frequenze in base al livello di ematocrito. Non permette di controllare i sintomi

Salassi\Eritroaferesi in combinazione con terapia citoriduttiva

Un terzo dei pazienti richiedono la combinazione di salassi\eritroaferesi e terapia citoriduttiva per raggiungere e mantenere HCT <45%¹



Paziente con PV in terapia con aspirina a basso dosaggio (75 mg QD) and busulfano intermittente

1. Marchioli R, et al. *N Engl J Med.* 2013;368:22-33
2. Data on file. Patient profile 160000004

PAZIENTI AD ALTO RISCHIO

Una terapia aggiuntiva all'aspirina e ai salassi è indicata nei pazienti con le seguenti caratteristiche (definiti ad alto rischio)



- Età maggiore di **60 anni**;
- **Pregressa trombosi** documentata;

In alcuni casi viene considerata anche in caso di:

- **Conta piastrinica maggiore di 1.000.000/mmc**;
- **Diabete o ipertensione** che necessitano di trattamento farmacologico;
- **Ingrandimento della milza** marcato (>5 cm dall'arcata costale alla palpazione) o sintomatico (dolore, sazietà precoce)

Farmaci nella PV

- Idrossiurea
 - Mielosoppressione
 - Può essere usata insieme al salasso\eritroaferesi
 - Effetti collaterali, seppur lievi
- Interferone alfa
 - Non mielosoppressione
 - OK in gravidanza
 - Sindrome simil-influenzale
- Agenti alchilanti (Busulfano)
- ³²P
 - aumenta il rischio di trasformazione dall'1-2% all'11%

INTERFERONE

Interferone

Come si usa

Si assume con una iniezione sottocutanea o endovenosa, una volta alla settimana. Le dosi sono variabili a seconda delle condizioni del paziente. Il farmaco è disponibile in siringhe preriempite mono-uso e deve essere conservato in frigorifero.

A cosa serve e come agisce

Riduce il numero di alcune cellule del sangue in eccesso come globuli rossi e piastrine. Riduce la quantità di cellule con la mutazione JAK2. Non è in grado di ridurre le dimensioni della milza e di controllare i sintomi. Maggiormente indicato nei pazienti giovani.

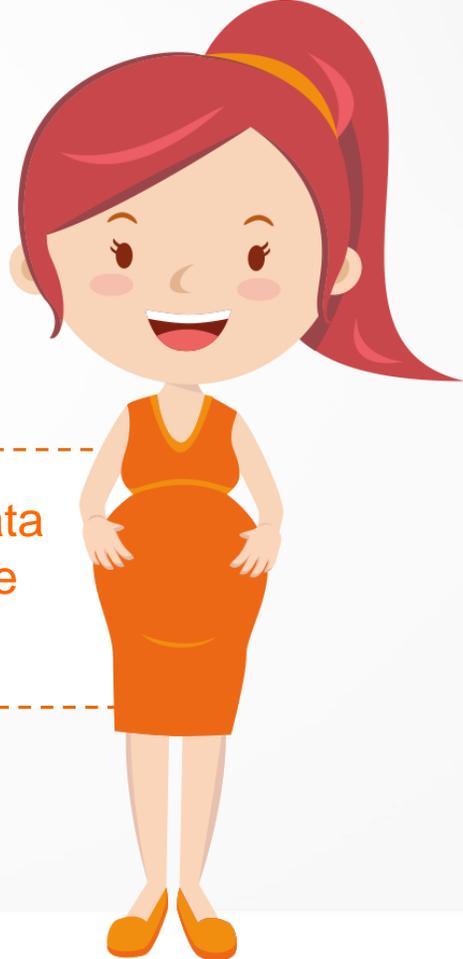
Principali effetti collaterali

I principali effetti collaterali comprendono sintomi simili all'influenza, come affaticamento, febbre, dolori ai muscoli e alle articolazioni, mal di testa e, sudore o disturbi dell'umore come ansia e depressione. In questi casi si deve informare subito il medico.

INTERFERONE IN GRAVIDANZA

Interferone è particolarmente indicato in gravidanza / dopo il parto, dato il buon profilo di sicurezza

In tale periodo, visto l'incremento del rischio di trombosi, è raccomandato l'impiego di eparina sottocutanea



Si tratta di casi rari, dato che la malattia viene diagnosticata ad una età di circa 60 anni, e ha una prevalenza maggiore nel sesso maschile

IDROSSIUREA

Idrossiurea (o idrossicarbamide)

Come si usa

Viene somministrata in maniera continua, con dosi comprese tra 1 e 4 compresse al giorno, equivalenti a 500-1.500 mg/giorno e con controlli periodici del sangue per valutare eventuali modifiche della dose.

A cosa serve e come agisce

È un farmaco blando chemioterapico.

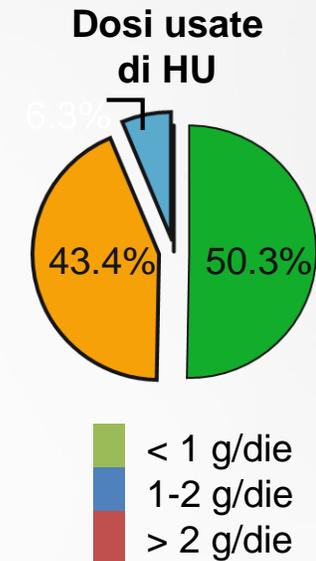
Riduce il numero di globuli rossi (come i salassi) ma anche di globuli bianchi e di piastrine. Inoltre, limita l'ingrossamento della milza.

Principali effetti collaterali

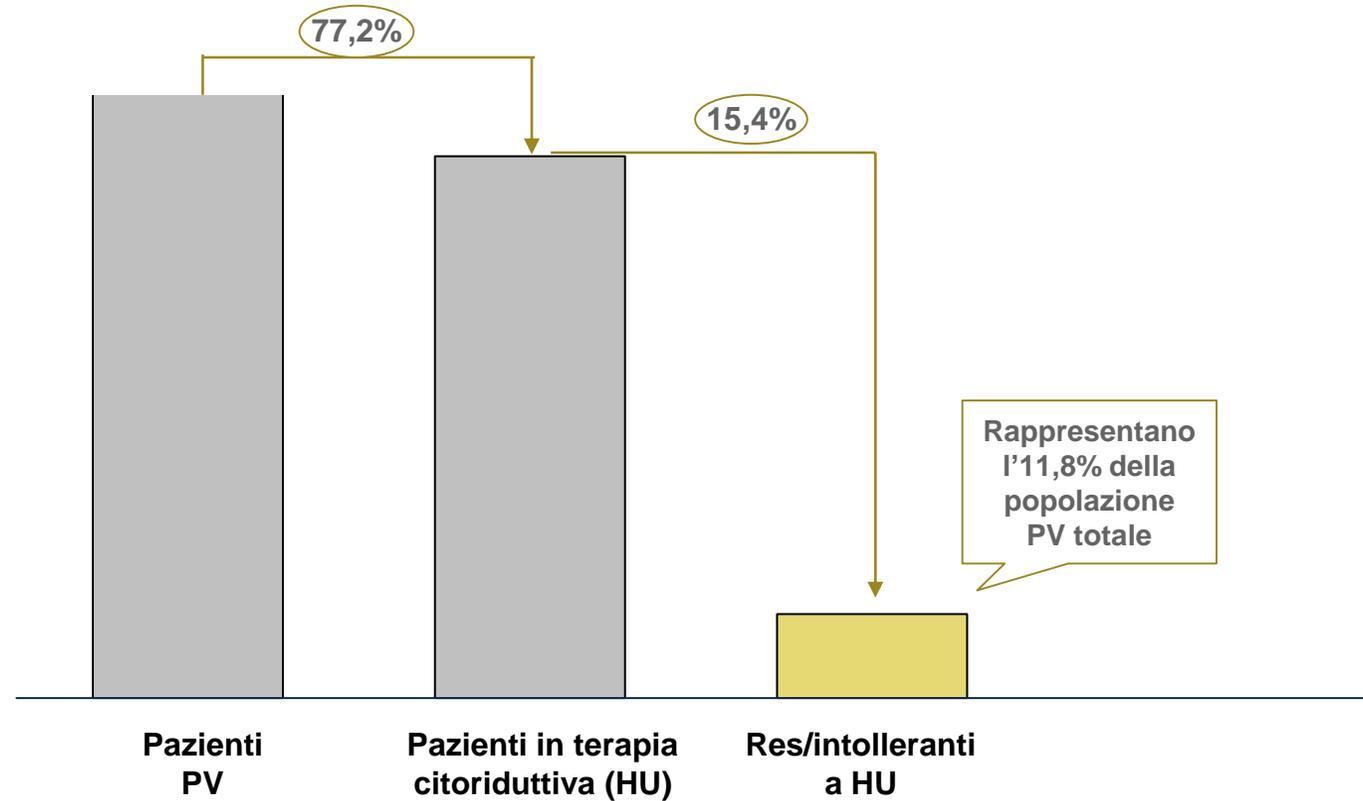
Può dare fenomeni di tossicità a livello del midollo osseo, che si manifestano come anemia, riduzione eccessiva dei globuli bianchi ("leucopenia") o delle piastrine ("piastrinopenia").

Si possono osservare anche reazioni a carico della pelle, come lesioni cutanee a lenta guarigione, dermatiti e afte del cavo orale (piccole lesioni della mucosa, in genere sulla bocca, le labbra e la lingua).

Non è in grado di controllare la sintomatologia.



I pazienti con PV resistenti \intolleranti a HU sono una minoranza





**Università
di Catania**

Thank you!
palumbo.ga@gmail.com