

Policitemia Vera

Introduzione alla malattia

Nona Giornata Fiorentina
dedicata ai pazienti con
malattie mieloproliferative
croniche

Elena Maria Elli

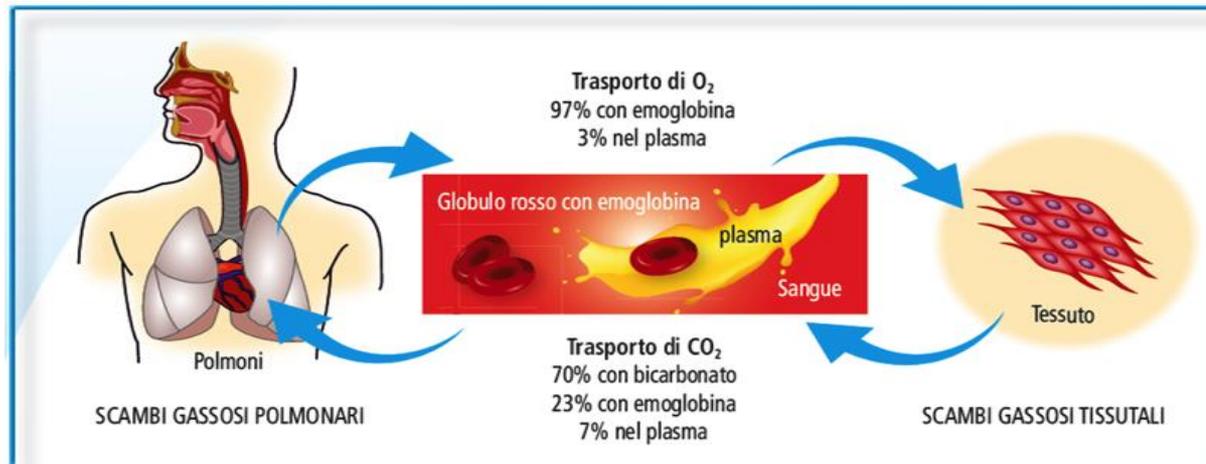
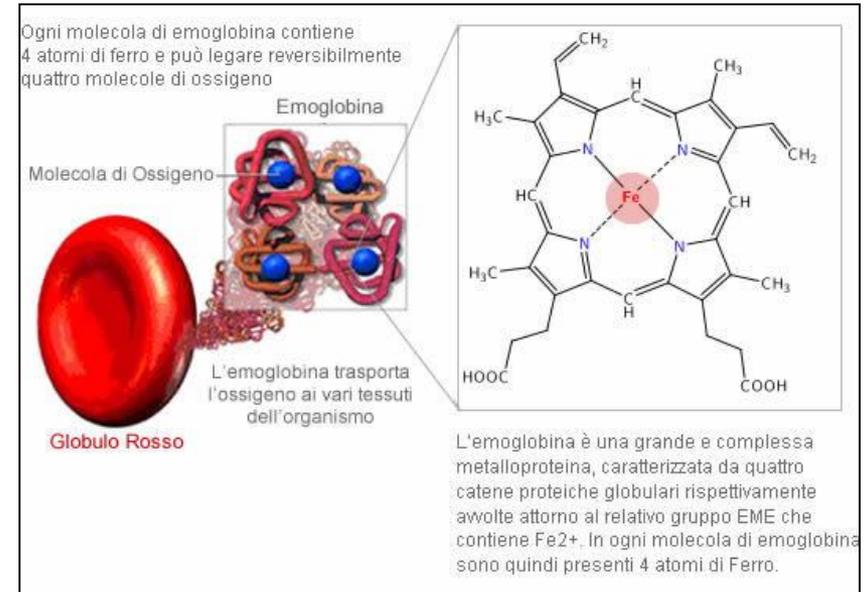
Sabato 20 maggio 2023

*Divisione di Ematologia
Fondazione IRCCS, San Gerardo dei Tintori,
Monza*



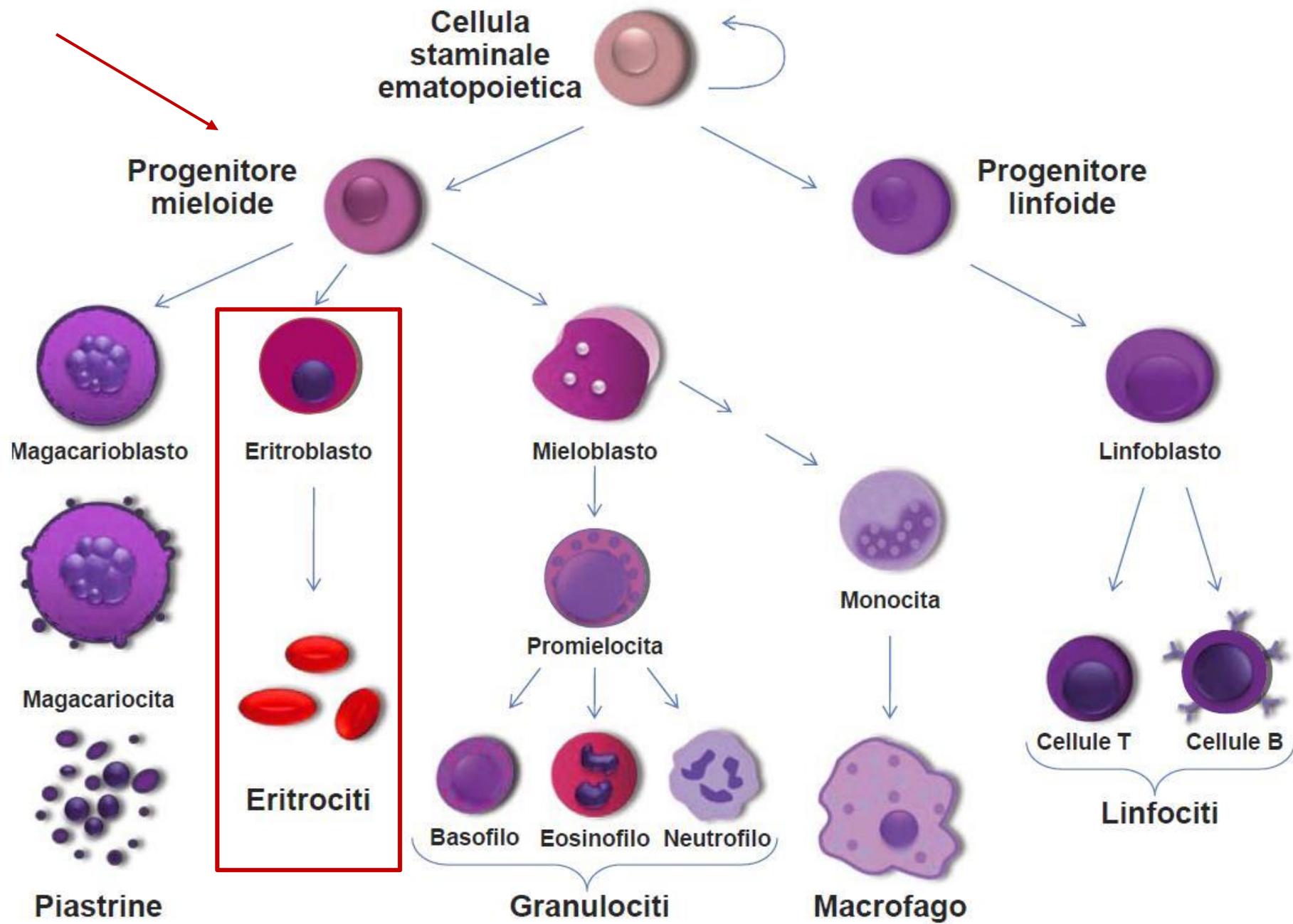
POLICITEMIA VERA (PV)

- 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.

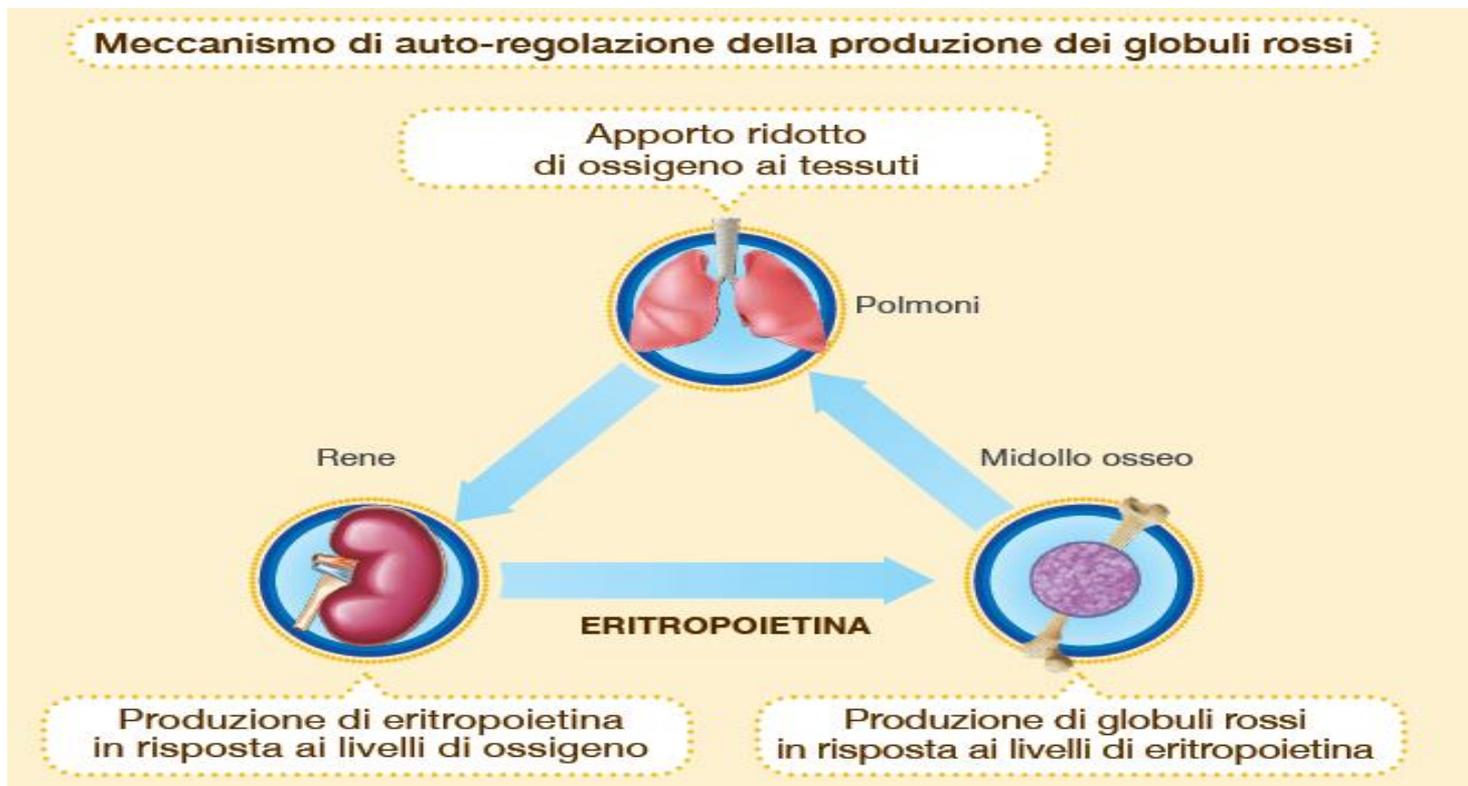
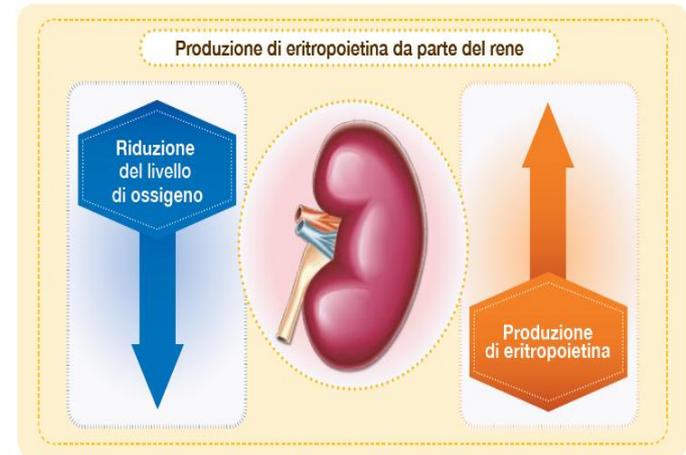


Epidemiologia

- 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 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

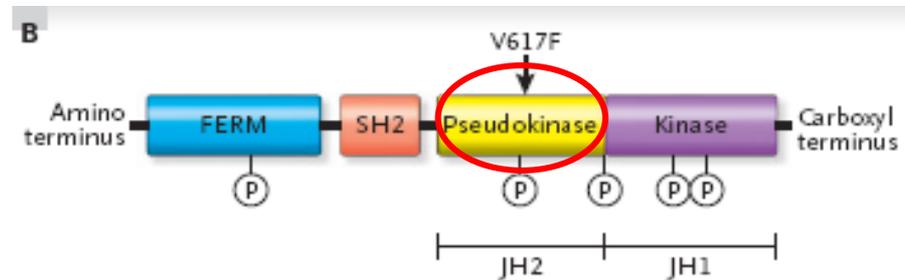


- 95% dei pazienti è portatore di una **mutazione (V617F) a carico del gene JAK2 (esone 14)** che è un gene che codifica per protein-chinasi abbinate a fattori di crescita di membrana delle cellule staminali. A seguito della mutazione, esse diventano capaci di crescere, maturare senza il controllo dell'eritropoietina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

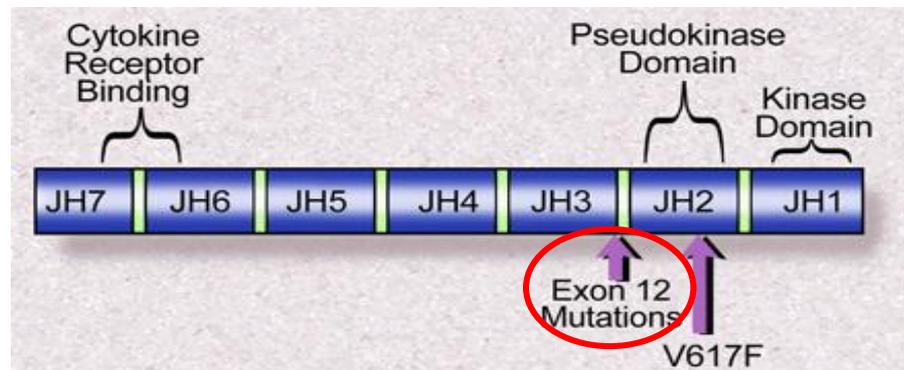
MUTAZIONI GENE JAK2 su cromosoma 9

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

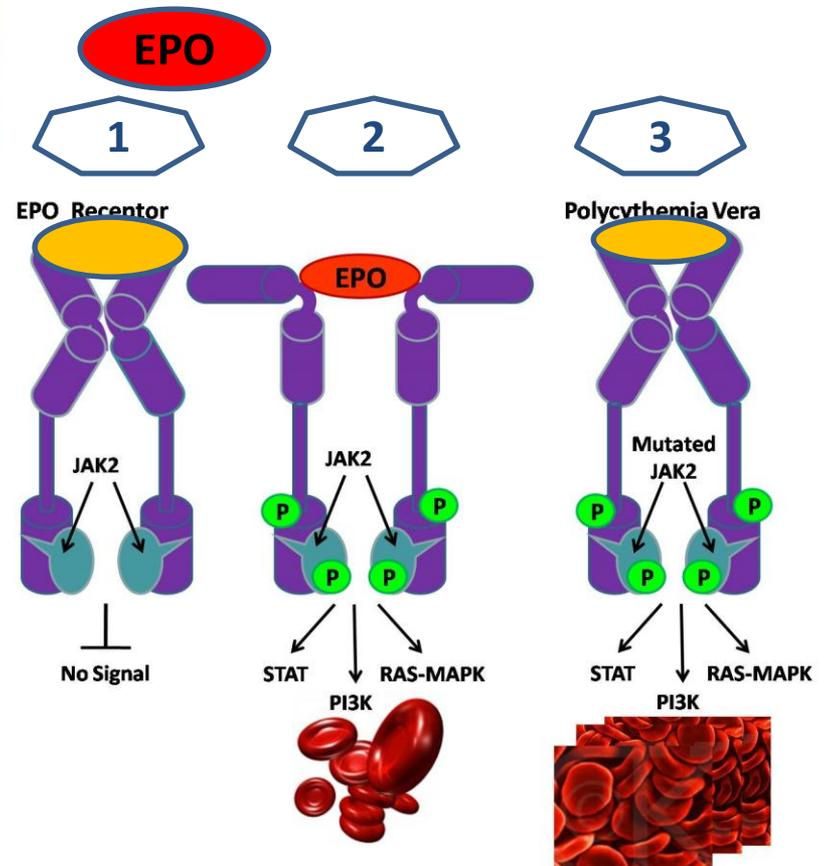
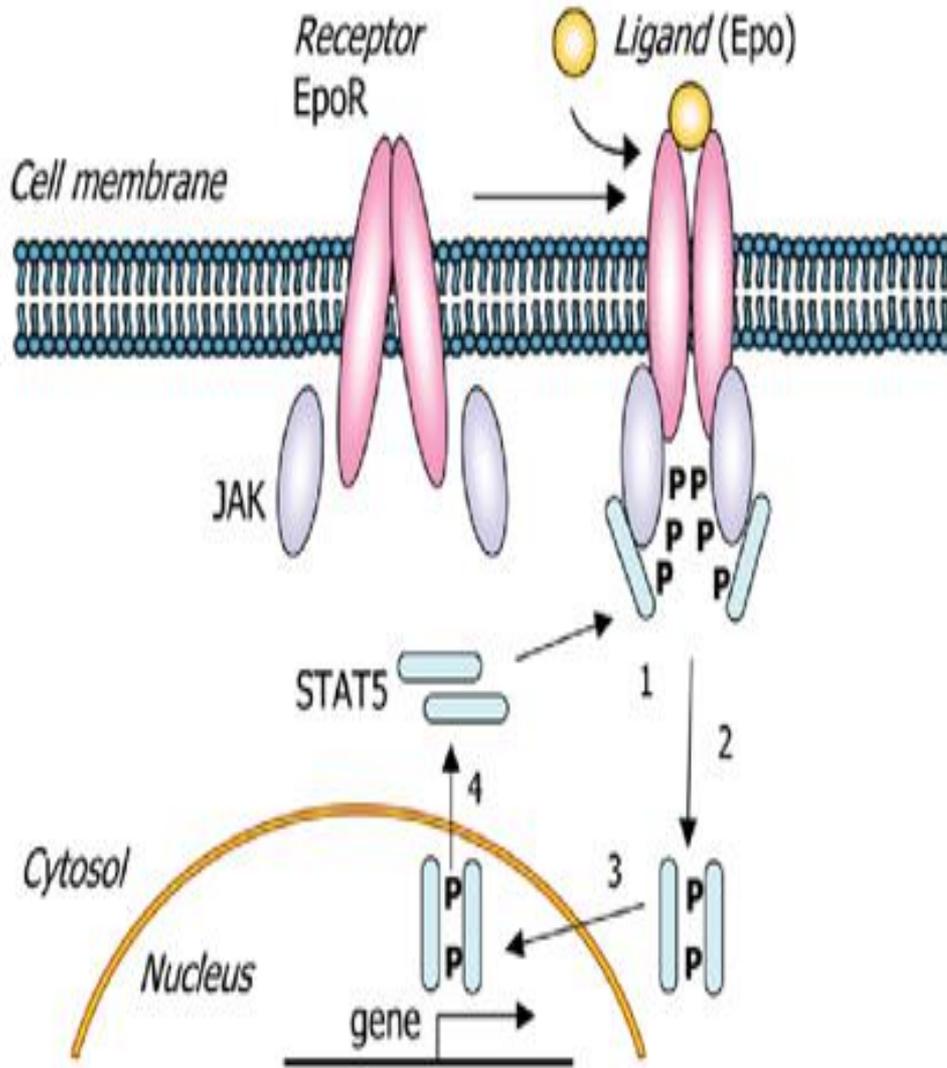
- 1) La mutazione più frequente è localizzata a livello della valina 617 nel dominio pseudochinasi JH2 (**esone 14**). Tale **mutazione V617F** è responsabile di una attivazione costitutiva della chinasi, interferendo con l'attività inibitoria del **dominio JH2**



- 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)

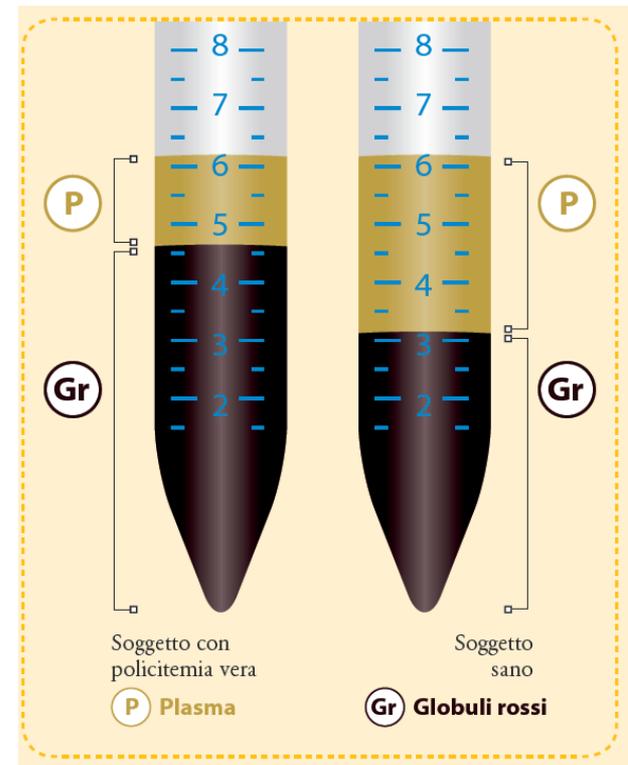
Occasionale riscontro di segni clinici:

❖ 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

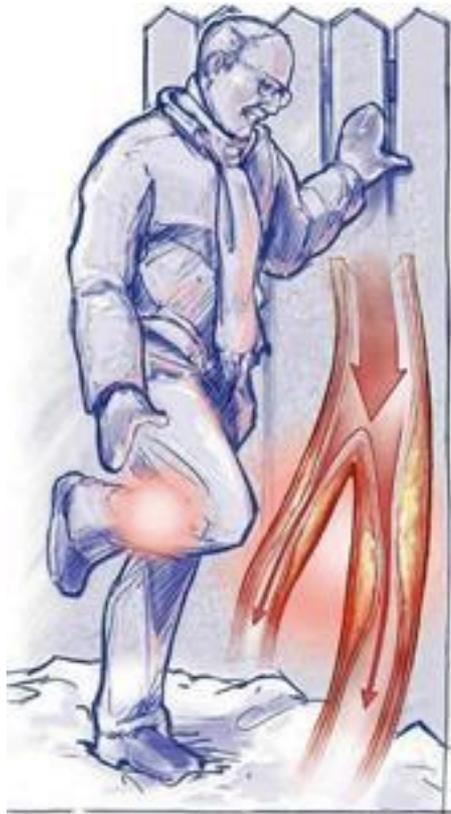
- Nel 10-20% dei casi l'esordio della malattia puo' essere legato ad un evento trombotico MINORE (più frequente) o MAGGIORE
 - Le trombosi possono presentarsi a qualsiasi livello dell'organismo e possono in certi casi precedere di alcuni mesi le altre manifestazioni della malattia
 - Alternativamente 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

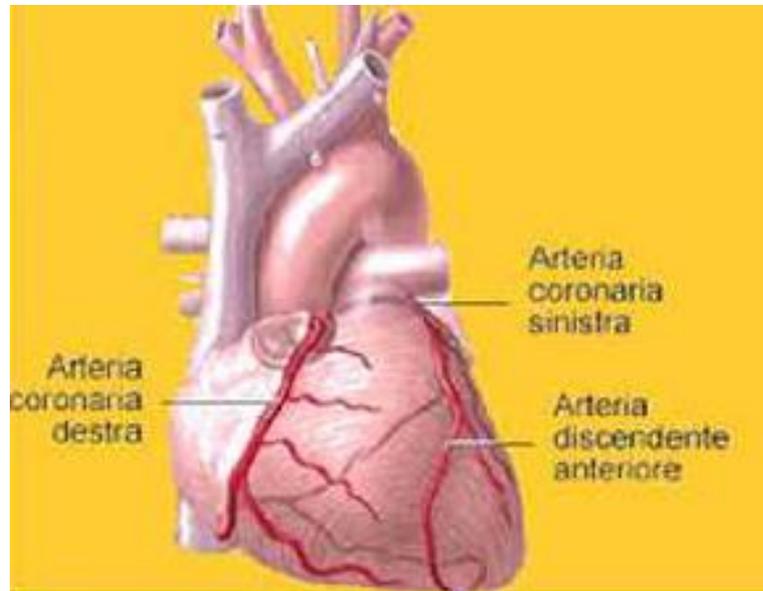
Patogenesi: vasospasmo arteriolare scatenato dal freddo



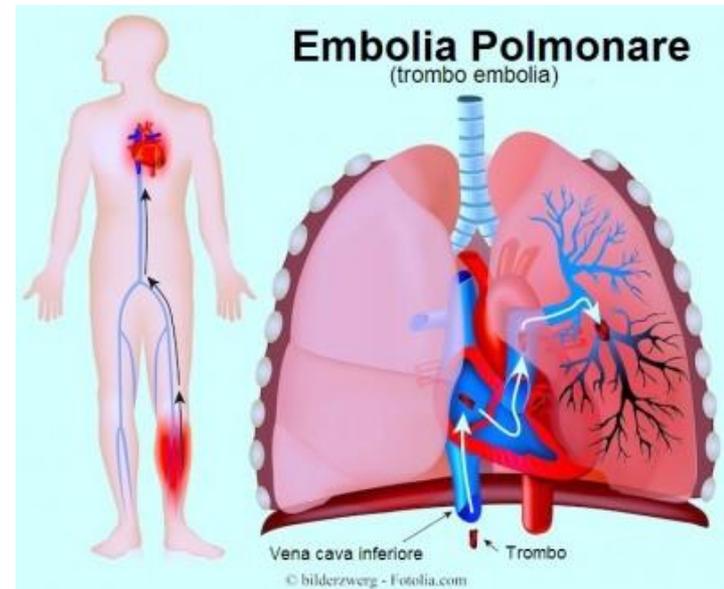
Eventi trombotici maggiori

Cuore e polmone

- CUORE → Infarto miocardico



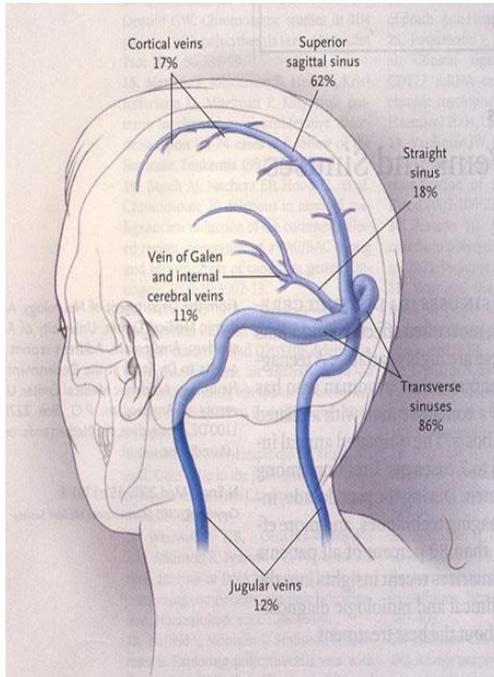
Ostruzione acuta (completa o parziale) di uno o più rami dell'[arteria polmonare](#), da parte di materiale embolico proveniente dalla [circolazione venosa sistemica](#).



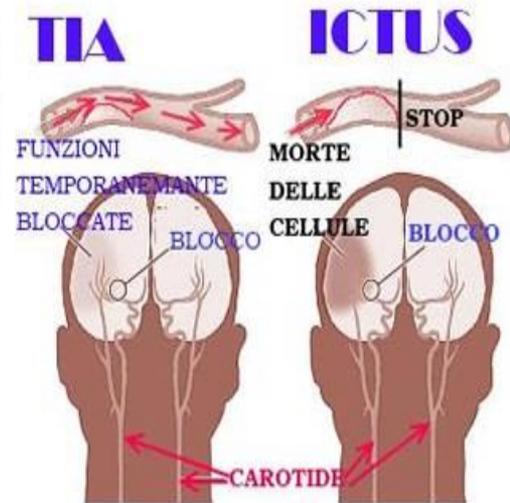
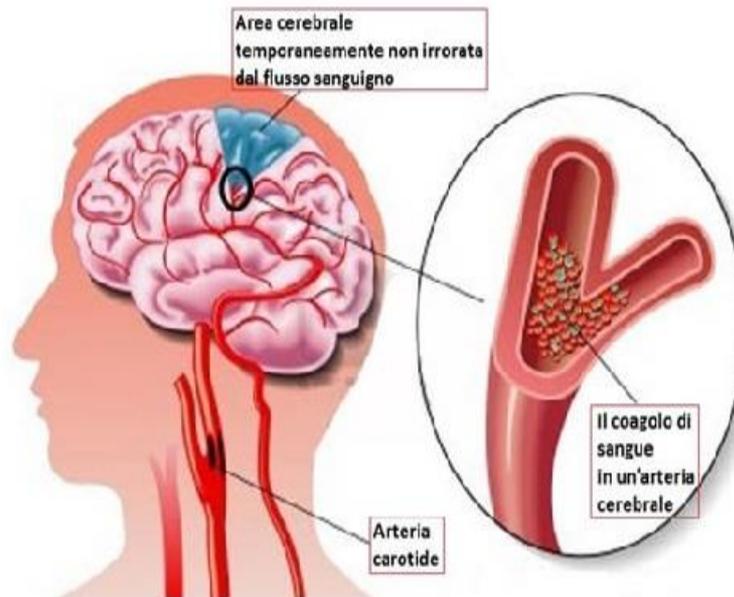
Polmone → embolia polmonare

Encefalo

Trombosi dei seni venosi cerebrali



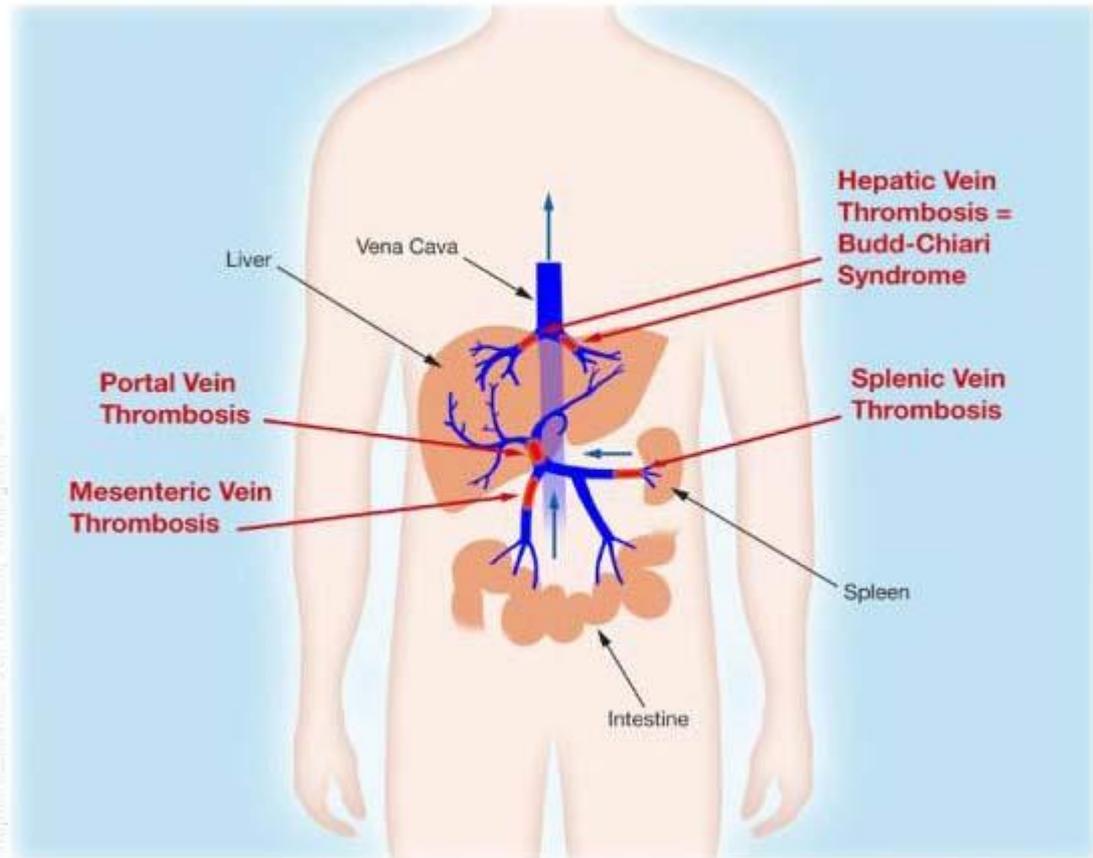
Trombosi arteriose



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



Iter diagnostico strumentale

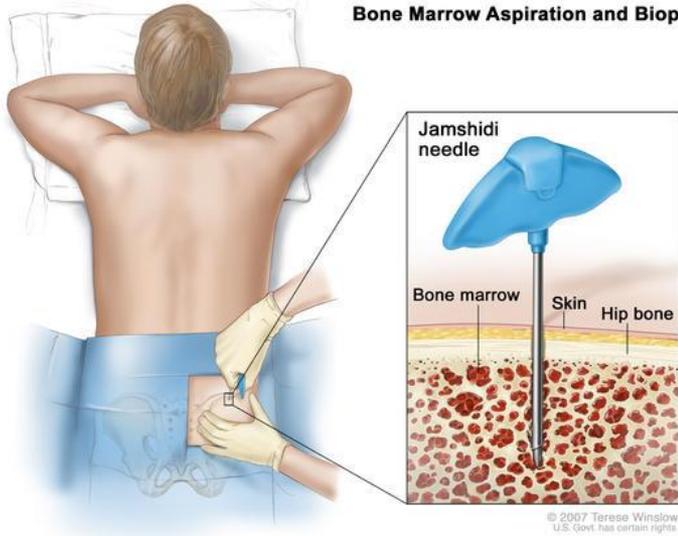
- Emocromo + formula striscio al m. ottico
- Emogas analisi art (satO2)
- Profilo ferro
- Vitamina B12/folati
- Test fx renale (creatinina)
- Test fx epatica
- **Eritropoietina sierica**
- EGA venosa per pO2 e curva dissociazione O2
- Eco addome
- RX torace
- Spirometria
- Polisonnografia
- Ecocardiogramma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

Mutazione JAK2 V617F su SP
Mutazione esone 12 JAK2 su SP

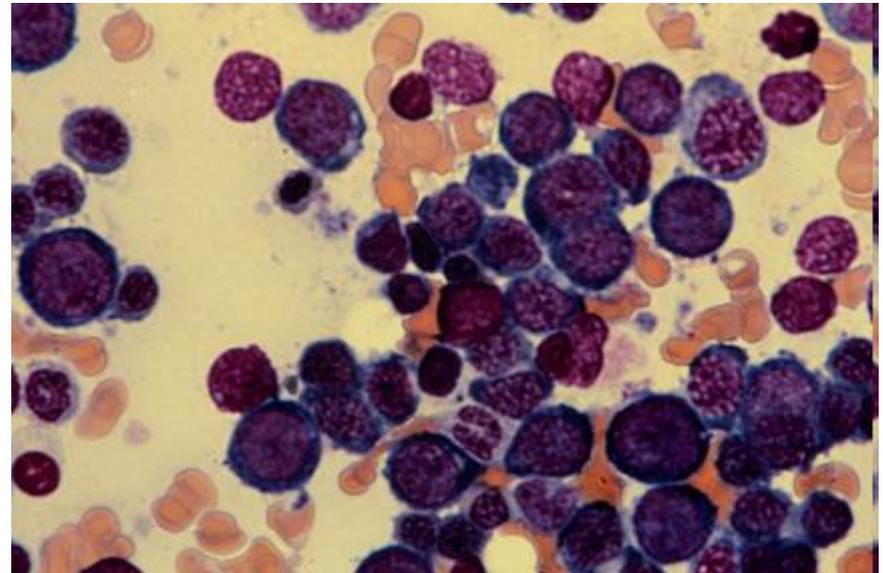
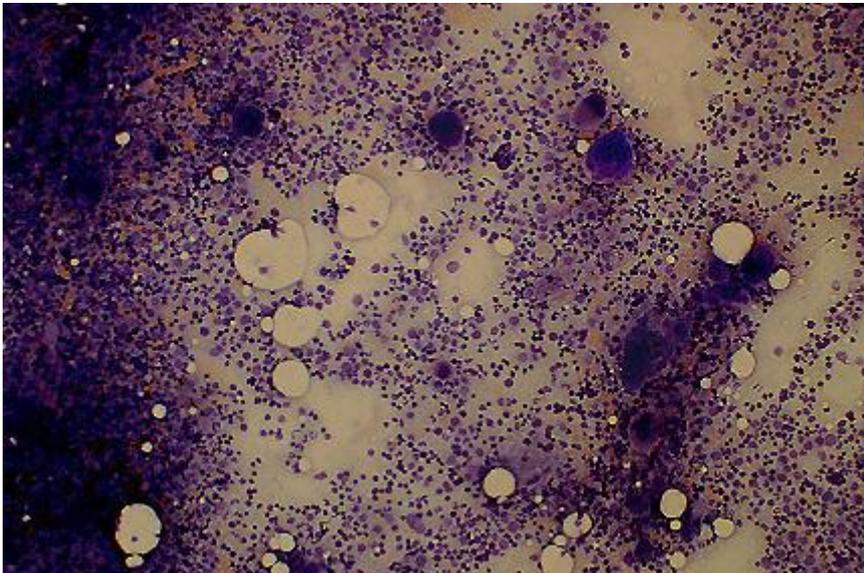
Biopsia ossea

Biopsia ossea

Bone Marrow Aspiration and Biopsy



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



Diagnosi secondo classificazione WHO 2022

POLICITEMIA VERA

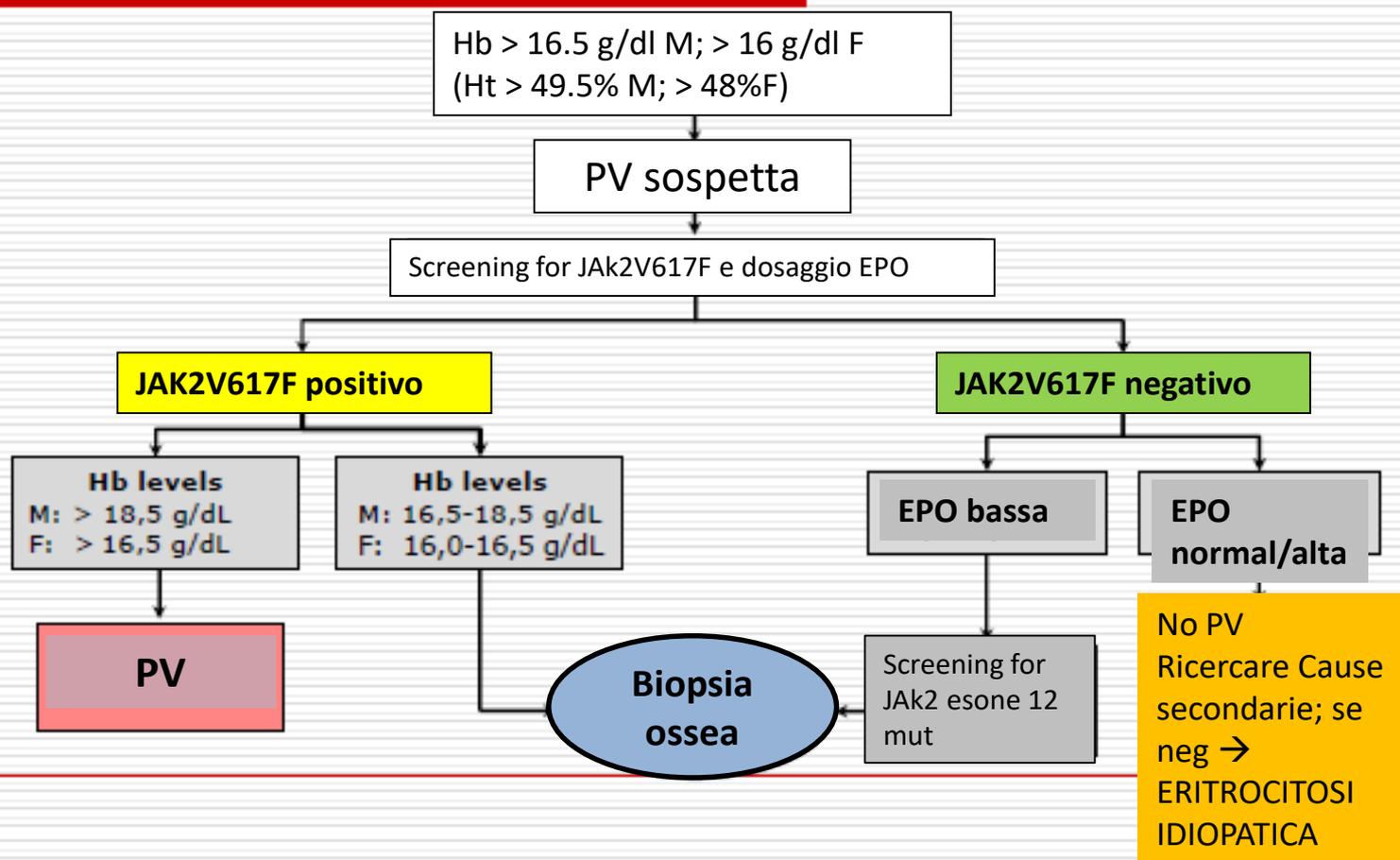
Criteri	PV
Criteri maggiori	1. Hb >16.5 g/dL (uomini) o >16 g/dL (donne) o ematocrito > 49% (uomini) o > 48% (donne) 2. Ipercellularità midollare trilineare (panmielosi) riscontrata alla biopsia ossea con megacariociti pleomorfici senza atipia 3. Presenza della mutazione JAK2V617F o esone 12 JAK2
Criteri minori	1. Valori di eritropoietina sierica inferiori al minimo dell'intervallo di riferimento

A bone marrow biopsy may not be required in patients with sustained absolute erythrocytosis (hemoglobin concentrations of > 18.5 g/dL in men or > 16.5 g/dL in women and hematocrit values of > 55.5% in men or > 49.5% in women) and the presence of a *JAK2* V617F or *JAK2* exon 12 mutation

DIAGNOSI se:

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

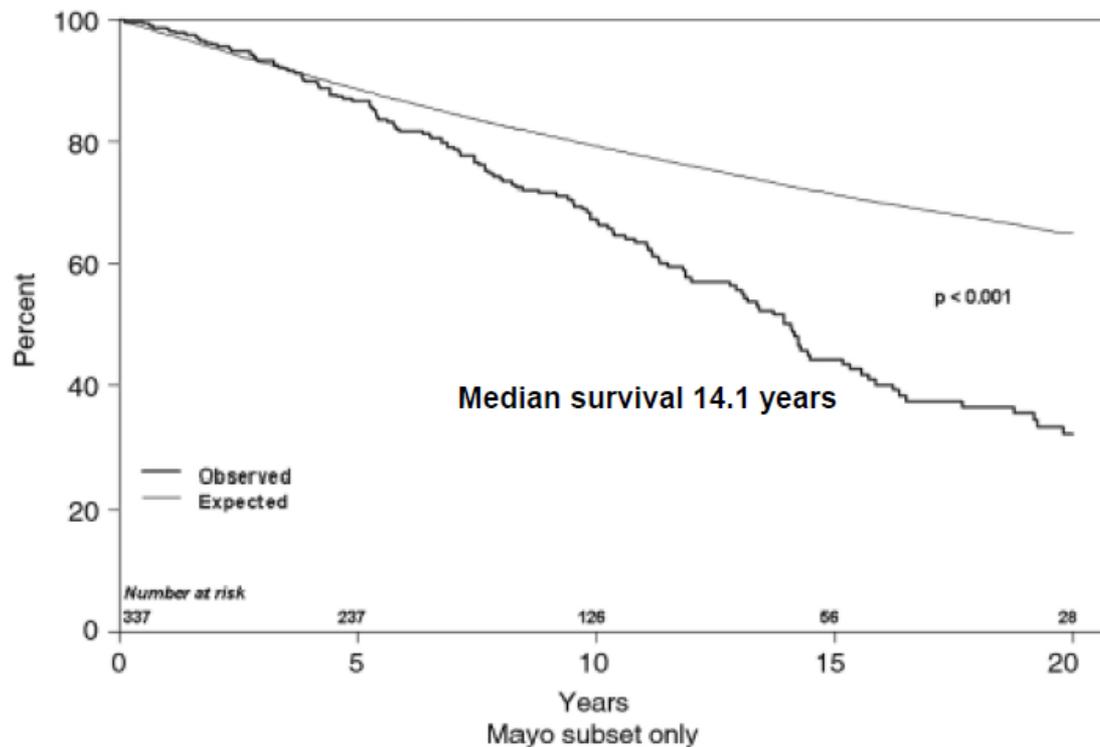
Algoritmo per la diagnosi di PV



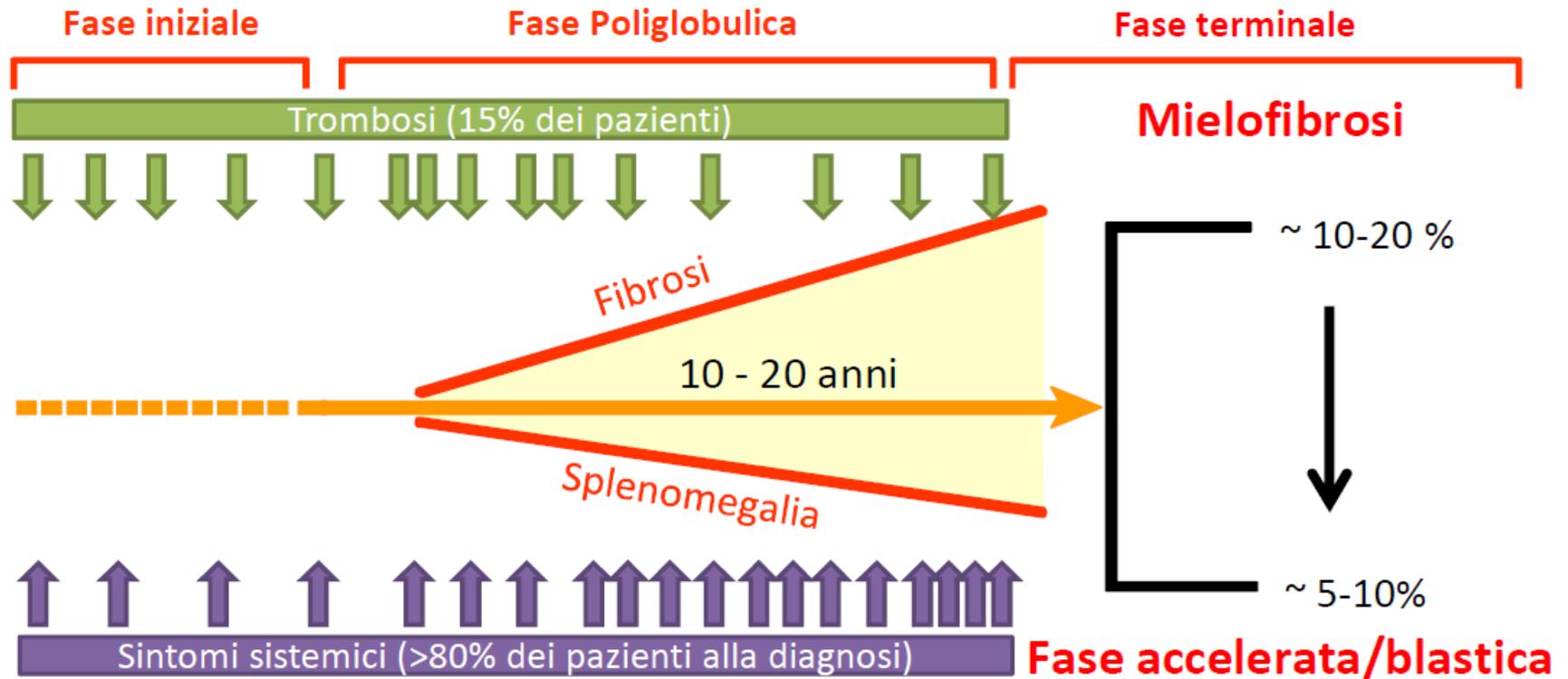
Decorso della malattia

La sopravvivenza mediana nella PV è di circa 14-15 anni

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



Policitemia Vera



Strour et al. *Br J Haematol.* 2016;174(3):382-96; Tefferi et al. *Blood* 2014; 124: 2507-13; Marchioli et al, *J Clin Oncol.* 2005;23(10):2224-2232. Tefferi et al, *Leukemia.* 2013;27(9):1874-1881. Harrison C, et al. *Ann Hematol.* 2017 Aug 5. Mesa et al. *BMC Cancer.* 2016 Feb 27;16:167. Figure modified from Barbui T et al, *Leukemia* 2013

Approccio terapeutico al paziente con PV

- ❖ La decisione terapeutica riguarda il paziente nel suo complesso
- ❖ Considera non solo l'ematocrito ma anche la conta leucocitaria e piastrinica
- ❖ La presenza di sintomi sistemici e la splenomegalia sono parametri che contano nella scelta

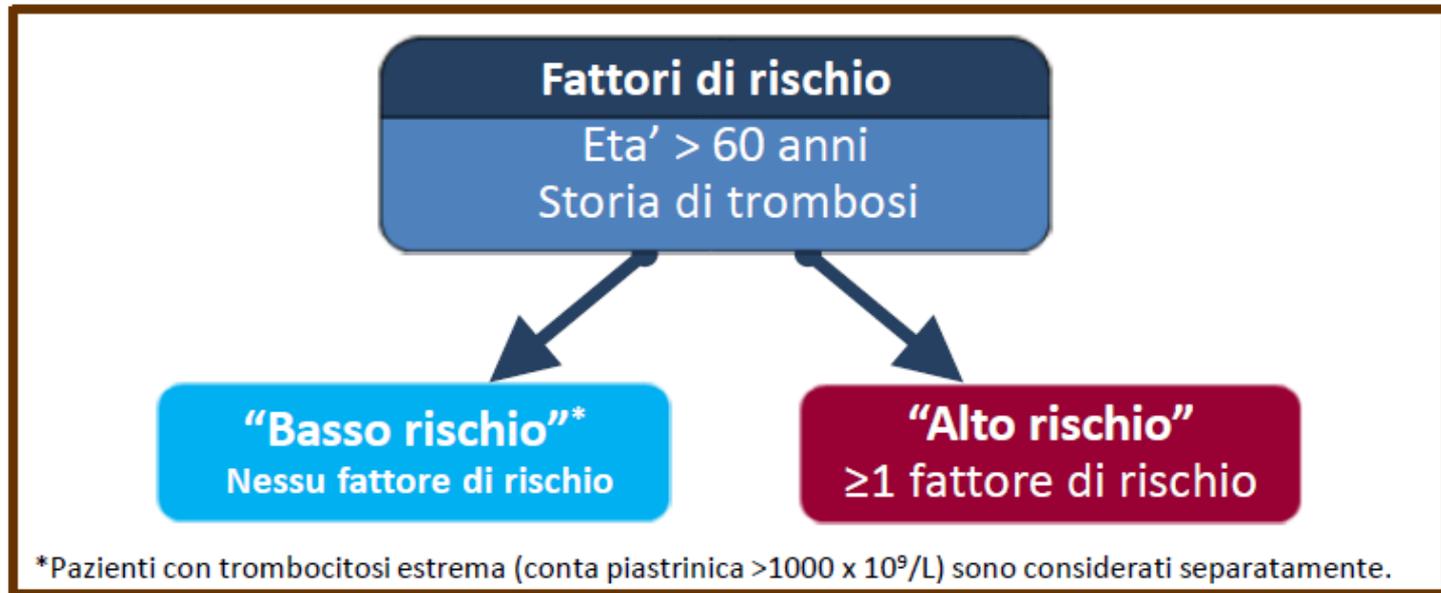
Obiettivo principale terapia



- Prevenire eventi trombotici arteriosi e venosi con riduzione della mortalità ad essi relata
 - pz con PV hanno un rischio di eventi superiore alla popolazione generale (2.7/100 pazienti/anno)
- Prevenire la ricorrenza di eventi trombotici in pazienti con storia pregressa di trombosi (30%)

Stratificazione di rischio in PV

ELN 2021 guideline recommendations for polycythemia vera (2022)



- La stratificazione del rischio nella PV fornisce una stima del rischio trombotico e non della sopravvivenza o dell'evoluzione leucemica¹
- I fattori di rischio cardiovascolare “classici” (ipertensione arteriosa, abitudine tabagica, obesità, diabete) dovrebbero essere corretti/prevenuti²

1. Tefferi A, et al. *Am J Hematol.* 2013;88:508-516.

2. Reikvam H, et al. *Leukemia.* 2012;26:563-571.

Terapia della PV risk-adapted

Categoria di rischio	Caratteristiche del paziente	Terapia
Basso <div style="border: 1px solid red; padding: 5px; display: inline-block;">2.5 x 100/pt aa</div> <div style="border: 2px solid orange; padding: 5px; display: inline-block;">**</div>	Età inferiore a 60 anni E Assenza di trombosi	<ul style="list-style-type: none"> Aspirina Salassi Correggere i fattori di rischio per malattia cardio-vascolare*
Alto <div style="border: 1px solid red; padding: 5px; display: inline-block;">5 x 100/pt aa</div>	Età uguale o superiore a 60 anni E oppure O Precedente episodio di trombosi	<ul style="list-style-type: none"> Aspirina Salassi ± citoriduzione Correggere i fattori di rischio per malattia cardio-vascolare*

*

- fumo
- ipertensione arteriosa
- diabete mellito
- ipercolesterolemia

** Pz che sviluppano:

- sintomi da ingrossamento milza
- persistente piastrinosi o leucocitosi
- intolleranza/fabbisogno elevato salassi (> 6/aa)
- necessaria CITORIDUZIONE

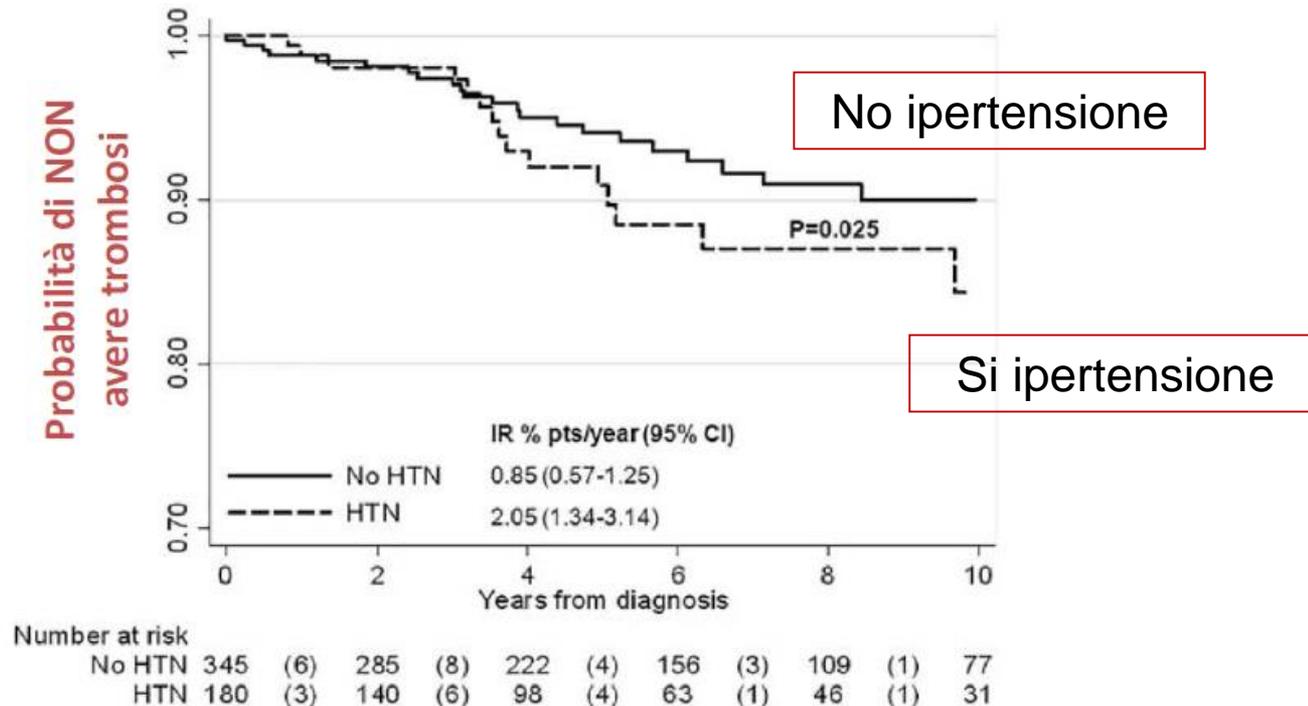
Pilastri del trattamento della PV

- 1) Controllo fdr vascolari
- 2) Profilassi antiaggregante
- 3) Mantenere ematocrito $< 45\%$ con:
 - ❖ Salasso-terapia
 - ❖ Terapia citoriduttiva

1. Controllo fdr vascolari

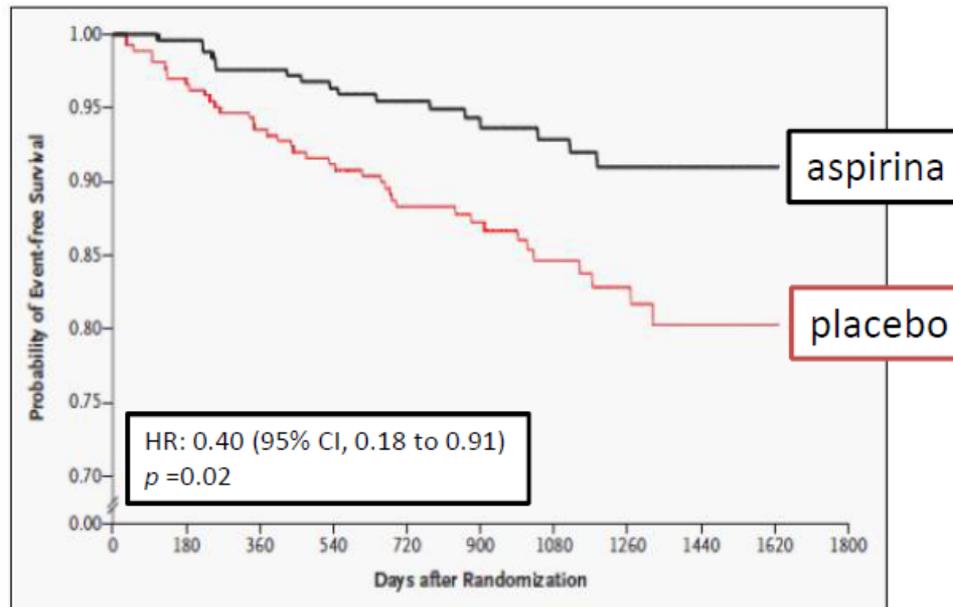
Fattori di rischio CV:

- Ipertensione
- Diabete
- Sovrappeso
- Ipercolesterolemia
- Ipertrigliceridemia
- Fumo



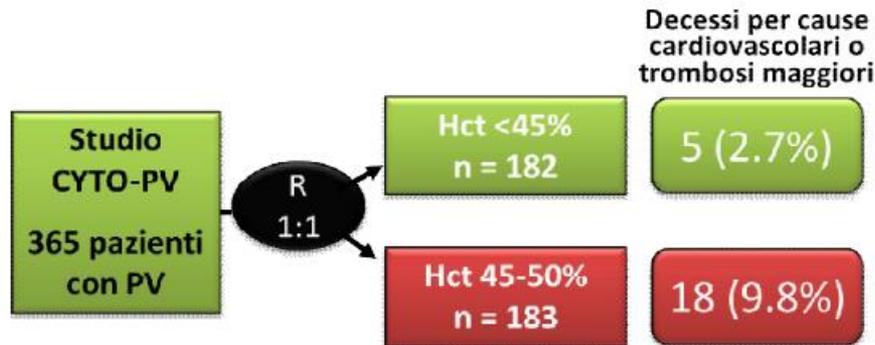
I pazienti con ipertensione hanno una maggiore probabilità di avere un evento trombotico

2. Profilassi antiaggregante



- STUDIO ECLAP
- 518 pazienti con PV hanno assunto o aspirin (100 mg/al giorno) o placebo
- **La probabilità di avere un evento trombotico maggiore o di morire per cause cardiovascolari era MINORE nei pazienti trattati con aspirina**

3. Mantenere ematocrito <45%

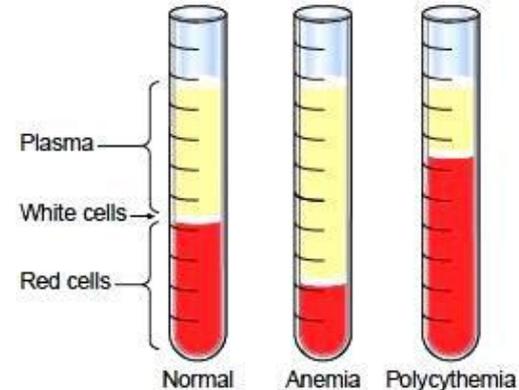


- STUDIO CYTO-PV
- 365 pazienti con PV hanno mantenuto Hct < 45% o tra 45-50%
- **La probabilità di avere un evento trombotico maggiore o di morire per cause cardiovascolari era MINORE nei pazienti con ematocrito < 45%**



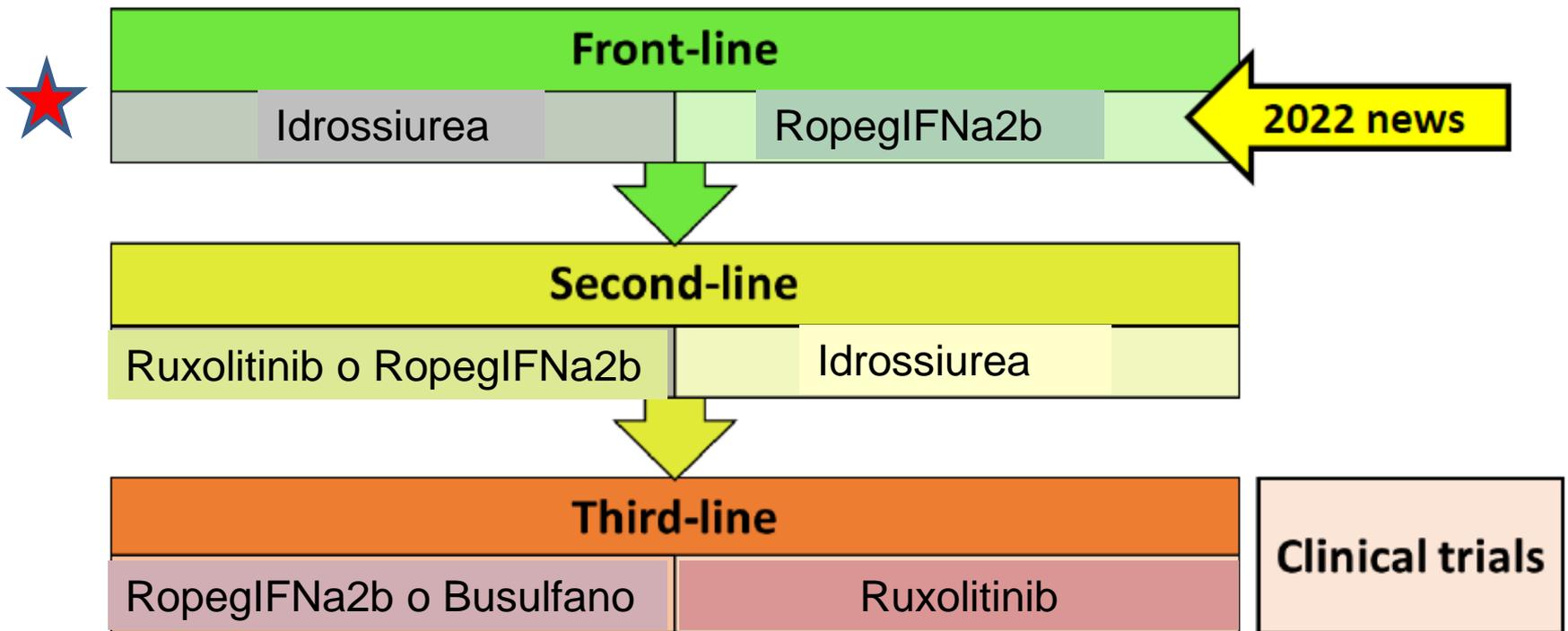
Salassoterapia nella PV

- Prima linea di terapia nei pazienti a basso rischio (età <60 yr, no precedente trombosi), può associarsi a terapia citoriduttiva nei pazienti ad alto rischio
- Con un salasso si rimuovono dal circolo sanguigno 400 ml di sangue. Il sangue contiene per il 40-45% una parte solida costituita dai globuli rossi (in grande maggioranza), dai globuli bianchi e dalle piastrine e una parte liquida (il plasma) che contiene proteine, grassi, oligoelementi.



- Con il salasso da un lato si rimuovono meccanicamente i globuli rossi, riducendo l'ematocrito di circa 2 punti %. Dall'altra si rimuove il ferro contenuto nei globuli rossi (con un salasso di 400 ml si rimuovono circa 200 milligrammi di ferro) e che è la benzina per la produzione dei globuli rossi
- **La siderocarenza è un effetto voluto della salassoterapia, e non va corretta**

OPZIONI DI TERAPIA CITORIDUTTIVA NELLA PV nel 2022



McMullin MF, Br J Haematol. 2019 Jan;184(2):176-191. Spivak JL, Blood. 2019 Jul 25;134(4):341-352; Barbui T, Leukemia. 2018 May;32(5):1057-1069; Vannucchi AM, Haematologica. 2017 Jan;102(1):18-29

Idrossiurea nella PV

- Citoriduzione di I linea nei pazienti ad alto rischio
- **Risposte ematologiche nel 90% dei casi**
- Circa un paziente su 5 sospende la terapia perché:
 - Non controlla bene l'ematocrito
 - Non controlla bene le piastrine e i globuli bianchi
 - Sviluppa una splenomegalia progressiva
- Sviluppa una tossicità ematologica (piastrinopenia, neutropenia..)
- Sviluppa una tossicità extraematologica (afte, ulcere cutanee, febbre iatrogena, disturbi gastrointestinali)

Resistenza

Intolleranza



Terapia di II linea

Ropeg INF alfa2b: OPZIONI TERAPEUTICHE

2022
NEWS

RopegINFa2b è indicato in monoterapia nell'adulto per il trattamento della PV senza splenomegalia sintomatica

Rimborsabilità
per
SSN Italia

- **A novel monopegylated interferon alfa-2b**, with only one single isoform
- **Administration every 14 days** (once monthly in long-term maintenance)
- **Pre-filled, dose-adjustable pen suitable for self-administration**



Donne in età fertile con desiderio di gravidanza



Pazienti con storia di tumori cutanei



Pazienti che sono intolleranti a idrossiurea