



INQUADRAMENTO CLINICO DELLE NEOPLASIE MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE (MPN) PH-NEGATIVE

Gruppo di Studio "Sindromi Mieloproliferative Ph+ e Ph- 2019"

Coordinatrici: Rege Cambrin Giovanna, Pregno Patrizia

Componenti Gruppo di Studio che hanno approvato il documento:

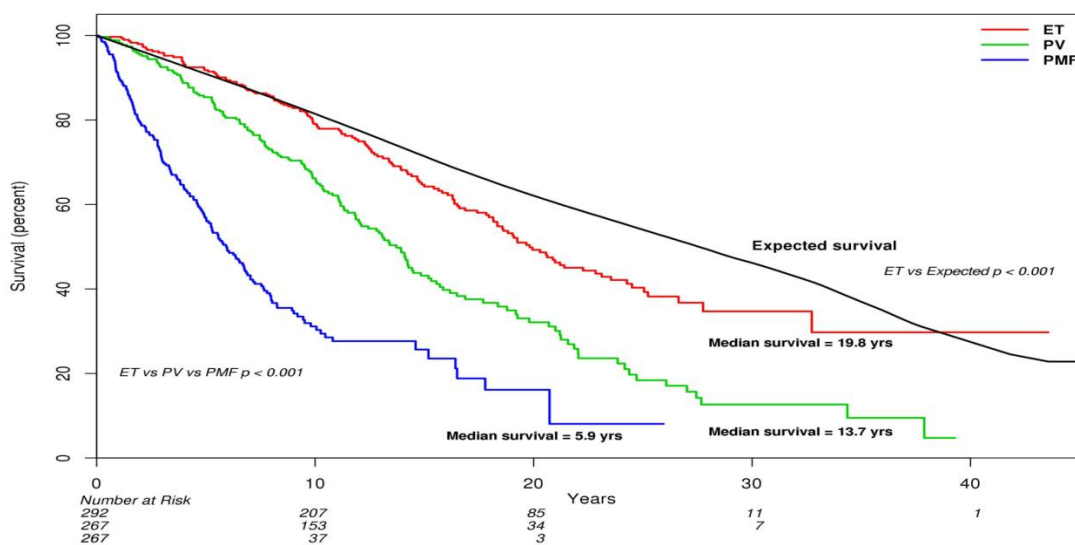
Pregno Patrizia, Rege Cambrin Giovanna, Aguzzi Chiara, Ardizzone Fabio, Beggiato Eloise, Beltrami Germana, Benevolo Giulia, Bergamaschi Micaela, Biale Lucia, Bruno Benedetto, Busca Alessandro, Cametti Giovanni, Campana Silvia, Castelli Andrea, Cerrano Marco, Cilloni Daniela, Corsetti Maria Teresa, Crisà Elena, Cuttica Alessandra, Dragani Matteo Emidio, Fava Carmen, Festuccia Moreno Benedetto, Ferrero Dario, Fizzotti Marco, Foli Cristina, Francia Di Celle Paola, Gaii Valentina, Godio Laura, Gottardi Enrico, Manzin Paola, Marchetti Monia, Mattei Daniele, Nicolosi Maura, Pagliaro Maria, Patriarca Andrea, Pich Achille, Rapezzi Davide, Riera Ludovica, Saglio Giuseppe, Sciancalepore Patrizia, Serra Anna, Vaccarino Antonella

Neoplasie Mieloproliferative Croniche Ph negativi

Tabella 1. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasm and acute leukemia

WHO myeloid neoplasm and acute leukemia classification
Myeloproliferative neoplasms (MPN)
Chronic myeloid leukemia (CML), <i>BCR-ABL1</i> ⁺
Chronic neutrophilic leukemia (CNL)
Polycythemia vera (PV)
Primary myelofibrosis (PMF)
PMF, prefibrotic/early stage
PMF, overt fibrotic stage
Essential thrombocythemia (ET)
Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified (NOS)
MPN, unclassifiable
Mastocytosis

Figura 1. OS nelle MPN (Tefferi et al. *Blood* 2014; 124: 2507-13)



POLICITEMIA VERA

L'incidenza della PV aumenta con l'età ed è di circa 0.7-2.6 casi per 100.000 abitanti per anno. La malattia è più frequente nel sesso maschile (rapporto 2:1) e l'età mediana alla diagnosi è di 65 anni (65-74), nonostante vi sia una piccola percentuale di casi ad esordio giovanile (meno di 40 anni).

La storia naturale della malattia è caratterizzata da un aumentato rischio di complicazioni trombotiche e dall'evoluzione in mielofibrosi secondaria o in leucemia acuta.

Diagnosi

La revisione WHO 2016 pone nuovi criteri diagnostici per la PV (Tabella 2)

Tabella 2. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasm and acute leukemia: WHO criteria for PV

WHO PV criteria

Major criteria

1. Hemoglobin >16.5 g/dL in men

Hemoglobin >16.0 g/dL in women

or,

Hematocrit >49% in men

Hematocrit >48% in women

or,

increased red cell mass (RCM)*

2. BM biopsy showing hypercellularity for age with trilineage growth (panmyelosis) including prominent erythroid, granulocytic, and megakaryocytic proliferation with pleomorphic, mature megakaryocytes (differences in size)

3. Presence of *JAK2V617F* or *JAK2* exon 12 mutation

Minor criterion

Subnormal serum erythropoietin level

Diagnosis of PV requires meeting either all 3 major criteria, or the first 2 major criteria and the minor criterion†

Flow-chart diagnosi eritrocitosi

Hb ≥ 16.0 o Hct $\geq 48\%$ femmine; Hb ≥ 16.5 o Hct $\geq 49\%$ maschio; sec WHO 2016

Anamnesi sulle cause note di eritrocitosi: trattamento con ESA, cardiopatia congenita con shunt dx-sx, trapianto renale, disidratazione, questionario STOP-BANG (appendice 1) androgeni, patologie respiratorie

Ripetizione dell'emocromo perché uno studio (Ruggeri M et al. *Ann Intern Med.* 2003; 139:470-475) ha mostrato che l'eritrocitosi (Hct $> 48\%$ nelle femmine e Hct $> 51\%$ nei maschi) è confermata solo nel 40% degli individui.

EPO sierica (normale 4-18)

Il valore è alterato dai salassi, quindi il dosaggio deve essere fatto prima del primo salasso.

Se valori > 18 mUI/ml sospettare eritrocitosi paraneoplastiche o secondarie a stenosi dell'arteria renale o pneumopatie severe o rari casi di eritrosi congenita con mutazione VHL (Tabella 3).

Se valori < 4 mUI/ml sospettare PV ma anche OSAS o difetto di EPOR.

Considerare che il **50%** delle eritrocitosi **isolate** è **secondaria** (vedi appendice 2).

Sono presenti livelli normali o aumentati di EPO che stimola la produzione degli eritrociti.

Congenite: dovute ad alterazioni a carico della pathway di rilevazione dell'O₂ (**VHL**, **PHD2**, **HIF2 α**), alla presenza di varianti Hb (registrate nel database HbVar <http://globin.bx.psu.edu/hbvar/menu.html>).

Acquisite: dovute a condizioni ipossiche, neoplasie, produzione ectopica di EPO da farmaci, doping con EPO.

→ **15%** fumo: raro, concorrono sia riduzione del volume plasmatico che eritrocitosi da BPCO. Considerare che nei fumatori ULN dei neutrofili è 12500 (BCSH). Rapidamente dopo interruzione del fumo il volume plasmatico torna nella norma con riduzione Hct di oltre 4%.

15% pneumopatia (BPCO).

10% OSAS: il 2% delle donne e il 4% degli uomini ha OSAS (Questionario di Eppwoth e di Berlino-Appendice 3-4); solo OSAS severa (AHI > 15) ha un impatto dimostrato su Hct; il 94% dei

pazienti OSAS è russatore; la probabilità di OSAS è nettamente superiore negli obesi → polisomnografia.

5% patologia renale (stenosi dell'arteria renale → ecodoppler dell'arteria renale).

EGA: pO₂, pCO₂, HbCO (normale < 5%), HCO₃⁻, p50 (normale 26.6)

HbCO 5-10%: verosimile eritrocitosi secondaria da tabagismo ma la diagnosi si pone ex-juvantibus dopo interruzione dell'esposizione.

Valore di HbCO dopo un congruo numero di ore di esposizione (es al termine del turno lavorativo o al pomeriggio dopo fumo di sigaretta).

Se acidosi respiratoria cronica sospetta BPCO.

P50 se ridotto → mutazioni globiniche (alta affinità), mutazioni BPGM (Tabella 3).

P50 se normale → PV, mutazioni EPOR; mutazioni PDH2/EGLN1; mutazioni HIF2A/EPAS1; mutazioni VHL (Tabella 3).

Tabella 3. Eritrocitosi familiare

GENE	s-EPO	P50	Ereditarietà
JAK2 V617F	Ridotta	Normale	Acquisita
JAK2 esone 12	Ridotta	Normale	Acquisita
EPOR	Ridotta/normale	Normale	Dominante
PHD2/EGLN1	Normale	Normale	Dominante
BPGM	Normale	Ridotta	Recessiva
Beta Globina	Normale/aumentata	Ridotta	Dominante
Alfa Globina	Normale/aumentata	Ridotta	Dominante
HIF2A/EPAS1	Normale/aumentata	Normale	Dominante
VHL	Molto aumentata	Normale	Recessiva

BPGM-esone 3; **EGLN1(PHD2)**-intera sequenza codificante; **EPAS1(HIF2A)**-esoni 9 e 12; **EPOR**-esoni da 5 a 8; **HBA1**-intera sequenza codificante; **HBA2**-intera sequenza codificante; **JAK2**-esoni da 12 a 14, esone 17 esone da 20 a 21; **RUNX1**-esoni da 3 a 7; **SH2B3**-esoni 1-2-3; **THPO**-introne 2, introne 3, 5'UTR; **VHL**-intera sequenza codificante; **WAS**-intera sequenza codificante; **SRC**-esone 14; **HBB**-intera sequenza codificante.

Ecografia dell'addome (per escludere splenomegalia lieve non apprezzabile alla palpazione e per escludere tumori renali; anche cisti renali o epatiche e fibromi uterini possono essere responsabili di eritrocitosi secondarie, con sEPO normale).

Se alta probabilità di MPN (sEPO alta e/o EGA non sospetto per pneumopatia e/o pazienti non fumatori e/o eritrocitosi assoluta).

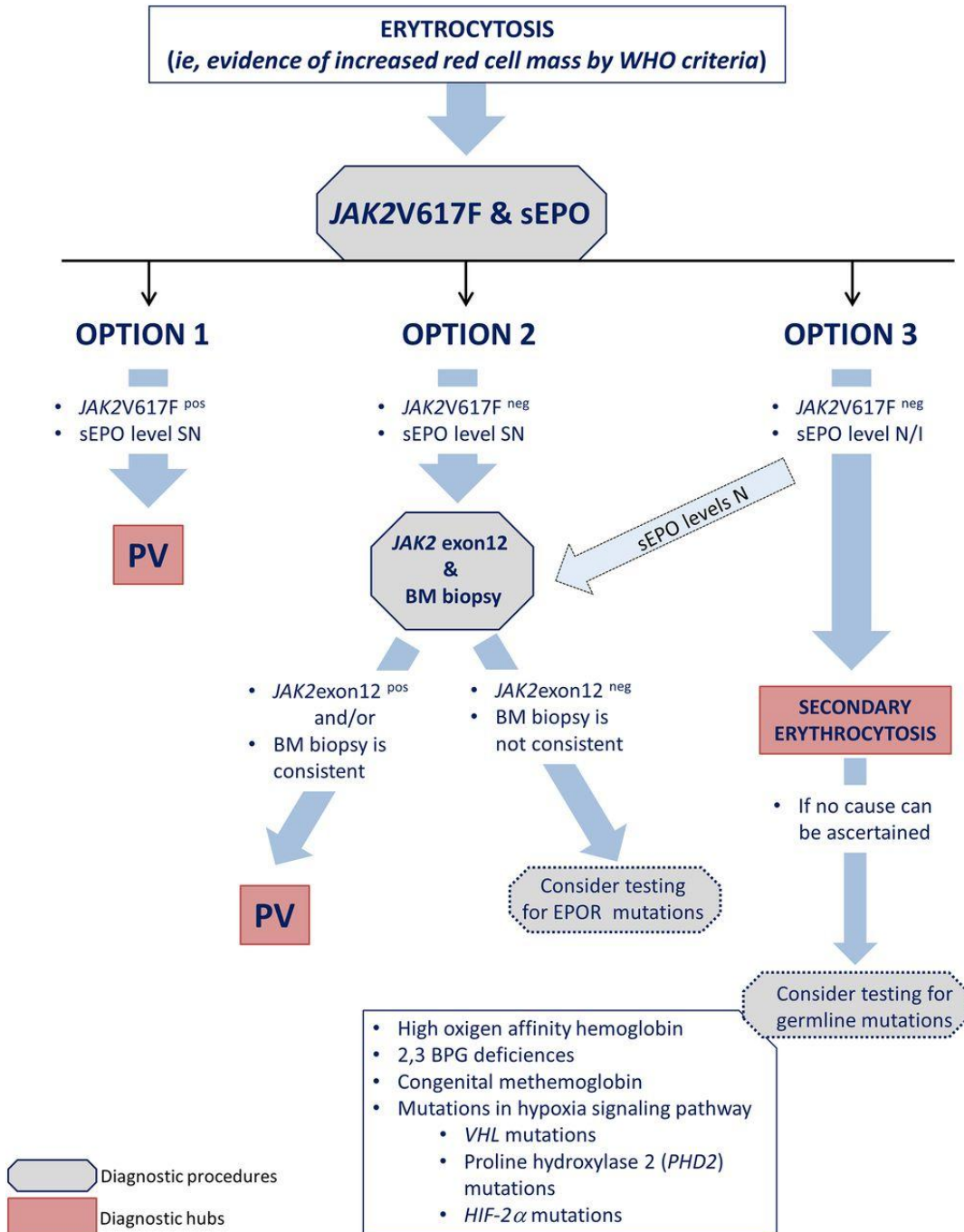
Eritrocitosi assoluta: massa Eritrocitaria >60 ml/Kg maschio e 56 ml/Kg femmina, praticamente sicura se Hct>60% maschio > 56% femmina.

→**15%** delle eritrocitosi **isolate** sono **MPN**(se anche alterazioni di **GB e/o piastrine 40%**).

JAK2 V617F e/o esone 12

Per completare il percorso diagnostico di MPN:

BOM (sec WHO 2017 può essere omessa a scopo diagnostico se Hb>18.5 g/dL (maschio) and >16.5 g/dL (femmina), o Hct>55.5% (maschio) and >49.5% (femmina) ma ha un ruolo prognostico).



Esistono diverse scale di valutazione dei sintomi, la più usata è la MPN10 (TSS) (Tabella 3).

Prognosi

Figura 2. OS nei pazienti con PV (Tefferi A et al. *Blood*. 2014; 124:2507-2513).

RiskFactor		RiskCategory/Score	
Age >67 y	5 points	Lowrisk	0
Age 57-66 y	2 points	Intermediate risk	1-2
WBC >15 x10 ⁹ /L	1 point	High risk	≥3
Venous thrombosis	1 point		

n = 503; median survival:

n = 474; median survival:

n = 566; median survival:

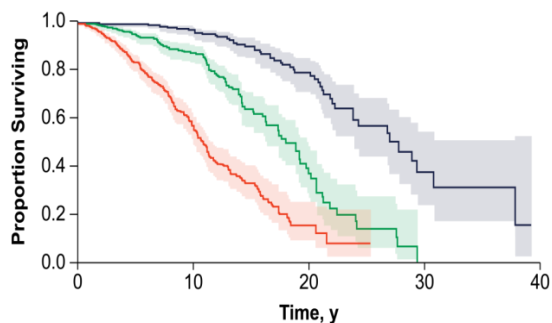
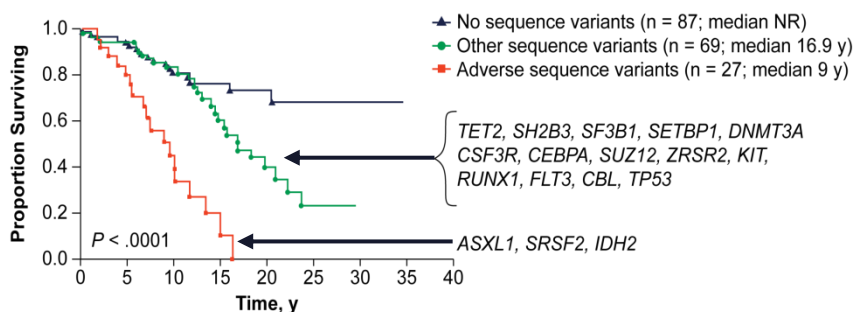


Figura 6. Impatto su OS di mutazioni aggiuntive



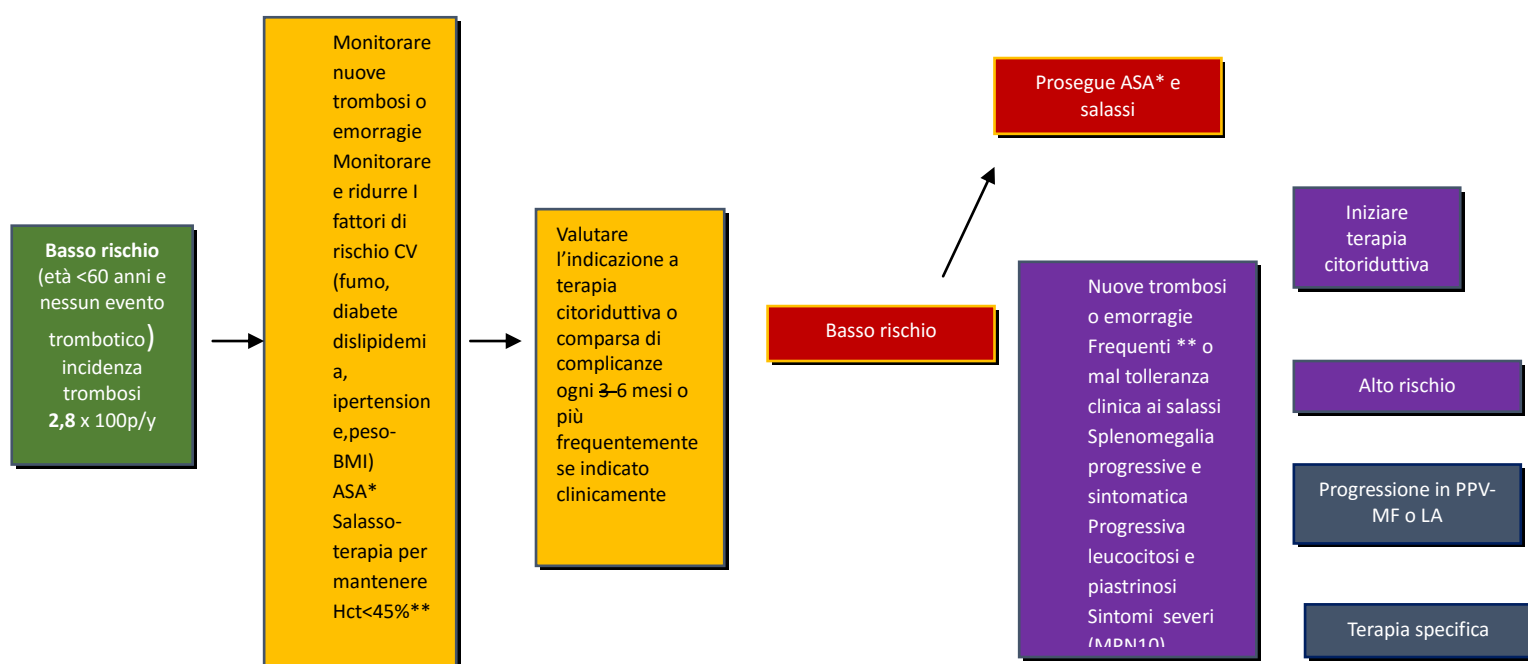
Anche l'impatto del cariotipo sulla prognosi è stato valutato recentemente e, in uno studio su 196 pazienti con un follow up mediano di 84 mesi, si è dimostrato il ruolo sfavorevole del cariotipo anomalo (una o due anomalie, +9, Y-, +8, del (20q (Barraco D et al. *Br J Haematol.* 2017;doi: 10.1111/bjh.14798).

Terapia

I pazienti con PV vengono classificati in due categorie di rischio: alto rischio e basso rischio per eventi trombotici sulla base dei recenti studi. (Barbui T et al. *Blood.* 2014; 124:3021-3023).

Obiettivi della terapia: prevenire trombosi ed emorragie, minimizzare l'evoluzione in PPV-MF LA; controllare i sintomi della malattia.

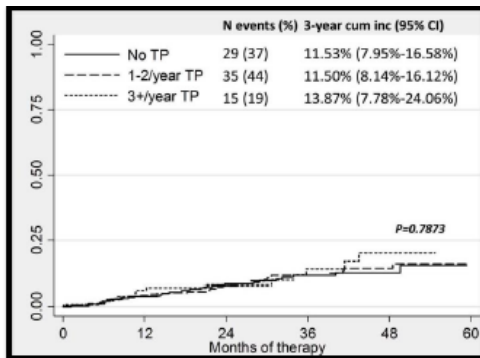
Figura 7 Flow chart di trattamento **PV abasso rischio**(Tefferi A et al. *Blood Cancer Journal*. 2018; 8-3;
NCCN Guidelines Version 2.2018; https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf)



Non è raccomandata la supplementazione marziale neppure in carenza documentata TRANNE che in gravidanza; da valutare in terapia con ruxolitinib.

*ASA 100 mg se non clinicamente controindicata; se allergia o intolleranza, altro antiaggregante, a discrezione del medico curante: Clopidogrel 75 mg/die – classe A con piano terapeutico(Appendice 3).

** Nello studio ECLAP, (Barbui T et al *Haematologica* 2017. Jun;102(6): e219-e221) un sottogruppo di 793 pazienti è stato trattato con HU per un tempo mediano di 28 mesi; il rischio di trombosi non è stato diverso in base al fabbisogno di salassi.



Esperienza di Torino: 31% nel 1^o anno fa > 8 salassi; media di 6.6 salassi/anno nel 1^o anno e 3.5 salassi/anno nel 2^o anno

Il Gruppo di Lavoro non ha trovato consenso sul numero di salassi da considerare inadeguati. Considerare solo l'eventuale mal tolleranza clinica.

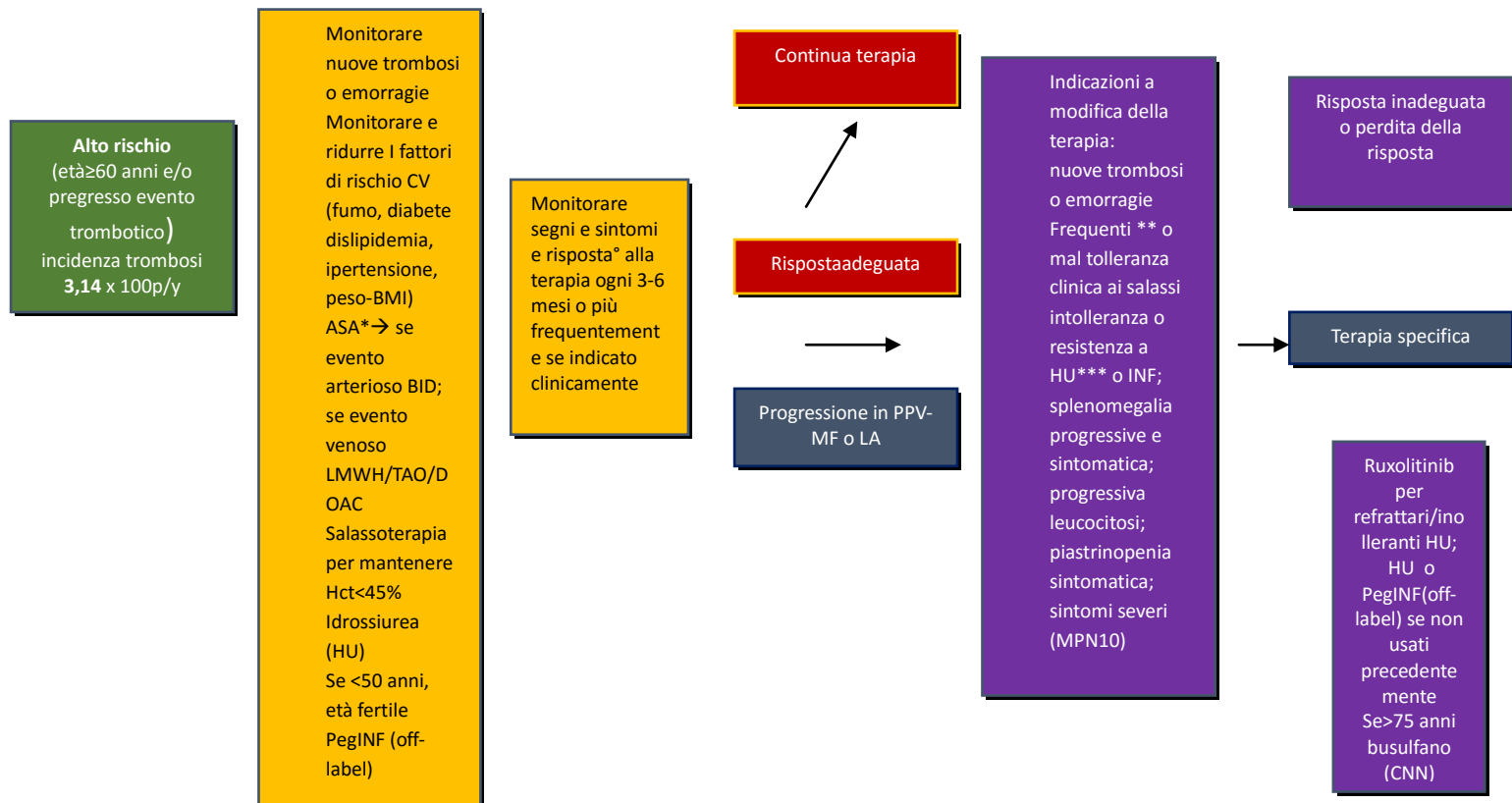
Tabella 3. MPN10 (Total Symptom Score)

(disponibile su <http://www.siematologia.it/LG/MPN10/MPN10.htm>)

	Value	Prognostic variable
Fatigue	<input type="text" value="0"/>	1 to 10 ranking (0 if absent; 1 most favorable; 10 least favorable)
Early satiety	<input type="text" value="0"/>	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Abdominal discomfort	<input type="text" value="0"/>	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Inactivity	<input type="text" value="0"/>	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Problems with concentration	<input type="text" value="0"/>	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Night sweats	<input type="text" value="0"/>	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Itching	<input type="text" value="0"/>	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Bone Pain	<input type="text" value="0"/>	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Fever	<input type="text" value="0"/>	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Unintentional weight loss last 6 months	<input type="text" value="0"/>	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
MPN10 score	<input type="text" value="0"/>	

Figura 8 Flow chart di trattamento PV ad alto rischio (Tefferi A et al. *Blood Cancer Journal*. 2018; 8-3;

NCCN Guidelines Version 2.2018; https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf)

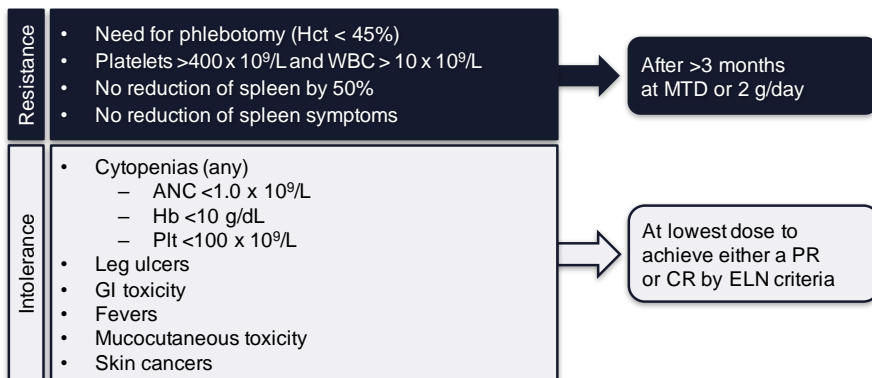


° Criteri ELN di **risposta** alla terapia della PV (Barbui T et al. *J Clin Oncol.* 2011; 29:761-770)

Response Grade	Response in PV
Complete response	1. Hematocrit <45% without phlebotomy, and 2. Platelet count $\leq 400 \times 10^9/L$, and 3. WBC count $\leq 10 \times 10^9/L$, and 4. Normal spleen size on imaging, and 5. No disease-related symptoms ^a
Partial response	1. Hematocrit <45% without phlebotomy, or 2. Response in ≥ 3 of the other criteria
No response	Any response that does not satisfy partial response

^a “Disease-related symptoms” includono disturbi del microcircolo, prurito e cefalea.

*** Criteri ELN di **resistenza/intolleranza** alla terapia con HU nella PV (Barosi G et al. *Br J Haematol.* 2010; 148:961-963)





Effetto sulla pratica clinica: in un'analisi su 890 PV pazienti (Alvarez-Larràn et al; *Br J Haematol.* 2016 Mar;172(5):786-93) 137 (15.4%) hanno mostrato resistenza/intolleranza a HU con persistente necessità di salassoterapia (3.3%), mieloproliferazione non controllata (1.6%), persistente splenomegalia (0.8%), citopenia alla dose più bassa di HU necessaria per ottenere risposta (1.7%), tossicità extra-ematologica (9%).

Nota bene: la citopenia impatta sulla OS, sulla progressione in PPV-MF e in LA e la splenomegalia impatta sulla evoluzione in PPV-MF.

APPENDICE 1- questionario STOP-BANG

Questionario STOP-Bang aggiornato

- R**ussa?
 Si No
 ● ● Russa forte (abbastanza forte da essere sentito attraverso le porte chiuse oppure chi dorme con Lei le dà delle gomitate perché russa la notte)?
- S**tanco/a?
 Si No
 ● ● Si sente spesso stanco/a, affaticato/a o assonnato/a durante il giorno (come se si addormentasse durante la guida)?
- O**sservato/a?
 Si No
 ● ● Qualcuno L'ha osservata mentre smetteva di respirare o soffocava/rimaneva senza fiato durante il sonno?
- P**ressione?
 Si No
 ● ● È stato/a trattato/a o è attualmente in trattamento per la pressione alta?
- I**ndice di massa corporea superiore a 35 kg/m²?
 Si No
 ● ●
- E**tà superiore a 50 anni?
 Si No
 ● ●
- C**ollo di grandi dimensioni? (Misurato attorno al pomo d'Adamo)
 Si No
 ● ● Per gli uomini, il colletto della camicia misura 43 cm o più?
 Per le donne, il colletto della camicia misura 41 cm o più?
- S**esso = Maschile?
 Si No
 ● ●

Per la popolazione in generale

Basso rischio di OSA (Sindrome delle apnee ostruttive del sonno): Si a 0-2 domande

Rischio medio di OSA: Si a 3-4 domande

Rischio elevato di OSA: Si a 5-8 domande

oppure Si a 2 o più delle 4 domande STOP (RSOP: russare, stanchezza, osservato e pressione) + sesso maschile

oppure Si a 2 o più delle 4 domande STOP (RSOP: russare, stanchezza, osservato e pressione) + BMI > 35 kg/m²

oppure Si a 2 o più delle 4 domande STOP (RSOP: russare, stanchezza, osservato e pressione) + circonferenza del collo

(43 cm negli uomini, 41 cm nelle donne)

Proprietà della University Health Network, per maggiori informazioni: www.stopbang.ca

Modificato da Chung F et al. Anesthesiology 2008; 108:812-21, Chung F et al Br J Anaesth 2012; 108:768-75, Chung F et al J Clin Sleep Med Sept 2014

APPENDICE 2 - flow chart diagnostico per eritrocitosi secondarie

TEST DI PRIMO LIVELLO

TEST n° 1 = EMATOCRITO

- La ripetizione dell'esame è fondamentale in quanto è stato dimostrato che l'eritrocitosi (Hct > 48% F > 51% M) viene confermata solo nel 40% degli individui
- Le differenze tra i vari coulter nella stima dell'Hct possono arrivare al 4%

Ad ogni paziente che si presenti per prima valutazione x eritrocitosi isolata, richiedere la ripetizione della determinazione di Hb e Hct con coulter differente e dopo adeguata idratazione.

Un lieve aumento dell'ematocrito (41-48% donne, 45-49% uomini) in assenza di aumenti rilevati dell'emoglobina (Hb < 16.0 donne Hb < 16.5 uomo) non richiede un iter diagnostico se non in presenza di evidenti possibili cause di poliglobulia secondaria (fumo, obesità).

TEST n° 2 = OSSIEMIA/ CO ed EGA arterioso

- circa 1 paziente su 3 tra coloro che si presentano per eritrocitosi isolata ha un'eritrocitosi secondaria a cause respiratorie (fumo, BPCO, OSAS)
- I fumatori hanno essenzialmente un'eritrocitosi spuria, da riduzione del volume plasmatico, ma i forti fumatori con HbCO > 5% hanno anche un'eritrocitosi da intossicazione di HbCO e/o da BPCO
- I saturimetri sono buoni strumenti per stimare la sO₂ in aria ambiente sebbene con bassa specificità □ Costo del test = nullo □ Invasività del test = nulla, tuttavia molte cause di poliglobulia secondaria non causano una riduzione della sO₂
- L'EGA arterioso è un test altamente specifico indicato per: verificare la % di HbCO che, se elevata (>5%) indica la presenza di una causa sufficiente di eritrocitosi secondaria in un fumatore; esso inoltre da indicazioni sulle compensazioni acido-base, sulla ventilazione e sul compenso respiratorio all'ipoventilazione che permettono di sospettare altre morbilità .

Ad ogni paziente che si presenti per prima valutazione x eritrocitosi isolata confermata in due ripetizioni, occorre misurare la sO₂ con saturimetro se disponibile ed occorre effettuare l'EGA arterioso .

TEST n° 3 = Dosaggio ERITROPOIETINA serica

- Range di normalità va da circa 4 a 18 mUI/ml
- Il valore è alterato dai salassi (può essere falsamente elevato dopo un salasso)
- Raramente rilevati valori oltre UNL (sono solitamente eritrocitosi paraneoplastiche o secondarie a stenosi arteria renale o pneumopatia molto severa oppure rari casi di mutazione congenita di VHL)
- Valori ridotti sono altamente predittivi di PV ma sono compatibili anche con OSAS
- Valore ridotto è criterio solo minore per la diagnosi di PV sec WHO 2016
- Alcune PV hanno valori ai limiti inferiori della norma

Ad ogni paziente che si presenti per prima valutazione x eritrocitosi isolata confermata in due ripetizioni, occorre richiedere il dosaggio dell'eritropoietina serica (prima di effettuare salassi) al fine di individuare i pazienti con scarsa probabilità di PV pertanto non meritevoli di analisi JAK2.

TEST n° 4 = Questionario STOP-BANG

- a) Il questionario è molto facilmente somministrabile
- b) Tre o più risposte positive indicano un'elevata probabilità di sindrome OSAS
- c) In caso di elevata probabilità è necessario eseguire polisonnografia dinamica ambulatoriale

Ad ogni paziente che si presenti per prima valutazione x eritrocitosi isolata confermata in due ripetizioni, occorre richiedere di rispondere al questionario STOP-BANG ed in caso di tre o più risposte positive è necessario prevedere l'effettuazione di una polisonnografia dinamica ambulatoriale.

TEST n° 5 = Rx torace

I pz fumatori hanno un aumentato rischio di sviluppo di lesioni produttive polmonari o possono evidenziare situazioni di enfisema o tipiche di BPCO; pertanto in presenza di poliglobulia è indicata l'esecuzione dell'esame o la valutazione di un Rx torace eseguito negli ultimi sei mesi.

I pazienti con eritrocitosi fumatori o che abbiano evidenza di un'alterazione all'EGA o alla sO₂ devono eseguire un Rx torace (o deve essere valutato un Rx torace eseguito negli ultimi 6 mesi) per valutare situazione polmonare e l'eventuale presenza di lesioni produttive. Se presenti queste ultime devono essere indirizzati al pneumologo.

TEST n° 6 = Spirometria + volume residuo + DLCO

- a) Le patologie ostruttive croniche dell'albero bronchiale possono essere causa di poliglobulie secondarie compensatorie
- b) Il trattamento farmacologico di tali patologie può ridurre lo stimolo alla produzione di globuli rossi e migliorare la poliglobulia.

TEST n° 7 = Ricerca della mutazione V617F di JAK2

Ad ogni paziente che si presenti con un'eritrocitosi confermata severa o eritrocitosi associata a leucocitosi e/o piastrinosi richiedere determinazione della mutazione V617F di JAK2 emettendo esenzione 048 temporanea.

Ad ogni paziente che si presenti con un'eritrocitosi e bassi livelli di sEpo richiedere determinazione della mutazione V617F di JAK2 emettendo esenzione 048 temporanea.

In tutti i pazienti di cui sopra risulta appropriata la ricerca delle mutazioni dell'esone 12 e CARL , se assente la mutazione V617F.

In tutti i pz in cui la poliglobulia non possa essere ascritta ad alcuna causa secondaria

La ricerca della mutazione V617F deve avvenire con metodica almeno qualitativa

I pz con ricerca mutazione V617F positiva o con mutazione esone 12 o CARL vanno inviati a consulenza ematologica.

TEST DI SECONDO LIVELLO

TEST n° 8 = Polisonnografia dinamica ambulatoriale

- a) La prevalenza di OSAS nelle casistiche di eritrocitosi isolate è elevata (ca 1 paziente su 5)
- b) La letteratura non è univoca sulla correlazione tra Hct e severità dell'OSAS
- c) Il Ministero della Salute ha recentemente sollecitato la diagnosi di OSAS in tutti i casi sospetti. E' l'esame diagnostico per sindrome OSAS
- d) In caso di referto compatibile con sindrome OSAS il pz entra in un PDTA specifico seguito dai neurologi.
- e) La presenza di sindrome OSAS non esclude a priori altre cause di poliglobulia pertanto non giustifica la sospensione degli accertamenti diagnostici

I pz con eritrocitosi, BMI>35 e/o STOP-BANG score>=3 devono essere valutati con

polisonnografia.

I pazienti con polisonnografia positiva per sindrome OSAS seguiranno un percorso dedicato organizzato dai neurologi specialisti dei disturbi del sonno.

TEST n° 9 = Ecografia addome

1. Viene richiesta per escludere le splenomegalie lievi non apprezzabili alla palpazione ma evocative di MPN e per escludere tumori renali
2. Tuttavia cisti renali o epatiche e fibromi uterini possono essere responsabili di eritrocitosi secondarie (con sEpo normale)

TEST n° 10 = Mutazioni responsabili di eritrocitosi ereditarie

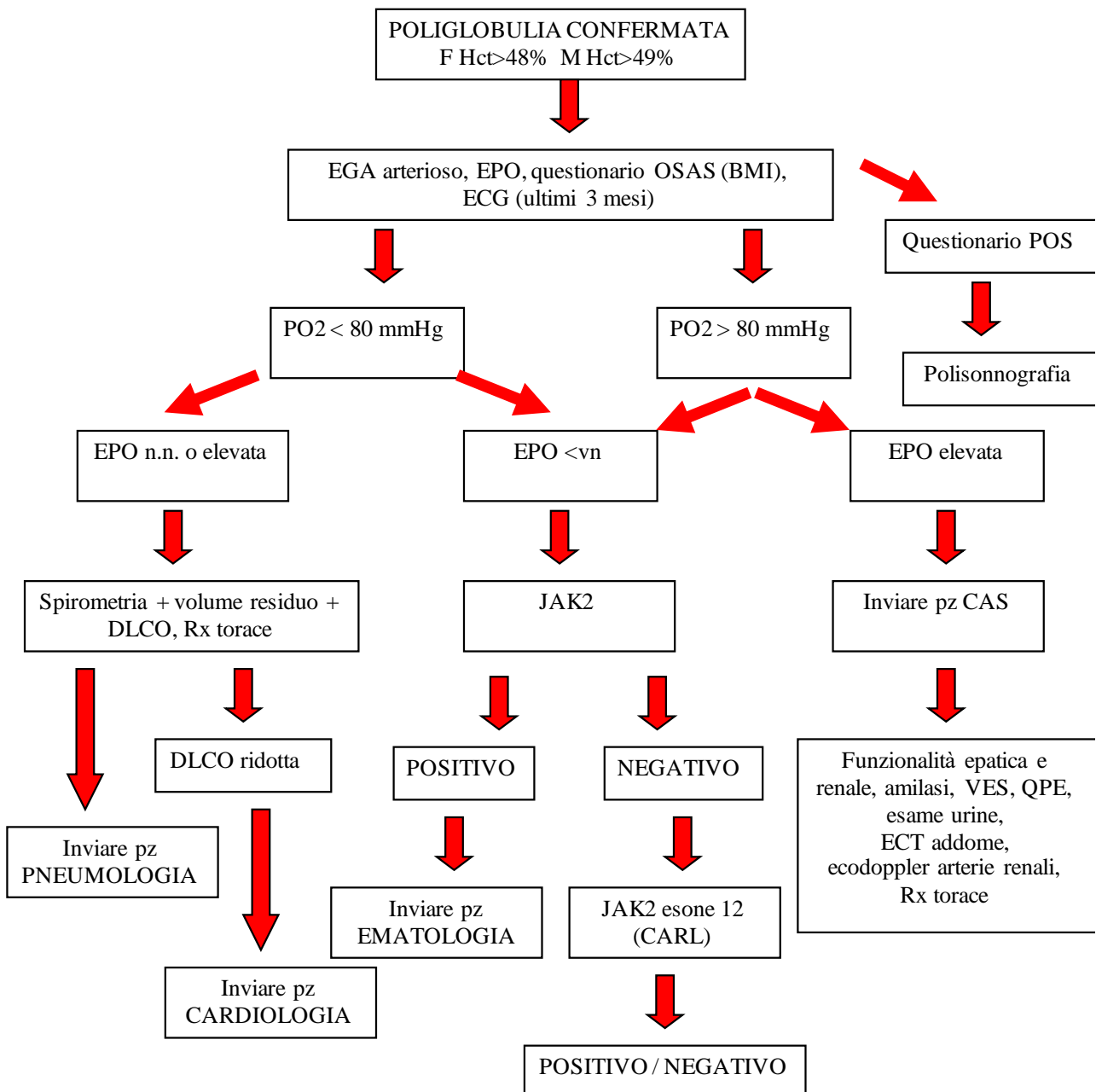
- Sono il 5% delle eritrocitosi
- Le forme a trasmissione autosomica dominante solitamente riportano un'anamnesi familiare positiva per eritrocitosi
- Il valore di p50 (misurabile all'EGA arterioso o venoso) è ridotto (<26) nei casi con emoglobine ad alta affinità, nei casi di deficienza congenita di 2,3 DPG e nei casi con mutazione di BPGM
- Il valore di Epo è molto aumentato nei casi con mutazione di VHL, mentre la maggior parte delle eritrocitosi congenite hanno valori di sEpo normali

I pazienti giovani con eritrocitosi isolata non spiegata e/o gentilizio positivo per eritrocitosi andrebbero indagati per le cause congenite di eritrocitosi.

Tra le indagini preliminari, occorre aver acquisito il valore di p50 dall'EGA e il dosaggio dell'eritropoietina serica.

Nei casi con riduzione di p50 è indicato il dosaggio di 2,3 DPG e la ricerca delle emoglobine ad alta affinità presso il Laboratorio di Orbassano (x centri Regione Piemonte) o del Galliera (Regione Liguria).

In assenza di Hb ad alta affinità o deficienza 2,3 DPG è indicata visita Genetica del proposito +/- familiari per avviare iter di ricerca delle più comuni cause di eritrocitosi congenita (mutazioni EPOR, VHL, HIF2A/EPAS1, BPGM, PHD2/EGLN1) previa emissione di adeguata esenzione per sospetta malattia rara. I test sono eseguibili esclusivamente fuori regione (presso Osp Careggi, Firenze).



TERAPIA POLIGLOBULIE SECONDARIE

In molte forme di poliglobulia secondaria l'eritrocitosi è meccanismo di compensazione della patologia di base e il suo trattamento deve tenere in considerazione questi meccanismi.

Da dati di letteratura non sembrerebbe esserci una correlazione tra eritrocitosi e aumentato rischio trombotico nelle forme secondarie.

Dati di letteratura di ambito emoreologico anche se datati evidenzerebbero che la cessione di O₂ ai tessuti migliora fino ad Hct attorno al 52% e che oltre il 55-56% di Hct la cessione di O₂ ai tessuti decresce rapidamente, perdendosi quindi il meccanismo di compenso ed aumentando soltanto la viscosità ematica.

Poliglobulie secondarie ad ipossia: OSAS e/o BPCO, fumo.

Le linee guida BJH 2005 prevedono di valutare l'ossigeno terapia nel pz con eritrocitosi da ipossia 1.

I pz con OSAS e poliglobulia devono essere valutati per salasso terapia se presentano sintomi da iperviscosità o se Hct>56% con l'obiettivo di portare l'Hct attorno al 52% 1.

In assenza di dati di letteratura definitivi, è opinione del GdL, valutare obiettivi di HCT più bassi (soglia Hct>52%) nei pazienti con fattori di rischio “acquisiti” (età>60 anni, obesità, diabete, ipertensione arteriosa non controllata, dislipidemia es. LDL>110, fumo attivo).

Poliglobulie in pz trapiantati di rene.

Il paziente trapiantato di rene deve essere considerato ad alto rischio cardiovascolare (per la lunga storia di IRC, per la dialisi pregressa, per le terapie immunosoppressive). Da dati di letteratura si evidenzerebbe che pazienti trapiantati di rene con aumento dell'Hct abbiano un maggior numero di eventi trombotici (BMJ2013)2. Questi pazienti sembrerebbero rispondere bene a T/ con ACE inibitori o sartani entro tre mesi dall'inizio della terapia. Per i pz che non rispondono a tale terapia dovrebbero essere valutati salassi. L'obiettivo della salasso terapia non è definito con precisione in letteratura. Le uniche linee guida che lo definiscono sono le Guidelines for diagnosis, investigation and management of polycythemia/erythrocytosis del BJH 2005 che si riferiscono a dati pubblicati nel 1993 (ClinicalNephrology) che aveva come end-point l'ipertensione1. Alcuni dati di letteratura più recenti identificano un valore soglia di Hb 17,5 g/dl corrispondente ad un Hct>52% avendo come end-point il rischio trombotico3.

Il GdL ritiene che in caso si intraprenda la salasso-terapia a seguito di mancata risposta alla terapia farmacologica, sia prudente mantenere un Hct entro valori normali (<48% femmine e < 49% maschi).

Poliglobulie in T/Nebid

Gli studi presenti in letteratura riportano un rischio di incremento dei valori di HCT >50% quattro volte superiore nei pazienti trattati con testosterone. Viene quindi raccomandato di determinare i livelli di HCT basali e successivamente a 3 mesi, 6 mesi ed 1 anno da avvio di trattamento. Se i valori di HCT risultano >54% è necessario sospendere il trattamento con testosterone, e avviare salasso terapia con obiettivo di portare e mantenere Hct attorno al 50% fino a risoluzione del quadro. Escludere comunque eventuali patologie causa di ipossia e OSAS; successivamente si può riprendere il trattamento a dose ridotta⁴.

Poliglobulie in cardiopatie cianogene

I pazienti con cardiopatia cianogena (tetralogia di Fallot, sindrome di Eisenmenger) possono sviluppare eritrocitosi secondariamente all'ipossia tissutale. Nel 2008 l'ACC e l'AHA hanno pubblicato le LG che raccomandavano la salassoterapia in pazienti sintomatici con valori di Hb>20 g/dl e valori di HCT>65%⁵. Tale terapia era inoltre raccomandata in pazienti con sintomi da iperviscosità non definendo però i valori target di HCT. Occorre prestare attenzione perchè un numero eccessivo di salassi può determinare carenza di ferro e successiva ipocromia compromettendo il rilascio di ossigeno a causa dell'aumento di viscosità⁶. La supplementazione di ferro deve essere valutata con cautela dato che può causare un rapido incremento dei valori di Hct⁷.

Poliglobulie congenite

- *Hb anomale con alta affinità per l'ossigeno*

I dati di letteratura suggeriscono di considerare il salasso in caso di sintomi da iperviscosità quali vertigini, dispnea o angina. Il salasso deve inoltre essere considerato in chi ha avuto precedenti eventi trombotici o in pazienti asintomatici con familiarità positiva per trombosi. E' raccomandato un obiettivo di HCT<60%⁸. In caso di eventi trombotici o sintomi da iperviscosità che si sviluppino anche con Hct inferiori è consigliato di mantenere come soglia per il salasso un valore di Hct>52%⁹.

Poliglobulie familiari legate a mutazioni genetiche

- ✓ *Mutazioni del recettore dell'EPO*

I dati di letteratura sono scarsi a causa dell'esiguo numero di pazienti trattandosi di patologia rara. La mutazione riscontrata andrà valutata in base ai dati di letteratura e alla storia familiare del paziente per definire precauzionalmente valori target di Hct<45%, in caso di evidenze di aumentato rischio trombotico- emorragico o valori superiori in caso non vi siano evidenze¹⁰.

Bibliografia

- 1) McMullin Mary F, Bareford D, Campbell P. et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *British Journal of Haematology* 2005;130, 174–195.
- 2) Clodagh Keohane, Mary Frances McMullin, Claire Harrison. The diagnosis and management of erythrocytosis. *BMJ* 2013;347:f6667 doi:10.1136/bmj.f6667.
- 3) Jolanta Malyszko, Rainer Oberbauer² and Bruno Watschinger. Anemia and Erythrocytosis in patients after kidney transplantation. *Transplant International* 2012, ISSN 0934-0874.
- 4) Shalender Bhasin, Glenn R. Cunningham, Frances J. Hayes, Alvin M. Matsumoto, Peter J. Snyder, Ronald S. Swerdloff, and Victor M. Montori. Testosterone Therapy in Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* June 2010, 95(6):2536-2559.
- 5) Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). *Circulation* 2008;118: e714-833.
- 6) Somerville J. Management of adults with congenital heart disease: an increasing problem. *Annual Review of Medicine* 1997, 48, 283-293.
- 7) Rosove MH, Perloff JK, Hocking WG, Child JS et al. Chronic hypoxaemia and decompensated erythrocytosis in cyanotic congenital heart disease. *Lancet* 1986, 2, 313-315.
- 8) Weatherall, D., Clegg, J., Callender, S., Wells, R., Gale, R., Heuhns, E. et al. (1977) Haemoglobin Radcliffe ($\alpha_2\beta_2$ 99(Gi)Ala): a high oxygen-affinity variant causing familial polycythaemia. *Br J Haematol* 35: 177–191.
- 9) Pearson T personal communication.

10) Kacey O'Rourke, David J. Fairbairn, Kathryn A. Jackson, Kirk L. Morris, Siok-Keen Tey, Glen A. Kennedy (2010) A novel mutation of the erythropoietin receptor gene associated with primary familial and congenital polycythaemia. *Int J Hematol* 2011, 93:542-544.

TROMBOCITEMIA ESSENZIALE

La **Trombocitemia Essenziale** (TE) è tra le sindromi mieloproliferative croniche (MPN) Ph-la più frequente; la sua incidenza è stimata fra 1.5 e 2.4 per 100.000 persone all'anno.

Sebbene non sia una malattia ereditaria, i familiari dei pazienti affetti presentano una maggiore probabilità di sviluppare la malattia.

È una malattia clonale caratterizzata da un'abnorme proliferazione megacariocitaria che determina una piastrinosi periferica.

Tra i sintomi clinici, presenti nel 20-30% dei pazienti, si possono evidenziare manifestazioni tromboemboliche, sia venose che arteriose, l'interessamento del microcircolo con acrocianosi, parestesie, eritromelalgia, cefalea, acufeni e vertigini.

Le manifestazioni emorragiche coinvolgono principalmente il tratto gastrointestinale.

La diagnosi di TE deve essere presa in considerazione in presenza di un valore di piastrine stabilmente superiore al valore normale (piastrine superiori a 450.000/ μ l) e viene formulata dopo aver escluso le altre patologie o condizioni che possono dare una trombocitosi reattiva e le altre MPN o mielodisplasie associate a trombocitosi.

Nella storia naturale della malattia è possibile l'evoluzione tardiva in mielofibrosi (MF), in leucemia acuta (LA) o anche in policitemia vera (PV) con un rischio cumulativo stimato a 15 anni rispettivamente del 10%, 3% e 29%.

L'evoluzione in PV di TE avviene in genere nei pazienti che presentano mutazione di JAK2 V617F in omozigosi.

Diagnosi

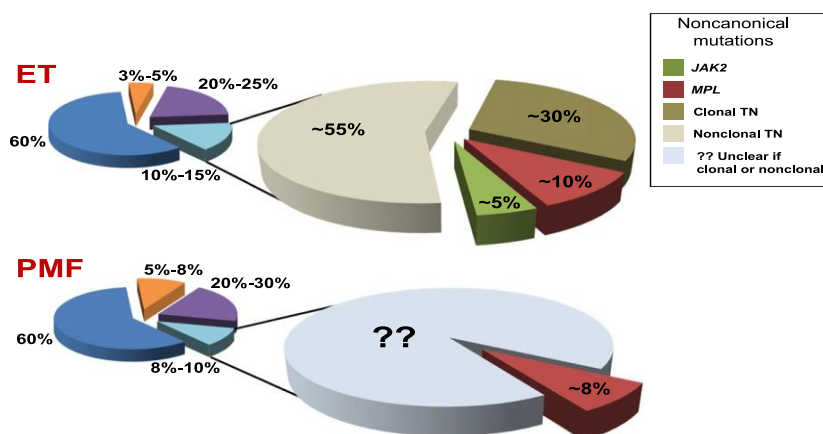
La revisione WHO 2016 pone nuovi criteri diagnostici per la TE (Tabella 1)

Tabella1. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasm and acute leukemia: WHO criteria for TE

WHO ET criteria
Major criteria
1. Platelet count $\geq 450 \times 10^9/L$
2. BM biopsy showing proliferation mainly of the megakaryocyte lineage with increased numbers of enlarged, mature megakaryocytes with hyperlobulated nuclei. No significant increase or left shift in neutrophil granulopoiesis or erythropoiesis and very rarely minor (grade 1) increase in reticulin fibers
3. Not meeting WHO criteria for <i>BCR-ABL1</i> ⁺ CML, PV, PMF, myelodysplastic syndromes, or other myeloid neoplasms
4. Presence of <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> , or <i>MPL</i> mutation
Minor criterion
Presence of a clonal marker or absence of evidence for reactive thrombocytosis
Diagnosis of ET requires meeting all 4 major criteria or the first 3 major criteria and the minor criterion

I tre principali geni “driver” implicati nella patogenesi della TE e richiesti dalla WHO 2016 sono, in ordine di frequenza: **JAK2 V617F** presente nel 55-60% dei pazienti; calreticulina (**CALR**)-esone 9 (esistono due varianti: la tipo-1, caratterizzata da delezione di 52 paia di basi, e la tipo-2, caratterizzata da inserzione di 5 paia di basi. La distinzione tra le varianti è importante da un punto di vista prognostico) nel 20-25% dei casi; **MPL-esone 10** nel 3-5% circa dei pazienti. Circa il 10% dei pazienti non ha un marcatore genetico identificabile (pazienti “triplo-negativi”)(Figura 1).

Figura 1. Distribuzione delle mutazioni driver in TE e PMF (Harrison & Vannucchi. *Blood*. 2016; 127(3):276-8).



Manifestazioni cutanee di TE possono essere espressioni dirette della malattia e presentarsi all'esordio oppure complicanze più tardive della terapia (in particolare HU, INF-alfa e anagrelide) (Cozzani E et al. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2015. Dec;15(12):739-47).

Per quanto riguarda le manifestazioni alla diagnosi possiamo avere: a) **prurito** (40%) peggiorato da alcol, caffeina e acqua calda.

La luce pulsata ultravioletta 2-3 volte alla settimana può aiutare come l'applicazione topica di capsaicina; b) **eritromelalgia** (6%) con bruciore ed eritema alle estremità, esacerbati da calore e sforzo fisico.

Terapia con ASA talvolta BID e/o sertralina 50 mg BID) e/o gabapentin (300 mg fino a 3 volte al giorno; c) **acrocianosi** con estremità fredde e blu, raro, si può prevenire con indumenti caldi; d) **livedoreticularis** (3%), in genere generalizzata e irregolare, può evolvere in ulcere.

Attività fisica, bagni con psoralene e UVA possono aiutare; e) **fenomeno di Raynaud** (1%), vasospasmo delle arteriole distali in risposta al freddo.

Utile il ribes nero, borragine, olio di enotera oppure calcio-antagonisti come nifedipine (10-30 mg x 3 volte al giorno) o diltiazem (30-90 mg x 3 volte al giorno).

La diagnosi di TE comprende l'esclusione di piastrinosi reattive o di piastrinosi primaria congenite o acquisite. Le cause di **piastrinosi reattiva** sono: anemia ferro carenziale, correzione di deficit di vitamina B12 e folati, anemia emolitica, post emorragiche o post chirurgiche, malattie infiammatorie croniche, collagenopatie, infezioni, neoplasie, malattie renali croniche, abuso di etanolo, dopo sforzo fisico intenso, post-splenectomia/agenesia splenica, adrenalina.

Una **trombocitosi primaria congenita** può dipendere da alterazioni genetiche che coinvolgono un'attività "gain-of-function (GOF)" di regolatori positivi (*MPL*, *JAK2*, *CALR*) o un'attività "loss-of-function (LOF)" di regolatori negativi (*CBL*, *LNK*) oppure da alterazioni genetiche che coinvolgono il segnale estrinseco di MPL da parte di GOF di *THPO* che determinano un aumento della sintesi di TPO.

In alternativa, la trombocitosi può dipendere da difetti di eliminazione di TPO con conseguente aumento dei suoi livelli sierici.

Le cause di **trombocitosi primaria acquisita** sono: MPN (PV o MF) CML, MDS (sindrome del 5q, anemia refrattaria con sideroblasti ad anello e piastrinosi, MPN/MDS "overlap").

Flow-chart diagnosi trombocitosi

Piastrine >450000; sec WHO 2016

Anamnesi sulle cause note di piastrinosi reattive, primaria congenita o acquisita.

Ripetizione dell'emocromo.

Esclusione cause secondarie: esame morfologico striscio periferico, funzionalità renale ed epatica, LDH, VES, PCR, fibrinogeno, assetto marziale completo, esame urine, Rx torace standard in 2p, ecografia addome superiore ed inferiore.

BCR-ABL1 e JAK2 V617F (qualitativa e quantitativa); se neg→ CALR; se neg→ MPL; sec WHO

BOM (sec WHO 2017) va fatta comunque anche se biologia molecolare positiva per distinguere TE da MF-prefibrotica; **da valutare se usare citoriduzione neo-adiuvante in caso di piastrinosi estrema (>150000) per il rischio elevato di sanguinamento.**

Prognosi

I pazienti con TE hanno un rischio aumentato di complicanze vascolari, comprese le trombosi arteriose e venose, e di sanguinamenti. Inoltre i pazienti possono evolvere in MF secondaria (PTE-MF) o in una fase blastica indistinguibile da una LA mieloide, spesso preceduta da una fase mielodisplastica.

Gli attuali score prognostici per i pazienti con TE considerano come fattori di rischio generali l'età > di 60 anni, la presenza di mutazione JAK2V617F, la storia personale di tromboembolismo venoso o arterioso, la presenza di fattori di rischio cardiovascolari (ipertensione arteriosa, diabete, fumo, dislipidemia), la presenza di trombocitosi estrema (>1500x10⁹/L), poiché talora associata a vWD acquisito e ad un aumentato rischio di complicanza emorragica (Tabella 2).

Tabella 2. Score prognostici in TE

Prognostic model	Risk groups and clinical relevance
Conventional score for prediction of vascular complications (European LeukemiaNet recommendations)⁷⁰	
At least 1 of the following risk factors:	
• Age ≥ 60 y	Low risk: age < 60 y AND no history of thrombosis or major bleeding AND PLT count $< 1500 \times 10^9/L$, that is, none of the 3 major risk factors
• Previous thrombosis or major bleeding	High risk: age ≥ 60 y AND/OR history of thrombosis or major bleeding AND/OR PLT count $\geq 1500 \times 10^9/L$, that is, at least 1 of the 3 major risk factors
• PLT count $\geq 1500 \times 10^9/L$	While low-risk patients are just followed (observation alone) or given low-dose aspirin, high-risk patients are given a cytoreductive treatment plus low-dose aspirin
IPSET-thrombosis (International Prognostic Score for ET: estimates the risk of thrombosis)⁷¹	
Risk factors (weight):	Low risk: 0-1 point (probability of thrombotic events: 1.03% of patients/year)
• Age ≥ 60 y (1 point)	Intermediate risk: 2 points (2.35% of patients/year)
• Previous thrombosis (2 points)	High risk: ≥ 3 points (3.56% of patients/year)
• Cardiovascular risk factors* (1 point)	Potential therapeutic implications: (1) observation alone may be adequate in patients with no risk factors;
• JAK2 (V617F) mutation (2 points)	(2) low-dose aspirin should be used in all patients with JAK2 (V617F) and/or cardiovascular risk factors; (3) older patients (≥ 60 y) without additional risk factors may not need a cytoreductive treatment; (4) conversely, a cytoreductive treatment may be considered in younger patients (< 60 y) with JAK2-mutant ET and concomitant cardiovascular risk factors, even in the absence of previous thrombosis
IPSET (International Prognostic Score for ET: predicts survival)⁷³	
Risk factors (weight):	Low risk: 0 (median survival not reached)
• Age ≥ 60 y (2 points)	Intermediate risk: 1-2 points (median survival, 24.5 y)
• Previous thrombosis (1 point)	High risk: 3-4 points (median survival, 13.8 y)
• Leukocyte count $> 11 \times 10^9/L$ (1 point)	

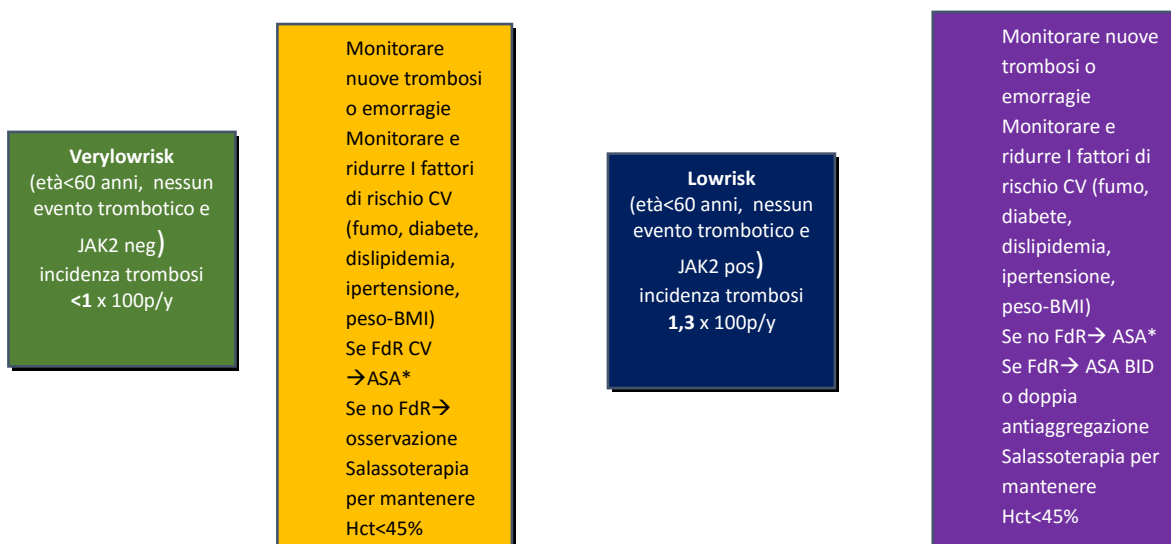
*Cardiovascular risk factors include hypertension, diabetes, and active tobacco use.

La presenza della mutazione di CALR non modifica la previsione dello score (Finazzi G et al. *Blood*. 2014; (124):2612-13).

Terapia

Scopo della terapia nella TE è ridurre le complicanze trombotiche e emorragiche. Per tutte le categorie di rischio si consiglia di monitorare e correggere i fattori di rischio cardiovascolare (fumo, diabete, dislipidemia, ipertensione, peso-BMI).

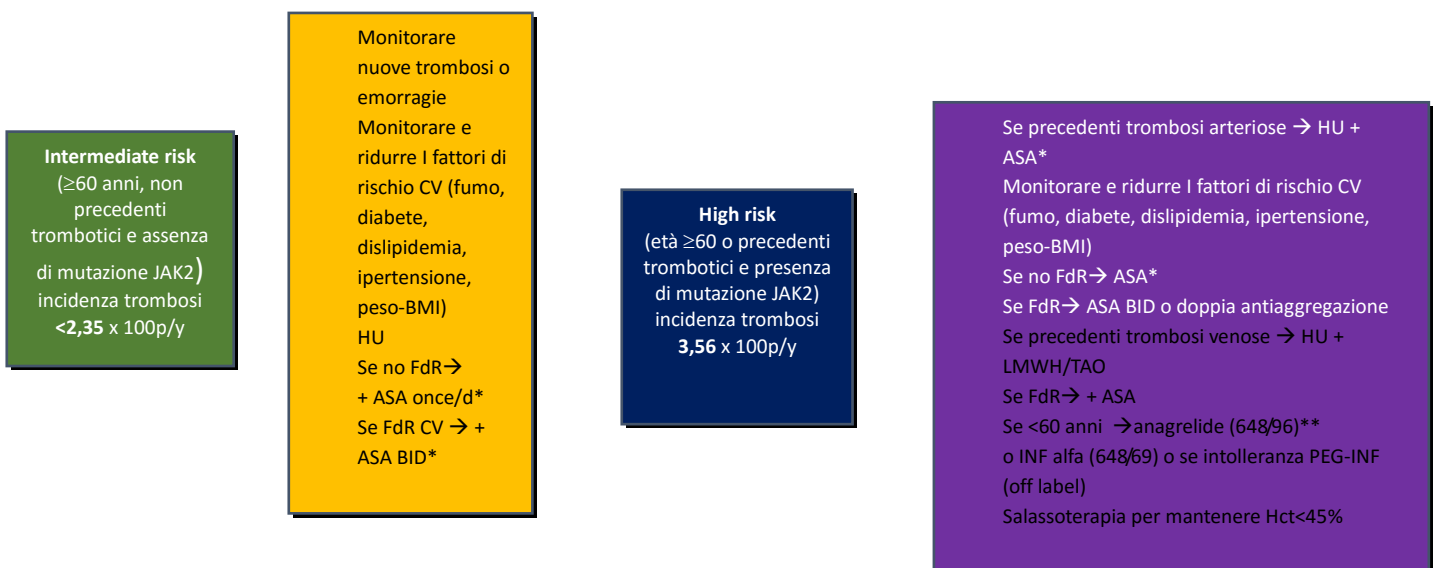
Figura 7. Flow chart di trattamento TE very low risk e low risk (Tefferi A et al. *Blood Cancer Journal*. 2018; 8-2)



* ASA 100 mg se non clinicamente controindicata; se allergia o intolleranza, altro antiaggregante, a discrezione del medico curante: Ticlopidina 1 co x 2 /die – classe A; Clopidogrel 75 mg/die – classe A con piano terapeutico; Indobufene 200mg x 2/die – classe A (Appendice 3)

Nei pazienti con diatesi emorragica da sindrome di von Willebrand acquisita o piastrinosi estrema (>1500000)eventuale dosaggio RiCof; se <30% sospendere ASA e considerare terapia citoriduttiva.

Figura 8.Flow chart di trattamento **TE intermediate risk e high risk**(Tefferi A et al. *Blood Cancer Journal*. 2018; 8-2)

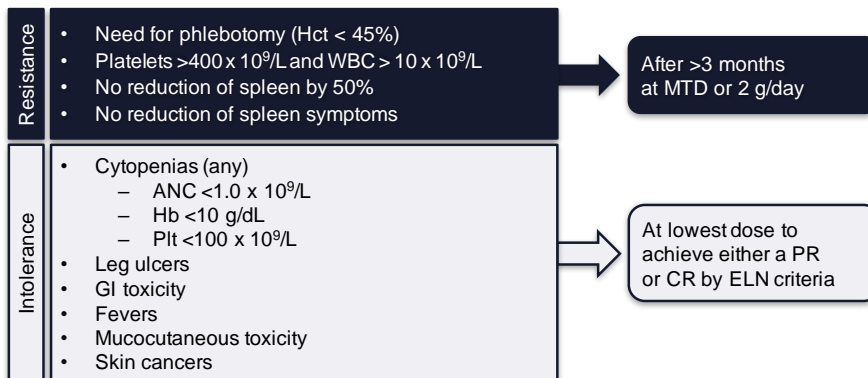


*** **Controindicazioni all'uso di anagrelide:** a) pregressa ischemia cerebrale (aumenta il rischio di ictus); b) necessità di terapia anticoagulante (aumenta il rischio emorragico); c) valutazione cardiologica anomala (necessario ECG ed ecocardiogramma basale; vanno monitorate e corrette eventuali ipokaliemia e ipomagnesemia; può aumentare l'intervallo QTc; effetto inotropo e cronotropo positivo; può dare aritmie, SCC, torsione di punta; sindrome di Takotsuba); d) età fertile (rischio teratogenico; se anticoncezionale, no estro progestinico); → segnalato anche un aumento di evoluzione in MF.

° Criteri ELN di **risposta** alla terapia della TE (Barbui T et al. *J ClinOncol*. 2011; 29:761-770)

Response Grade	Response in ET
Complete response	1. Hematocrit <45% without phlebotomy, and 2. Platelet count $\leq 400 \times 10^9/L$, and 3. WBC count $\leq 10 \times 10^9/L$, and 4. Normal spleen size on imaging, and 5. No disease-related symptoms ^a
Partial response	1. Platelet count $\leq 600 \times 10^9/L$, or 2. Response in ≥ 3 of the other criteria
No response	Any response that does not satisfy partial response

°°Criteri ELN di **resistenza/intolleranza** alla terapia con HU nella TE (Barosi G et al. *Br J Haematol.* 2010; 148:961-963)



Circa il 10% dei pazienti sviluppa complicanze legate al trattamento: a) ulcere AAII (4%) in media 32 mesi dopo l'avvio di terapia con HU; soprattutto perimalleolari, mono o bilaterali. Terapia: medicazione locale con chirurgia e sospensione di HU; guarigione in media 4 mesi dopo; b) cheratosi attinica, se non trattata localmente può evolvere in carcinoma cutaneo; c) alopecia può essere associato anche a terapia con INF-alfa; d) iperpigmentazione; e) aftosi al cavo orale con HU. Terapia Immucytal e medicinali topici.

Gestione delle complicanze emorragiche

Fattori di rischio acquisiti per “bleeding”: a) “Acquired von Willebrand Disease”, frequente con piastrinosi estrema ma anche con conta piastrinica normale : disturbo acquisito, da sospettare in pazienti con emorragia e severa piastrinosi ($>1500000/\text{mm}^3$) ma può essere presente anche con valori piastrinici normali. Sintomi: epistassi, sanguinamento GEL, sanguinamento gengivale, sanguinamento post procedure/interventi chirurgici. Diagnosi: riscontro di $\text{RiCof} < 30\%$. Trattamento: considerare sospensione della terapia antiaggregante. Terapia citoriduttiva da considerare se diatesi emorragica anche in assenza di piastrinosi severa. Trattamento degli episodi emorragici post-chirurgici (nel 7.3% dei pazienti): desmopressina, acidotranexamico, trasfusione piastrinica, concentrati di fattore; b) piastrinopatia “acquisita farmaco-indotta o patologia-correlata”: considerare il trattamento citoriduttivo e trasfusioni piastriniche se sanguinamenti maggiori.

Diagnosi: sospetto clinico, sanguinamento in sedi o modalità inusuali (muco-cutanei, gastrointestinali, in siti di procedura) (Appelmann I et al. *Ann Hematol.* 2016.Apr;95(5):707-18).

Raccomandazioni in caso di chirurgia elettiva in pazienti con TE: a) con storia di diatesi emorragica lieve: acido tranexamico in profilassi; se AvWD (dosaggio RiCof pre-chirurgico) uso di desmopressina (pre e post-chirurgia); b) con piastrine disfunzionali o emorragia severa: trasfusioni piastriniche

Gestione delle complicanze trombotiche

Nei pazienti con TE le trombosi arteriose sono la complicanza più frequente → ASA+ citoriduzione TVP/TEP → anticoagulazione + citoriduzione

Profilassi antitrombotica pre-operatoria o in caso di allettamenti prolungati con LMWH

ASA sospendere 1 settimana prima se indicato per il tipo di intervento e se possibile per la storia del paziente e riprendere 24 ore dopo la chirurgia (se emostasi sicura)

Ottimizzare il trattamento citoriduttivo nel peri-operatorio (piastrine $< 400000/\text{mm}^3$)

Trattamento iniziale condotto secondo le correnti linee guida

Oltre i 3-6 mesi considerare rischi/benefici del prolungamento della terapia con VKA. Per LMWH/DOACs non disponibili dati consolidati

Terapia anticoagulante a tempo indeterminato in casi selezionati → evento durante terapia citoriduttiva e antiaggregante ottimale, evento in siti inusuali (Budd-Chiari, vena porta/mesenterica, vene cerebrali), eventi ricorrenti)

Considerare ASA + VKA come trattamento ad elevato rischio emorragico

Se possibile sospensione TAO citoriduzione + ASA

Lo screening trombofilico (mutazione del fattore II e del Fattore V, Fattore VIII, ATIII, Proteina C , Proteina S, APCR, LAC, ACA, Anti-B2, Omocisteina) da fare solo in casi selezionati: a) trombosi splancniche o cerebrali e in età giovanile; b) precedenti eventi trombotici (prima della diagnosi di TE) → terapia citoriduttiva +TAO tempo indeterminato.

MIELOFIBROSI

Tabella 1. MPN10 (Total Symptom Score) (disponibile su <http://www.siematologia.it/LG/MPN10/MPN10.htm>)

	Value	Prognostic variable
Fatigue	0	1 to 10 ranking (0 if absent; 1 most favorable; 10 least favorable)
Early satiety	0	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Abdominal discomfort	0	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Inactivity	0	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Problems with concentration	0	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Night sweats	0	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Itching	0	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Bone Pain	0	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Fever	0	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Unintentional weight loss last 6 months	0	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
MPN10 score	0	

La diagnosi è fondamentalmente istologica. Nella revisione WHO 2016 sono descritti i criteri per definire il grado di fibrosi (Tabella 2); dal grado di fibrosi ≥ 1 sec WHO per poter fare diagnosi è necessario che almeno il 30% della superficie del vetrino presenti le caratteristiche di fibrosi.

Tabella 1. Grading della fibrosi secondo la revisione WHO 2016 (Arber et al. *Blood*. 2016; 127(20):2391-405)

Myelofibrosis grading	
MF-0	Scattered linear reticulin with no intersections (crossovers) corresponding to normal BM
MF-1	Loose network of reticulin with many intersections, especially in perivascular areas
MF-2	Diffuse and dense increase in reticulin with extensive intersections, occasionally with focal bundles of thick fibers mostly consistent with collagen, and/or focal osteosclerosis*
MF-3	Diffuse and dense increase in reticulin with extensive intersections and coarse bundles of thick fibers consistent with collagen, usually associated with osteosclerosis*

Semiquantitative grading of BM fibrosis (MF) with minor modifications concerning collagen and osteosclerosis. Fiber density should be assessed only in hematopoietic areas.

*In grades MF-2 or MF-3 an additional trichrome stain is recommended.

Nella revisione WHO 2016 la PMF viene distinta in due varianti: PMF pre-fibrotica e con fibrosi conclamata (Tabella 2).

Tabella 2. PMF pre-fibrotica e con fibrosi conclamata secondo WHO 2016

WHO prePMF criteria
Major criteria
1. Megakaryocytic proliferation and atypia, without reticulin fibrosis >grade 1*, accompanied by increased age-adjusted BM cellularity, granulocytic proliferation, and often decreased erythropoiesis
2. Not meeting the WHO criteria for <i>BCR-ABL1</i> ⁺ CML, PV, ET, myelodysplastic syndromes, or other myeloid neoplasms
3. Presence of <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> , or <i>MPL</i> mutation or in the absence of these mutations, presence of another clonal marker,† or absence of minor reactive BM reticulin fibrosis‡
Minor criteria
Presence of at least 1 of the following, confirmed in 2 consecutive determinations:
a. Anemia not attributed to a comorbid condition
b. Leukocytosis $\geq 11 \times 10^9/L$
c. Palpable splenomegaly
d. LDH increased to above upper normal limit of institutional reference range
Diagnosis of prePMF requires meeting all 3 major criteria, and at least 1 minor criterion

WHO overt PMF criteria

Major criteria

1. Presence of megakaryocytic proliferation and atypia, accompanied by either reticulin and/or collagen fibrosis grades 2 or 3*
2. Not meeting WHO criteria for ET, PV, *BCR-ABL1*⁺ CML, myelodysplastic syndromes, or other myeloid neoplasms
3. Presence of *JAK2*, *CALR*, or *MPL* mutation or in the absence of these mutations, presence of another clonal marker,† or absence of reactive myelofibrosis‡

Minor criteria

Presence of at least 1 of the following, confirmed in 2 consecutive determinations:

- a. Anemia not attributed to a comorbid condition
- b. Leukocytosis $\geq 11 \times 10^9/L$
- c. Palpable splenomegaly
- d. LDH increased to above upper normal limit of institutional reference range
- e. Leukoerythroblastosis

Diagnosis of overt PMF requires meeting all 3 major criteria, and at least 1 minor criterion

*See Table 8.

†In the absence of any of the 3 major clonal mutations, the search for the most frequent accompanying mutations (eg, *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *SF3B1*) are of help in determining the clonal nature of the disease.

‡BM fibrosis secondary to infection, autoimmune disorder, or other chronic inflammatory conditions, hairy cell leukemia or other lymphoid neoplasm, metastatic malignancy, or toxic (chronic) myelopathies.

Tabella 3. IWG-MRT criteri per PPV-MF e PET-MF

PPV-MF	PET-MF
Required criteria (both required):	
1. Documentation of a previous diagnosis of PV as defined by the 2008 WHO criteria	1. Documentation of a previous diagnosis of ET as defined by the 2008 WHO criteria
2. Bone marrow fibrosis grade 2–3 (on a 0–3 scale) or grade 3–4 (on a 0–4 scale)	2. Bone marrow fibrosis grade 2–3 (on a 0–3 scale) or grade 3–4 (on a 0–4 scale)
Additional criteria (≥ 2 required):	
Anaemia or sustained loss of requirement for phlebotomy in the absence of cytoreductive therapy	Anaemia and a Hb ≥ 2 g/dl decrease from baseline Hb level
Leukoerythroblastic peripheral blood picture	Leukoerythroblastic peripheral blood picture
Increasing splenomegaly defined as either an increase in palpable splenomegaly of ≥ 5 cm from the LCM, or the appearance of a newly palpable splenomegaly	Increasing splenomegaly defined as either an increase in palpable splenomegaly of ≥ 5 cm from the LCM, or the appearance of a newly palpable splenomegaly
Development of ≥ 1 of the constitutional symptoms ($>10\%$ weight loss in 6 months, night sweats, unexplained fever $>37.5^\circ\text{C}$)	Development of >1 of the constitutional symptoms ($>10\%$ weight loss in 6 months, night sweats, unexplained fever $>37.5^\circ\text{C}$)
	Increased lactate dehydrogenase
WHO, World Health Organization; LCM, left costal margin; Hb, haemoglobin; PV, polycythaemia vera; ET, essential thrombocythaemia. Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd.: <i>Leukemia</i> [7], copyright 2008.	

Per valutare la prognosi dei pazienti con PMF vengono utilizzati tre score prognostici: IPSS (Cervantes et al. *Blood*. 2009; 113(13):2895-901), DIPSS (Passamonti et al. *Blood*. 2010; 115(9):1703-8) e DIPSS-plus (Gangat et al. *J Clin Oncol* 2011; 29(4):392-7) che utilizzano alcuni parametri clinici (età > 65 anni, Hb < 10 g/dL, GB $> 25 \times 10^9/L$, blasti $\geq 1\%$, sintomi costituzionali (Tabella 4).

Tabella 4. Score prognostici di PMF: IPSS, DIPSS, DIPSS-plus

Table 2	IPSS ¹	
	Points	Median OS (months)
Low-risk	0	135
Intermediate-1	1	95
Intermediate-2	2	48
High-risk	≥3	27

¹ Cervantes F et al. *Blood* 2009;113(13):2895-901;

Table 3	DIPSS ²	
	Points	Median OS (months)
Low-risk	0	Not reached
Intermediate-1	1-2	118
Intermediate-2	3-4	58
High-risk	>4	28

² Passamonti F et al. *Blood* 2010;115(9):1703-8;

Table 4	DIPSS+ ³	
	Points	Median OS (months)
Low-risk	0	185
Intermediate-1	1	78
Intermediate-2	2-3	35
High-risk	≥4	16

³ Gangat N et al. *J Clin Oncol* 2011;29(4):392-7

Nello score DIPSS-plus sono inclusi anche fabbisogno trasfusionale di ECPL, piastrine <100000 e cariotipo sfavorevole.

Infatti, per la WHO 2016 il cariotipo può essere utilizzato per fare diagnosi di clonalità nei pazienti tripli negativi e valutare la malattia minima residua dopo allo TMO; inoltre permette di riclassificare i bassi rischi sec IPSS. Infatti il 7% dei LR e il 12% degli Int-1 hanno un cariotipo sfavorevole.

Anche le mutazioni non driver possono aiutare nella diagnosi dei pazienti tripli negativi e migliorare la definizione prognostica dei pazienti.

Per questo motivo sono stati pubblicati più recentemente nuove proposte di score prognostici, alcuni approfondiscono gli aspetti molecolari (MIPSS-Vannucchi AM et al. *Blood*. 2014; 124:405-) altri il cariotipo (revised DIPSS-plus, Tefferi A et al. A4192 ASH 2017. *Blood*) e altri ancora aspetti combinati clinico-molecolare-cariotipo (MIPSS70 e MIPSS70-plus-Guglielmelli P et al. *J Clin Oncol*. 2017 in press) (Tabella 5).

Tabella 5. MIPSS70: score prognostico per i pazienti candidabili a allo TMO



HMR "high molecular risk mutation": ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/2 e/o la presenza di due o più mutazioni ad alto rischio.

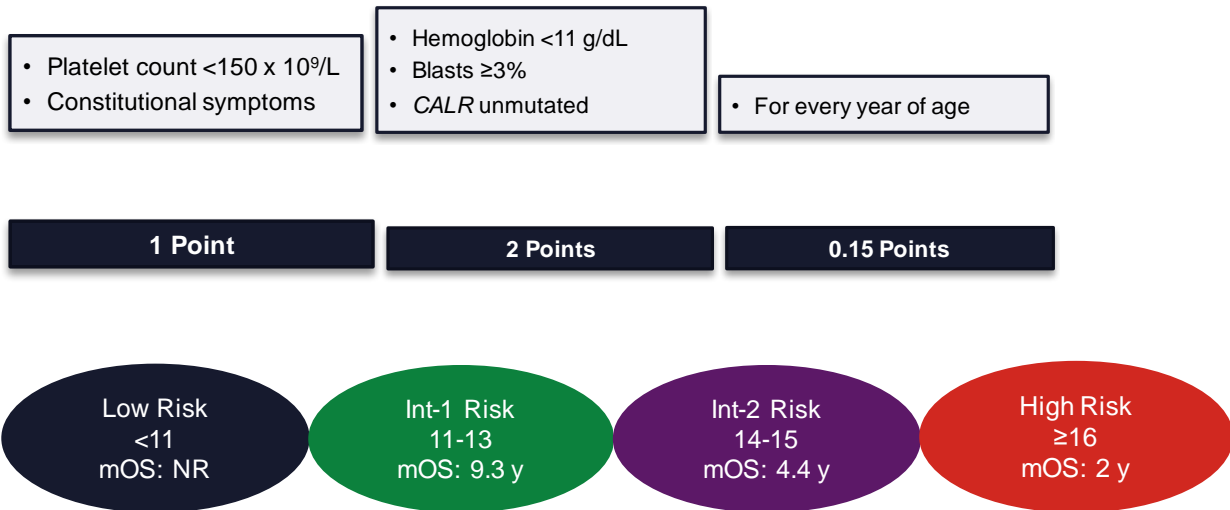


Nello score MIPSS70-plus, che include anche il cariotipo sfavorevole come valutazione del paziente sono state evidenziate quattro categorie di rischio a cui corrispondono una OS a 5 anni di 91% nell'low-risk, 66% nell'intermediate-risk, 42% nell'high-risk e 7% nel very high-risk.

HKR "high-risk karyotype": cariotipo anomalo o anomalie del 20q-, 13q-, +9, traslocazione/delezione cromosoma 1, -Y o anomalie dei cromosomi sessuali (Tefferi A)

Questi score prognostici sono stati costruiti su PMF e pertanto sono meno accurati per le forme secondarie. Recentemente, è stato costruito uno score specifico per PPV e PET-MF (MYSEC-Passamonti F et al. *Leukemia*. 2017 Dec;31(12):2726-2731) (Tabella 6).

Tabella 6. MYSEC score



Terapia

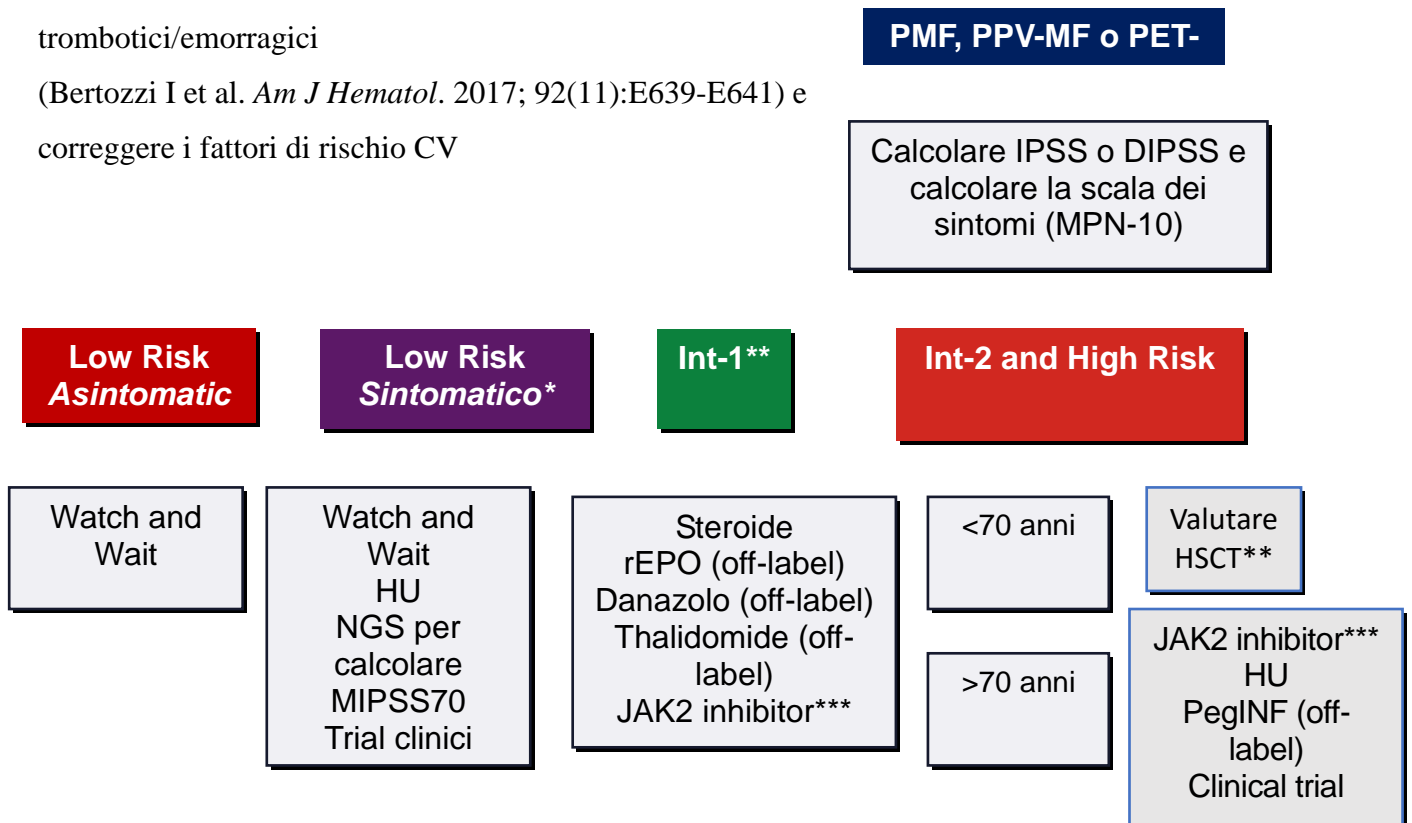
Figura 2.Flow chart di trattamento MF

(NCCN Guidelines Version 2.2018;

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf)

Considerare la profilassi ASA per gli eventi trombotici/emorragici

(Bertozzi I et al. *Am J Hematol.* 2017; 92(11):E639-E641) e correggere i fattori di rischio CV



*Splenomegalia sintomatica. La splenomegalia sintomatica si riscontra nel 10% dei casi alla diagnosi ma si sviluppa in più del 50% dei pazienti nel corso della malattia. I farmaci convenzionali utilizzati per ridurre la splenomegalia massiva sono: Idrossiurea (on label) → 0.5-2 g/die Circa il 40% dei pazienti può ottenere una riduzione parziale della splenomegalia

Agenti alchilanti II linea (Melphalan 2.5 mg/3 volte/week-off label -o busulfano 2-4 mg/die –CCN-) → aumenta il rischio di evoluzione in LA.

PEG-INF alfa-2a → 45-90 ug/week (off label) in casi selezionati discussi al GIC

Irradiazione splenica → non consigliata per la scarsa e transitoria efficacia e il rischio di severe citopenie

Splenectomia → da considerare nei casi selezionati di splenomegalia massiva resistente alla terapia medica, se associata a ipertensione portale sintomatica (varici sanguinanti, ascite), dolore splenico, cachessia o frequente necessità trasfusionale.

**Anemia: iniziare terapia quando valori Hb < 10 g/dL (secondo linee guida ELN)

Corticosteroidi (prednisone) (on label) 0.5 mg/Kg/die → effetto solo transitorio

Eritropoietina biosimilare (off label) 30000-40000/week sc → necessario dosaggio EPO sierica < 125 IU/L. Non evidenza in pazienti con anemia severa trasfusione-dipendente

Danazolo (off label) 600 mg/die per peso < 80 Kg o 800 mg/die per peso > 80 Kg → ritenzione idrica, irsutismo, aumento della libido, aumento delle transaminasi, cefalea

Thalidomide (off label) 50 mg/die + Prednisone 25-50 mg/die → risposta anche nei pazienti trasfusione-dipendenti ma transitoria e elevata incidenza di neuropatia

Terapia trasfusionale → target di Hb in base alla sintomatologia

Terapia ferrochelante (Exjade – Desferal) → circa il 40% dei pazienti con PMF alla diagnosi sono anemici e il 25% di essi sono trasfusione dipendenti. Quindi una discreta percentuale di pazienti può andare incontro a sovraccarico di ferro.

Sebbene non ci siano ancora dati in letteratura riferibili alla sola PMF, considerare una ferrochelazione nei pazienti se aspettativa di vita > 6 mesi, in paziente candidato a HSCT.

Da valutare nei pazienti con fabbisogno trasfusionale > 10 sacche in 6 mesi e con ferritina > 1000 (Iurlo A, Cattaneo D. *ClinMedInsightsBloodDisorders*. 2017; 26(10):2739-2754).

***JAK-inibitori: ruxolitinib è il primo inibitore di JAK2 orale che è stato approvato sia da FDA che da EMA per la PMFe la PPV o PET-MF sulla base dei risultati di due studi di fase III randomizzati nei quali il farmaco è stato comparato contro placebo (COMFORT-1) o contro la migliore terapia disponibile prescritta dai centri partecipanti europei (COMFORT-2) (Verstovsek S, 2012; Harrison C, 2012).

Raccomandazioni ELN-SIE (Marchetti M et al. *Leukemia*. 2016; 1-7)

Al fine di ottimizzare l'impiego della terapia con JAK-inibitori nella MF, è stato di recente completato un processo di consenso tra gli esperti afferenti a SIE ed ELN secondo il quale ruxolitinib è indicato:

- nei pazienti con MF int-2 o high-risk e splenomegalia massiva (palpabile >15 cm dall'arco costale) o sintomatica (dolori in ipocondrio sx o senso di sazietà precoce)
- nei pazienti con MF int-1 con splenomegalia sintomatica o sintomi correlati alla malattia (MPN-10 total score >44 o MPN-10 prurito >6 o calo ponderale >10% in 6 mesi o FUO) non responsivi alla terapia con HU (*o INF-off label*).

Negli studi COMFORT è stato osservato un vantaggio in termini di OS nei confronti di ruxolitinib vs BAT (56% vs 44% in COMFORT II) nei pazienti int-2 o high-risk, ma non ci sono studi di confronto con INF e nemmeno negli int-1; pertanto l'indicazione al trattamento non deve essere un beneficio in termini di OS.

Gestione pre-terapia:

per quanto riguarda la sicurezza del farmaco, è noto che nei pazienti trattati con ruxolitinib si sono verificate gravi infezioni batteriche, micobatteriche, micotiche, virali ed altre infezioni opportunistiche.

I pazienti, pertanto, devono essere valutati per il rischio di sviluppare gravi infezioni e il trattamento non deve essere iniziato fintanto che gravi infezioni attive non si siano risolte.

Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere valutati per tubercolosi attiva e inattiva ("latente"), secondo le raccomandazioni locali. Questo può includere la storia medica, il possibile precedente contatto con la tubercolosi, e/o lo screening adeguato come radiografia dei polmoni, test della tubercolina (attenzione ai falsi negativi del test cutaneo della tubercolina, soprattutto in pazienti che sono gravemente malati o immunocompromessi) e/o saggio di rilascio di interferone-gamma, come applicabili.



Aumenti della carica virale dell'epatite B (titolo HBV-DNA), con e senza associati aumenti di ALT e AST, sono stati riportati in pazienti con infezioni croniche da HBV che assumevano ruxolitinib. Pertanto, i pazienti con infezione cronica da HBV devono essere trattati e monitorati secondo le linee guida cliniche.