

# Policitemia vera

La policitemia vera o malattia di Vaquez è una **malattia della cellula staminale emopoietica** (cioè la cellula del midollo da cui derivano tutte le cellule mature che circolano nel sangue: globuli rossi o eritrociti, globuli bianchi o leucociti, piastrine o trombociti).

È caratterizzata da una **proliferazione persistente ed incontrollata della linea eritropoietica** ed in minor misura di quella piastrinopoietica e granulocitopoietica.

È una malattia clonale in quanto gli elementi delle tre serie maturative midollari derivano tutte da una stessa cellula progenitrice emopoietica la quale ha acquisito una mutazione genetica ad impronta proliferativa.

Nella policitemia vera, la proliferazione eritroide è predominante e determina un aumento numerico dei globuli rossi nel sangue periferico.

La proliferazione piastrinopoietica e granulocitopoietica, che determina un incremento rispettivamente delle piastrine e dei leucociti, è presente nel 50% dei pazienti.

La policitemia vera deve essere distinta dalle policitemie secondarie che si manifestano negli stati di ipossia cronica (carezza cronica di ossigeno nel sangue), in alcune malattie cardiovascolari croniche, o in presenza di una iperproduzione di eritropoietina per lo più su base neoplastica.

La storia naturale della malattia, in assenza di trattamento, è caratterizzata **da un progressivo aumento della massa eritrocitaria**, cui si associa un aumentato rischio di complicanze trombotiche od emorragiche. È possibile una evoluzione tardiva in mielofibrosi o in leucemia acuta.

## Frequenza e cause della Policitemia Vera

In Europa l'incidenza della policitemia vera è di circa 2-3 casi per 100.000 abitanti per anno. In una serie di oltre 500 pazienti studiati presso la Clinica Ematologica della Fondazione Policlinico San Matteo di Pavia l'età mediana è 57 anni ed il 10% dei pazienti ha meno di 40 anni. La malattia è più frequente nel sesso maschile.

I quesiti biologici sull'origine delle tre malattie mieloproliferative croniche classiche (trombocitemia essenziale, policitemia vera e mielofibrosi primaria) sono rimasti irrisolti per lungo tempo ma 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.

Tale mutazione comporta un'aumentata attività della proteina tirosin-chinasica JAK2. Alcuni fattori ambientali, come l'esposizione a solventi organici o a radiazioni ionizzanti, possono influire sulla comparsa della policitemia vera.

## Nuove conoscenze sulla malattia

Negli ultimi anni le nostre conoscenze sulle caratteristiche biologiche di questa malattia si sono accresciute.

### **Clonalità**

Una malattia ematologica si definisce clonale se le cellule che la costituiscono originano da un unico progenitore malato (**proliferazione clonale**).

La presenza sulle cellule della linea eritropoietica, piastrinopoietica e granulocitopoietica degli stessi marcatori di clonalità dimostra l'origine clonale della policitemia vera.

La dimostrazione di **marcatori di clonalità** 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.

Si possono documentare anomalie citogenetiche acquisite (in forma per lo più di delezione) in circa il 30% dei pazienti con policitemia vera; i cromosomi coinvolti sono, in ordine decrescente di frequenza, il cromosoma 20, 8, 9, 1 e 13.

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.

L'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 policitemia vera eterozigoti per il gene dell'enzima G6PD (situato sul cromosoma X), lo studio degli isoenzimi della G6PD ha consentito la documentazione di clonalità (cioè presenza di un solo tipo di isoenzima G6PD) in tutti i precursori midollari (eritrocitari, granulocitari e piastrinici) ma non sulle cellule della mucosa buccale presenti nella saliva.

Oggi, lo studio della clonalità si basa su altre metodiche molecolari. Queste si basano ancora sul riconoscimento del cromosoma X attivo e inattivo, mediante la diversa espressione di metilazione del DNA, nelle pazienti eterozigoti per i polimorfismi genici del PGK (fosfoglicerato-chinasi) e HUMARA (recettore degli androgeni umani). Queste ultime metodiche molecolari hanno il vantaggio di essere molto più informative rispetto allo studio degli isoenzimi della G6PD.

### ***Progenitori emopoietici ed eritropoietina***

Le cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo dei pazienti affetti da policitemia vera hanno la capacità di crescere autonomamente in coltura senza necessità di eritropoietina e di generare una progenie di elementi eritroidi (colonie eritroidi).

L'eritropoietina è una glicoproteina prodotta a livello renale dalle cellule del tubulo prossimale e dalle cellule endoteliali degli spazi peritubulari, le quali funzionano come sensore della quantità di ossigeno presente nel sangue. In condizione di ipossia, tali cellule producono fisiologicamente eritropoietina che, legandosi ai recettori presenti sui precursori eritroidi, determina un aumento della produzione di globuli rossi.

È questo il meccanismo con cui originano le policitemie secondarie a stati di ipossia cronica. La policitemia vera è caratterizzata da due fenomeni biologici:

1. In vitro, crescita di elementi eritroidi midollari in assenza dello stimolo dell'eritropoietina;
2. In vivo, elevata produzione di globuli rossi che si automantiene, pur in assenza di aumentati livelli sierici di eritropoietina.

Questi due fenomeni biologici non si osservano nei soggetti sani o nei pazienti con policitemia secondaria e sono quindi di valore diagnostico nella policitemia vera.

### ***La mutazione del gene JAK2***

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 trasduzione 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)

I gruppi di Basilea e Pavia hanno 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, hanno poi 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 un aminoacido (fenilalanina invece di valina) in posizione 617 della sequenza aminoacidica che compone la proteina JAK2 (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 pseudochinasi JH2 di JAK2, e quindi determina un aumento dell'attività di JAK2 con eccessiva traduzione del segnale e quindi al termine la malattia mieloproliferativa.

#### Conseguenze cliniche della mutazione V617F di JAK2

**La mutazione JAK2 V617F** è presente nella grande maggioranza dei pazienti affetti da policitemia vera (90-95%). Non è mai stata rilevata in soggetti sani o in pazienti con eritrocitosi secondaria.

**Lo studio della mutazione** oltre a spiegare la malattia è diventato un utile parametro diagnostico. Infatti la valutazione della mutazione è stata introdotta nella nuova proposta di classificazione per le malattie mieloproliferative croniche WHO (World Health Organization). Molti studi stanno valutando l'impatto prognostico della mutazione in ambito clinico.

#### Le mutazioni dell'esone 12 del gene JAK2

Le mutazioni dell'esone 12 del gene JAK2 sono state identificate recentemente. Non coinvolgono l'esone 14 come la tipica JAK2 (V617F). Sono state identificate in alcuni dei pochi pazienti JAK2 (V617F)-negativi e determinano un fenotipo clinico ad impronta prevalentemente eritrocitica.

#### **La presentazione clinica**

Nel 40% dei pazienti osservati presso la Clinica Ematologica del Policlinico San Matteo, Università di Pavia, la diagnosi di policitemia è stata occasionale, cioè sospettata sulla base delle alterazioni emerse da un **esame emocromocitometrico** eseguito occasionalmente.

I pazienti con policitemia vera, al momento della diagnosi riferiscono comunemente **sintomi** quali: cefalea, vertigini, ronzii, disturbi visivi, fenomeni Raynaud-simili, astenia.

Il 20% dei pazienti presenta all'esordio serie **complicanze vascolari** di tipo trombotico o più raramente emorragico tra cui: infarto del miocardio, angina pectoris, ictus cerebrale o TIA (Transient Ischemic Attack, attacco ischemico transitorio) trombosi venose profonde, tromboflebiti superficiali, epistassi, gengivorragia, emorragie del tratto gastroenterico.

L'eritromelalgia, che si presenta con un senso di bruciore alle mani ed ai piedi accompagnato da arrossamento e calore, è un riscontro non infrequente durante la fase proliferativa della malattia.

Un sintomo frequente e molto indicativo è il **prurito generalizzato** in occasione del contatto con l'acqua. Si riscontra alla diagnosi nel 40-50% dei pazienti e nel 30-40% durante il follow-up. Il prurito è più frequente nei pazienti che presentano una microcitosi delle emazie, segno indiretto di carenza di ferro.

Tra i segni clinici più frequenti nella policitemia vera vi sono il **colorito acceso del volto e delle mucose** (eritrosi) e la congestione congiuntivale.

Una splenomegalia di grado variabile è presente alla diagnosi nel 50% dei pazienti, un'epatomegalia nel 40%.

L'incidenza di ulcera gastroduodenale nei pazienti con policitemia è da quattro a cinque volte superiore al normale, come conseguenza degli elevati livelli di istamina e di possibili alterazioni vascolari gastriche.

L'**esame emocromocitometrico** documenta un aumento dei globuli rossi, dell'emoglobina e dell'ematocrito. Nei pazienti alla diagnosi tali parametri raggiungono i seguenti valori mediani: eritrociti 7 milioni/mmc; emoglobina 19,5 g/dL, ematocrito 57%. Si associa spesso una modica leucocitosi con globuli bianchi superiori a 12.000/ $\mu$ L ed una piastrinosi con valori superiori a 400.000/ $\mu$ L.

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

I criteri diagnostici della policitemia vera sono stati fissati dalla WHO (World Health Organization) nel 2001.

Tuttavia, nel 2008 sono stati proposti nuovi criteri di classificazione. Attualmente i criteri distintivi per la policitemia vera sono un persistente alto valore di emoglobina superiore a 16,5 g/dL nelle donne e superiore a 18,5 g/dL nei maschi e la presenza di anomalie clonali come la mutazione V617F o la mutazione dell'esone 12 del gene JAK2.

Come criteri addizionali sono stati scelti l'iperplasia trilineare alla biopsia osteomidollare, bassi livelli serici di eritropoietina e la crescita spontanea di colonie eritroidi. Per una diagnosi definitiva di policitemia vera sono necessari i due criteri principali e uno dei criteri addizionali oppure il primo dei criteri maggiori e due dei criteri addizionali.

Devono essere escluse le condizioni di eritrocitosi reattiva.

### **Criteri WHO (2008) per la diagnosi di Policitemia vera**

#### Criteri principali

1. Hb >18,5 g/dL (M), >16.5 g/dL (F)
2. Mutazione JAK2 (V617F) o esone 12

#### Criteri addizionali

1. Ipercellularità midollare con iperplasia trilineare
2. Bassi livelli serici di Epo
3. Crescita spontanea di colonie eritroidi

### **Quali esami occorre eseguire in un paziente con sospetta policitemia vera?**

**esame emocromocitometrico:** chiamato semplicemente emocromo, documenta un abnorme aumento dell'emoglobina e dell'ematocrito. È consigliabile valutare in modo approfondito e seguire nel tempo tutti i pazienti di sesso maschile con ematocrito superiore al 50% e di sesso femminile con ematocrito superiore al 48%, anche se asintomatici, poiché potrebbero essere affetti da policitemia vera colta in una fase precoce della sua evoluzione.

Attualmente la valutazione della massa eritrocitaria con metodi radioisotopici non è più praticata dalla maggior parte dei Centri Ematologici.

**Sideremia e ferritina:** i valori sono tendenzialmente bassi, data l'aumentata richiesta di ferro a causa dell'esaltata attività eritropoietica midollare. In alcuni pazienti la sideropenia

può essere particolarmente spiccata cosicché si sviluppa una eritrocitosi microcitica, con valori di eritrociti elevati (per esempio oltre i 6 milioni) ma con valori di emoglobina ed ematocrito entro i limiti della norma. Si parla allora di policitemia vera "mascherata" dalla mancanza di ferro.

Se la carenza di ferro viene corretta si sviluppa il quadro classico della policitemia vera. **acido urico**: può essere elevato a causa dell'aumentato turnover delle nucleoproteine. Correla con l'intensa attività proliferativa midollare.

**funzionalità epatica e renale**: deve essere nella norma (per escludere policitemie secondarie)

**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**: (usualmente bassa, inferiore a 3 mU/mL). Nella policitemia vera i bassi livelli di eritropoietina dimostrano che la produzione di globuli rossi è autonoma. Consente la distinzione dalle forme secondarie di policitemia.

**Saturazione arteriosa di ossigeno**: su emogasanalisi (normalmente superiore al 92%): consente di riconoscere le condizioni di ipossia, orientando in tal caso verso una policitemia secondaria.

**crescita in coltura delle colonie eritroidi**: test importante per distinguere la policitemia vera (in cui la crescita è spontanea, pur in assenza di eritropoietina) dalle forme di policitemia secondaria (in cui la crescita in coltura è eritropoietina-dipendente). Tale test, oltre che sul midollo osseo, si può effettuare anche sul sangue periferico con risultati attendibili.

**valutazione della clonalità**: (nei pazienti di sesso femminile, mediante studio dell'inattivazione del cromosoma X). La clonalità su base molecolare conferma la diagnosi di policitemia vera. Il test si effettua su sangue periferico.

**valutazione della mutazione del gene JAK2**: Il test si effettua su sangue periferico.

**valutazione dei precursori emopoietici circolanti**: valutazione citofluorimetrica delle cellule CD34-positive, che nella policitemia vera sono di poco aumentate. Sono utili nella fase di follow-up del paziente per una diagnosi precoce di transizione verso la mielofibrosi secondaria.

**biopsia osteomidollare**: consente di definire il tipo di proliferazione cellulare predominante e di valutare l'eventuale presenza di fibrosi midollare.

**cariotipo**: per la ricerca di eventuali alterazioni citogenetiche clonali. Il test si effettua su sangue midollare e richiede quindi il mieloaspirato.

**ecografia addominale**: utile per la valutazione della milza e del fegato ed anche dei reni (per escludere una policitemia secondaria a patologia renale).

**radiografia del torace**: per escludere una policitemia secondaria a patologie polmonari.

### **Quali eritrocitosi bisogna escludere per la diagnosi di policitemia vera?**

L'identificazione delle policitemie differenti dalla policitemia vera è importante. Vanno escluse le forme di policitemia apparente (senza aumento della massa eritrocitaria), e le forme secondarie. Un'accurata indagine anamnestica e clinica, con particolare riguardo alle terapie in corso, permette di individuare le forme apparenti e di correggerle, ripristinando il volume plasmatico con conseguente riduzione dell'ematocrito. Le forme secondarie vanno individuate ricercando l'eventuale presenza di una delle condizioni cliniche che possono essere associate.

### **Eritrocitosi diverse dalla policitemia vera**

#### **Policitemia apparente.**

Per lo più correlata a obesità, perdita di liquidi o terapia diuretica, fumo, alcool, ipertensione.

### ***Policitemia congenita familiare primitiva (PFCP)***

E' una forma di policitemia familiare a trasmissione autosomica dominante caratterizzata da un aumento isolato dei livelli di emoglobina e globuli rossi. In genere non si accompagna a splenomegalia e non ha tendenza alla trasformazione in leucemia.

Dal punto di vista biologico si contraddistingue per un'emopoiesi policlonale, per i bassi livelli di eritropoietina sierica e per l'ipersensibilità dei progenitori eritroidi in vitro all'eritropoietina. Nel 20% circa dei casi è causata da una mutazione del recettore dell'eritropoietina, che determina un'attivazione costitutiva del recettore.

### ***Policitemia Chuvash***

E' l'unica policitemia endemica nota, descritta per la prima volta nel 1974 nell'ambito della popolazione Chuvash della Russia centrale.

Successivamente è stata riscontrata in altri gruppi etnici in diverse aree del mondo; recentemente è stata identificata un'area endemica anche in Italia nell'isola di Ischia.

E' una malattia autosomica recessiva, caratterizzata da eritrocitosi con livelli di eritropoietina normali o alti. Le principali cause di mortalità sono rappresentate da eventi tromboembolici e da complicanze cerebrovascolari. E' causata da una mutazione del gene VHL (von Hippel Lindau), coinvolto nel sistema di controllo dell'ossigenazione dei tessuti. La proteina VHL mutata impedisce la degradazione del fattore di trascrizione HIF1a, responsabile della trascrizione del gene per l'eritropoietina.

La conseguenza è una continua sintesi di eritropoietina, anche in presenza di valori di ematocrito elevati. Nella maggior parte dei casi la malattia è causata dalla mutazione VHL 598 C>T ma esistono altre possibili mutazioni.

La policitemia di Chuvash deve essere esclusa tramite il sequenziamento del gene VHL, soprattutto nei pazienti con eritrocitosi isolata e con livelli di eritropoietina normali-alti.

### ***Emoglobinopatie ad alta affinità per l'ossigeno***

Esistono rare varianti patologiche dell'emoglobina con alterata affinità per l'ossigeno. Le forme con aumentata affinità per l'ossigeno sono responsabili di una minor cessione di ossigeno ai tessuti, di un incremento dell'eritropoietina sierica e consequenzialmente di una eritrocitosi compensatoria.

Le emoglobine ad alta affinità per l'ossigeno possono essere riconosciute tramite emogasanalisi venosa con calcolo della pressione parziale dell'ossigeno (P50).

In condizioni normali il valore della P50 è circa 26 mmHg; nelle emoglobinopatie ad alta affinità per l'ossigeno tale valore è marcatamente ridotto.

Se si riscontra in un paziente (non fumatore) con eritrocitosi isolata un valore di P50 basso, è indicato lo studio delle emoglobine patologiche ad alta affinità per l'ossigeno.

### ***Policitemia familiare***

La Clinica Ematologia di Pavia ha effettuato diversi studi biologici e clinici per la definizione delle forme familiari di Trombocitemia essenziale, Policitemia vera e Mielofibrosi primaria. Per quanto riguarda la policitemia vera, ha dimostrato che circa il 7% delle forme che appaiono come sporadiche (cioè non familiari) 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.

### ***Eritrocitosi idiopatica***

È una forma di policitemia piuttosto eterogenea, in cui i pazienti non presentano tutti i criteri per definire una policitemia vera o una forma secondaria. Spesso rappresentano condizioni fisiologiche estreme, quadri iniziali di policitemia vera, o forme secondarie non riconoscibili al momento della valutazione. In questi casi è indicata un'osservazione clinica prolungata e un atteggiamento terapeutico prudentiale.

## **Il decorso della malattia**

In genere, il paziente con policitemia vera ben curato sta bene e può condurre una vita pressoché normale. Infatti, il 70% dei pazienti di Pavia non ha mai avuto alcun problema clinico. Le principali complicanze cui un paziente può andare incontro sono di tipo trombotico (arterioso o venoso), o emorragico. La trasformazione della policitemia vera in altre malattie ematologiche come la leucemia acuta o la mielofibrosi è un evento infrequente e per lo più tardivo.

**Trombosi ed emorragie.** Gli eventi trombotici, in particolare l'infarto del miocardio, e gli accidenti vascolari cerebrali, rappresentano le cause più frequenti di morbilità e mortalità. L'età avanzata e l'aver già sofferto di eventi trombotici rappresentano i principali fattori di rischio per le complicanze trombo-emboliche.

Altri importanti **fattori di rischio** sono la piastrinosi e l'impiego della salassoterapia come unica scelta terapeutica. Particolare attenzione deve essere posta nella prevenzione di tale rischio. È quindi consigliabile astenersi dal fumo e dall'uso di estroprogestinici, controllare il peso corporeo, effettuare indagini approfondite della coagulazione in caso di storia familiare di trombosi. Gli eventi emorragici sono meno frequenti di quelli trombotici.

**Mielofibrosi.** La Mielofibrosi può svilupparsi tardivamente nel corso della policitemia vera: l'intervallo tra le due malattie supera in genere i 10 anni.

Si manifesta con la comparsa di una sintomatologia sistemica 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-Policitemia vera 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 e almeno due dei Criteri addizionali sotto riportati.

### Criteri principali

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

### Criteri addizionali

1. Anemia; oppure non più necessità di salasso o chemioterapia
2. Screzio leuco-eritroblastico sullo striscio di sangue periferico
3. Splenomegalia (incremento alla visita della milza di 5 cm dall'arcata costale; oppure comparsa di splenomegalia)
4. Comparsa di almeno 1 sintomo sistemico (calo ponderale, sudorazioni notturne, febbre)

Secondo uno studio recentemente pubblicato dall'Ematologia di Pavia sulla più ampia casistica finora riportata di pazienti con mielofibrosi post-Policitemia, è da considerarsi fattore prognostico negativo alla diagnosi l'aver un valore di emoglobina inferiore a 10 g/dL.

Sono invece fattori di prognosi negativa durante il follow-up avere un valore di emoglobina inferiore a 10 g/dL, un valore di piastrine inferiore a  $100 \times 10^9/L$  o un valore di leucociti superiore a  $30 \times 10^9/L$ .

**Leucemia acuta:** La leucemia acuta rappresenta una possibile evoluzione della policitemia vera.

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. Come ha dimostrato un recente studio della Clinica Ematologia di Pavia, queste leucemie sono caratterizzate nella maggior parte dei casi da alterazioni del cariotipo quali delezioni parziali o totali dei cromosomi 5, 7 e 17.

## Quali terapie sono disponibili per la cura della policitemia vera?

La terapia della policitemia vera deve mirare a riportare i valori di emoglobina, eritrociti, ematocrito e piastrine entro i limiti della normalità, controllando così i sintomi correlati al loro aumento.

Il valore ottimale è un ematocrito inferiore al 45% ed un numero di piastrine inferiore a 400.000/ $\mu$ L. Al momento i trattamenti sono sostanzialmente due: il salasso, che consente di ridurre rapidamente il numero dei globuli rossi, e la chemioterapia citoreducitrice che agisce inibendo a livello midollare la produzione di globuli rossi.

Per ridurre il rischio tromboembolico si usa associare un trattamento antiaggregante, per esempio con aspirina a basse dosi (una compressa da 100 mg a giorni alterni).

**Salasso.** Il salasso, mediante rimozione di 300-400 ml di sangue per volta, permette la rapida normalizzazione della massa eritrocitaria. Non ha però influenza sulla produzione di globuli rossi se non tramite la riduzione della sideremia che ne consegue.

Il prolungato uso del salasso induce un abbassamento delle riserve di ferro (bassa sideremia e bassa ferritinemia).

Ne risulta una eritrocitosi microcitica cioè un alto numero di eritrociti di piccolo volume, come denunciato dal basso MCV (volume corpuscolare medio) all'esame dell'emocromo.

All'esordio il salasso deve essere eseguito una o due volte alla settimana, in base al valore dell'ematocrito iniziale, fino al raggiungimento di un ematocrito inferiore al 45%.

Per evitare bruschi squilibri emodinamici, nei pazienti anziani o con disturbi cardiovascolari è consigliabile non effettuare salassi di entità superiore a 250 ml per volta.

La procedura non è indicata nei pazienti di età avanzata o con precedenti trombotici.

**Pipobromano.** Il pipobromano (Vercite, Abbott, compresse da 25 mg) è un farmaco chemioterapico alchilante molto attivo nella policitemia vera e ben tollerato. La maggior parte dei pazienti della Clinica Ematologica di Pavia in terapia citoreducitrice viene trattata con pipobromano. Il farmaco è molto maneggevole, si somministra per bocca alla dose iniziale di 1 - 2 compresse al giorno e consente di ottenere il controllo della malattia nel 95% dei pazienti.

Una volta raggiunta la risposta, la dose va modulata in base ai valori dell'emocromo. In genere la dose di mantenimento si colloca tra una e due compresse al giorno. Il rischio di trombosi e di mielofibrosi è minore rispetto alla terapia con salassi ed i pazienti godono di una buona qualità di vita. Riguardo all'evoluzione in mielofibrosi il pipobromano è correlato ad un minor rischio rispetto alla idrossiurea. Ha indicazione per la terapia della policitemia vera.

**Idrossiurea.** L'idrossiurea (Oncocarbide, Teofarma, capsule da 500 mg) è un farmaco chemioterapico antimetabolita impiegato nella terapia della policitemia vera. In genere si somministra alla dose iniziale di 2 - 3 capsule al giorno.

Una volta raggiunta la risposta, la dose va modulata in base all'emometria, in genere 1 - 2 capsule al giorno. Consente un buon controllo delle complicanze vascolari ed i pazienti godono di buona qualità di vita. Ha indicazione per la terapia della policitemia vera.

Un trattamento di impiego infrequente è l'**interferone**, un farmaco antiproliferativo con attività sulla linea granulocitaria, megacariocitaria ed in minor misura su quella eritroide. L'alfa-interferone, alla dose di 3 MU tre volte alla settimana, permette di ottenere il controllo della malattia e della sintomatologia sistemica nel 60-70% dei pazienti.

Questo trattamento è però gravato da effetti collaterali che nel 20-30% dei casi costringono il paziente alla sospensione della cura. Potrebbe trovare indicazione nei pazienti più giovani a basso rischio trombotico, che sopportano meglio la terapia rispetto a quelli anziani. Non ha al momento autorizzazione per la terapia di prima linea della policitemia vera.



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

Il mezzo principale per ridurre il rischio vascolare è controllare l'eritrocitosi mediante salassi o farmaci. È anche importante modificare lo stile di vita riducendo il peso corporeo se in sovrappeso, eliminando il fumo, e controllando pressione arteriosa, livelli di colesterolo, trigliceridi e glicemia.

L'impiego di farmaci antiaggreganti, quale l'aspirina a basse dosi, è indicato nei pazienti con precedenti problemi vascolari, ma è controindicato nei pazienti con precedenti manifestazioni emorragiche o con patologie gastrointestinali potenzialmente emorragiche (gastrite ulcerosa). I risultati di un recente studio Europeo dimostrano che l'impiego di farmaci antiaggreganti, quale l'aspirina a basse dosi, è indicato nella policitemia per ridurre il rischio vascolare.

## **Nuove prospettive di terapia**

Le nuove conoscenze sui meccanismi patogenetici delle malattie mieloproliferative croniche Ph-negative (policitemia vera, trombocitemia essenziale, e 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.

## **Le più comuni domande dei pazienti affetti da policitemia vera**

### ***Che tipo di malattia è la policitemia vera?***

- è una malattia mieloproliferativa cronica
- è caratterizzata da un decorso indolente
- comporta un aumentato rischio di complicanze vascolari

### ***Quali sono le cause della policitemia vera?***

- un danno genetico acquisito (mutazione del gene JAK2) della cellula staminale emopoietica
- vi è uno stimolo proliferativo sui precursori eritropoietici, piastrinopoietici e granulocitopoietici che si traduce in una produzione eccessiva, soprattutto di globuli rossi, ma anche di piastrine e globuli bianchi

### ***La policitemia vera ha un rischio di trasmissione genetica?***

- esistono casi familiari

### ***Come si può sospettare la policitemia vera?***

- da un emocromo con elevati valori di emoglobina e di ematocrito
- dal colore particolarmente acceso di cute e mucose, da sintomi clinici di tipo vascolare, o dal prurito dopo contatto con l'acqua

### ***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 ad un più elevato rischio di sanguinamento a seguito di traumi anche modesti

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

- colesterolo, HDL, LDL, trigliceridi, glicemia
- in casi particolari, ricerca di cause congenite di eccessiva coagulazione

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

- tenere l'ematocrito e le piastrine quanto più possibile entro i valori normali
- evitare il fumo
- ridurre il soprappeso
- evitare l'uso di estroprogestinici
- controllare la pressione arteriosa
- attività fisica

**Cosa si può fare per il prurito della policitemia vera?**

- controllare la malattia
- valutare lo stato del ferro corporeo

**Cosa si può fare per il prurito della policitemia vera?**

- controllare la malattia
- valutare lo stato del ferro corporeo

**Tutti i pazienti con policitemia vera devono ricevere un trattamento?**

- sì

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

- sempre, se non vi sono controindicazioni specifiche individuate dallo specialista

**La terapia antiaggregante deve essere sospesa in caso di chirurgia?**

- sì, andrebbe sospesa almeno 7-10 giorni prima

**Quando è indicato l'impiego del salasso?**

- nei pazienti giovani senza precedenti problemi vascolari

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

- nei pazienti meno giovani
- nei pazienti con precedenti problemi vascolari

**Come si monitora la terapia citoriduttiva con Idrossiurea o Pipobromano?**

- lo scopo della chemioterapia citoriduttiva con Idrossiurea o Pipobromano è quello di normalizzare l'emocromo, cioè ottenere un ematocrito inferiore al 45%, una conta piastrinica inferiore a  $400 \times 10^9/L$  e un valore di leucociti inferiore al  $8 \times 10^9/L$ .
- è indicato controllare inizialmente l'emocromo ogni mese e valutare il valore di emoglobina (Hb), ematocrito (Hct), piastrine (Plt), e leucociti (WBC, GB)
- se si riducono troppo leucociti, emoglobina o piastrine è indicato ridurre il dosaggio dei farmaci
- una volta raggiunto il valore di piastrine desiderato si deve controllare l'emocromo ogni 2 mesi circa ed ogni 6 mesi gli esami generali

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

- no, tranne in particolari fasi della malattia

**Qual è il trattamento di scelta in base al rischio vascolare del singolo paziente?**

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

1. età minore di 60 anni
2. assenza di precedenti problemi trombotici o emorragici
3. assenza di co-morbilità cardiovascolare (fumo, ipertensione, ipercolesterolemia, diabete, portatori di fattori trombofilici congeniti senza manifestazioni trombotiche, sintomi microcircolatori)

**Terapia:**

1. salasso
2. aspirina a basse dosi, se non controindicata

**Paziente a rischio vascolare intermedio**

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

**Terapia**

1. salasso
2. modifica dello stile di vita, controllo co-morbilità
3. aspirina a basse dosi, se non controindicata

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

1. età pari o superiore a 60 anni
2. presenza di precedenti problemi trombotici o emorragici

**Terapia**

1. pipobromano o idrossiurea
2. aspirina a basse dosi se non controindicata