



con il patrocinio di:



con il contributo  
non condizionante di:



## LA MEDICINA TRASFUSIONALE TRA EMOPATIE, EMOGLOBINOPATIE E BUON USO DEL SANGUE

SALA CONFERENZA AVIS RAGUSA  
08-09 Marzo 2024

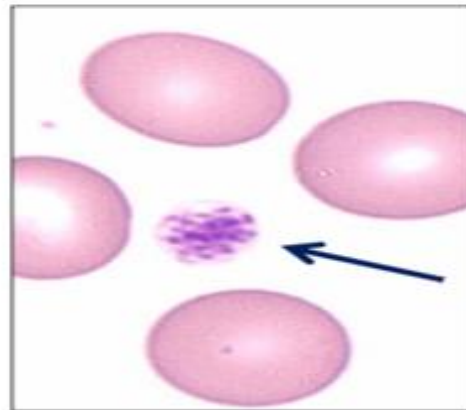
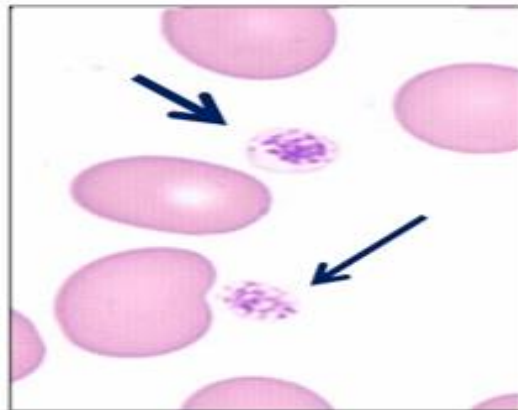
# Le trombocitemie

Ragusa 08/03/2024

Dott.ssa G.O.Manenti

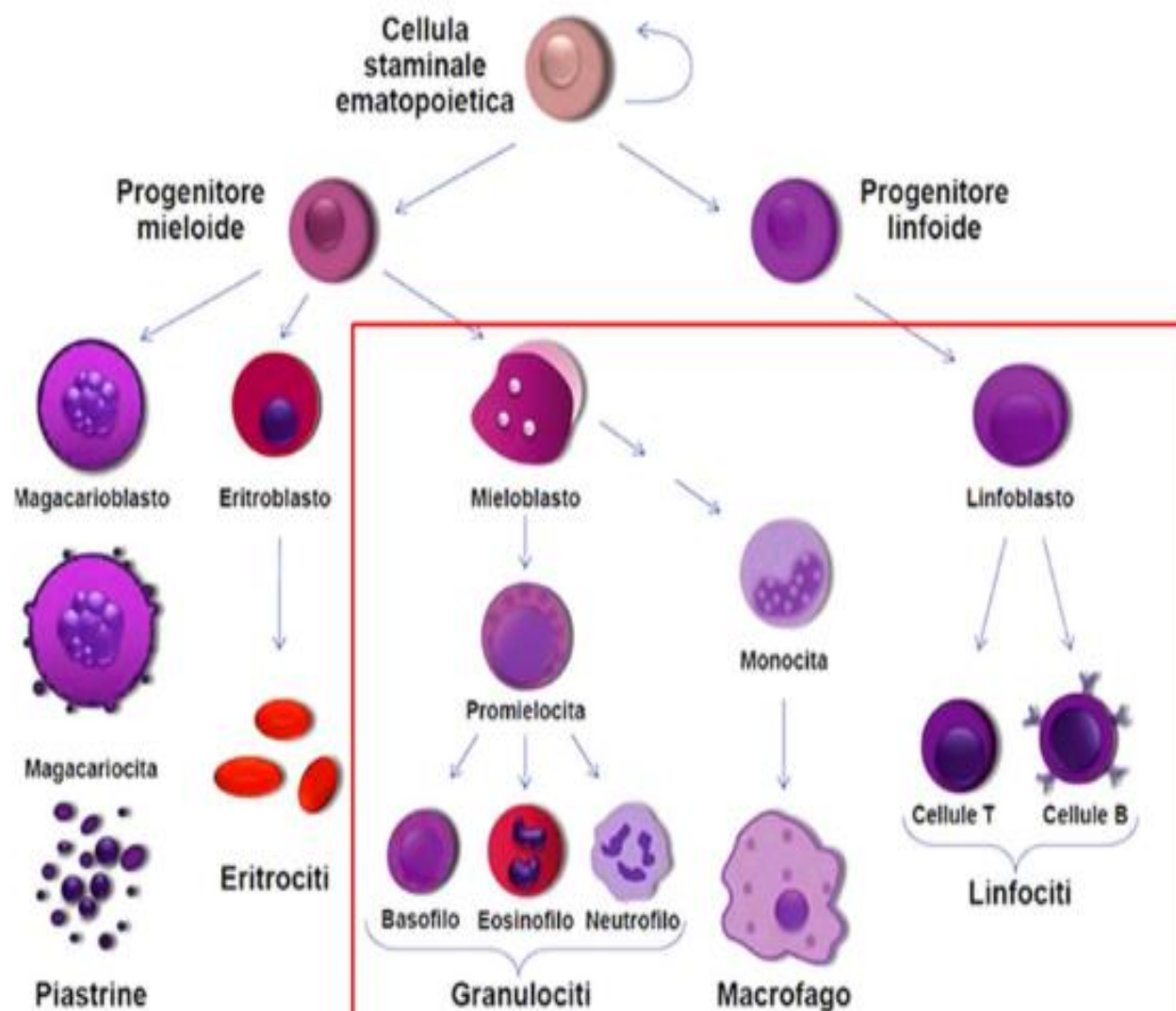
UOS-Ematologia

## Piastrine

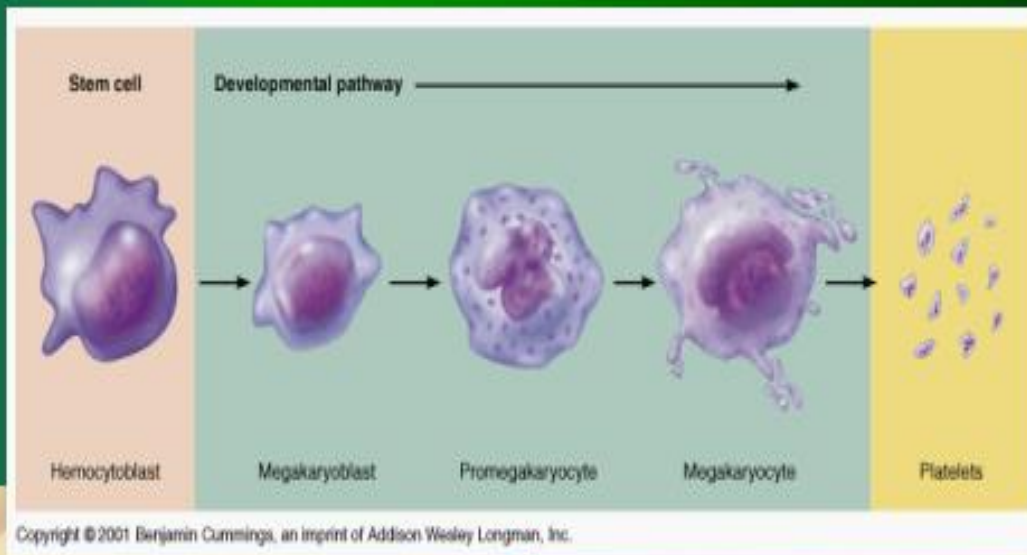


# MIDOLLO OSSEO

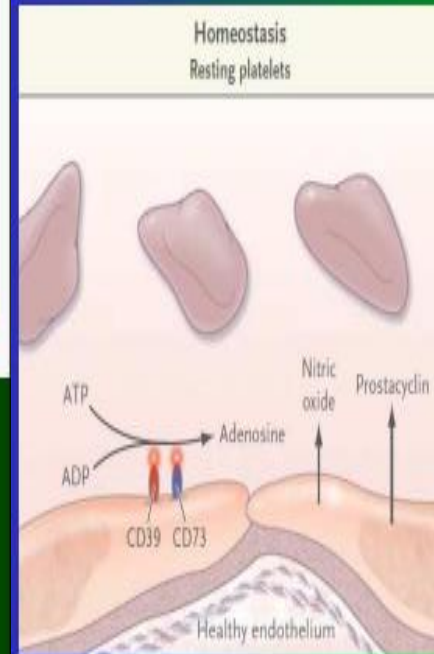
# EMOPOIESI



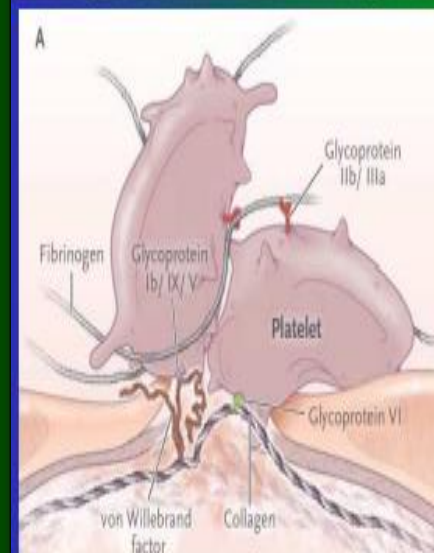




# COAGULAZIONE: PIASTRINE



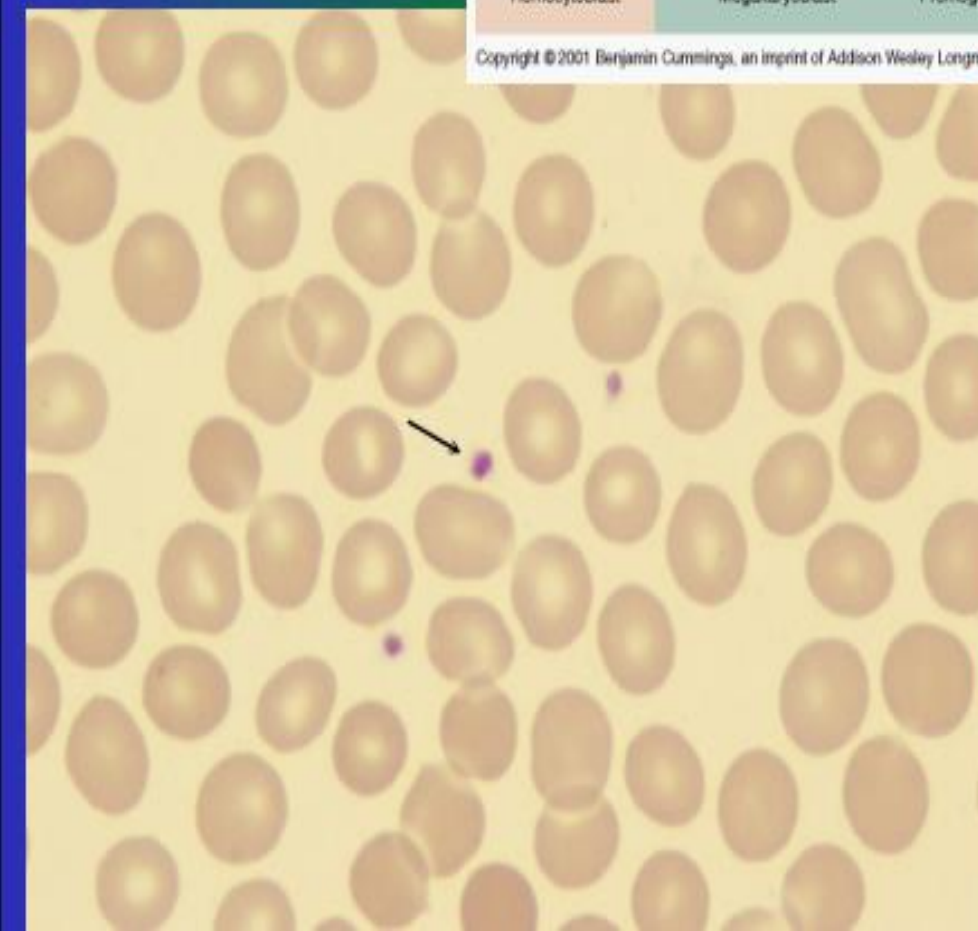
Le piastrine si attivano dopo adesione con il **fattore di von Willebrand (VWF)** e al collagene esposti dal subendotelio dopo il danno endoteliale. Altre forze che favoriscono l'attivazione piastrinica sono lo "shear stress" e lo stato infiammatorio.



Le piastrine inoltre favoriscono l'emostasi secondaria:

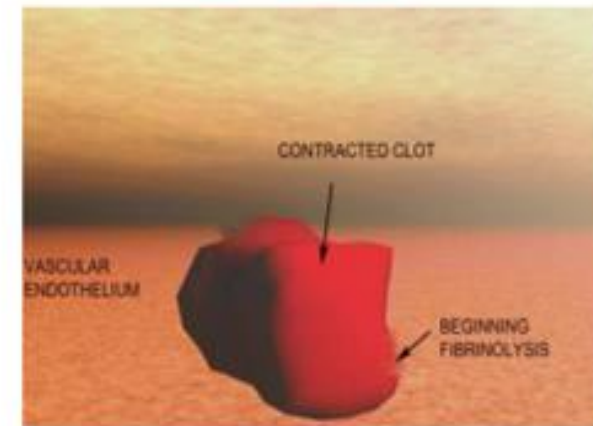
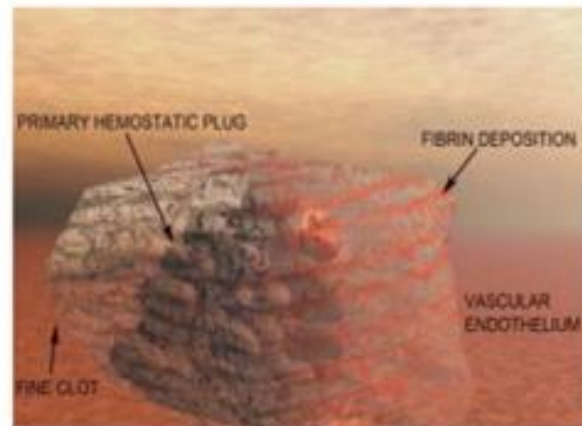
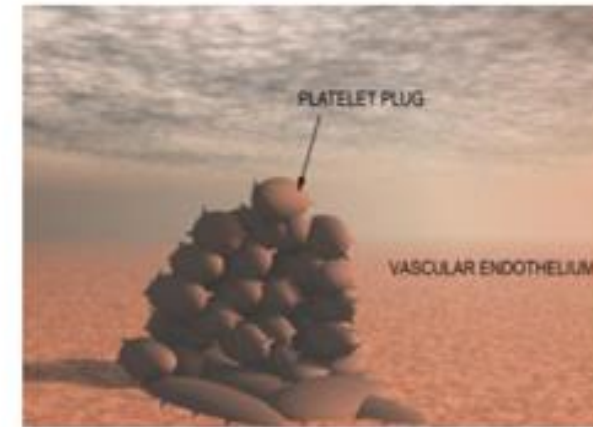
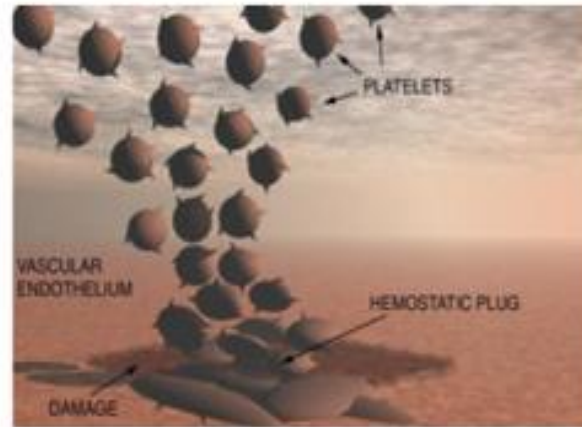
- fornendo il substrato fisiologico per l'attivazione dei fattori della coagulazione;
- aggiungendo una quantità extra di fattore tissutale (TF) fattore V, fibrinogeno, fattore XIII ( $\alpha$  granuli)

I megacariociti maturano e rimangono nel midollo da dove rilasciano piccoli frammenti di citoplasma  
 → Piastrine



# Funzioni delle piastrine

- Adesione piastrinica
- Aggregazione piastrinica
- Attività procoagulante
- Stabilizzazione e retrazione del coagulo
- Fagocitosi



# Trombocitosi

Conta piastrinica persistente > di 450000

- Il numero totale di piastrine circolanti, normalmente di 150 000-450 000/ul, è il risultato del rapporto tra piastrine prodotte a livello midollare e piastrine distrutte in sede periferica.
- È stato calcolato che la piastrinopoiesi midollare normale produce circa 35 000-50 000 piastrine/ul di sangue al giorno (**turn over piastrinico giornaliero**), ma questo dato può aumentare notevolmente quando la megacariocitopoiesi viene stimolata dalla deplezione piastrinica periferica acuta o cronica: il meccanismo di feedback positivo è mediato dall'intervento dei fattori umorali regolatori e stimolatori della megacariocito- e piastrinopoiesi.



# Trombocitosi

## **Riscontrata**

In soggetti che hanno eseguito un esame emocromocitometrico per accertamenti in corso di una sintomatologia ,specifica o generica

In soggetti che hanno eseguito un controllo di routine in stato di pieno benessere

# TROMBOCITOSI REATTIVA

**La trombocitosi reattiva è una conta piastrinica elevata > 450000/mcL secondaria a un altro disturbo.**

Alcune cause di trombocitosi reattiva sono

- Malattie infiammatorie croniche (p. es., artrite reumatoide, malattia infiammatoria intestinale cronica, tubercolosi, sarcoidosi, granulomatosi con poliangioite)
- Infezione acuta
- Emorragia
- Carenza di ferro
- Emolisi
- Carcinoma
- Splenectomia o iposplenismo

Esistono anche **trombocitosi congenite familiari** come quelle riconducibili a mutazioni del gene della trombopoietina e del suo recettore.

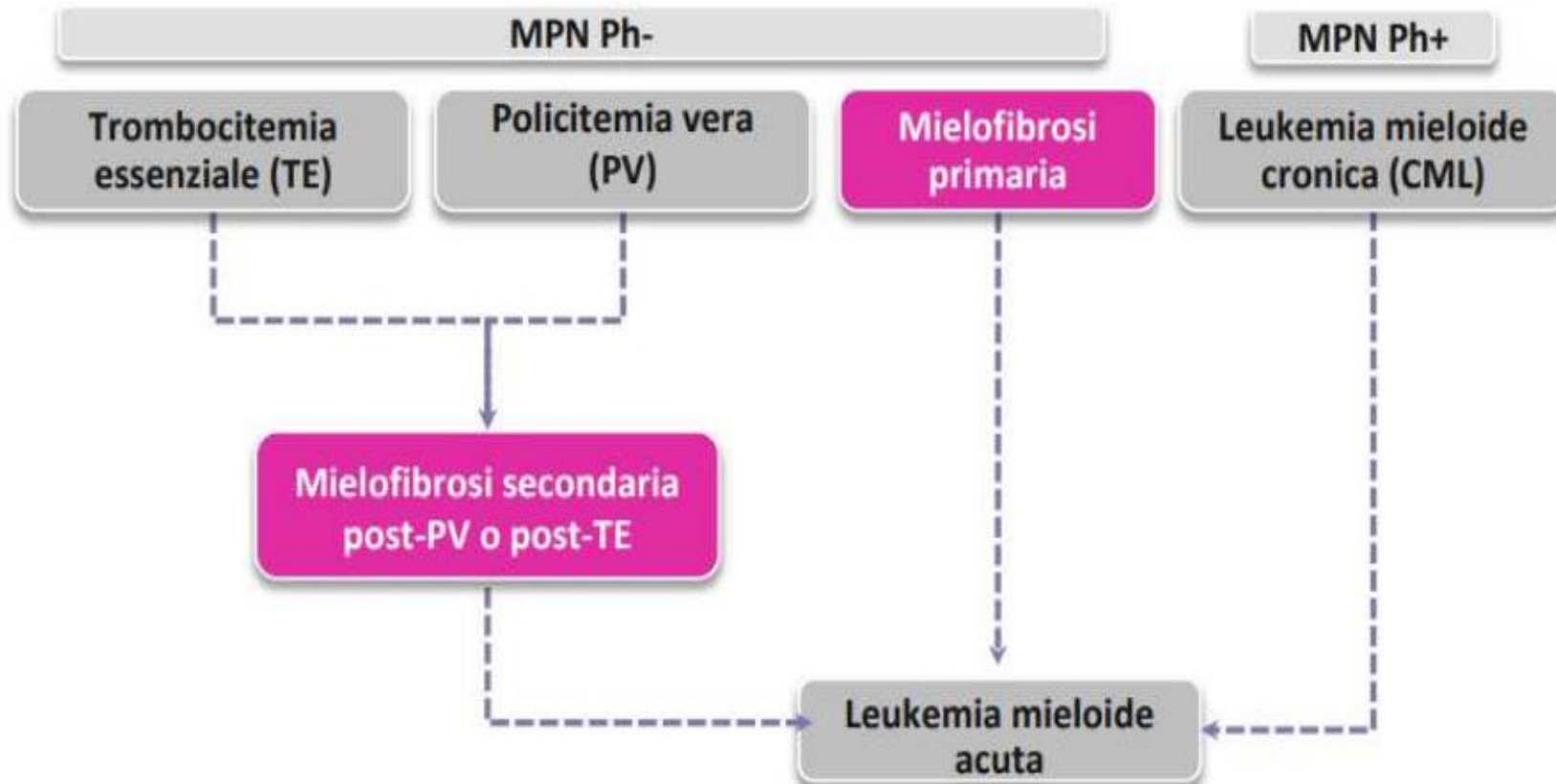
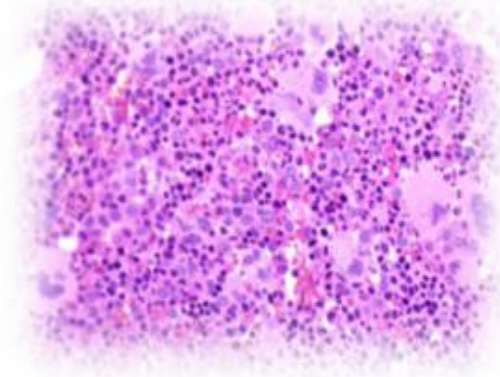


# Algoritmo per diagnostica della trombocitosi

**PLT > 450 x 10<sup>9</sup> /L**



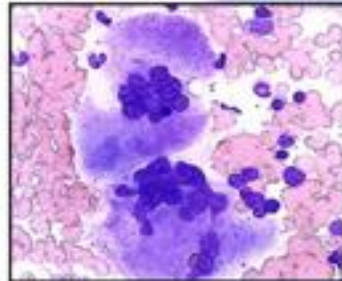
# Neoplasie Mieloproliferative croniche (MPN) Ph-negative



## Trombocitemia essenziale

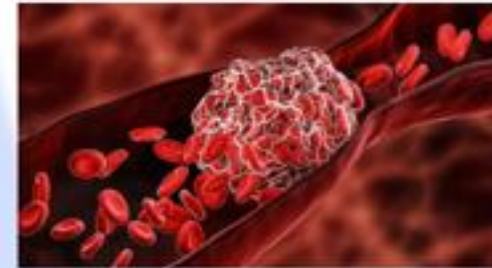
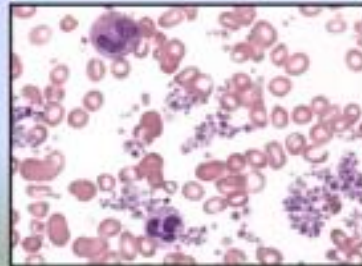
**Epstein & Goedel - 1934**

*«hemorrhagic thrombocythemia»: permanent elevation of plt > 3-times normal, hyperplasia of megakaryocytes, and the tendency for venous thrombosis and spontaneous hemorrhage*



**MK hyperplasia**

**Thrombocytosis**



**Thrombosis/bleeding**

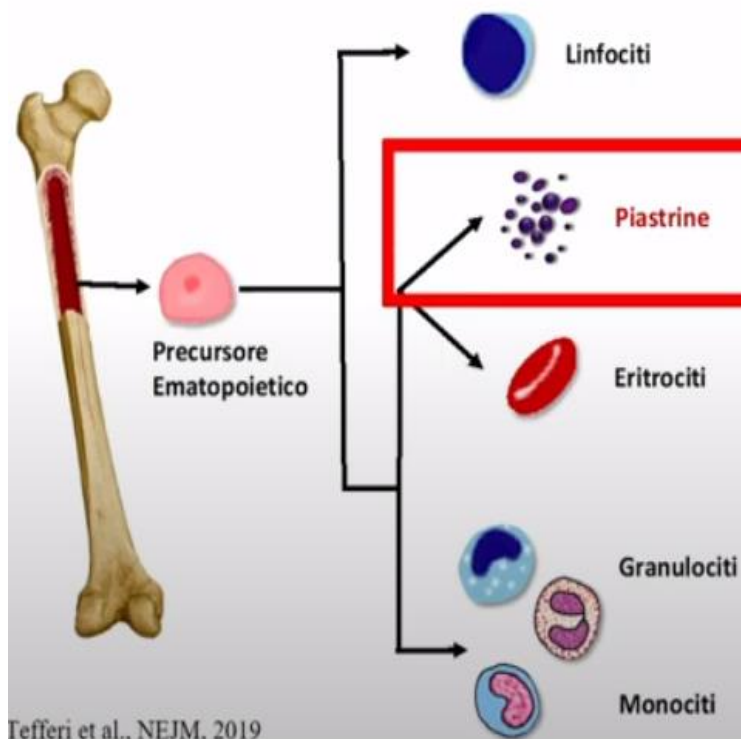


# Cos'è la trombocitemia essenziale?

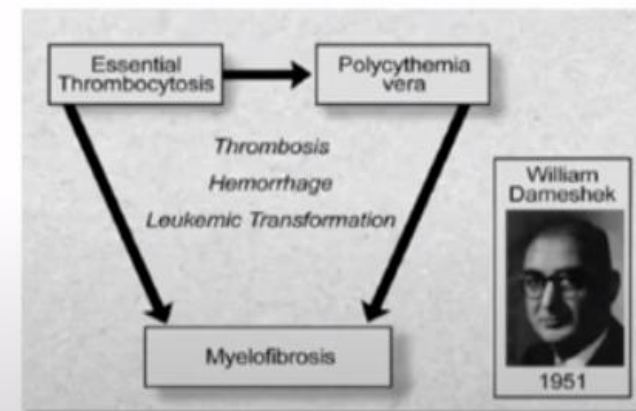
- Malattia mieloproliferativa cronica non reattiva
- Disordine clonale che coinvolge la cellula staminale emopoietica pluripotente
- Si manifesta clinicamente con un aumento del numero di piastrine
- Descritta per la prima volta da Epstein e Goedel nel 1934

Incidenza 0,6- 2,5 casi ogni 100000 abitanti  
Prevalenza 10-40 casi per 100000 abitanti  
Rapporto M/F 1:2  
Eta' mediana alla diagnosi 55-60

- Neoplasia mieloproliferativa cronica (WHO)
- Caratterizzata da un consistente aumento delle piastrine ( $> 450 \times 10^9/L$ )

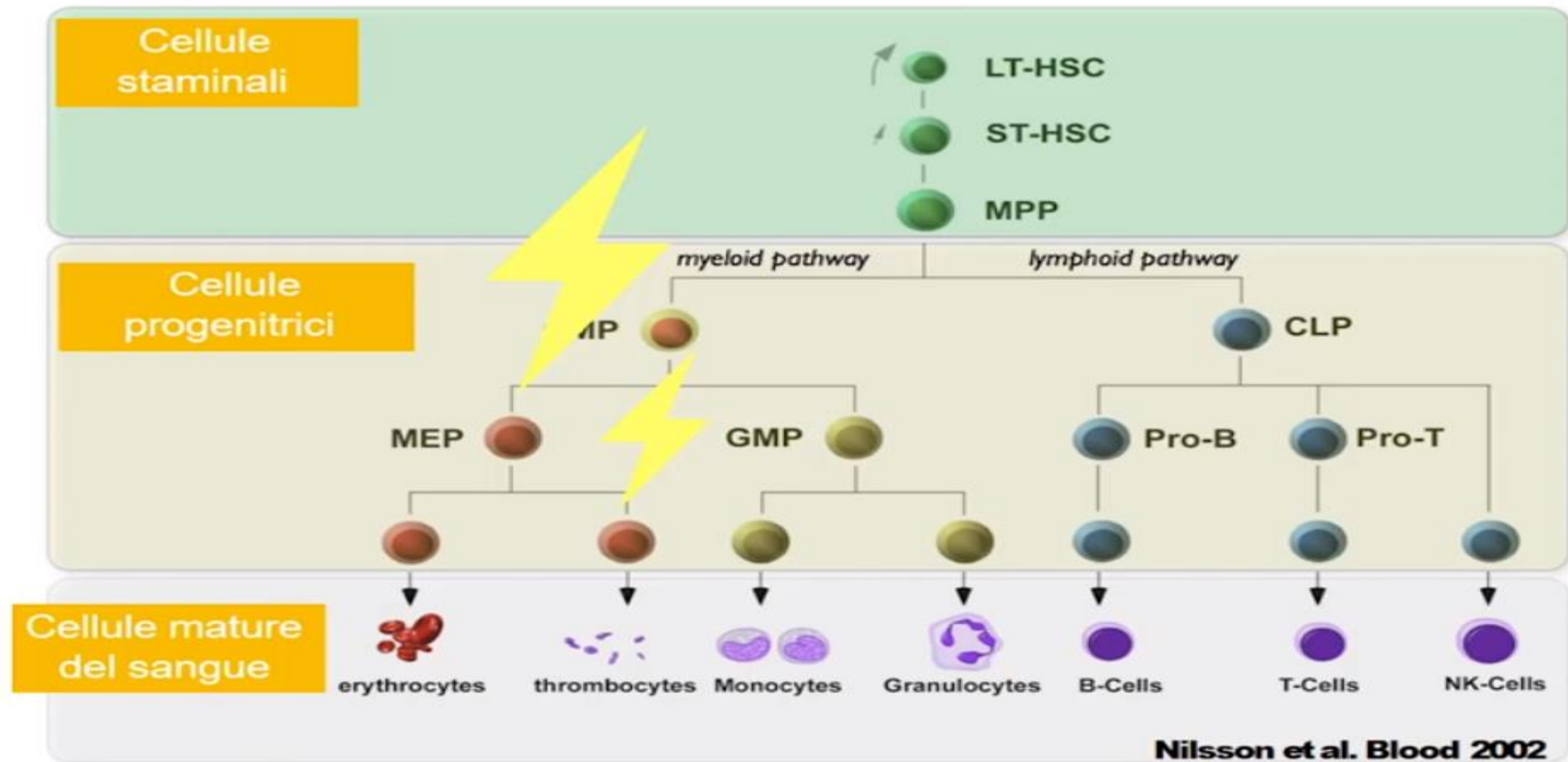


Tefferi et al., NEJM, 2019  
Dameshek et al., Blood, 1951



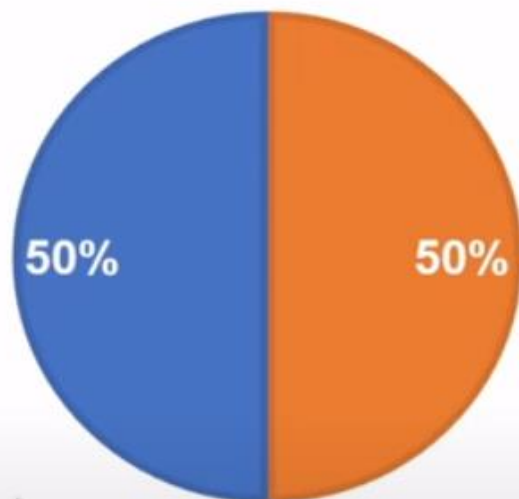


# L'albero emopoietico



## Trombocitemia Essenziale – Presentazione clinica

■ NO SINTOMI ■ SINTOMI



WBC	5.48	x mille/ul	4-10
RBC	4.16	x milione/ul	3.8-5.2
Emoglobina	11.2	gr/dL	12-15.5
Ematocrito	35.1	%	36-46
MCV	84.4	fl	82-98
MCH	26.9	pg	27-32
MCHC	31.9	g/dL	32-36
Piastrine	1079	x mille/ul	150-450
neutrofilii	73.97	%	
linfociti	15.87	%	
monociti	5.40	%	
eosinofili	2.18	%	
basofili	0.06	%	



Tefferi et al., NEJM, 2019

## Quadro clinico ed laboratoristico

Asintomatico

- Piastrine
- = HB
- = Leucociti
- = Uricemia

## SINTOMI

### ASSOCIATI ALL'ALTERAZIONE DEL MICROCIRCOLO

- Mal di testa
- Vertigini
- Disturbi dell'udito
- Disturbi della vista
- alterazione della sensibilità delle gambe e delle braccia
- Sensazione di bruciore ai piedi e alle mani, associata a arrossamento e calore della pelle: eritromelalgia (molto caratteristico, ma non frequente)



Pazienti

# SINTOMI

## ASSOCIATI ALL'ALTERAZIONE DEL MICROCIRCOLO

35%

- Mal di testa
- Vertigini
- Disturbi dell'udito
- Disturbi della vista
- alterazione della sensibilità delle gambe e delle braccia
- Sensazione di bruciore ai piedi e alle mani, associata a arrossamento e calore della pelle: eritromelalgia (molto caratteristico, ma non frequente)



# Trombocitemia Essenziale – Presentazione clinica

Molalla  
Mieloproliferativa  
Cronica III



Cefalea



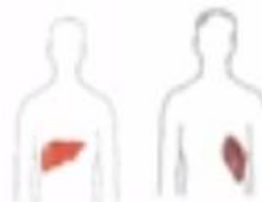
Disturbi dell'udito



Disturbi della vista



Brucciore e calore mani e piedi



Splenomegalia ed epatomegalia

35%

10%



Trombosi

15-20%



Sanguinamenti

5-10%

Sintomi



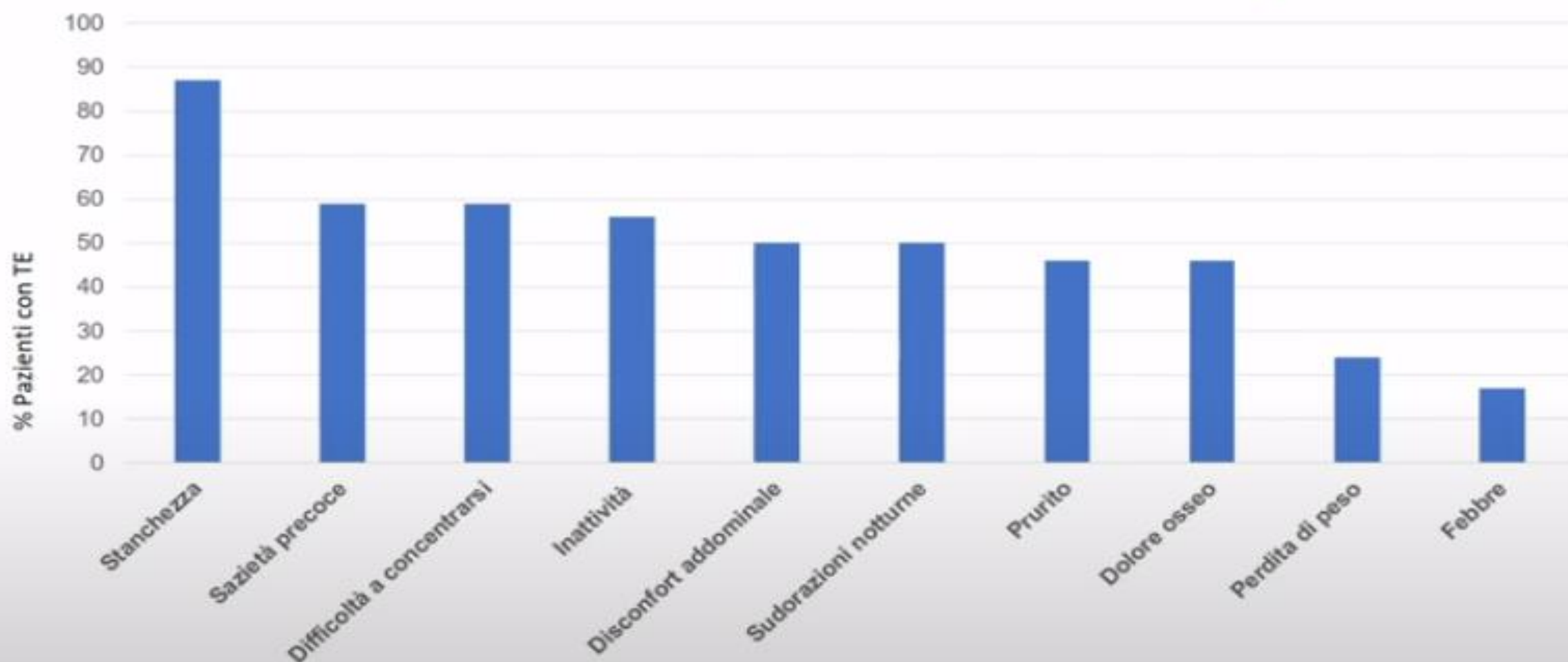
Prurito

Acquagenico



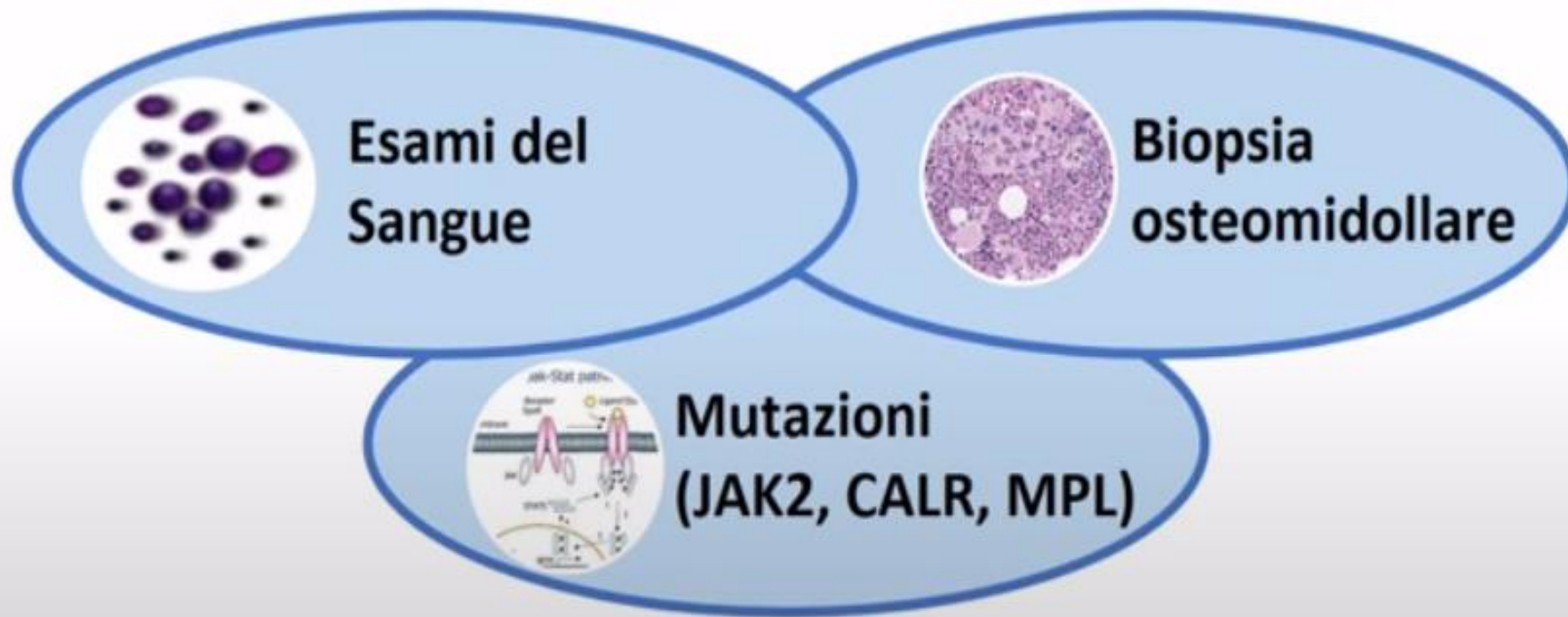
## Trombocitemia Essenziale – Presentazione clinica

Malattie  
Mieloproliferative  
Croniche th-



## Come facciamo a fare diagnosi di Trombocitemia Essenziale?

Malattie  
Mieloproliferative  
Croniche th-



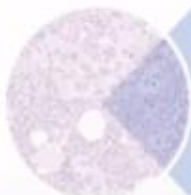
## Trombocitemia Essenziale - Diagnosi

Malattie  
Mieloproliferative  
Croniche Ph-



Esami del  
sangue

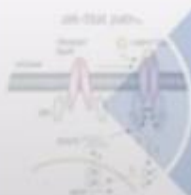
$PLT > 450 \times 10^9/L$



Biopsia  
midollare

GB nella norma (20-30% ↑)

HCT nella norma (20 ↑)



Mutazioni

## Trombocitemia Essenziale - Diagnosi

Malattie  
Mieloproliferative  
Croniche Th-

- Quindi avere le piastrine elevate significa avere la Trombocitemia Essenziale?

**NO!**



- **Le forme reattive (=da altra causa) sono le più comuni**
- *Malattie infiammatorie o infettive*
  - *Anemia dovuta a carenza di ferro*
  - *Alcuni tipi di tumore*
  - *Interventi chirurgici*
  - *Condizioni di stress fisico*

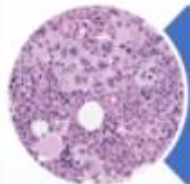


## Trombocitemia Essenziale - Diagnosi

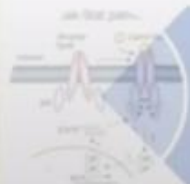
Malattie  
Mieloproliferative  
Croniche Th-



Esami del  
sangue



Biopsia  
midollare



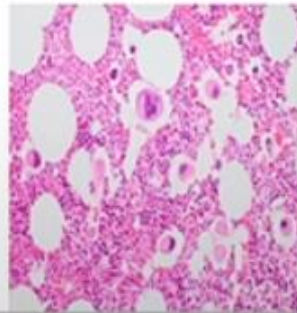
Mutazioni

Importante per:

- Conferma diagnosi
- DD con Mielofibrosi prefibrotica

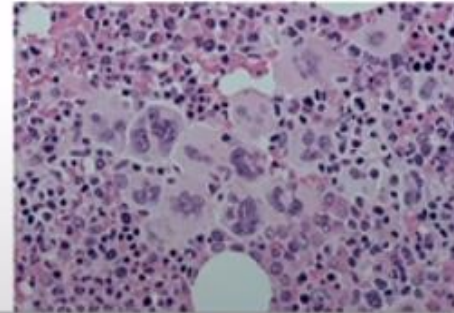
Essential thrombocythemia

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



Prefibrotic myelofibrosis

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



Tasso di trasformazione a Mielofibrosi a 10 anni:

0.8%

12.3%

# Trombocitemia Essenziale - Diagnosi

Malattie  
Mieloproliferative  
Croniche (M-  
P)



## Esami del sangue

**JAK2: 60%** → fenotipo più simile a PV (HCT più alto; aumento GB)

**MPL: 3-7%** (W525L; W515K)



## Biopsia midollare

**CALR: 30%** → Tipo 1 (del); Tipo 2 (ins); più giovani, ↑↑ PLT, ↓ GB e Hb; meno trombosi

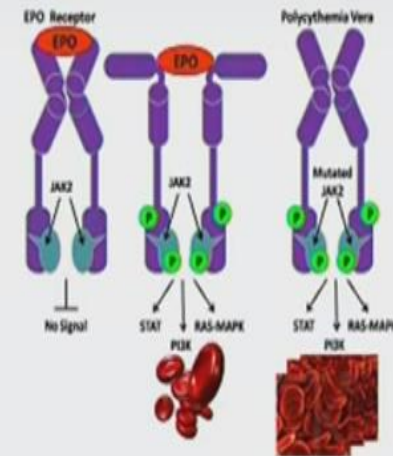


## Mutazioni

20% → tripli negativi

*TET2, IDH, ASXL1, DNMT3A: mutazioni occasionali; possono associarsi ad evoluzione blastica*

Nel 2005 scoperta la Mutazione V617F del gene JAK2. Ricontrabile nel 60% dei casi



Nel 2006 descritta la mutazione del gene MPL (W515L e W515K). Identificabile nel 5% dei casi

Nel 2013 individuata la Mutazione del gene CALR (tipo 1 Delezioni e tipo 2 inserzioni). Ricontrabile nel 30% dei casi (TE e MF)

## Trombocitemia Essenziale – Diagnosi: WHO 2022

Malattie  
Mieloproliferative  
Croniche th-

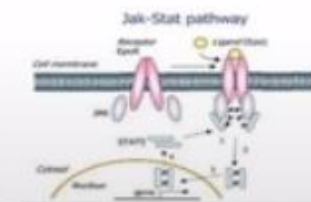
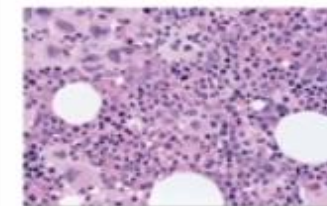
### Criteria maggiori

1. **Conta piastrinica > 450x10<sup>9</sup>/L**
2. **Biopsia midollare** coerente con proliferazione megacariocitaria, caratterizzata da megacariociti di dimensioni aumentate, maturi e con nuclei iperlobati. **ASSENZA** di left shift della granulopoiesi e/o della eritropoiesi, molto raramente un piccolo incremento dei reticoli di fibrina (grado 1)
3. **ASSENZA** criteri WHO per LMC Ph+, Policitemia Vera, Mielofibrosi primaria, o altre neoplasie mieloidi
4. Presenza di **mutazione di JAK2, CALR o MPL**

### Criteria minori

1. Presenza di un marker clonale (ad es. anomalie del cariotipo)
2. Assenza di evidenza di trombocitosi reattiva

**TUTTI e 4 i CRITERI MAGGIORI o PRIMI 3 + 1 MINORE**



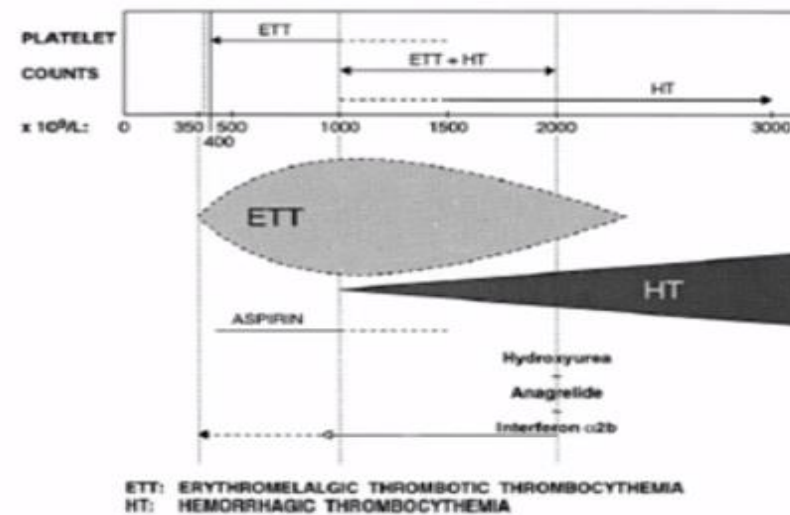
## Trombocitemia Essenziale – Storia clinica

M  
Mieloprolife  
Cronica

- Complicanze Vascolari

- **Trombosi: 10-23%**

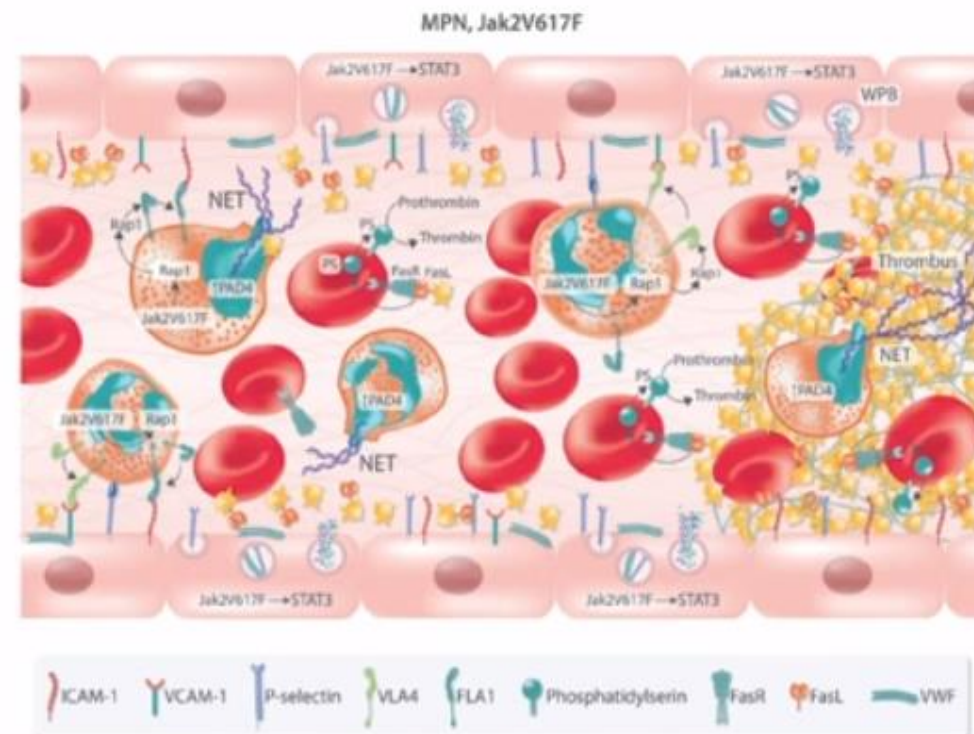
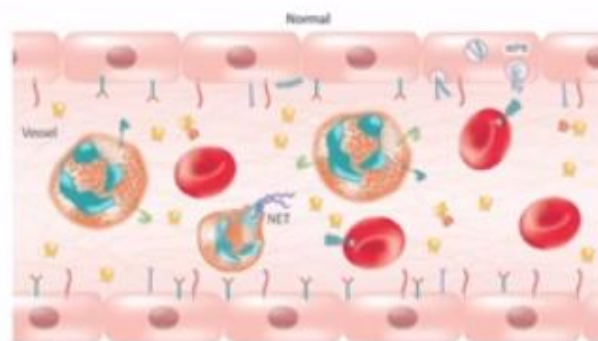
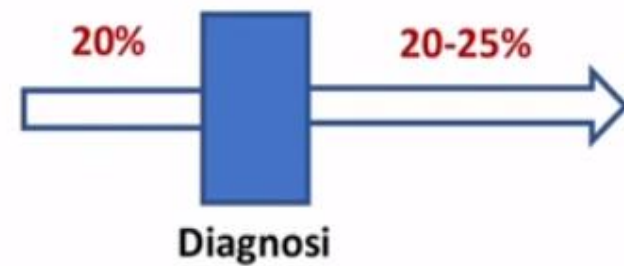
- **Emorragie: 3%**





# Trombocitemia Essenziale – Trombosi

Malattie  
Mieloproliferative  
Croniche th-



## TROMBOSI ARTERIOSE



Trombosi microvascolari

- PMF: **1.75** eventi per 100 pazienti/anno
- **ET: 1-3** eventi per 100 pazienti/anno
- PV: **5.5** eventi per 100 pazienti/anno

## TROMBOSI VENOSE

- PMF: 0.76 eventi per 100 pazienti/anno
- **ET: 0.6 eventi per 100 pazienti/anno**
- PV: 1 evento per 100 pazienti/anno

## Fattori di rischio per Trombosi

Malattia  
Mieloproliferativa  
Cronica

	Punti Score IPSET
• <b>ETA' &gt; 60 ANNI</b>	1
• <b>FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE</b> (diabete, ipertensione, fumo)	1
• <b>EVENTI TROMBOTICI</b>	2
• <b>MUTAZIONI JAK2</b>	2

IPSET-thrombosis score:		
2. Determine risk group and prognosis		
Score	Risk category	Annual thrombosis risk
0 - 1	Low	1.03%
2	Intermediate	2.35%
3 - 6	High	3.56%





## NCCN Guidelines Version 1.2024 Essential Thrombocythemia

### RISK STRATIFICATION FOR PATIENTS WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA<sup>a</sup>

#### MIPSS-ET

<u>Prognostic Variable</u>	<u>Points</u>
Male sex	1
Leukocyte count $\geq 11 \times 10^9/L$	1
Adverse mutations ( <i>SRSF2</i> , <i>SF3B1</i> , <i>U2AF1</i> , <i>TP53</i> )	2
Age >60	4

<u>Risk Group</u>	<u>Points</u>
Low	0–1
Intermediate	2–5
High	$\geq 6$

---

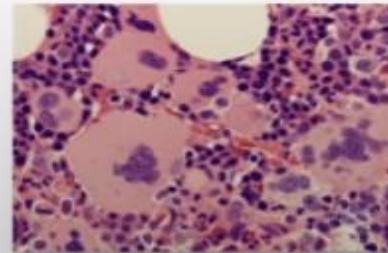
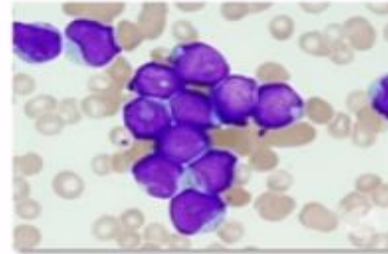
# COME EVOLVE?

- raramente si trasforma in altre malattie del sangue maggiormente aggressive.
- la sopravvivenza media è pressoché simile a quella della popolazione generale.
- 5-10% dei casi la trombocitemia evolve in mielofibrosi
- in pochissimi casi (circa l'1%) la trombocitemia può evolvere in leucemia acuta o in mielodisplasia

## Trombocitemia Essenziale – Storia clinica

Malattie  
Mieloproliferative  
Croniche th-

- Evoluzione di malattia
  - **Evoluzione Leucemia acuta:**  
*2% dopo 15 anni di malattia*
  - **Evoluzione in mielofibrosi:**  
*1% a 10 anni*  
*10% a 15 anni*



## RISCHIO EVOLUTIVO



Le MPN inquadrata dalla classificazione WHO come ET, PV, PMF, possono andare incontro ad una fase evolutiva, nota come fase blastica.

Nonostante ci siano sovrapposizioni tra loro, vi sono però differenze marcate sia per quanto riguarda la storia naturale, sia per quanto riguarda il rischio di trasformazione leucemica. Esso infatti è:

- PMF: **>20%** a 15 anni
- PV: **5.5-18.7%** a 15 anni
- ET: **2.1-5.3%** a 15 anni



## **Trombocitemia Essenziale – Terapia**

### **OBIETTIVI**

- CONTROLLO DEI SINTOMI
- PREVENZIONE EVENTI TROMBOTICI
- PREVENZIONE EVENTI EMORRAGICI
- QUALITA' DELLA VITA

## Trombocitemia Essenziale – Terapia

Malattie  
Mieloproliferative  
Croniche th-

1. Non sempre è necessaria una terapia



2. La terapia ha fra gli obiettivi principali la prevenzione degli eventi vascolari e il controllo dei sintomi (++alterazioni microcircolo → ancora prima della terapia farmacologica, azione sugli stili di vita)

3. Non esiste una correlazione tra il numero delle piastrine e il rischio di trombosi

4. Valutazione Rischio trombotico (IPSET-score) per scelta trattamento



## Trombocitemia Essenziale – Terapia

### Riduzione del rischio cardiovascolare



**Adeguate Attività fisica**



**Alimentazione corretta**



**STOP Fumo/STOP o riduzione alcol**



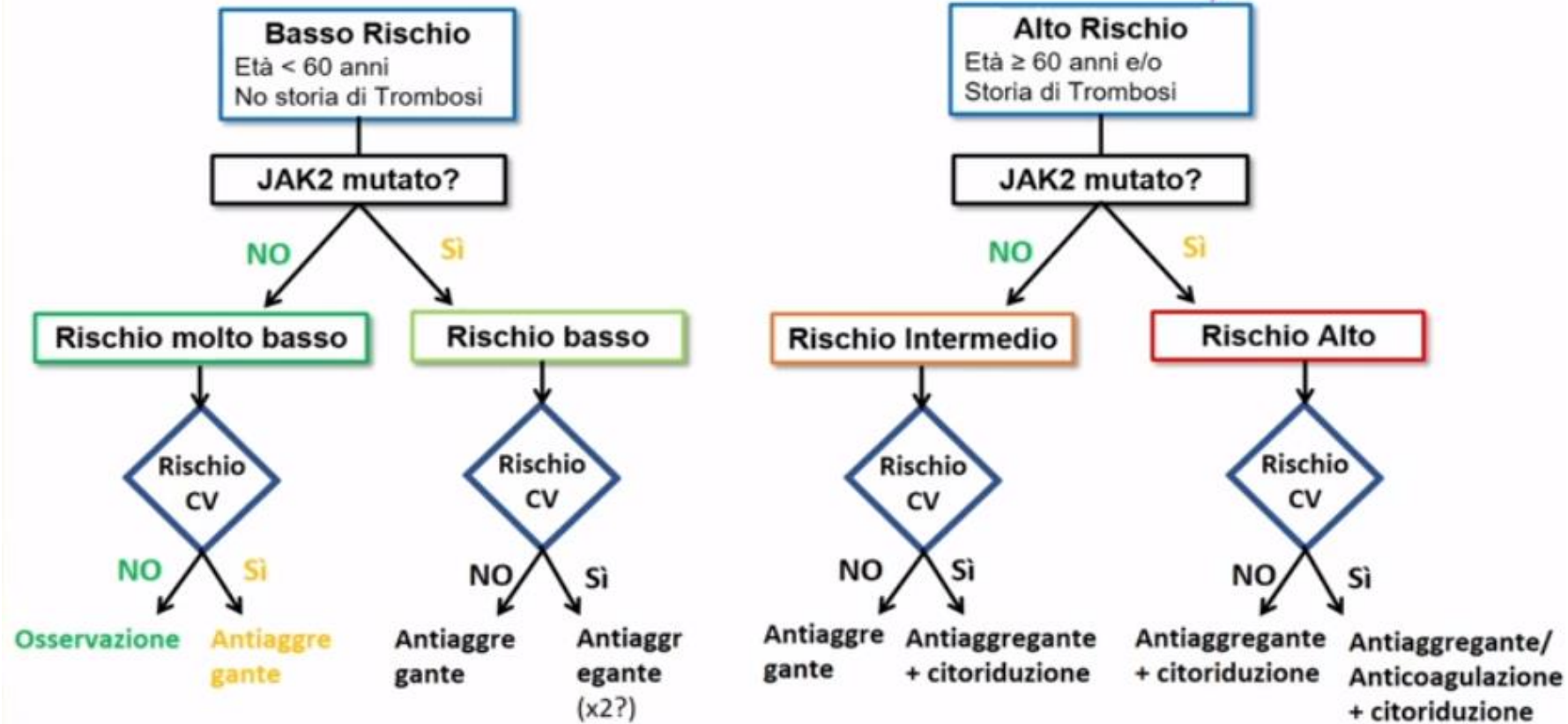
**Controllo Pressione Arteriosa**



**Controllo Glicemia**

# Trombocitemia Essenziale – Terapia

Malattie  
Mieloproliferative  
Croniche Th-





## Trombocitemia Essenziale – Terapia antiaggregante

Mielop  
C

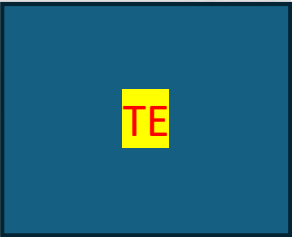
### Cardioaspirina:

- ✓ Riduce rischio trombotico
- ✓ Riduce sintomi da alterazioni del microcircolo
- ✗ **Piastrine > 1500 x 10<sup>9</sup>/L**
- !! Storia di emorragie
- ? Utilità in rischio trombotico molto basso

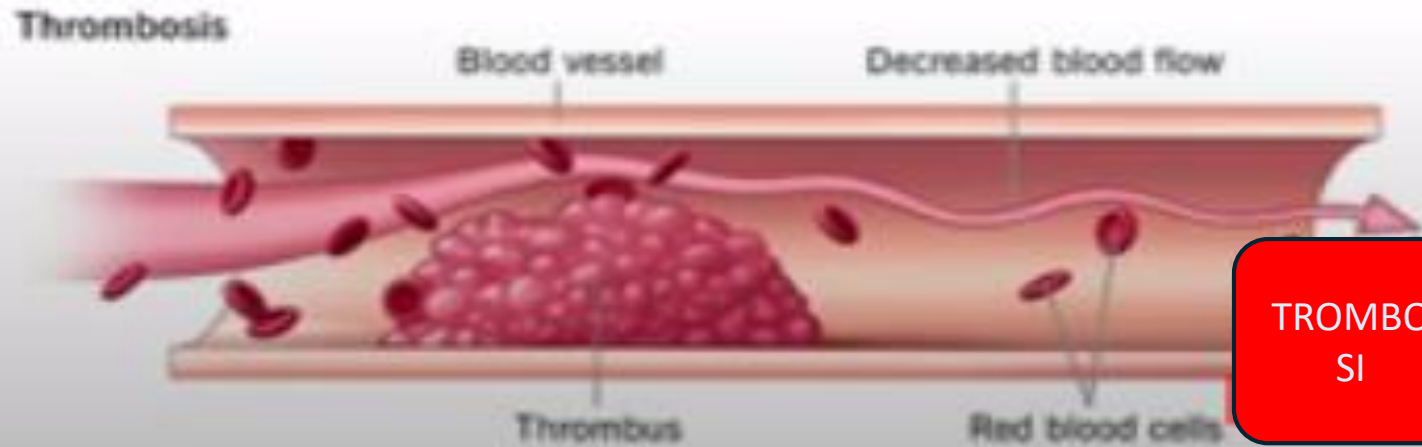
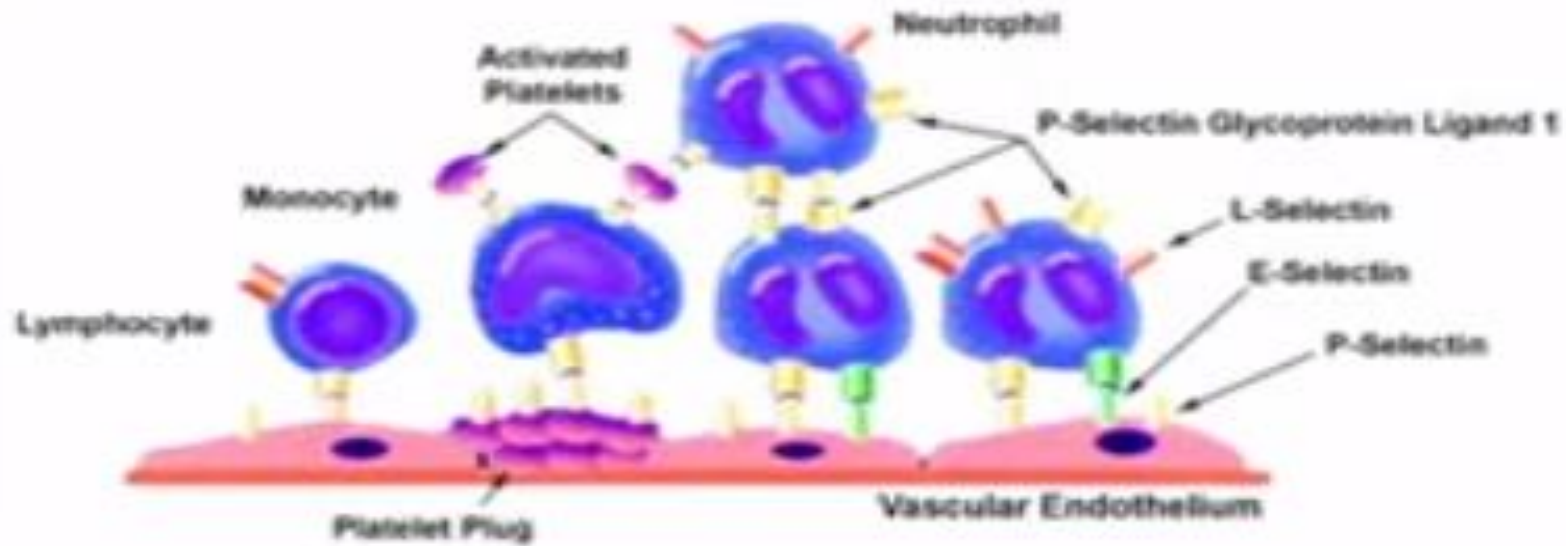
**Rischio trombotico**



**Rischio emorragico**



Middle  
Microcirculation  
Circulation



TROMBO  
SI

## Rischio minore Emorragie

TE con alto numero delle piastrine

Il rischio si riduce drasticamente con riduzione del numero delle piastrine

In caso di piastrinosi elevata (> 1.500.000) non assumere aspirinetta

Riduzione dei multimeri a piu' alto peso molecolare dei fattori di Von Willebrand (vW acquisita)

## SINDROME DI VON WILLEBRAND ACQUISITA

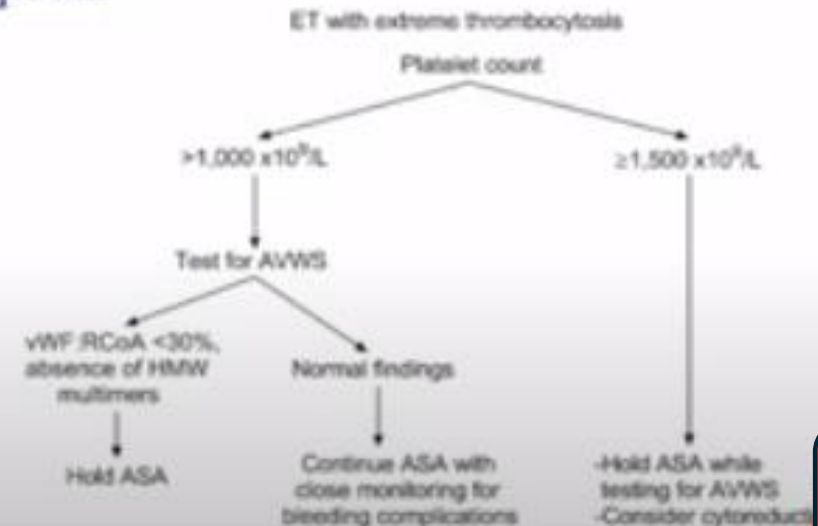
Molte  
Molecole  
Cresce th-

- Deficit acquisito del fattore di Von Willebrand, proteina con ruolo cruciale nella coagulazione

- Maggiore tendenza

alle emorragie

- Associata a conta piastrinica elevata



EMORRAGIE





## TERAPIA CITORIDUTTIVA NELLA TE

Malattie  
Mieloproliferative  
Croniche (M-  
TE)

Poiché l'aspettativa di vita è praticamente sovrapponibile a quella della popolazione sana, è imperativo che il trattamento non solo sia efficace e ben tollerato, ma non causi problemi a lungo termine

Farmaci di più largo impiego:

- **Idrossiurea (HU)**
- Anagrelide
- Interferone

Farmaci di raro impiego:

- Busulfano
- Pipobromano

TE

## FARMACI

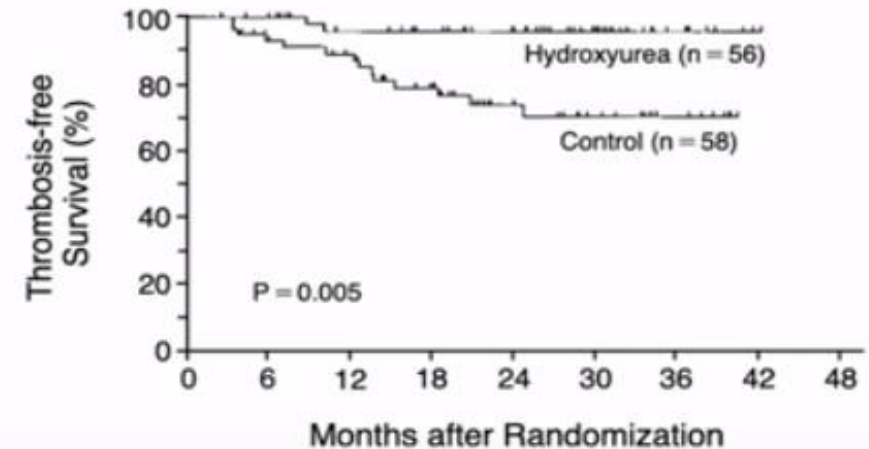
- idrossiurea (Oncocarbide)
- busulfano (Myleran)
- Pipobromano (Vercyte)
- interferone (interferone alpha e interferone pegilato, a lento rilascio)
- anagrelide (Xagrid)
- (+ antiaggregante)

## Trombocitemia Essenziale – Terapia citoriduttiva

Malattie  
Mieloproliferative  
Croniche th-

### Idrossiurea (Oncocarbide):

- ✓ Riduce rischio trombotico in pazienti **Alto rischio**
  - ✓ Riduce sintomi da alterazioni del microcircolo
  - !! **Tossicità ematologica**
  - !! Alterazioni cutanee e del cavo orale
  - !! Disturbi del tratto gastro-intestinale
  - !! Alopecia, oligospermia, cefalea, febbre
- **Farmaco di prima scelta nei pazienti ad Alto Rischio**



Cortelazzo et al., NEJM, 1995

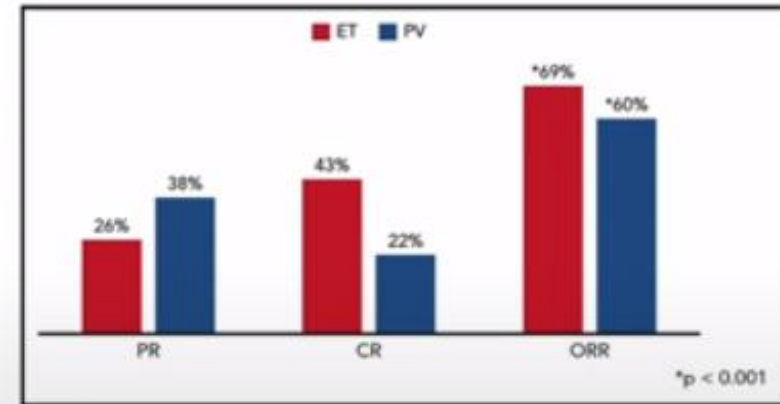
Pazienti ad alto rischio:  
- Età > 60 anni e/o:  
- Precedente Trombosi

## Trombocitemia Essenziale – Terapia citoriduttiva

Malattie  
Mieloproliferative  
Croniche M-

### Interferone (convenzionale; pegilato)

- ✓ **Buona efficacia** (70-80% risposta ematologica)
- ✓ Non teratogenità → **OK in gravidanza!!!**
- Somministrazione sottocute (3 volte/settimana; PEG: 1/settimana)
- !! Effetti collaterali (++ **sintomi simil influenzali; depressione tono dell'umore**)  
→ 20-30% interrompe il trattamento
- Può essere usato in I linea (++ giovani; ++giovani CALR+; gravidanza)
- Può essere usato in II linea



L'interferone peghilato è in grado di dare tassi di risposta per TE con mutazione calreticulina pari al 69% nei pz ad alto rischio refrattari o intolleranti a HU

# Trombocitemia Essenziale – Terapia citoriduttiva

Malattie  
Mieloproliferative  
Croniche Th-

## Anagrelide

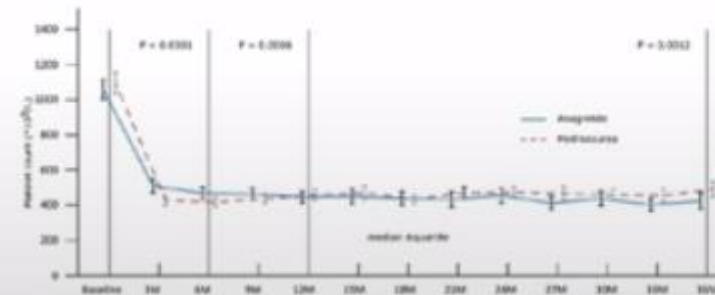
- ✓ ↓ rischio trombotico in pazienti **Alto rischio**
- ✓ Non danno DNA (assenza di leucemogeneità)
- !! Tossicità cardiovascolare; gastro intestinale; neurologica, cefalea, ritenzione idrica.
- !! ↑ rischio emorragico se associato a cardioaspirina (*Anagrelide ha effetto antiaggregante*)
- !! Teratogenicità
- In I linea solo nei pazienti con età < 40 anni (raramente usato)
- **II linea in pazienti ad alto rischio** (resistenza/intolleranza a I linea)

## Regular Article

### CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

#### Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial

Heinz Gisslinger,<sup>1</sup> Mirjana Gotic,<sup>2</sup> Jerzy Holowiecki,<sup>3</sup> Miroslav Panka,<sup>4</sup> Juergen Thiele,<sup>5</sup> Hans-Michael Kvasnicka,<sup>6</sup> Robert Kraljovic,<sup>1,7</sup> and Petro E. Petrides,<sup>8</sup> for all members of the ANAHYDRET Study Group





# TERAPIA

Modello  
Molecolare  
Cresche th-



INTERFERONE  
PEGLATO



## Gravidanze e Trombocitemia essenziale



## **TE in gravidanza**

**15% di TE <40 anni**

### **Gravidanza in TE:**

- **Complicanze materne (trombosi, emorragie ed aborto nel primo trimestre)**
- **Complicanze fetali (morte intrauterina dopo 24 settimane e parto prematuro)**



Outcome of 122 pregnancies in essential thrombocythemia patients:  
A report from the Italian registry

Lorella Mellò,<sup>1</sup> Alessia Tieghi,<sup>2</sup> Anna Candoni,<sup>2</sup> Franca Radaelli,<sup>4</sup> Rosanna Ciancia,<sup>6</sup>  
Giorgina Specchia,<sup>8</sup> Bruno Martino,<sup>7</sup> Paolo Rosario Scalzulli,<sup>3</sup> Roberto Latagliata,<sup>4</sup>  
Fausto Palmeri,<sup>9</sup> Emilio Uggla,<sup>10</sup> Daniela Valente,<sup>1</sup> Maria Rosa Valvano,<sup>1</sup> Michele Cedrone,<sup>11</sup>  
Giuseppina Comitini,<sup>12</sup> Vincenzo Martinelli,<sup>8</sup> Nicola Casceville,<sup>1</sup> and Luigi Gugliotta<sup>2</sup>

**122 gravidanze in 92 donne**

**10 anni di osservazione**

**17 centri Italiani aderenti al RIT (Registro Italiano Trombocitemie)**

**IFN durante la gravidanza fu associato ad un migliore decorso della gravidanza**

**JAK2 V617F fu associato ad un peggior decorso**

## **Studi di farmacocinetica nel 1995**

**IFN non è rintracciabile nel liquido amniotico e nel sangue fetale**

**Non supera la placenta**

**Non crea danni al feto**

**Non interferisce con lo sviluppo del sistema immunitario del feto**

## TE in gravidanza

ALL PAZIENTI

Malattie  
Prenatali  
Croniche (P-)

### Basso rischio

**Eparina a basso peso molecolare (4000 U/die) dalle ultime settimane e per 6 settimane nel post partum**

### Alto rischio

**Se precedente trombosi eparina**

**Se plt >1.500.000 IFN**

**Se precedente emorragie no ASA, ma IFN per citoridurre**

# Interventi Chirurgici in TE

**Prevenire eccessivo sanguinamento e ridurre le trombosi post operatorie**

**Citoridurre**

**Sospendere l'aspirina una settimana prima**

**Dopo sospensione ASA, se intervento ad alto rischio trombotico (prolungato allettamento) iniziare eparina**

**GRAZIE DELL'ATTENZIONE**