

# Trombocitemia Essenziale

## Introduzione

La Trombocitemia Essenziale è una **malattia clonale della cellula staminale emopoietica** (cioè la cellula del midollo da cui derivano tutte le cellule mature che circolano nel sangue: globuli rossi, globuli bianchi, piastrine).

E' caratterizzata da una proliferazione persistente ed incontrollata della linea piastrinopoietica, cioè la linea midollare che produce le piastrine.

Appartiene alla categoria delle malattie mieloproliferative croniche Philadelphia-negative, come la Policitemia Vera e la Mielofibrosi Primaria.

La diagnosi di trombocitemia essenziale deve essere presa in considerazione in caso di un valore di piastrine persistentemente superiore al valore normale. Questa situazione viene definita trombocitosi oppure **piastrinosi**. Non esistono ancora esami di laboratorio o markers genetici distintivi della trombocitemia essenziale.

Quindi, la diagnosi viene formulata dopo aver escluso altre patologie non ematologiche che possono dare una trombocitosi reattiva, e le altre malattie mieloproliferative croniche o sindromi mielodisplastiche che si associano a trombocitosi. La storia naturale della malattia è caratterizzata da un progressivo aumento delle piastrine la cui conseguenza è un aumentato rischio di complicanze trombotiche o emorragiche. E' possibile, anche se infrequente, l'evoluzione tardiva in una mielofibrosi o in una leucemia acuta.

## Frequenza e cause della Trombocitemia Essenziale

In Europa l'incidenza della trombocitemia essenziale è di circa 0,3-1 caso ogni 100.000 abitanti per anno. Negli Stati Uniti è circa il doppio. In uno studio epidemiologico danese è stato riscontrato nell'ultimo decennio un aumento dei casi di trombocitemia essenziale diagnosticati in Danimarca, probabilmente in rapporto alla maggior diffusione dei contaglobuli automatici che ha portato alla diagnosi occasionale di trombocitosi in pazienti asintomatici. In una serie di oltre 500 pazienti seguiti presso la Clinica Ematologica l'età mediana è alla diagnosi è 54 anni ed il 43% dei pazienti ha meno di 50 anni. La malattia è più frequente nel sesso femminile, con un rapporto maschi / femmine di 1 a 2.

Nessun agente eziologico esterno è stato individuato nella trombocitemia essenziale, mentre negli ultimi anni sta emergendo l'importanza di fattori genetici predisponenti, come dimostrato dal riscontro non raro di casi familiari.

## Nuove conoscenze sulla malattia

La trombocitemia essenziale è da sempre considerata una malattia clonale, al pari delle altre malattie mieloproliferative croniche. In realtà, gli ultimi anni studi molecolari inducono a ritenere che non tutte le trombocitemie essenziali sono clonali e che, in realtà, la trombocitemia essenziale è molto più eterogenea di quanto ritenuto in passato.

### **Clonalità**

Una malattia ematologica si definisce clonale se la proliferazione cellulare prende origine da un unico progenitore malato.

La presenza degli stessi marcatori di clonalità sia sulle cellule della linea piastrinopoietica che su quelle della linea granulocitopoietica dimostra l'origine clonale della trombocitemia essenziale.

La dimostrazione di marcatori di clonalità si basa si basa sull'identificazione di anomalie citogenetiche acquisite o sulla dimostrazione dell'inattivazione casuale di un cromosoma X nella popolazione femminile eterozigote per l'enzima G6PD (glucosio-6-fosfato deidrogenasi) o per polimorfismi genici.

La ricerca di clonalità nella trombocitemia essenziale con l'analisi del cariotipo ha dato scarsi risultati, in quanto la dimostrazione di anomalie citogenetiche, per lo più riguardanti i cromosomi 8 e 9, è documentabile in non più del 5-10% dei pazienti.

L'introduzione della FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) per evidenziare meglio la presenza di anomalie di questi cromosomi non sembra essere di aiuto.

Il patrimonio cromosomico del maschio differisce da quello della femmina per il fatto che il maschio possiede un cromosoma X ed un cromosoma Y, mentre la femmina possiede due cromosomi X, di cui uno è inattivato nelle prime fasi dell'embriogenesi. Tale inattivazione di un cromosoma X (di origine paterna o materna) nella femmina rimane costante ed è ereditato dalla progenie.

Nei soggetti di sesso femminile con trombocitemia essenziale eterozigoti per il gene dell'enzima G6PD situato sul cromosoma X, lo studio degli isoenzimi della G6PD consente la documentazione di clonalità (cioè la presenza di un solo tipo di isoenzima G6PD) in tutti i precursori midollari. Più recentemente, lo studio della clonalità si basa su metodiche molecolari che riconoscono il cromosoma X attivo ed inattivo, mediante la diversa espressione di metilazione del DNA, per i polimorfismi genici di HUMARA (recettore degli androgeni umani), PGK (fosfoglicerato-chinasi) e IDS (iduronate-2-sulphatase). Queste ultime metodiche molecolari hanno il vantaggio di essere molto più informative rispetto allo studio degli isoenzimi della G6PD.

### ***Progenitori emopoietici***

La crescita in coltura di colonie eritroidi indipendenti dall'eritropoietina è un marcatore biologico della Policitemia Vera.

Anche nella trombocitemia essenziale sono evidenziabili tali colonie, sebbene in un numero minore di pazienti. Tale fenomeno è più marcato nei rari pazienti che sviluppano a distanza dalla diagnosi di trombocitemia essenziale un quadro di Policitemia Vera.

Nella trombocitemia essenziale è stata documentata anche una crescita in coltura di colonie megacariocitarie ipersensibile a stimoli esogeni come la trombopoietina, importante regolatore della produzione piastrinica.

Tali colonie sono dimostrabili anche in molti pazienti con Policitemia Vera.

Lo studio dei progenitori emopoietici circolanti CD34-positivi, facilmente valutabili mediante citofluorimetria, ha valore diagnostico nella trombocitemia.

### ***Aspetti molecolari***

La Trombopoietina è considerata il più importante regolatore della megacariopoiesi e della produzione piastrinica. La sua azione stimolante avviene sia a livello della cellula staminale che delle piastrine.

Queste ultime infatti posseggono il recettore della trombopoietina chiamato c-mpl.

In condizioni normali la concentrazione plasmatica di trombopoietina è inversamente proporzionale al numero delle piastrine ed alla massa megacariocitaria: ciò consente alle piastrine di mantenersi entro valori normali in tutte le condizioni.

I pazienti con piastrinosi da trombocitemia essenziale hanno valori di trombopoietina normali o moderatamente aumentati.

Tale eccesso di trombopoietina sembra maggiormente correlato ad un difetto del suo recettore piastrinico, c-Mpl (ridotto nella TE), più che ad una iperproduzione autonoma di trombopoietina.

Mutazioni del gene della trombopoietina sono state identificate solamente nelle forme di trombocitemia familiare.

### ***La mutazione del gene JAK2 (V617F)***

I quesiti sull'origine delle tre malattie mieloproliferative croniche classiche, trombocitemia essenziale, policitemia vera e mielofibrosi primaria, rimasti irrisolti per lungo tempo, hanno trovato risposta nel 2005 quando è stata identificata la presenza di una mutazione somatica del gene Janus Kinase 2 (JAK2) nella trombocitemia essenziale, nella

policitemia vera e nella mielofibrosi primaria. Da tale mutazione consegue un'aumentata attività della proteina tirosin-chinasica JAK2.

### **Ruolo biologico delle proteine Jak**

Per molti fattori di crescita (eritropoietina, trombopoietina, G-CSF) la fosforilazione di residui tirosinici è cruciale nella trasduzione del segnale (passaggio di informazione dall'esterno della cellula all'interno del nucleo passando per il citoplasma).

Eritropoietina e trombopoietina, dopo essersi legate al recettore di membrana, utilizzano un sistema di chinasi dette JAK e STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription) per la traduzione del segnale all'interno del nucleo.

Esistono 4 proteine JAK: Jak1, Jak2, Tyc2, espresse ubiquitariamente, e Jak3 espressa solo nelle cellule mieloidi e linfoidi. La proteina JAK2 è composta da sette domini: da JH1 a JH7. JH1 è la regione ad attività chinasi, cioè quella deputata a promuovere l'attivazione delle successive chinasi nel processo di traduzione del segnale. Diversamente, JH2 è un dominio pseudo-chinasi con attività autoinibitoria sul dominio JH1, cioè in grado di inibire l'attività di JH1 qualora fisiologicamente necessario.

### **La mutazione JAK2 V617F**

Il gruppo di Basilea e Pavia ha identificato la mutazione di JAK2 studiando un'anomalia cromosomica ricorrente del cromosoma 9: la perdita di eterozigosi per i bracci corti (p) del cromosoma 9 ("loss of heterozygosity", LOH), detta 9pLOH.

La 9pLOH rappresenta l'anomalia cromosomica più frequente nei pazienti affetti da policitemia vera (circa un terzo dei casi) ed è presente in alcuni soggetti affetti da trombocitemia essenziale.

Utilizzando un sistema di mappaggio con microsatelliti, lo stesso gruppo ha identificato una regione genomica minima comune a tutti i pazienti con 9pLOH. Tale regione contiene il gene JAK2.

Il sequenziamento della regione codificante di JAK2 in pazienti con 9pLOH ha consentito di individuare una transversione G-T con sostituzione di una valina con fenilalanina in posizione 617 (V617F).

I pazienti con 9pLOH sono risultati omozigoti per la mutazione JAK2 V617F, mentre i pazienti senza 9pLOH sono risultati eterozigoti o privi della mutazione.

La mutazione V617F JAK2 coinvolge una porzione del dominio pseudo-chinasi JH2 di JAK2, determina un aumento dell'attività di JAK2 con eccessiva traduzione del segnale e quindi la malattia mieloproliferativa.

### **Conseguenze cliniche della mutazione V617F di JAK2**

La mutazione JAK2 V617F è presente nella metà circa dei pazienti affetti da trombocitemia essenziale. Non è mai stata rilevata in soggetti sani o in pazienti con trombocitosi secondaria, come recentemente documentato su una serie di soggetti seguiti presso la Clinica Ematologica di Pavia. Lo studio della mutazione, oltre a spiegare la malattia, è oggi un utile parametro diagnostico. Infatti, la valutazione della mutazione è stata introdotta nella recente proposta WHO (World Health Organization) per la classificazione delle malattie mieloproliferative croniche. Molti studi stanno valutando l'impatto prognostico della mutazione JAK2 in ambito clinico

### **Presentazione clinica**

Nella maggior parte dei pazienti (più di 500) osservati presso l'Ematologia del Policlinico San Matteo di Pavia, la diagnosi di trombocitemia essenziale è stata occasionale, cioè sospettata sulla base di un elevato valore di piastrine evidenziato da un esame emocromocitometrico di routine. L'emocromo documenta un aumento delle piastrine, in genere superiore alle 450.000/ $\mu$ L, con normali valori di emoglobina, ematocrito e leucociti. Nella casistica di Pavia, il valore mediano di piastrine alla presentazione della malattia è 980.000/ $\mu$ L. Alla visita, il 20% dei pazienti presenta un modesto ingrandimento della milza

ed il 20% del fegato. Il 35% riferisce sintomi vasomotori, come cefalea, vertigini, ronzi, parestesie periferiche, disturbi della vista, livedo reticularis e fenomeni Raynaud-simili. L'eritromelalgia, che si presenta con un senso di bruciore alle mani ed ai piedi, accompagnato da arrossamento e calore è un riscontro non raro. Nella trombocitemia essenziale sono estremamente rari sintomi sistemici come artralgie, sudorazioni, dimagrimento, dolori ossei, che sono invece frequenti in altre malattie mieloproliferative croniche quali la Mielofibrosi Primaria o la Leucemia Mieloide Cronica. Il prurito al contatto con acqua, sintomo tipico della Policitemia Vera, è raro. Problemi trombotici o emorragici rappresentano le cause più frequenti di mortalità e morbilità e sono presenti all'esordio rispettivamente nel 15-20% e nel 25-30% dei pazienti. Le trombosi sono per lo più arteriose: infarto del miocardio, angina pectoris, ictus cerebrale, TIA (Transien Ischemic Attak, attacco ischemica transitorio) o arteriopatie periferiche. Quelle venose sono circa il 25% (trombosi venose profonde o tromboflebiti superficiali). Le manifestazioni emorragiche (epistassi, gengivorragia o emorragie del tratto gastroenterico) accompagnano spesso le piastrinosi di grado elevato (superiori al milione/ $\mu$ L).

### **I criteri standard di diagnosi**

I criteri diagnostici della trombocitemia essenziale sono stati fissati dalla WHO (World Health Organization) nel 2008. I criteri distintivi per la trombocitemia essenziale sono una persistente conta piastrinica superiore a 450.000/ $\mu$ L ed un'iperplasia megacariocitaria a livello midollare. Bisogna poi escludere le altre malattie mieloproliferative croniche che si presentano con piastrinosi come la policitemia vera, la mielofibrosi primaria e la leucemia mieloide cronica, e le cause principali di piastrinosi reattiva persistente.

La presenza della mutazione JAK2(V617F) o la dimostrazione della stato di clonalità è un criterio importante per la diagnosi definitiva

#### ***Criteri WHO (2008) per la diagnosi di trombocitemia essenziale***

1. Piastrine > 450 x 10<sup>9</sup>/L
2. Proliferazione prominente megacariocitaria
3. Esclusione di policitemia vera, mielofibrosi primitiva o idiopatica, leucemia mieloide cronica, mielodisplasia
4. Mutazione JAK2 (V617F) o altre anomalie clonali; se assenti escludere cause secondarie (infiammazione, infezione, neoplasia)

### **Quali esami eseguire in un paziente con sospetto di Trombocitemia Essenziale?**

#### ***l'esame emocromocitometrico***

semplicemente chiamato emocromo, documenta un elevato numero di piastrine. Il livello di emoglobina deve essere sostanzialmente nella norma.

Un valore elevato di Hb potrebbe suggerire la diagnosi di Policitemia Vera, mentre un valore ridotto potrebbe suggerire un'anemia da carenza di ferro, una mielodisplasia con piastrinosi o una mielofibrosi.

Il valore di leucociti non dovrebbe essere alterato. L'incremento numerico dei leucociti è sospetto di una forma reattiva infiammatoria o di altre malattie mieloproliferative croniche.

#### ***sideremia, transferrina, ferritina***

i valori devono essere nella norma per escludere le forme di trombocitosi reattiva ad una carenza cronica di ferro.

#### ***velocità di eritrosedimentazione (VES) e proteina C reattiva***

sono semplici indici di processi genericamente infiammatori o infettivi, utili per riconoscere la forme di trombocitosi reattiva. Nella trombocitemia essenziale sono nella norma.

#### ***acido urico***

può essere elevato a causa dell'aumentato turnover delle nucleoproteine. Correla con l'intensa attività proliferativa midollare.

### ***colesterolo, HDL, LDL, trigliceridi, glicemia***

utili per valutare l'eventuale concomitanza di fattori di rischio cardiovascolare.

### ***antitrombina III, proteina C anticoagulante, proteina S anticoagulante, resistenza alla proteina C attivata, anticorpi antifosfolipidi, omocisteina, mutazioni di: fattore II, fattore V, MTH-FR***

sono test emocoagulativi utili per identificare l'eventuale presenza di anomalie trombofiliche congenite che possono aumentare il rischio trombotico.

### ***dosaggio dell'eritropoietina sierica***

nel 30% dei pazienti con trombocitemia essenziale tale dosaggio è basso, come accade nella Policitemia Vera.

### ***valutazione della mutazione V617F del gene JAK2***

vedi l'apposito paragrafo. Il test si effettua su sangue periferico.

### ***valutazione della clonalità***

(nei pazienti di sesso femminile, mediante studio dell'inattivazione del cromosoma X). La clonalità su base molecolare conferma la diagnosi di trombocitemia essenziale e sembra identificare un sottogruppo di pazienti a più alto rischio trombotico. Il test si effettua su sangue periferico.

### ***valutazione dei precursori emopoietici CD34+ nel sangue periferico***

mediante valutazione citofluorimetrica delle cellule CD34-positive. Nella trombocitemia essenziale il numero di cellule CD34-positive circolanti è sovrapponibile al normale e inferiore rispetto alla mielofibrosi. Il test si effettua su sangue periferico.

### ***biopsia osteomidollare***

consente di definire il tipo di proliferazione cellulare predominante, di definire la cellularità midollare, di valutare le caratteristiche dei megacariociti (precursori delle piastrine) di valutare l'eventuale presenza di fibrosi midollare. Consente di escludere una Mielofibrosi Primaria (in stadio fibrotico o prefibrotico), malattia mieloproliferativa che può associarsi a piastrinosi simulando una trombocitemia essenziale.

### ***mieloaspirato***

valuta la citologia midollare. Con la colorazione di Perls è possibile riconoscere la presenza di sideroblasti ad anello, che, se presenti, devono far sospettare un particolare tipo di sindrome mielodisplastica caratterizzata da anemia e piastrinosi

### ***cariotipo***

per la ricerca di alterazioni cromosomiche. Per la diagnosi di trombocitemia essenziale occorre escludere: 1) presenza del cromosoma Philadelphia, patognomonico della Leucemia Mieloide Cronica, malattia mieloproliferativa che può associarsi a piastrinosi; 2) presenza della delezione del cromosoma 5 o di altre anomalie citogenetiche caratteristiche delle sindromi mielodisplastiche, malattie che, seppur raramente, possono accompagnarsi a piastrinosi. Il test si effettua su sangue midollare al momento del mieloaspirato e della biopsia osteomidollare.

### ***crescita autonoma in coltura delle colonie eritroidi e megacariocitarie***

le prime sono tipiche della Policitemia Vera, ma si possono riscontrare anche nella trombocitemia essenziale; le seconde sono più frequenti nella trombocitemia essenziale, ma si possono riscontrare anche nella Policitemia Vera. Tale test, oltre che sul midollo osseo, si può effettuare anche sul sangue periferico con risultati attendibili.

### ***ecografia addominale***

per la valutazione della milza, del fegato, dei reni.

### ***radiografia del torace***

per escludere patologie non ematologiche responsabili di trombocitosi reattiva.

## **Quali piastrinosi bisogna escludere per la diagnosi di trombocitemia essenziale?**

L'identificazione delle trombocitosi secondarie o reattive a malattie non ematologiche, e delle trombocitosi associate ad altre patologie ematologiche differenti dalla trombocitemia essenziale è molto importante. La diagnosi differenziale si pone principalmente nei confronti delle forme reattive e delle malattie mieloproliferative croniche o mielodisplastiche.

Le **trombocitosi reattive** sono per lo più secondarie ad emorragia acuta, carenza di ferro, o accompagnano neoplasie. Si riscontrano anche in corso di stati infiammatori e infettivi acuti o cronici, come la colite ulcerosa, il morbo di Crohn, le collagenopatie, la tubercolosi, la polmonite a lenta risoluzione, l'osteomielite. Può esservi una certa trombocitosi transitoria anche dopo un'intensa attività fisica o uno stress emotivo, nelle fasi di ripresa dopo una chemioterapia, o anche in corso di terapia con vincristina, con Vit B12, con fattori di crescita. Le piastrine possono salire fino ad oltre 1 milione/ $\mu$ L dopo una splenectomia. Tendono poi a scendere ed a stabilizzarsi in 3-6 mesi.

Le **malattie mieloproliferative croniche** associate a piastrinosi vengono distinte dalla trombocitemia essenziale mediante: biopsia osteomidollare (la Mielofibrosi Primaria presenta fibrosi midollare diffusa e cellularità globale aumentata); analisi citogenetica (la Leucemia Mieloide Cronica è caratterizzata dalla presenza della traslocazione t(9;22), che genera il cromosoma Philadelphia, marcatore della malattia); valutando semplici parametri emocromocitometrici, come ematocrito ed emoglobina. Raramente, alcune forme di mielodisplasia sono associate ad una piastrinosi usualmente inferiore a 800.000/ $\mu$ L. Tra queste tipicamente vi è la sindrome del 5q-, mielodisplasia a decorso favorevole, più frequente nel sesso femminile, con piastrinosi, modesta anemia macrocitica, e presenza a livello midollare di megacariociti ipolobulati. Anche l'anemia sideroblastica primaria acquisita (ASIA), mielodisplasia caratterizzata a livello midollare dai sideroblasti ad anello evidenziati dalla reazione di Perls, può essere associata a piastrinosi. La trombocitemia familiare è una forma rara trasmessa per lo più come malattia autosomica dominante: è legata ad una mutazione del gene della trombopoietina.

Recentemente studi dell'Ematologia di Pavia hanno identificato forme di trombocitemia essenziale familiare e ne hanno definito la prevalenza e l'andamento clinico nel tempo.

### **Possibili cause di Trombocitemia reattiva**

1. Emorragia acuta
2. Carenza marziale
3. Splenectomia
4. *Rebound* dopo chemioterapia
5. Neoplasie
6. Stati infiammatori o infettivi acuti e cronici (colite ulcerosa, morbo di Crohn, collagenopatie, tubercolosi, polmonite a lenta risoluzione, osteomielite)
7. Stati infiammatori acuti
8. Esercizio fisico intenso
9. In corso di terapia con: fattori di crescita, cortisonici, vincristina, acido retinoico

### **Trombocitemia familiare**

#### **Trombocitemie primitive**

1. Trombocitemia essenziale
2. Policitemia vera
3. Mielofibrosi idiopatica
4. Leucemia mieloide cronica
5. Mielodisplasia con piastrinosi

## **Decorso della malattia**

In genere, il paziente con trombocitemia essenziale, se ben curato, gode di una buona qualità di vita e può condurre una vita pressoché normale. Le principali complicanze cui un paziente può andare incontro sono di tipo trombotico (arterioso o venoso), o emorragico. La trasformazione della trombocitemia essenziale in altre malattie ematologiche come la leucemia acuta o la mielofibrosi è un evento infrequente e per lo più tardivo.

### ***Trombosi ed emorragie***

I problemi trombotici, in particolare l'infarto del miocardio, e gli accidenti vascolari cerebrali rappresentano la causa più frequente di mortalità e morbilità nel decorso della trombocitemia essenziale. I fattori noti che predispongono ad un aumentato rischio di trombosi ed emorragia sono: età maggiore di 60 anni, storia di problemi trombotici o emorragici, elevata conta piastrinica (oltre 1 milione o 1,5 milioni/ $\mu\text{L}$ , a seconda degli autori). Il 45% circa dei pazienti definiti ad alto rischio vascolare, cioè con almeno uno dei fattori sopraelencati, va incontro a problemi trombotici seri se non riceve alcun trattamento. La terapia citoriduttiva riduce sensibilmente questo rischio: con il pipobromano e l'idrossiurea l'incidenza di trombosi in pazienti ad alto rischio è attorno al 10%, mentre con l'anagrelide il rischio sembra essere maggiore.

#### Pazienti ad alto rischio vascolare

Età superiore a 60 anni, oppure precedenti problemi trombotici o emorragici, oppure piastrinosi persistente (superiore a 1,5 milioni / $\mu\text{L}$ )

#### Pazienti a basso rischio vascolare

Età inferiore a 60 anni, in assenza di precedenti problemi trombotici o emorragici, e con piastrine inferiori a 1,5 milioni / $\mu\text{L}$

### ***Mielofibrosi***

La Mielofibrosi può svilupparsi tardivamente nel corso della trombocitemia essenziale: l'intervallo tra le due malattie supera in genere i 15 anni. Si manifesta con la comparsa di sintomatologia sistemica, che è rara nella trombocitemia essenziale, e con una progressiva citopenia trilineare (riduzione di leucociti, emoglobina e piastrine) associata ad un incremento della splenomegalia.

I criteri per porre diagnosi di Mielofibrosi post-Trombocitemia essenziale sono stati recentemente definiti da un gruppo internazionale (International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment, IWG-MRT). Per la diagnosi sono necessari i due criteri principali ed almeno due dei criteri addizionali sotto riportati.

#### Criteri principali

1. Precedente diagnosi di Trombocitemia Essenziale (criteri WHO)
2. Fibrosi midollare di grado II-III (Criteri europei, EUNMET)

#### Criteri addizionali

1. Anemia; oppure riduzione dell'emoglobina di almeno 2 g/dL rispetto al valore riscontrato alla diagnosi di trombocitemia essenziale
2. Screzio leuco-eritroblastico sullo striscio di sangue periferico
3. Splenomegalia (incremento della milza di 5 cm dall'arcata costale; oppure comparsa di splenomegalia)
4. Incremento della latticodeidrogenasi (LDH) sierica
5. Comparsa di almeno 1 sintomo sistemico (calo ponderale, sudorazioni notturne, febbre)

### ***Leucemia acuta***

La leucemia è rara durante la trombocitemia essenziale. La sua incidenza in corso di trombocitemia essenziale è minore di quella in corso delle altre malattie mieloproliferative croniche. Deve essere sospettata quando si assiste ad un sensibile aumento o riduzione dei globuli bianchi, o riduzione di piastrine ed emoglobina con febbre o manifestazioni

emorragiche. Queste leucemie sono caratterizzate nella maggior parte dei casi da tipiche alterazioni del cariotipo, quali delezioni parziali o totali dei cromosomi 5 e/o 7 e 17.

### **Terapie disponibili per la Trombocitemia Essenziale**

La terapia della trombocitemia essenziale deve mirare a ridurre la conta piastrinica per consentire un miglior controllo del rischio trombotico. Tuttavia, non tutti i pazienti con trombocitemia essenziale necessitano subito di terapia. Questa va riservata ai pazienti ad alto rischio vascolare. Si considera come risposta alla terapia l'ottenimento di un valore di piastrine inferiore a 400.000/ $\mu$ L

#### ***Idrossiurea***

L'idrossiurea (Oncocarbide, Teofarma, capsule da 500 mg) è un farmaco chemioterapico antimetabolita largamente impiegato nella terapia della trombocitemia essenziale. In genere si somministra alla dose iniziale di 2 o 3 capsule al giorno. Una volta raggiunta la risposta, la dose va modulata in base al valore delle piastrine. Consente un buon controllo delle complicanze vascolari ed i pazienti godono di buona qualità di vita. Il trattamento continuato con Oncocarbide si accompagna di regola ad una certa macrocitosi, cioè ad un aumento del volume dei globuli rossi (MCV).

#### ***Pipobromano***

Il pipobromano (Vercite, Abbott, compresse da 25 mg) è un farmaco chemioterapico alchilante, attivo sia nella Policitemia Vera che nella Trombocitemia essenziale. E' in genere ben tollerato e maneggevole. Si somministra per bocca alla dose iniziale di 1 o 2 compresse al giorno e consente di ottenere il controllo della malattia in pressoché tutti i pazienti. Una volta raggiunta la risposta, la dose va modulata in base al valore delle piastrine. Consente un buon controllo delle complicanze vascolari ed una buona qualità di vita. Il farmaco ha indicazione per la terapia della policitemia vera ed è impiegato principalmente in questa malattia. L'indicazione è estesa al trattamento della trombocitemia essenziale nei pazienti ad alto rischio di complicanze tromboemboliche.

#### ***Interferone.***

L'alfa-interferone possiede attività antiproliferativa sulla linea megacariocitaria. Il farmaco è efficace nella trombocitemia essenziale con risposta ematologica nel 70-80% dei pazienti alla dose di 9 MU alla settimana. I problemi legati all'impiego dell'alfa-interferone sono la somministrazione sottocutanea (tre volte alla settimana) e gli effetti collaterali, che impongono l'interruzione del trattamento nel 20-30% dei pazienti. L'assenza di rischio mutageno o teratogeno lo rende interessante per i pazienti più giovani. Sono disponibili i risultati di studi con una formulazione peghilata dell'alfa-interferone (Peg-interferone). Il vantaggio rispetto alla formulazione standard è l'impiego di una singola dose settimanale. Efficacia ed effetti collaterali sono simili all'IFN standard.

#### ***Anagrelide.***

L'anagrelide è un agente che riduce il numero delle piastrine mediante una soppressione selettiva della produzione piastrinica. Il farmaco viene somministrato in modo continuativo per bocca a dosi giornaliere variabili da 1 a 2 mg. L'anagrelide può avere effetti collaterali, quali cefalea, ritenzione idrica, disturbi gastrointestinali, cardiovascolari e neurologici. Particolare attenzione deve essere posta nella scelta dei pazienti a cui somministrare tale farmaco. I pazienti cardiopatici non dovrebbero effettuare tale cura. E' suggerita una valutazione elettrocardiografia ed ecocardiografica prima e durante il trattamento. Ha indicazione per la terapia della trombocitemia essenziale resistente o intollerante alla terapia di prima linea.

### **Nuove prospettive di terapia**

Le nuove conoscenze sui meccanismi patogenetici delle malattie mieloproliferative croniche Ph-negative (policitemia vera, trombocitemia essenziale, mielofibrosi primaria) tra



cui in primo piano la scoperta della **mutazione del gene JAK-2**, stanno aprendo la strada a terapie con farmaci molecolari in grado di agire direttamente sul bersaglio genetico. Alcuni studi su nuovi farmaci **inibitori selettivi di JAK-2** hanno superato la fase preclinica. Sono ora in corso sperimentazioni cliniche su pazienti con malattia mieloproliferativa cronica in fase avanzata i cui primi risultati sembrano promettenti. Se i risultati di tali ricerche saranno confermati, nuovi farmaci più specifici ed attivi rispetto a quelli ora in uso potranno essere disponibili.

### **Come si può prevenire il rischio trombotico**

Il mezzo principale per ridurre il rischio vascolare nei pazienti ad alto rischio è controllare la piastrinosi con l'impiego di farmaci. E' altrettanto importante modificare lo stile di vita riducendo il peso corporeo se in sovrappeso, eliminando il fumo, e controllando pressione arteriosa e livelli di colesterolo, HDL, LDL, trigliceridi, glicemia, acido urico.

L'impiego di farmaci antiaggreganti, quale l'aspirina a basse dosi (per es. 100 mg a giorni alterni), è indicato nei pazienti con precedenti problemi vascolari, ma è controindicato in quelli con precedenti manifestazioni emorragiche o con patologie gastrointestinali potenzialmente emorragiche (gastrite ulcerosa).

### **Si può affrontare la gravidanza?**

Un problema molto delicato nella gestione delle giovani donne con trombocitemia essenziale è la gravidanza, perché vi è un rischio superiore a quello della popolazione generale di aborto nel primo trimestre, per lo più causato da infarti multipli a livello placentare. L'Ematologia di Pavia ha recentemente pubblicato la propria esperienza, che è la più ampia ad oggi disponibile. La percentuale di figli nati vivi è del 64% ed il 51% delle gravidanze non ha complicanze. Complicanze materne avvengono nel 9% dei casi (preeclampsia, eclampsia, ipertensione gravidica), complicazioni del feto nel 40%. Il rischio di aborto è 3,4 volte superiore rispetto a quello delle donne sane di pari età. In base alla esperienza di Pavia, la gravidanza non è controindicata nelle donne con trombocitemia essenziale. Generalmente vengono discussi con la coppia sia i rischi materni che fetali, si effettuano gli approfondimenti trombofilici e lo studio dello stato mutazionale di JAK2 (che ha un ruolo prognostico) e si discutono con la coppia le terapie più appropriate per portare a termine la gravidanza.

### **Esistono forme familiari di Trombocitemia essenziale?**

La Clinica Ematologia di Pavia ha effettuato diversi studi biologici e clinici sulle forme familiari di Trombocitemia essenziale, Policitemia vera e Mielofibrosi primaria. Per quanto riguarda la trombocitemia essenziale, ha dimostrato che circa il 6% delle forme che appaiono sporadiche sono in realtà forme familiari (cioè presentano all'interno della stessa famiglia altri membri affetti da malattia mieloproliferativa cronica). L'andamento clinico delle forme familiari è simile a quello delle forme sporadiche.

### **Le più comuni domande dei pazienti affetti da Trombocitemia Essenziale**

#### ***Che tipo di malattia è la Trombocitemia Essenziale?***

- è una malattia mieloproliferativa cronica
- è caratterizzata da un decorso clinico indolente
- comporta un aumentato rischio trombotico

**Quali sono le cause della Trombocitemia Essenziale?**

- un danno genetico acquisito della cellula staminale emopoietica
- vi è uno stimolo proliferativo sui precursori piastrinopietici che si traduce in una produzione eccessiva di piastrine

**La Trombocitemia Essenziale ha un rischio di trasmissione genetica?**

- esistono casi familiari

**Come si può sospettare la Trombocitemia Essenziale?**

- da un emocromo con elevati valori di piastrine
- da sintomi clinici di tipo circolatorio

**Si può effettuare attività fisica?**

• sì, ma bisogna avere molta attenzione se si è in terapia con antiaggreganti tipo aspirina o ticlopidina in quanto tale terapia potrebbe esporre il paziente ad un più elevato rischio di sanguinamento a seguito di traumi anche modesti

**Quali sono gli accertamenti da eseguire per valutare meglio questa malattia?**

- biopsia osteomidollare
- esame del midollo con analisi dei cromosomi
- nelle femmine, studio della clonalità
- studio della mutazione V617F del gene JAK2

**Quali accertamenti si possono eseguire per valutare meglio il rischio vascolare?**

- colesterolo, HDL, LDL, trigliceridi, glicemia
- ricerca di eventuali cause congenite di eccessiva coagulazione

**Cosa si può fare per prevenire i problemi vascolari?**

- tenere le piastrine quanto più possibile entro i valori normali nei pazienti ad alto rischio vascolare
- evitare il fumo
- evitare il sovrappeso
- evitare l'uso di estroprogestinici
- controllare la pressione arteriosa
- attività fisica regolare

**La gravidanza può peggiorare la Trombocitemia Essenziale?**

- no, a volte in gravidanza il valori di piastrine si riducono

**La Trombocitemia Essenziale può porre a rischio la gravidanza?**

- sì, esiste un rischio di aborto spontaneo
- la scelta di iniziare una gravidanza deve essere discussa attentamente all'interno della coppia e con l'ematologo, in modo da stabilire un appropriato programma di controlli

**Tutti i pazienti con Trombocitemia Essenziale devono ricevere un trattamento?**

- no

**Quali pazienti devono ricevere un trattamento citoriduttivo?**

- Età superiore a 60 anni, oppure con
- Precedenti problemi trombotici o emorragici, oppure con
- Piastrinosi elevata (superiore a 1 o 1,5 milioni / $\mu$ L)

**Come si segue la terapia citoriduttiva?**

- lo scopo della chemioterapia citoriduttiva è controllare la piastrinosi riducendo le piastrine ad un valore inferiore a 400.000/mmc
- è indicato controllare inizialmente l'emocromo ogni mese e valutare il valore di piastrine (Plt), emoglobina (Hb, Hgb), ematocrito (Hct) e leucociti (WBC, GB)
- se si riducono troppo leucociti o emoglobina occorre ridurre il dosaggio dei farmaci
- una volta raggiunto il valore di piastrine desiderato si deve controllare l'emocromo ogni 2 mesi circa; ogni 6 mesi gli esami generali

**Quando è indicato l'impiego della terapia antiaggregante?**

- in caso di precedenti problemi vascolari

**Quando è controindicato l'impiego della terapia antiaggregante?**

- in caso di precedenti problemi emorragici, o per valori estremamente alti di piastrine

**La terapia antiaggregante deve essere sospesa in caso di intervento chirurgico?**

- sì, andrebbe sospesa almeno 7-10 giorni prima

**Il trapianto di midollo osseo è da considerare un'opzione terapeutica?**

- no, tranne in particolari fasi della malattia

**Qual è il trattamento usualmente consigliato in base ai fattori di rischio?**

La terapia è basata sul seguente schema:

**Paziente a basso rischio vascolare** (presenza di tutti i seguenti fattori):

- Età minore di 60 anni
- Assenza di precedenti problemi trombotici o emorragici
- Piastrine inferiori a 1,5 milioni/ $\mu$ L
- Assenza di co-morbilità cardiovascolare (fumo, ipertensione, ipercolesterolemia, diabete, fattori trombofilici congeniti senza manifestazioni trombotiche, sintomi microcircolatori)

**Terapia:**

- Osservazione clinica ed ematologica
- Aspirina a basse dosi se non controindicata

**Paziente a rischio vascolare intermedio:**

- Paziente a basso rischio con co-morbilità cardiovascolare (fumo, ipertensione, ipercolesterolemia, diabete, portatore di fattori trombofilici congeniti senza manifestazioni trombotiche, sintomi microcircolatori)

**Terapia:**

- Modifica dello stile di vita, controllo co-morbilità
- Aspirina a basse dosi se non controindicata

**Paziente a rischio vascolare alto** (presenza di almeno uno dei seguenti fattori):

- Età pari o superiore a 60 anni
- Presenza di precedenti problemi trombotici o emorragici
- Piastrine superiore a 1,5 milioni/ $\mu$ L

**Terapia:**

- Se età superiore a 60 anni: Idrossiurea (o Pipobromano, farmaco la cui indicazione è estesa al trattamento dei pazienti ad alto rischio di complicanze tromboemboliche)
- Se età inferiore a 60 anni: la scelta viene modulata dallo specialista sulle caratteristiche del singolo paziente scegliendo tra idrossiurea, pipobromano, interferone Aspirina a basse dosi se non controindicata
- Nei casi resistenti alla terapia di prima linea si considera la terapia con anagrelide
- Aspirina a basse dosi se non controindicata