

LA POLICITEMIA VERA
il punto di vista dell'ematologo,
del trasfusionista e dell'internista

Le Poliglobulie JAK2-negative: approccio diagnostico e terapeutico

Anna Ermacora

S.S. Ematologia

AAS5 – Ospedale di Pordenone

Giovedì 21 Novembre 2019

Sala Direzione Generale

Ospedale di Palmanova (UD)



ERITROCITOSI

- Eritrocitosi assoluta: massa eritrocitaria maggiore del 25% del valore stabilito in base a sesso e massa corporea
- Misura: misurazione della massa eritroide che prevede l'uso di tecniche radioisotopiche, non utilizzate nella pratica clinica
- Come surrogato della massa eritrocitaria: ematocrito (valore derivato da numero di GR e MVC), concentrazione emoglobinica

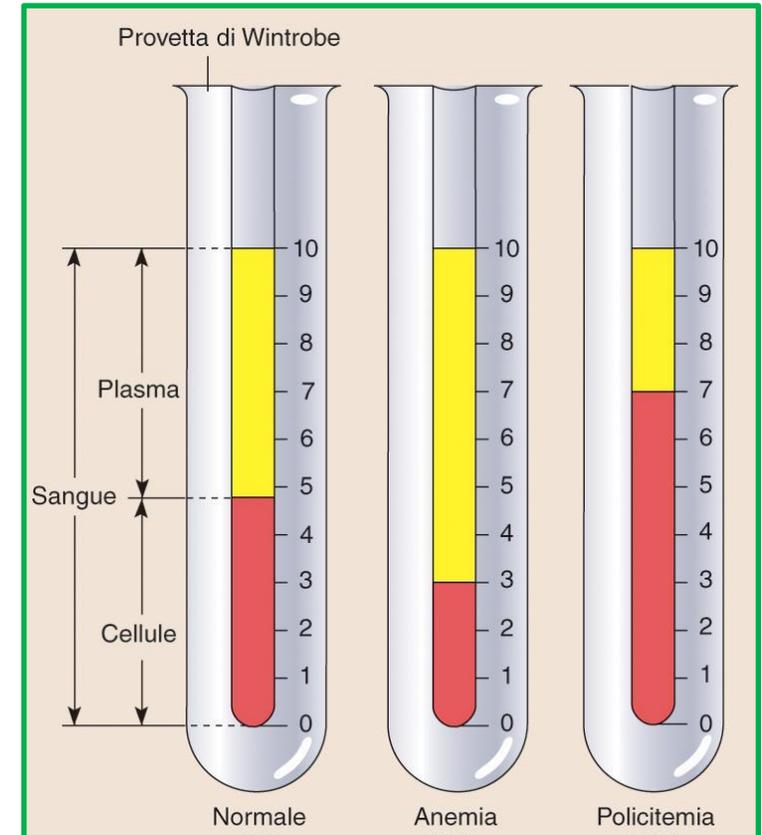
UOMO HCT maggiore di 49% o HB maggiore di 16,5 g/dL

DONNA HCT maggiore di 48% o HB maggiore di 16,0 g/dL

(WHO 2016)

ERITROCITOSI SPURIA O APPARENTE

- Disidratazione (insufficiente apporto, terapia diuretica, febbre prolungata ...)
- Stress
- Ustioni
- Neonatalità

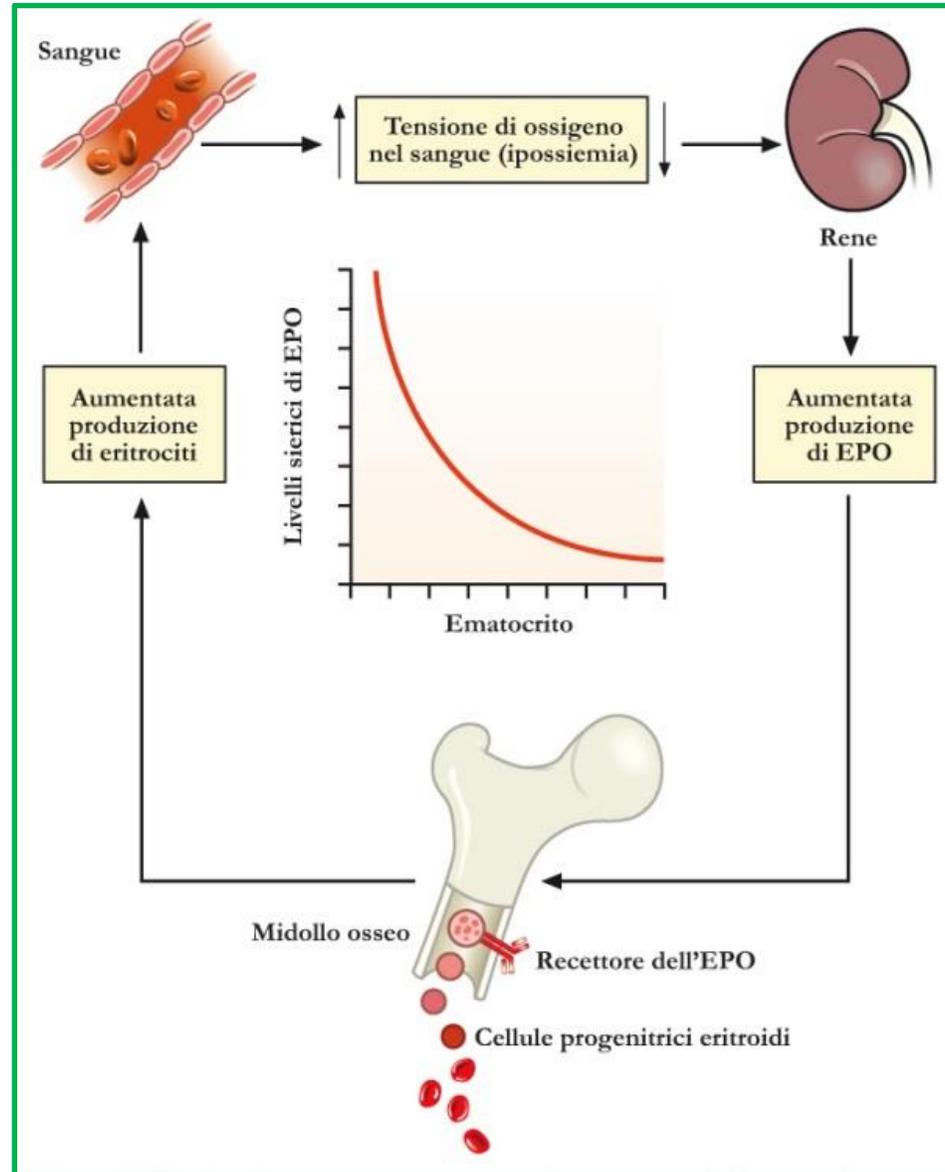


Emoglobina: g/dL

Ematocrito: %

BASI FISIOLOGICHE DELL'ERITROPOIESI

OSSIGENO



ERITROPOIETINA

BASI FISIOLOGICHE DELL'ERITROCITOSI

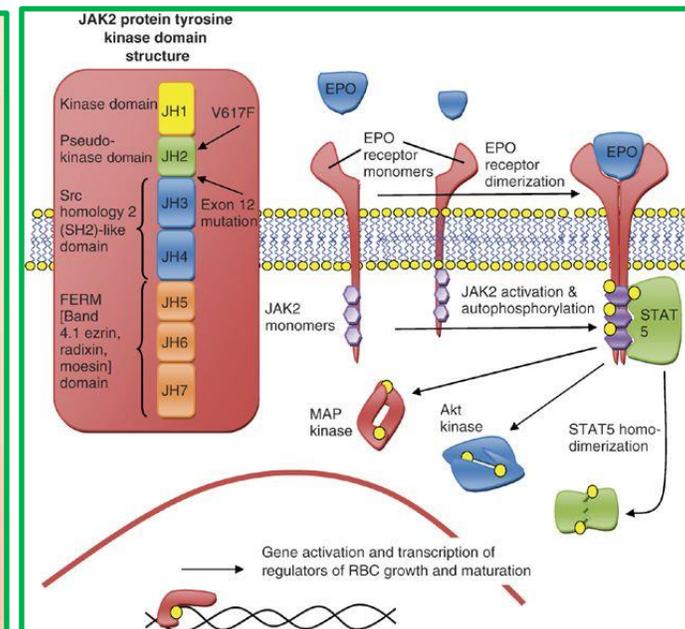
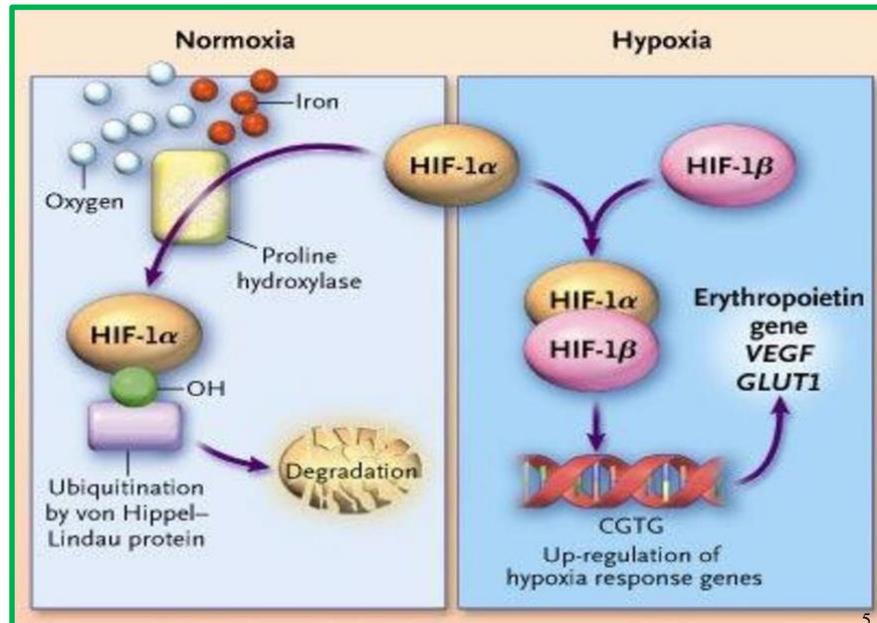
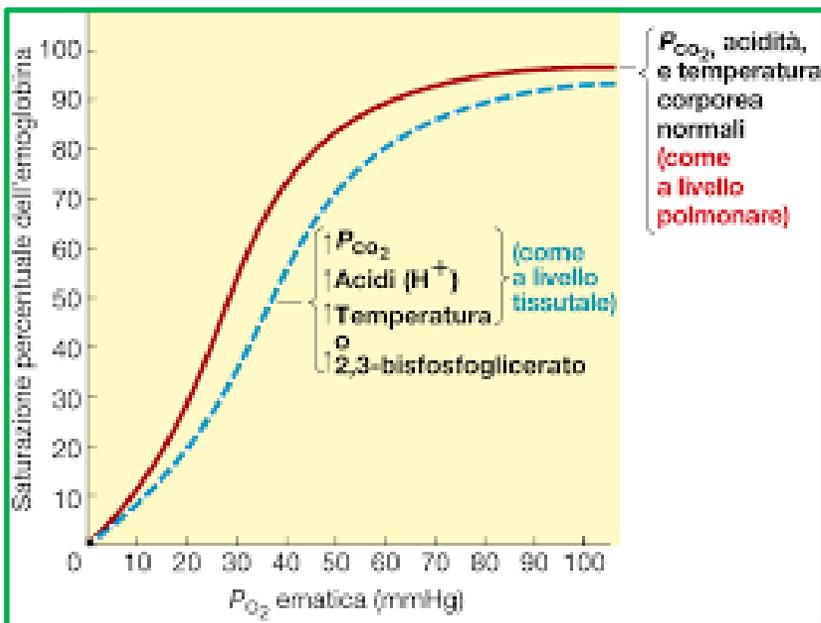
alterazione del feedback ossigeno-Epo

OSSIGENO:

- Tensione dell'ossigeno
- Trasporto dell'ossigeno
- Pathway della risposta all'ipossia nel rene

ERITROPOIETINA:

- Produzione
- Interazione EPO-RECETTORE
- Signaling EPO



ERITROCITOSI ASSOLUTE CONGENITE

Eritrocitosi congenite: classificazione OMIM

	gene	proteina	cromosoma	Trasmissione	Alterazione della funzione proteica
Tipo 1 PFCP	<i>EPOR</i>	EPOR	19p13.2	dominante	Perdita controllo negativa
Tipo 2	Van Hippel Lindau (<i>VHL</i>)	VHL	3p25.3	recessiva	Impedisce degradazione di HIF
Tipo 3	<i>EGLN1</i>	PHD2	1q42.1	dominante	Perdita idrossilazione di HIF
Tipo 4	<i>EPAS1</i>	HIF2 alfa	2p21	dominante	Perdita di parte del complesso HIF2
Hb ad alta affinità per O ₂	<i>HBB, HBA</i>	Emoglobina	11p15.4; 16p13.3	dominante	Alterata dissociazione O ₂ /Hb

Modificata da Bento C. et al, Hum

- storia familiare
- diagnosi in età neonatale/infantile

Esami diagnostici

EGA arterioso (saturazione P_{O2}, metaemoglobina)

EGA venoso (p50)

EPO

Ricerca Hb patologiche

Sequenziamento genico

ERITROCITOSI ASSOLUTA ACQUISITA

secondaria a iperproduzione di EPO

fisiologicamente appropriata (IPOSSIA)

- MALATTIE POLMONARI CRONICHE OSTRUTTIVE (6-8 % dei pz BPCO HCT >55 %)^^
- TABAGISMO (vi concorre anche una riduzione del volume plasmatico)
- SINDROME DI PICKWICK
- SINDROMI DELLE APNEE NOTTURNE (1-7% dei PZ) ^
- SHUNT VASCOLARI
- ALTITUDINE
- ESPOSIZIONE CRONICA A CO
- IPOTENSIONE DURANTE LA DIALISI

^Chambellan, 2005; Cote 2007

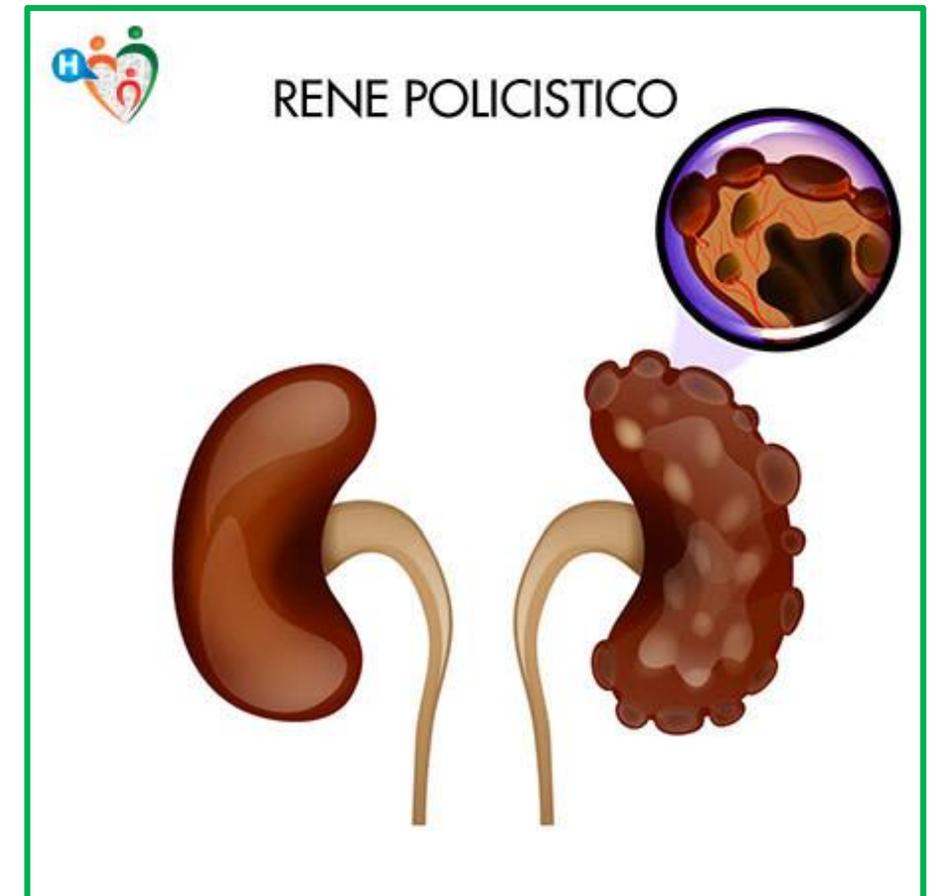
^^Gangaraju, 2016; Nguyen 2017



ERITROCITOSI ASSOLUTA ACQUISITA

secondaria a iperproduzione di EPO
fisiologicamente non appropriata

- **MALATTIE RENALI**
CISTI, IDRONEFROSI
- **TUMORI**
HCC, POLMONE, OVAIO
- **POST TRAPIANTO**
RENE 5-20 %, HSCT 1%, RENE-PANCREAS 16%



ERITROCITOSI ASSOLUTA ACQUISITA

ERITROPOIETINA NORMALE O RIDOTTA

- POLICITEMIA VERA
- ANDROGENI
- NEONATALITA'
- DOPING
- STRESS (maschi, ipertesi, ansiosi)



ERITROCITOSI NEL PAZIENTE ADULTO

ORIENTAMENTO DIAGNOSTICO

- Anamnesi (stato d'animo...fumo...farmaci..sport..comorbidity)
- Striscio di sangue periferico (leucocitosi? piastrinosi? forme immature?..)
- Visione dei precedenti referti emocromo (riscontro sporadico? trend in incremento?)
- Esame obiettivo: splenomegalia?



ERITROCITOSI NEL PAZIENTE ADULTO

ORIENTAMENTO DIAGNOSTICO

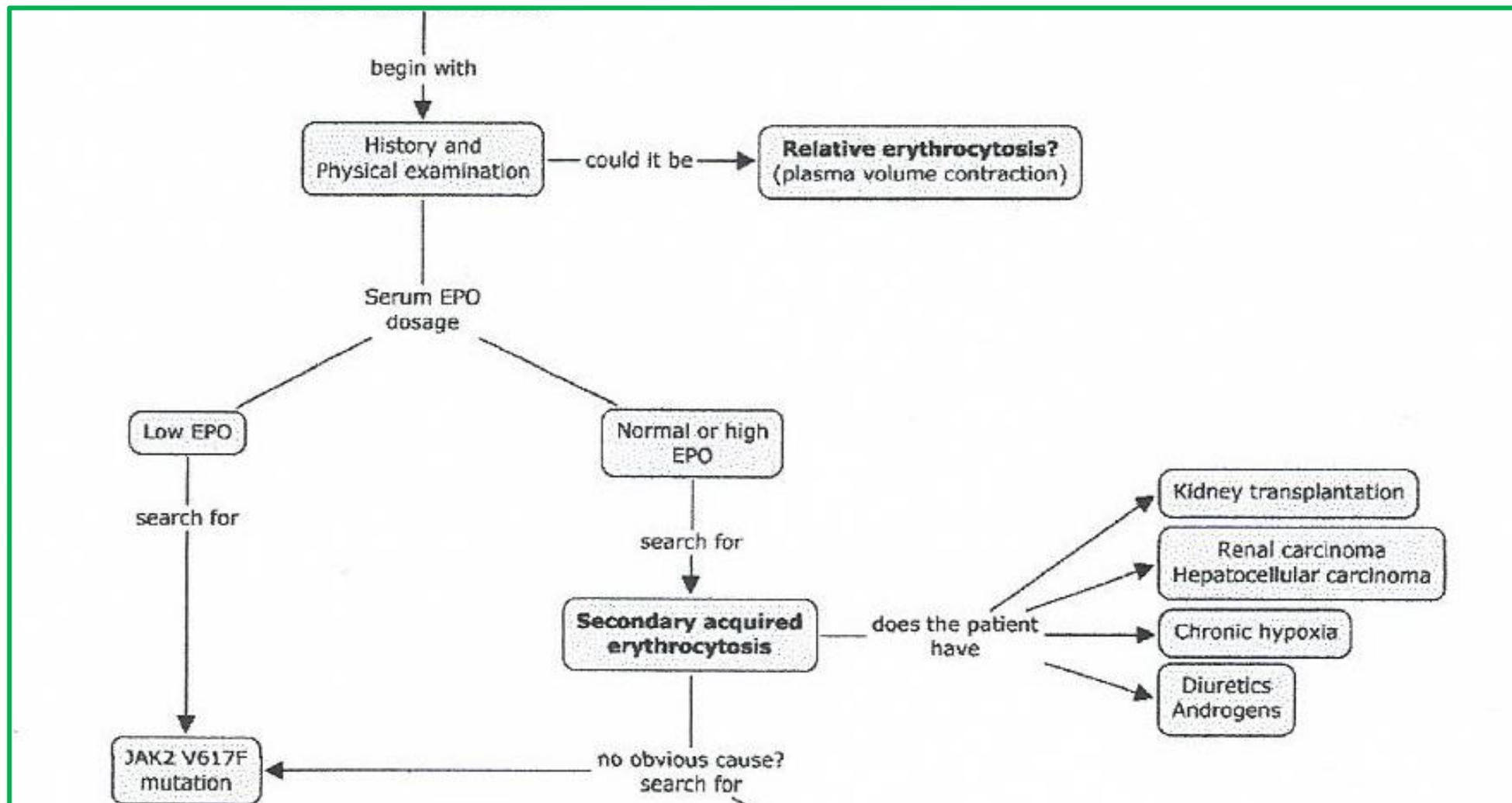
Esplorare le cause più comuni di incremento di HCT:

- EPO
- EGA arterioso (saturazione, PO_2 , metaemoglobina, carbossemoglobina)
- Bilancio marziale
- Eco/TAC addome
- Ecocardiogramma

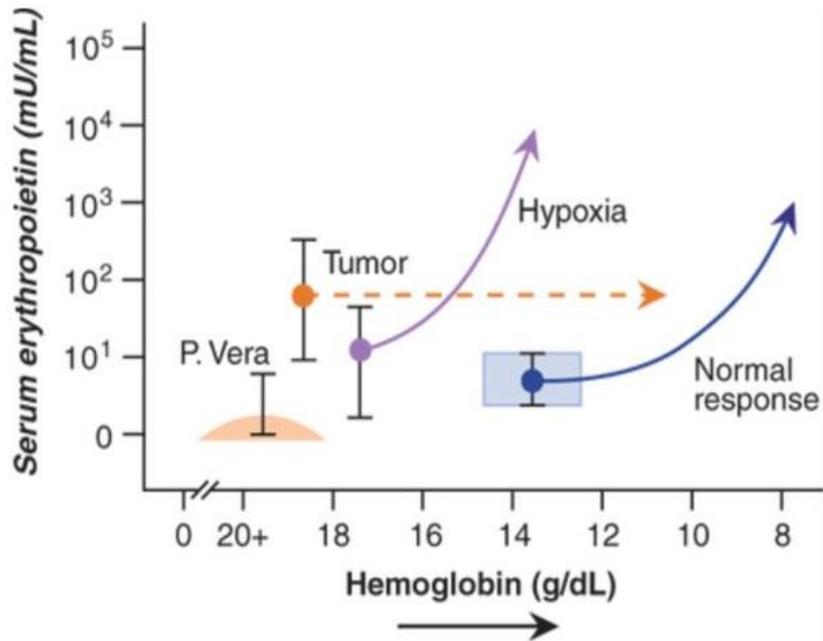
Escludere:

- policitemia vera: mutazione *JAK2* (soprattutto nei pazienti che presentano leucocitosi e piastrinosi)

ERITROCITOSI NEL PAZIENTE ADULTO



ALTRI AUSILI DIAGNOSTICI



Source: R.S. Hillman, K.A. Ault, M. Leparrier, H.M. Rinder: Hematology in Clinical Practice, Fifth Edition, www.hemonc.mhmedical.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

- Osservazione:
ripetere l'emocromo a distanza
- Abolizione del fumo: nei fumatori
HCT si riduce di almeno 4 punti
- Valutazione della risposta dell'EPO alla
salassoterapia

ERITROCITOSI idiopatica



Idiopathic erythrocytosis: a disappearing entity

Mary Frances McMullin¹

¹Centre for Cancer Research and Cell Biology, Queen's University, Belfast, N. Ireland.

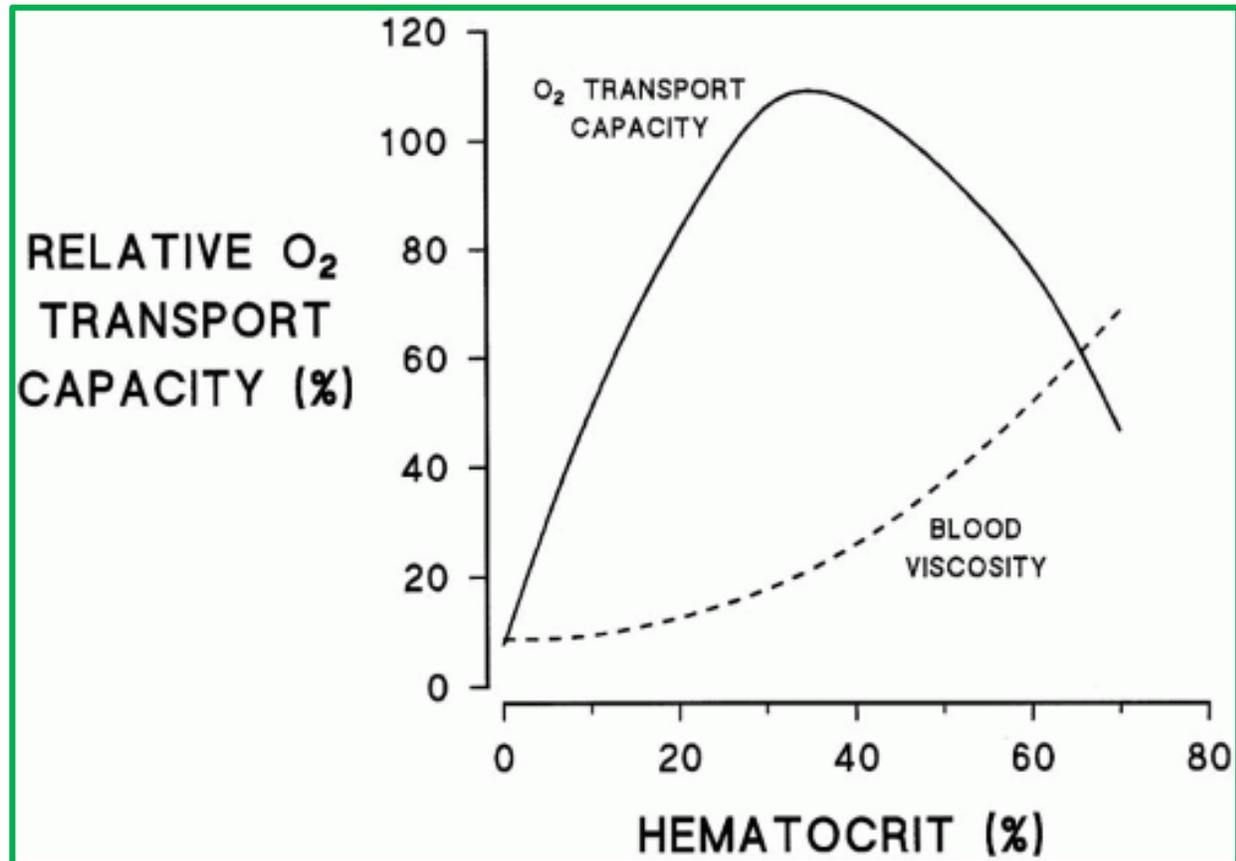
Nella pratica clinica circa il 70% dei casi di eritrocitosi rimane senza causa identificata

C. Bento , *Int J Lab Med* 2018

- prevalenza stimata: 1,1 casi per 1000 persone
- circa 4 volte più frequente della PV nella popolazione generale

Ruggeri M. et al, *Ann Int Med* 2003

Conseguenze dell'ERITROCITOSI



- Riduzione della capacità di trasporto dell'ossigeno
- Aumento della viscosità

Conseguenze dell'ERITROCITOSI

Re-evaluation of hematocrit as a determinant of thrombotic risk in erythrocytosis



Victor R. Gordeuk,¹ Nigel S. Key² and Josef T. Prchal³

¹Division of Hematology and Oncology, University of Illinois at Chicago, IL; ²Division of Hematology-Oncology and UNC Hemophilia and Thrombosis Center, UNC, Chapel Hill, NC and ³Division of Hematology and Hematologic Malignancies, University of Utah and Huntsman Cancer Center, Salt Lake City, UT, USA

ABSTRACT

Haematologica 2019
Volume 104(4):653-658

NELLE ERITROCITOSI SECONDARIE

- incremento dell'ematocrito aumenta il rischio trombotico in associazione ad altri fattori: fumo, ipertensione (sottoanalisi dello studio Framingham: Kannel WB, 1972; Wannamethee G, 1994)
- ci sono evidenze discordanti in merito a ischemia cardiaca ed ematocrito
- non aumenta il rischio chirurgico (Lubarsky, 1991)

La pratica routinaria di salassare i pazienti per HCT elevato, con inevitabile deplezione di ferro (che porta a incremento della secrezione di EPO), potrebbe aumentare il rischio trombotico; pertanto dovrebbe essere ripensata.

ERITROCITOSI, CHE FARE ?

BMJ



BMJ 2013;347:f6667 doi: 10.1136/bmj.f6667 (Published 18 November 2013)

Page 1 of 6

CLINICAL REVIEW

The diagnosis and management of erythrocytosis

Clodagh Keohane research fellow in myeloproliferative neoplasms¹, Mary Frances McMullin professor of clinical haematology², Claire Harrison professor of haematology¹

¹Haematology Department, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London SE1 9RT, UK; ²Haematology Department, Centre for Cancer Research and Cell Biology, Queen's University Belfast, Belfast, UK

bjh guideline

A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis A British Society for Haematology Guideline

Mary F. F. McMullin,¹ Adam J. Mead,² Sahra Ali,³ Catherine Cargo,⁴ Frederick Chen,⁵ Joanne Ewing,⁶ Mamta Garg,⁷ Anna Godfrey,⁸ Steven Knapper,⁹ Donal P. McLornan,¹⁰ Jyoti Nangalia,¹¹ Mallika Sekhar,¹² Frances Wadelin,¹³ and Claire N. Harrison¹⁰ on behalf of the British Society for Haematology Guideline

¹Centre for Medical Education, Queen's University, Belfast, ²MRC Molecular Haematology Unit, MRC Weatherall Institute of Molecular Medicine, Radcliffe Department of Medicine, University of Oxford, Oxford, ³Castle Hill Hospital, Hull and East Yorkshire Hospitals NHS Trust, Hull, ⁴Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, ⁵The Royal London Hospital, Bart's Health NHS Trust, London, ⁶Birmingham Heart of England NHS Foundation Trust, Birmingham, ⁷University Hospital of Leicester NHS Trust, Leicester (BSH representative), ⁸Department of Haematology and Haematopathology and Oncology Diagnostic Service, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, ⁹Cardiff University School of Medicine, Cardiff, ¹⁰Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, ¹¹Wellcome Trust Sanger Institute, Cambridge, ¹²Royal Free London NHS Foundation Trust, University College London Hospital, London, and ¹³Nottingham University Hospital, Nottingham, UK

ERITROCITOSI SECONDARIE A IPOSSIA

obiettivo: bilanciare la richiesta di ossigeno e gli effetti della iperviscosità

Considerazioni

- L'aumentato ematocrito non aumenta il rischio di TVP nei pazienti affetti da BPCO
- L'aumento dell'HCT è collegato con rischio di cuore polmonare
- Ossigenoterapia/CPAP notturna riducono l'eritrocitosi
- Hct 50-52% migliora la tolleranza allo sforzo
- Hct <45% è dannoso per questi pazienti
- Ace inibitori: riduzione di HCT

Management

- Salasso in caso di sintomi da iperviscosità o HCT >56% (BSHG Mc Mullin, 2018)
- Cardiopatie cianogene: salasso isovolemico (ematocrito estremo >65%)

ERITROCITOSI POST-TRAPIANTO

RENE

Considerazioni

- HCT >51 % nel 10-15% dei pazienti a 24 mesi dal trapianto
- risoluzione spontanea in 1–4 anni in alcuni casi
- aumento degli incidenti tromboembolici rispetto ai normo-HCT
- non beneficio da ASA

Management

- ace-inibitori, sartani (in studio: teofillina)
- nei pazienti sintomatici, non responders: salasso con obiettivo HCT 50 %

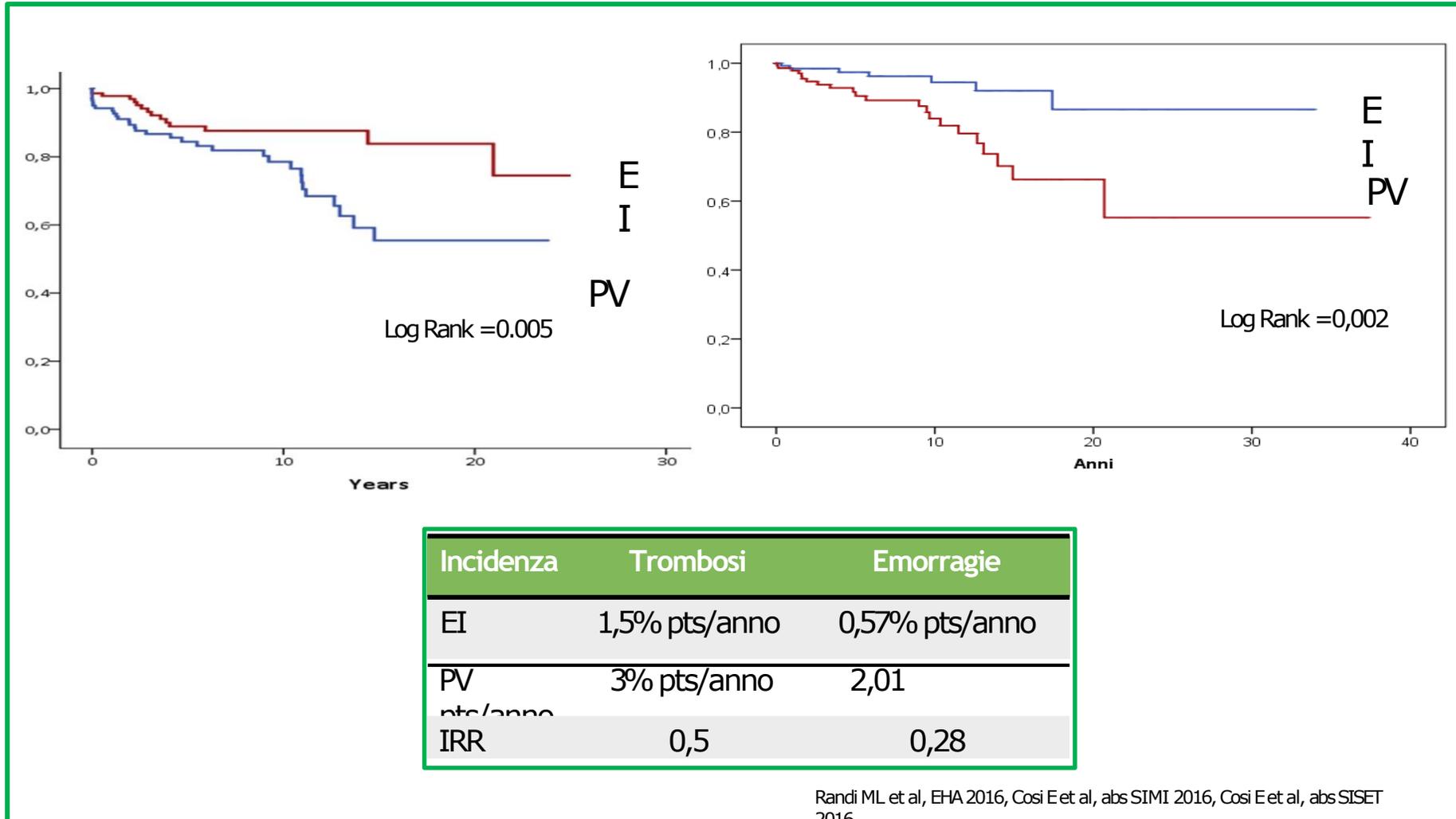
HSCT:

- salasso con obiettivo HCT 50%

ERITROCITOSI IDIOPATICA

Thrombosis-free survival

Hemorrhages-free survival



ERITROCITOSI IDIOPATICA

Considerazioni/razionale

- Il rischio trombotico è dimezzato nella EI rispetto alla PV ma circa il doppio che nella popolazione generale (0.8% persone/anno)
- La maggioranza degli eventi trombotici interessa i vasi arteriosi
- Le emorragie sono 4 volte meno frequenti nelle EI che nella PV, sono di modesta entità e non sono influenzate in modo significativo dall'uso di aspirina

Management

- Salasso se HCT >50-52%
- Salasso se HCT >45% se storia di trombosi, ritenuta secondaria all'eritrocitosi (Mc Mullin, *BJH*, 2018)
- ASA 100 se concomitanti fattori di rischio cardiovascolare
- Stile di vita volto alla riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare

CONCLUSIONI

Il paziente con eritrocitosi raramente necessita di una valutazione e una azione URGENTE

Urgenza

- Paziente sintomatico (iperviscosità, trombosi o sanguinamento, sintomi associati a PV)
- Paziente in cui si sospetta una PV o una altra neoplasia

...pertanto può essere studiato: EPO, *JAK2* ...



KEEP
CALM
AND
GRAZIE
MILLE

**BUON
PROSEGUIMENTO !**