



ELSEVIER

Policitemia vera

Per conoscerla meglio



Distribuito con il supporto di



Policitemia vera

Per conoscerla meglio



ELSEVIER



Programma
Clinical
Molecular
Oncology

AGIMM
AIRC Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative

Questo manuale è frutto dell'impegno di studiosi italiani particolarmente esperti in questa malattia, molti dei quali si sono riuniti in un gruppo di ricerca che è stato finanziato dall'AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro). Per ulteriori informazioni sul gruppo AGIMM (AIRC-Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative) è possibile consultare il sito web <http://www.progettoagimm.it>



ELSEVIER

Copyright © 2011 by Elsevier srl

Elsevier srl
Via Paleocapa 7
20121 Milano, Italia
Tel. 02 88184.1
Fax 02 88184.303

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo, compresi i microfilm e le copie fotostatiche, sono riservati per tutti i Paesi.

Redazione: Alessandra Mazzone - Torino
Grafica e impaginazione: T&T studio - Milano
Stampa: VelaWeb srl - Binasco (MI)

Iniziativa resa possibile grazie
ad un contributo educazionale di NOVARTIS

Edizione riservata per i Sigg. Medici e Pazienti

Fuori commercio

La medicina è una scienza in perenne divenire. Nelle nozioni esposte in questo volume si riflette lo "stato dell'arte", come poteva essere delineato al momento della stesura in base ai dati desumibili dalla letteratura internazionale più autorevole. È soprattutto in materia di terapia che si determinano i mutamenti più rapidi: sia per l'avvento di farmaci e di procedimenti nuovi, sia per il modificarsi, in rapporto alle esperienze maturate, degli orientamenti sulle circostanze e sulle modalità d'impiego di quelli già in uso da tempo. Gli Autori, l'Editore e quanti altri hanno avuto una qualche parte nella stesura o nella pubblicazione del volume non possono essere ritenuti in ogni caso responsabili degli errori concettuali dipendenti dall'evolversi del pensiero clinico; e neppure di quelli materiali di stampa in cui possano essere incorsi, nonostante tutto l'impegno dedicato a evitarli. Il lettore che si appresti ad applicare qualcuna delle nozioni terapeutiche riportate deve dunque verificarne sempre l'attualità e l'esattezza, ricorrendo a fonti competenti e controllando direttamente sul riassunto delle caratteristiche del prodotto allegato ai singoli farmaci tutte le informazioni relative alle indicazioni cliniche, alle controindicazioni, agli effetti collaterali e specialmente alla posologia.

Finito di stampare nel mese di ottobre 2011



A cura di:

Alessandro M. Vannucchi

(coordinatore dell'opera)

Professore Associato di Ematologia

Unità Funzionale di Ematologia, Università di Firenze

Valerio De Stefano

Professore Ordinario di Ematologia

Istituto di Ematologia, Università Cattolica

Policlinico Agostino Gemelli, Roma

Guido Finazzi

Responsabile USS Malattie Mieloproliferative Croniche

USC di Ematologia, Ospedali Riuniti di Bergamo

Lisa Pieri

Ematologo, Assegnista

Unità Funzionale di Ematologia, Università di Firenze

Nicola Vianelli

Ematologo I livello dirigenziale

Istituto di Ematologia e Oncologia Medica "Seràgnoli"

Policlinico S. Orsola, Bologna



Sommario

Presentazione <i>di Fabrizio Pane</i>	7
Prefazione <i>di Tiziano Barbui</i>	9
1. Che cos'è la policitemia vera	11
2. Come si manifesta	16
3. Come si effettua la diagnosi	18
4. Come evolve nel tempo	21
5. Come si cura	24
Il salasso	25
L'aspirina e altri farmaci antitrombotici	25
L'idrossiurea	27
Altri farmaci citoreducenti	28
I nuovi farmaci	28
6. Lo stile di vita	30
Trattamento estro-progestinico e gravidanza	32
7. Risposte ad alcune domande frequenti	33
8. Per saperne di più	39



Presentazione

Ho accettato volentieri l'invito a presentare *Policitemia vera: per conoscerla meglio* per vari motivi. Conosco da molti anni gli Autori e ne ho sempre apprezzato la serietà, l'impegno e la competenza acquisita nel campo delle malattie mieloproliferative, e in particolare della policitemia vera.

Questo volumetto si rivolge ai nostri pazienti, sia a quelli che hanno contratto da poco tempo la patologia e affrontano questa nuova esperienza con comprensibile apprensione e ansia, sia a quelli che convivono con la malattia e i suoi sintomi da più tempo.

La policitemia vera è una malattia che, al pari di molte altre malattie ematologiche di tipo neoplastico poco frequenti, ad andamento cronico e poco aggressivo, ha ricevuto sino a qualche anno fa una scarsa attenzione generale. Tuttavia, se non trattata adeguatamente, si associa a una cattiva qualità di vita e può esitare in conseguenze spiacevoli. Inoltre, i recenti progressi delle conoscenze sui meccanismi patogenetici di questa malattia e il conseguente interesse per lo sviluppo di farmaci mirati hanno acceso su di essa una notevole attenzione. Tra i pazienti, però, sempre più spesso la raccolta di informazioni sulla malattia è affidata a ricerche "disordinate" e non "filtrate" dei contenuti di siti web più o meno controllati, aggiornati o attendibili e molto spesso poco adatti alla sensibilità e alle conoscenze della gran parte di essi. Il presente volume affronta invece tutte queste problematiche con un linguaggio semplice e diretto, facilmente comprensibile, e costituisce pertanto un importante strumento da condividere con i pazienti. I meccanismi patogenetici, la prognosi e le terapie, ivi compresi i farmaci più innovativi, al momento in fase avanzata di sperimentazione, sono presentati con competenza e semplicità. La trattazione degli argomenti è impostata in modo logico, portando il lettore ad avere una rapida ma esauriente panoramica degli aspetti più salienti della policitemia

vera, e termina con una sezione che riporta una serie di domande, corredate di risposta, tra quelle che sono più spesso rivolte ai medici ematologi e che vertono sugli aspetti pratici della vita con la policitemia vera. In definitiva, sia i medici sia i pazienti potranno trarre dalla lettura di questo volume un importante aiuto al miglioramento della collaborazione reciproca.

Sono personalmente convinto che la collaborazione medico-paziente sia basata, oltre che sulle capacità del medico di comunicare con tutti i propri pazienti, anche sulla corretta e piena comprensione, da parte del paziente, della propria malattia. In tal senso sono sicuro che questo manuale sarà apprezzato non solo dai pazienti, ma anche dai molti ematologi che sono impegnati ogni giorno nella cura dei pazienti affetti da policitemia vera.

Fabrizio Pane

Presidente della Società di Ematologia

Professore Ordinario di Ematologia

Università di Napoli Federico II



Prefazione

Questo manuale dedicato alla policitemia vera intende aggiornare i pazienti sulle novità scientifiche degli ultimi anni e fornire loro raccomandazioni utili per affrontare i problemi pratici che possono presentarsi nella vita reale. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS, o dall'inglese World Health Organization [WHO]) ha di recente classificato la policitemia vera (PV), la trombocitemia idiopatica (TE) e la mielofibrosi (MF) come neoplasie mieloidi croniche (MPN) caratterizzate da un'espansione clonale di cellule staminali/progenitrici emopoietiche con conseguente produzione esaltata e incontrollata di globuli rossi (PV), di piastrine (TE) e trasformazione fibrotica del midollo osseo (MF). La decisione di cambiare la denominazione, abbandonando il termine "disordini mieloproliferativi cronici" utilizzato in precedenza, è stata presa anche in seguito alla recente scoperta che alla base di questi processi vi sono lesioni di geni che controllano la formazione delle cellule del sangue. Infatti, nel 2005 scienziati europei e americani hanno riportato che nel 95% dei casi di PV e in circa il 50-60% dei casi di TE e MF il gene JAK2 è mutato; l'inserimento di tale gene mutato in animali da esperimento fa sì che questi ultimi sviluppino una malattia simile a quella umana. Come prevedibile, tale scoperta ha suscitato un grande entusiasmo per le possibili ripercussioni terapeutiche derivanti dall'impiego di farmaci diretti contro questo gene alterato (inibitori di JAK2), nella speranza di eradicare completamente i cloni neoplastici. Con una rapidità straordinaria, già oggi si dispone dei primi risultati di studi clinici controllati con numerosi di questi farmaci, condotti sia in Europa sia negli stati Uniti e pubblicati su riviste scientifiche autorevoli. Il valore terapeutico degli inibitori di JAK2, promettente in termini di efficacia e sicurezza, è stato dimostrato per quanto riguarda il controllo dei sintomi e la riduzione della splenomegalia. Purtroppo, non vi è al momento la

dimostrazione che gli inibitori di JAK2 guariscano queste malattie e si rende pertanto necessario continuare nella ricerca dei meccanismi e delle cause di questi tumori, con l'obiettivo di identificare nuove cure efficaci. In Italia vi è una grande esperienza, riconosciuta a livello internazionale, nello studio e nella cura delle MPN e dal 2010 è attivo l'AGIMM (AIRC-Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative), un gruppo di ricerca la cui attività, finanziata dall'AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro) con i proventi del "5 per mille", è rivolta proprio allo studio delle cause genetiche e, più in generale, dei meccanismi alla base di queste malattie nonché all'attivazione di studi clinici con nuovi farmaci.

In attesa di farmaci più efficaci e con un profilo di tossicità favorevole, le terapie disponibili dovranno essere ottimizzate al fine di raggiungere i migliori risultati clinici limitando i possibili danni ad esse correlati. Con questo obiettivo, la comunità scientifica internazionale ha di recente raggiunto un consenso tra esperti del settore e ha pubblicato le raccomandazioni per la diagnosi e la terapia di PV, TE e MF prendendo in considerazione anche le nuove scoperte scientifiche.

In questo manuale, gli Autori hanno illustrato, con giusto equilibrio e in maniera fruibile anche da parte del lettore non esperto, le più significative e recenti acquisizioni scientifiche e hanno identificato gli argomenti di maggiore interesse per il paziente affetto da policitemia vera.

Pur in un'era di grandi scoperte sui meccanismi che sottendono queste malattie, la terapia rimane ancora palliativa nella grande maggioranza dei casi e ha lo scopo di evitare le complicanze cardiovascolari e di controllare i segni e i sintomi. Il ruolo del trapianto di midollo osseo e il comportamento di fronte a situazioni particolari, quali gravidanza, interventi chirurgici e altre meno frequenti, vengono trattati da esperti ematologi in maniera chiara e facilmente comprensibile, così da rendere questo manuale uno strumento di conoscenze essenziale per i pazienti e utile per il medico di medicina generale, che spesso è il primo a sospettare la malattia e a indirizzare il paziente all'ematologo per la conferma e i suggerimenti terapeutici.

Tiziano Barbui

*Professore di Ematologia
Ematologia e Fondazione per la Ricerca
Ospedale Maggiore, Bergamo*

Che cos'è la policitemia vera

Il termine “**policitemia**” significa letteralmente “tanti globuli rossi” (detti anche “eritrociti”, onde il termine “eritrocitosi” per indicare un aumento del numero dei globuli rossi). Gli eritrociti sono quelle cellule del sangue, prive di nucleo, che funzionano come trasportatori di ossigeno in quanto contengono l'**emoglobina**, una proteina che è in grado di legare l'ossigeno a livello dei polmoni per rilasciarlo poi a livello dei tessuti dell'organismo (Figura 1). L'aggettivazione “**vera**” serve piuttosto per distinguere la malattia di cui parleremo in questo manuale, la **policitemia vera**, da altre forme, dette “**eritrocitosi secondarie**”, nelle quali l'aumento dei globuli rossi riconosce cause diverse, come verrà spiegato in seguito.

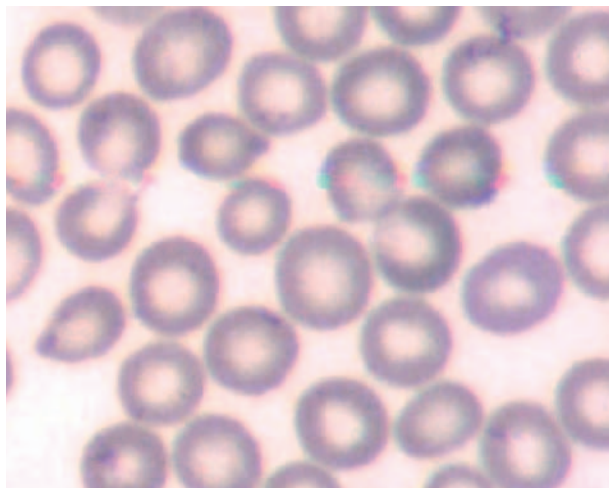


Figura 1.

Quando osservati al microscopio ottico in uno striscio di sangue periferico, gli eritrociti appaiono come cellule senza nucleo, con una tipica forma a disco biconcavo caratterizzato da una zona centrale più chiara. Il colore grigiastro esprime la presenza di emoglobina.

Nella pratica clinica, tuttavia, lo specialista ematologo dà importanza, più che al numero dei globuli rossi, ad altri due parametri che sono:

- ▀ il **livello di emoglobina** contenuto nel sangue circolante, che è correlato almeno in parte al numero degli eritrociti; nell'adulto, il valore normale di emoglobina del sangue è compreso fra 12 e 16 grammi per decilitro nella donna e fra 14 e 18 grammi per decilitro nell'uomo;
- ▀ l'**ematocrito**.

Per comprendere che cosa sia quest'ultimo, immaginiamo di lasciare in posizione verticale per diverse ore una provetta contenente sangue (in laboratorio, il processo viene accelerato effettuando la centrifugazione del sangue); per la forza di gravità, le cellule del sangue, in particolare i globuli rossi, tendono a sedimentare sul fondo della provetta, mentre nella parte superiore rimane del liquido giallastro, che è il "plasma" (Figura 2). L'ematocrito esprime il volume di sangue che è occupato dai globuli rossi rispetto al plasma e viene espresso in percentuale. Nell'adulto, il valore

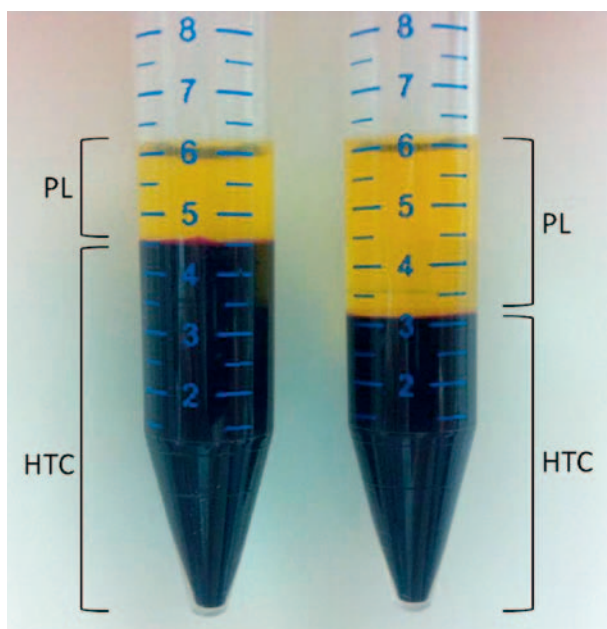


Figura 2. Ematocrito di un soggetto sano (a destra, 50%) e di un paziente con policitemia vera (a sinistra, 72%). L'ematocrito corrisponde al volume della porzione inferiore della provetta contenente gli eritrociti (HTC), mentre la porzione soprastante, giallo-arancio, è il plasma (PL).

normale è compreso fra 36% e 46% nella donna e fra 42% e 52% nell'uomo. Tutte le cellule del sangue circolante, compresi gli eritrociti, sono prodotte da una cellula nota come **cellula staminale emopoietica** che si trova nel **midollo osseo**; quest'ultimo, sostanza gelatinosa di aspetto simile al sangue, è contenuto all'interno di molte ossa e in esso avviene normalmente la produzione delle cellule del sangue circolante. La policitemia vera è una malattia che colpisce la cellula staminale emopoietica, e questo rende ragione del fatto che, nei pazienti che ne sono affetti, molto spesso anche il numero di globuli bianchi (o "**leucociti**") e di piastrine risulta da lievemente a discretamente aumentato.

La policitemia vera fa parte di una famiglia di patologie definite "**neoplasie mieloproliferative croniche**", che comprende anche la trombocitemia essenziale o idiopatica e la mielofibrosi primaria. Si tratta di malattie nelle quali la cellula staminale emopoietica subisce un insulto, a tutt'oggi poco conosciuto, che determina alterazioni del suo patrimonio genetico, modificandone la normale crescita e maturazione. La natura di questa alterazione fa sì che le malattie mieloproliferative croniche siano considerate delle "neoplasie", cioè delle malattie tumorali del midollo osseo. Il termine "cronico" sta però a indicare che, nella maggior parte dei casi, il decorso di queste malattie è lento, tanto che per molti soggetti l'attesa di vita non differisce significativamente da quella della popolazione generale.

Come avremo modo di illustrare, la più comune alterazione genetica che si riscontra nella policitemia vera è rappresentata dalla mutazione di un gene, detta **JAK2V617F**, ma se ne stanno scoprendo sempre di nuove. A seguito di questa mutazione, le cellule del midollo osseo, in particolare quelle (dette "cellule progenitrici") da cui originano i globuli rossi, diventano capaci di crescere e maturare senza il normale controllo esercitato da proteine e ormoni di regolazione, tra i quali in particolare l'**eritropoietina**. Quest'ultima è un ormone che viene rilasciato nel sangue da specifiche cellule del rene e regola il numero di eritrociti prodotti giornalmente dalla cellula progenitrice; a sua volta, la quantità di eritropoietina rilasciata dal rene è controllata dal contenuto di ossigeno del sangue, e quindi indirettamente dal numero di globuli rossi (Figura 3).

Quando il contenuto di ossigeno si riduce, per esempio a seguito della presenza di una malattia polmonare che altera il normale scambio dell'ossigeno con gli eritrociti o della permanenza, per un certo periodo di tempo, di

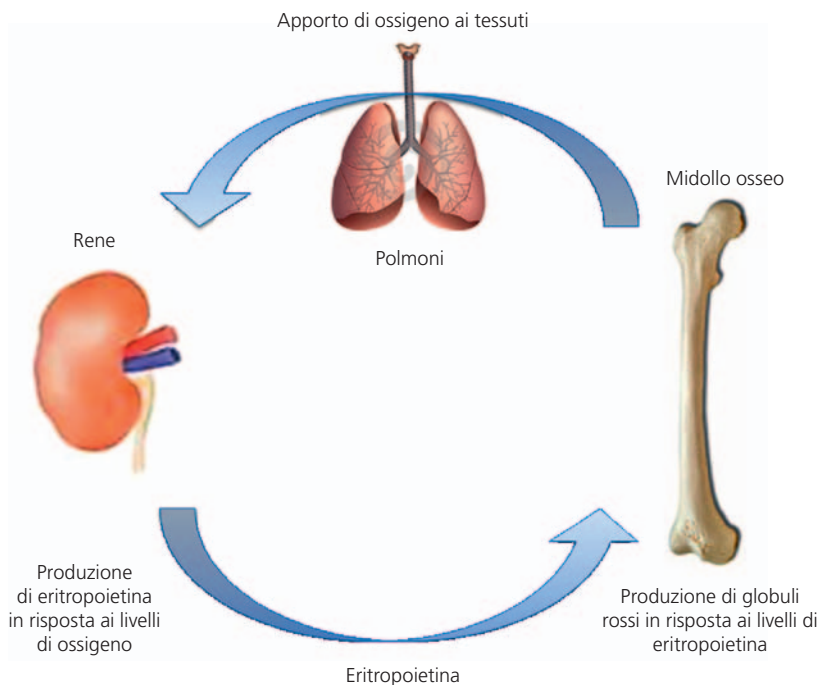


Figura 3.

La normale produzione dei globuli rossi da parte del midollo osseo è regolata dall'ormone eritropoietina, prodotto dal rene in risposta al grado di ossigenazione del sangue (i globuli rossi caricano l'ossigeno, legato all'emoglobina, a livello dei polmoni e poi lo rilasciano nei tessuti).

un individuo sano ad alta quota, ove l'ossigeno è rarefatto, il rene aumenta la quantità di eritropoietina rilasciata, la quale a sua volta stimola la cellula progenitrice a produrre più globuli rossi. Pertanto, gli elevati livelli di eritropoietina contenuti nel sangue di soggetti con malattie polmonari croniche determinano un aumento del numero di eritrociti, dell'emoglobina e dell'ematocrito, configurando una delle più comuni forme di eritrocitosi secondaria. Nella **Tabella 1** vengono elencate le principali cause di eritrocitosi secondaria. Conoscerle e diagnosticarle è importante per distinguere queste forme dalla policitemia vera, in quanto in questi casi l'eritrocitosi è sostanzialmente innocua, anzi può rappresentare una sorta di difesa

TABELLA 1. Principali cause di eritrocitosi secondaria.**Alterata funzione polmonare di scambio dell'ossigeno**

- ▶ Fumo
- ▶ Malattie broncopolmonari croniche
- ▶ Enfisema e fibrosi polmonare
- ▶ Malformazioni cardiache
- ▶ Alterazioni genetiche dell'emoglobina

Tumori solidi secernenti eritropoietina

- ▶ Tumori del rene
- ▶ Tumori del polmone
- ▶ Tumori dell'ovaio e dell'utero
- ▶ Tumori del sistema nervoso centrale

dell'organismo contro la carenza di ossigeno; in altre condizioni, invece, l'eritrocitosi riflette una malattia diversa che deve essere ricercata e possibilmente curata (per esempio, vi sono alcuni tumori dell'ovaio, dell'utero, del polmone o del cervello che producono eritropoietina: questi tumori possono essere inizialmente asintomatici e venire scoperti proprio grazie al riscontro dell'eritrocitosi).

Come si manifesta

La policitemia vera può essere scoperta per caso, a seguito del riscontro di un valore elevato di eritrociti, dell'ematocrito e dell'emoglobina, eventualmente associato all'aumento dei leucociti e/o delle piastrine, in un esame del sangue effettuato per altri motivi o per un normale check-up di routine in pieno benessere. La scoperta di questi valori alterati indurrà il medico curante ad attivare un percorso diagnostico volto a chiarire le cause dell'eritrocitosi, percorso che potrà concludersi con la diagnosi di policitemia vera o, al contrario, di eritrocitosi secondaria (si veda il capitolo "Come si effettua la diagnosi"). Questa modalità di scoperta casuale è attualmente più frequente che nel passato.

Altre volte, invece, sono sintomi generici lamentati dal soggetto che inducono il medico curante a prescrivere alcuni esami di approfondimento, tra cui l'esame emocromocitometrico (per praticità **"emocromo"**, test diagnostico con il quale si misurano tutte le cellule del sangue, il contenuto di emoglobina e l'ematocrito). Questi sintomi possono consistere in una generica, ingravescente sensazione di stanchezza ("astenia"); un anomalo rossore del volto (**Figura 4**) accompagnato anche dall'arrossamento delle congiuntive e da una sensazione di "calore" diffuso che spesso interessa anche gli arti o il tronco; una cefalea persistente; disturbi di sensibilità ai polpastrelli delle dita o al piede ("parestesie"); alterazioni transitorie della vista ("scotomi", cioè lampi luminosi oppure zone scure del campo visivo) o dell'udito ("acufeni", cioè rumori e fischi); un prurito che può essere localizzato al tronco o agli arti oppure generalizzato e



Figura 4.

Elevati valori di ematocrito nella policitemia vera possono comportare un anomalo rossore del volto.

che insorge spesso dopo il bagno o la doccia, talora fastidiosissimo e persistente (che si definisce “acquagenico”, ovvero associato, sia pure non esclusivamente, all’uso dell’acqua) (Figura 5); una sensazione di “ingombro” e pesantezza all’addome, dovuta all’aumento di volume della milza (“splenomegalia”), con disturbi digestivi o anche alterazioni dell’alvo.

Poco frequente e più difficile da riconoscere è la “eritromelalgia”, talora scatenata dall’esposizione a basse temperature e che si presenta con arrossamento intenso, bruciore e dolore agli arti inferiori. Possono essere presenti anche i cosiddetti “sintomi costituzionali”, ovvero sudorazioni profuse, specie nelle ore notturne, febbre senza causa infettiva e perdita di oltre il 10% del peso corporeo nell’arco di 6 mesi circa. Non tutti i sintomi sono presenti al momento della diagnosi, ma possono insorgere oppure ridursi e anche scomparire nel corso della malattia, sia spontaneamente sia in risposta ai farmaci. Meno frequentemente oggi rispetto al recente passato, l’esordio della malattia può essere clinicamente più importante, con una complicanza vascolare trombotica maggiore: si possono verificare **trombosi arteriose**, come l’infarto del miocardio, la trombosi dei vasi cerebrali (“ictus ischemico”), la trombosi agli arti superiori o inferiori o, raramente, la trombosi a carico di organi quali il rene o l’intestino; oppure **trombosi venose**, come le trombosi alle vene degli arti inferiori o l’embolia polmonare, oppure trombosi considerate inusuali in quanto molto rare, quali quelle addominali (o “splancniche”, che interessano la vena porta, le vene mesenteriche o la vena splenica), le trombosi dei seni venosi del cervello o della vena retinica. Ancora

più raramente il sintomo di esordio della malattia è rappresentato da un’emorragia maggiore a carico del tratto gastrointestinale o genitourinario o sotto forma di emorragia cerebrale.



Figura 5.

Il prurito può essere uno dei sintomi più fastidiosi della policitemia vera.

Come si effettua la diagnosi

La diagnosi di policitemia vera può essere relativamente facile nei casi conclamati, ma molto difficile nelle forme iniziali. Una prima considerazione da fare è che, su 100 persone che si presentano con un modesto aumento dell'emoglobina o dell'ematocrito, meno di 5 ricevono alla fine la diagnosi di policitemia vera, mentre negli altri casi si tratta di una delle forme di eritrocitosi secondaria. Al contrario, quando il soggetto si presenta con un valore di emoglobina superiore a 18,5 grammi per decilitro se di sesso maschile o superiore a 16,5 grammi per decilitro se di sesso femminile, la diagnosi di policitemia vera diviene molto probabile. Un secondo aspetto da tenere presente è che è assolutamente opportuno effettuare tutte le indagini richieste per escludere o confermare la diagnosi di policitemia vera per le ovvie implicazioni di tipo prognostico e terapeutico che una diagnosi esatta comporta. Al tempo stesso, è altresì necessario distinguere accuratamente la policitemia vera dalle altre neoplasie mieloproliferative croniche quali la trombocitemia essenziale o forme iniziali di mielofibrosi primaria. Proprio in considerazione della difficoltà di effettuare una corretta diagnosi, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS, o dall'inglese World Health Organization [WHO]) ha definito nel 2008 una serie di criteri che devono essere rispettati per poter effettuare la diagnosi di policitemia vera. Oltre ai valori di emoglobina menzionati in precedenza, la diagnosi di policitemia vera richiede un'appropriata combinazione di alcuni parametri, di cui i più importanti sono:

- la dimostrazione della presenza nelle cellule del sangue della mutazione JAK2V617F. Tale mutazione si ritrova in almeno il 95% dei casi di policitemia vera e in nessuna delle forme di eritrocitosi reattiva, rappresentando così un criterio differenziale estremamente importante. Le più rare mutazioni

“dell’esone 12” del gene JAK2 vengono riscontrate in non più del 2-3% dei soggetti con policitemia vera che non sono portatori della mutazione JAK2V617F. Bisogna tuttavia tenere presente che la mutazione JAK2V617F non è specifica della policitemia vera in quanto si ritrova anche in almeno il 60% dei soggetti con trombocitemia essenziale o mielofibrosi primaria (Figura 6);

- ▀ il riscontro di livelli di eritropoietina nel sangue inferiori rispetto alla norma; al contrario, nella maggior parte delle eritrocitosi secondarie i livelli di eritropoietina sono aumentati rispetto ai valori della popolazione generale;
- ▀ la dimostrazione delle tipiche alterazioni delle cellule del midollo nella biopsia osteomidollare; non è necessario effettuare la biopsia osteomidollare in tutti i casi di sospetta policitemia vera, specialmente nei casi conclamati, ma si tratta comunque di un’indagine estremamente utile per le ulteriori informazioni che può fornire per la corretta diagnosi.

La valutazione clinica potrà mettere in evidenza l’aspetto arrossato del volto e delle congiuntive e, mediante la palpazione dell’addome, si potrà apprezzare un eventuale ingrossamento della milza o del fegato. Tuttavia, a parte questi aspetti, la policitemia vera non produce alterazioni apprezzabili con l’esame clinico.

Lo specialista ematologo darà molta importanza alla storia pregressa di malattie attraverso una serie di domande il cui obiettivo è di raccogliere informazioni sullo stato di salute generale, per consentire la definizione più accurata possibile



Figura 6.

Il nome Janus della proteina alterata nella policitemia vera, JAK2, deriva dalla divinità romana Giano, che veniva rappresentata come un uomo a due facce. Questo nome è stato attribuito alla proteina JAK2 in quanto una parte della proteina è funzionalmente attiva mentre un’altra, proprio quella in cui si trova la mutazione V617F, inibisce la funzione della prima.

dei fattori di rischio aggiuntivi. Al paziente vengono di norma fatte domande sulle abitudini alimentari, in particolare sull'assunzione di alcol, sull'attività lavorativa, sui farmaci che sta assumendo, su un'eventuale condizione pre-esistente di ipertensione o di diabete e sul grado di attività fisica svolto. È importante sapere anche se il paziente fuma e, se è una donna, se assume prodotti ormonali (pillola contraccettiva o simili). Infine, vengono chieste informazioni sull'eventuale presenza di casi simili, o di una delle altre malattie mieloproliferative, nella famiglia. Infatti, sebbene la policitemia vera non sia una malattia trasmissibile ereditariamente, si sa che esistono famiglie nelle quali più membri soffrono o hanno sofferto di questa o di un'altra malattia mieloproliferativa; si tratta di forme familiari di malattia mieloproliferativa, estremamente infrequenti, ma il cui studio con tecniche genetiche di ultima generazione potrebbe fornire informazioni assai importanti per definire la causa della malattia. In molte situazioni di questo tipo l'ematologo potrà chiedere, sottoponendo un foglio di consenso, se il paziente sia disponibile a donare un piccolo volume di sangue per scopi di ricerca.

Una volta che la diagnosi di policitemia vera sia stata posta, possono essere indicati ulteriori esami, da giudicarsi caso per caso da parte dello specialista ematologo. Questi possono includere: l'ecografia dell'addome, per valutare le dimensioni della milza ed escludere eventuali trombosi dei vasi addominali che non siano state diagnosticate; la radiografia del polmone, per escludere patologie respiratorie concomitanti; la valutazione cardiologica con l'elettrocardiogramma e l'ecocardiogramma, per escludere pregresse patologie cardiache misconosciute; in casi molto selezionati, la ricerca di alterazioni congenite dei fattori della coagulazione che potrebbero contribuire alla tendenza trombofilica del soggetto aumentando ulteriormente il rischio di trombosi; oltre a esami generali per escludere concomitanti malattie del rene, del fegato, ivi comprese le epatiti virali, o la presenza di un diabete ancora non diagnosticato.

Come evolve nel tempo

L'elevazione abnorme dell'ematocrito tipica dei soggetti con policitemia vera determina aumento della viscosità ematica con conseguente rallentamento della velocità con la quale il sangue scorre nelle arterie e nelle vene, specialmente in quelle di calibro più piccolo. Questo rappresenta uno dei meccanismi responsabili delle principali manifestazioni cliniche della policitemia vera, ovvero i sintomi microvascolari (scotomi, acufeni, parestesie, cefalea) e le trombosi maggiori, sia arteriose sia venose. Quasi paradossalmente, il ruolo della conta piastrinica elevata negli eventi trombotici sembra essere di secondaria importanza. Più recentemente, invece, si è scoperto che anche l'aumento dei leucociti è importante per gli eventi trombotici maggiori, probabilmente perché i leucociti rilasciano una serie di sostanze che attivano le piastrine e la coagulazione del sangue e danneggiano le cellule che rivestono la parete dei vasi (note come cellule endoteliali). Si viene quindi a instaurare uno stato cosiddetto "trombofilico", ovvero che predispone alle trombosi. Tutto ciò, unitamente all'eventuale presenza di ulteriori, generici, fattori di rischio trombotico (età avanzata, diabete, fumo di sigaretta, ipertensione arteriosa, sovrappeso, ereditarietà) espone il paziente con policitemia vera a un rischio trombotico più elevato rispetto a quello dei soggetti di controllo di pari età. Sulla base delle informazioni ottenute in numerosi studi clinici è possibile oggi suddividere i pazienti con policitemia vera in due classi, a seconda del loro rischio di sviluppare trombosi nel corso della malattia: i soggetti ad **"alto rischio"** sono quelli di età superiore a 60 anni e/o con una storia clinica personale caratterizzata da uno o più eventi trombotici, mentre si considerano a **"basso rischio"** tutti gli altri, ovvero i soggetti di età inferiore a 60 anni e che non hanno mai presentato trombosi maggiori. Come si vedrà, questa distinzione è attualmente utilizzata per la scelta della terapia

più appropriata. L'incidenza delle complicanze trombotiche, sia arteriose sia venose, nel corso della malattia è all'incirca 2 volte più elevata rispetto alla popolazione generale se il paziente è a basso rischio, ma risulta essere addirittura 5 volte superiore se il paziente è ad alto rischio. Inoltre, la probabilità di sviluppare un nuovo evento trombotico aumenta con il passare degli anni dalla prima manifestazione trombotica. La scelta di una terapia adeguata è dunque di fondamentale importanza per ridurre il rischio di sviluppare trombosi dopo la diagnosi.

Le complicanze emorragiche sono di gran lunga meno frequenti rispetto alle trombosi e possono interessare qualsiasi organo, ma le più frequenti sono a carico del tratto gastrointestinale (anche perché l'incidenza di ulcera gastrica nei soggetti con policitemia vera sembra essere più elevata che nella popolazione generale). Sia i sanguinamenti maggiori (così definiti se richiedono il ricovero ospedaliero e/o trasfusioni) sia quelli minori, come le emorragie gengivali o dalle cavità nasali ("epistassi"), possono anche riflettere una particolare sensibilità all'aspirina, che viene comunemente utilizzata nei pazienti con policitemia vera. In genere, però, tali sanguinamenti sono modesti e si arrestano prontamente con la sospensione del farmaco. È noto invece che, in caso di conta piastrinica superiore a 1.000.000-1.500.000 per millimetro cubo di sangue, il rischio delle complicanze emorragiche è decisamente aumentato, e in questo caso l'impiego dell'aspirina deve essere valutato con cautela. Oltre alle trombosi, che rappresentano la complicanza più frequente, e alle emorragie, il decorso clinico del paziente con policitemia vera può essere complicato dall'evoluzione in mielofibrosi o leucemia acuta.

La mielofibrosi rappresenta l'evoluzione naturale della policitemia vera nel lungo termine, con un'incidenza pari a circa il 5% a distanza di 15 anni dalla diagnosi; quando questa si realizza, si parla di "**mielofibrosi post-policitemica**". Tale evenienza è caratterizzata da: ridotta necessità di salasso o riduzione progressiva del dosaggio, fino alla sospensione, dei farmaci utilizzati per il controllo della policitemia (in alcuni casi si assiste all'insorgenza di anemia con eventuale necessità di trasfusioni); aumento progressivo del volume della milza e più raramente del fegato; comparsa di sintomi costituzionali, prima assenti; e, per quanto riguarda gli esami ematochimici, comparsa nel sangue di eritrociti dalla forma alterata, che possono assumere il tipico aspetto a lacrima ("dacriociti"), e di globuli rossi immaturi ("eritroblasti"), che conservano il nucleo, nonché di aumento del numero dei leucociti con alcune forme

immature; spesso aumenta anche il valore della lattico-deidrogenasi (LDH). La biopsia del midollo osseo, che nel sospetto di un'evoluzione mielofibrotica della policitemia vera è necessaria per poter fare diagnosi, mostrerà la presenza di fibrosi e la riduzione quantitativa del tessuto midollare, con alterazioni di forma delle cellule precursori degli eritrociti, dei leucociti e soprattutto delle piastrine (i "megacariociti"). Quando la trasformazione in mielofibrosi è conclamata, la qualità di vita si può ridurre per il peggioramento dei sintomi preesistenti e l'insorgenza di nuove manifestazioni cliniche, in particolare conseguenti al progressivo aumento di volume della milza.

Il rischio di evoluzione della policitemia vera in una forma di **leucemia acuta** è da considerarsi molto basso e sembra essere condizionato dall'età avanzata del paziente, dall'elevata conta leucocitaria e da una più lunga durata della malattia. Aumenta il rischio di trasformazione in leucemia acuta anche l'utilizzo sequenziale o combinato di farmaci chemioterapici e in particolare di quelli appartenenti alla categoria degli alchilanti (busulfano, pipobromano). Ad ogni buon conto, la trasformazione in leucemia acuta può avvenire, seppure raramente, anche in persone che non hanno mai ricevuto farmaci citotossici.

Come si cura

La terapia di prima linea, raccomandata in tutti i pazienti con policitemia vera alla diagnosi, è rappresentata dai **salassi** e dall'**aspirina** a basse dosi. L'aggiunta di un **farmaco citoriduttore**, capace di ridurre la produzione di cellule del sangue da parte del midollo osseo, come l'idrossiurea (Oncocarbide®), è indicata nei pazienti che: (1) sono considerati "ad alto rischio" in quanto presentano fattori addizionali di rischio trombotico, come l'età superiore a 60 anni o un precedente evento vascolare; oppure (2) non sono sufficientemente controllati con il solo salasso e presentano un progressivo incremento dei valori ematici (ematocrito, leucociti, piastrine), delle dimensioni della milza, o manifestano sintomi sistemici della malattia o prurito tali da condizionare la qualità di vita in maniera importante (Figura 7).



Figura 7.

La terapia farmacologica è importante sia per la profilassi antitrombotica sia per il controllo dei valori alterati dell'emocromo nei pazienti "ad alto rischio".

■ Il salasso

Il salasso si propone di ridurre in modo rapido e senza importanti effetti collaterali l'aumento dei globuli rossi, misurato dall'ematocrito. Al paziente vengono prelevati circa 450 cc di sangue per ogni procedura, che può venire ripetuta a giorni alterni fino a raggiungere il valore desiderato di ematocrito; nelle persone più anziane o in coloro che hanno fattori di rischio cardiovascolare, o che tollerano male il salasso, può essere prelevato un volume di sangue minore (250-350 cc). Il salasso è in genere ben tollerato ed è cura dei medici che eseguono la procedura stabilirne l'entità e la frequenza sulla base delle caratteristiche del paziente (età, sesso, peso corporeo) e della tolleranza al trattamento. Di regola, il livello ottimale di ematocrito da raggiungere è 45%, ma questo obiettivo può essere diverso per alcuni pazienti, in funzione dei loro sintomi e della tollerabilità alla procedura. Dopo il salasso, alcuni pazienti possono presentare una transitoria sensazione di stanchezza che si risolve nell'arco di alcune ore. Reazioni più importanti, come vertigini o senso di svenimento, sono molto rare. Un importante effetto a lungo termine dei salassi è la riduzione progressiva della quantità di ferro dell'organismo. Questo è un effetto desiderato perché la carenza di ferro limita la capacità del midollo osseo di riformare globuli rossi, riducendo così la necessità di salassi nel tempo. Sia per la carenza di ferro sia per la tendenza della policitemia vera a "spegnersi" nel tempo, il bisogno di salassi è di solito più elevato nelle fasi iniziali della malattia. La riduzione della necessità di salassi è tuttavia un fenomeno lento a instaurarsi e variabile da paziente a paziente (Figura 8).

■ L'aspirina e altri farmaci antitrombotici

L'aspirina è un farmaco che impedisce alle piastrine di aggregare fra di loro ("antiaggregante piastrinico"), riducendo la capacità di formare coaguli di sangue e quindi prevenendo le complicanze trombotiche tipiche della malattia. Il dosaggio raccomandato è 100 mg al giorno da assumere a stomaco pieno. Un importante studio clinico europeo, coordinato in Italia, ha dimostrato che i soggetti con policitemia vera trattati con aspirina a queste dosi hanno una riduzione rilevante degli eventi vascolari, come l'infarto del miocardio o la



Figura 8.

Il salasso, cioè la sottrazione di sangue, veniva utilizzato già nell'antichità, in base alla convinzione che servisse a curare molte malattie; in tempi non lontanissimi, venivano impiegate a tale scopo anche le sanguisughe. Queste pratiche sono oggi sostituite (fortunatamente!) dall'innocua puntura venosa, come per un normale prelievo di sangue, e il salasso terapeutico è riservato pressoché esclusivamente alla policitemia vera e ad alcuni casi di eritrocitosi secondaria. (Fonte: http://www.lucianabartolini.net/insetti_e_larve_dacqua_2.htm)

trombosi venosa profonda, con limitati effetti collaterali. I principali effetti indesiderati dell'aspirina comprendono i disturbi gastrici e l'aumentata tendenza alle emorragie. I sintomi addominali più comuni sono l'iperacidità e il bruciore di stomaco, ma possono arrivare fino alla gastrite emorragica o all'ulcera gastroenterica. In questi casi è necessario associare all'aspirina un farmaco gastroprotettore ma, se i sintomi persistono, può rendersi necessaria la sua sospensione. Altri farmaci antiaggreganti piastrinici con minori effetti collaterali gastroenterici sono la **ticlopidina** e il **clopidogrel**. Tali farmaci possono essere somministrati al posto dell'aspirina, ma la loro efficacia antitrombotica nei pazienti con policitemia vera è meno studiata. Un altro effetto collaterale comune a tutti gli antiaggreganti piastrinici è la possibilità di sviluppare sanguinamenti a livello della cute (ecchimosi, ematomi) o delle mucose (gengivorragie, epistassi, emissione di sangue nelle urine ["ematuria"] o nelle feci, mestruazioni eccessive e protratte). Anche in questi casi si deve considerare la sospensione del farmaco, ma si devono eseguire comunque accertamenti ulteriori per escludere possibili sedi occulte di sanguinamento

rivelate dall'assunzione del farmaco (per esempio, una preesistente ulcera gastrica, polipi intestinali, fibromi uterini). L'aspirina non è di solito indicata nei pazienti che già assumono altri farmaci antitrombotici come gli anticoagulanti orali, frequentemente prescritti nei pazienti affetti da fibrillazione atriale o che abbiano presentato eventi tromboembolici venosi, ma talvolta può essere somministrata contemporaneamente, su indicazione dello specialista ematologo e con uno stretto controllo clinico.

Gli anticoagulanti orali attualmente disponibili in Italia sono il Coumadin® (warfarin) e il Sintrom® (acenocumarolo). Riducendo i livelli di vitamina K nell'organismo e quindi la funzionalità di alcuni fattori della coagulazione, questi farmaci riducono la normale capacità del sangue di coagulare; non possono essere somministrati a dosi fisse, come invece avviene per gli altri farmaci. Ogni paziente, infatti, richiede una dose diversa di farmaco per raggiungere il livello di anticoagulazione adeguato, che viene misurato con un indice chiamato INR. Gli anticoagulanti orali presentano numerose interazioni con alcuni alimenti e farmaci. Notizie dedicate al paziente in trattamento anticoagulante orale sono disponibili presso il sito della FCSA (Federazione dei Centri per la Diagnosi della Trombosi e la Sorveglianza delle Terapie Antitrombotiche – www.fcsa.it).

■ L'idrossiurea

L'idrossiurea è un farmaco citoriduttore che diminuisce la produzione di cellule del sangue da parte del midollo osseo interferendo con la sintesi del DNA. Lo scopo è quello di contrastare l'eccesso non solo di globuli rossi (come fanno i salassi), ma anche di globuli bianchi e di piastrine. Inoltre, l'idrossiurea limita l'ingrandimento della milza. È pertanto indicata, come si è detto all'inizio, nei pazienti a maggiore rischio trombotico o con progressivo aumento dei valori ematici o delle dimensioni della milza. Viene somministrata continuativamente a dosaggi in genere compresi fra 1 e 3 compresse, equivalenti a 500-1500 mg al giorno, con controlli periodici dell'emocromo per valutare eventuali aggiustamenti della dose. La comparsa di tossicità midollare con anemia, riduzione eccessiva dei globuli bianchi ("leucopenia") o delle piastrine ("piastrinopenia") richiede la riduzione della dose o la sospensione del farmaco. L'idrossiurea è in genere ben tollerata, ma

in circa il 5% dei pazienti possono insorgere effetti collaterali tali da impedire la prosecuzione della terapia. I più frequenti sono a carico della cute, con la comparsa di ulcere cutanee a lenta guarigione, afte del cavo orale, dermatiti e rare neoplasie cutanee. Una complicanza rara (meno dell'1% dei pazienti) ma tipica è la febbre da farmaco, che insorge in genere dopo 3-4 settimane di trattamento e si manifesta con temperatura molto elevata (anche oltre 39 °C) e immediata risoluzione alla sospensione dell'idrossiurea. È stato segnalato che l'uso di idrossiurea può essere associato a un aumentato rischio di evoluzione leucemica della policitemia vera, ma tale rischio non è mai stato chiaramente dimostrato dagli studi clinici.

■ Altri farmaci citoriduttivi

Altri farmaci citoriduttivi comprendono il busulfano (Myleran®) e il pipobromano (Vercite®). Questi farmaci hanno oggi un impiego limitato a pochi pazienti, in genere anziani o con intolleranza all'uso dell'idrossiurea. A differenza dell'idrossiurea, è possibile che il rischio di evoluzione leucemica sia aumentato in coloro che hanno fatto uso di questi farmaci, specialmente se in combinazione.

■ I nuovi farmaci

La scoperta delle mutazioni molecolari nella policitemia vera, e in particolare della mutazione V617F del gene JAK2, ha stimolato la ricerca di farmaci nuovi in grado di colpire in maniera più selettiva le cellule che hanno sviluppato questa alterazione. Questi farmaci comprendono:

- l'**interferone pegilato**, molecola ad attività citoriduttiva e immunomodulante a lento rilascio, somministrata per via sottocutanea una volta alla settimana. Studi clinici ne hanno dimostrato un'elevata efficacia nel controllare i valori ematici e nel ridurre la quantità di cellule con la mutazione di JAK2. I principali effetti collaterali comprendono sintomi simil-influenzali con febbre, dolori muscolari e articolari e la possibile comparsa di tossicità neurologica (depressione), tiroidea o gastroenterica che richiede la sospensione del farmaco in circa il 30% dei pazienti;

- ▶ gli **inibitori diretti di JAK2**, diversi farmaci a vari stadi di sviluppo clinico, studiati soprattutto nella mielofibrosi. Il più avanzato è ruxolitinib, che è stato sperimentato con buoni risultati anche nei pazienti con policitemia vera, in particolare in quelli nei quali la terapia con idrossiurea era risultata inefficace o aveva causato effetti collaterali;
- ▶ gli **inibitori indiretti di JAK2**, tra i quali givinostat, un inibitore dell'istone deacetilasi, studiato sia nella mielofibrosi sia nella policitemia vera.

Negli studi condotti a tutt'oggi, gli inibitori di JAK2 hanno mostrato particolare attività nella riduzione della splenomegalia e dei sintomi sistemici quali il prurito, la stanchezza, il calo di peso e la febbre. Gli effetti collaterali sono variabili per i diversi farmaci e comprendono l'eccessiva riduzione delle cellule ematiche, in particolare delle piastrine, sintomi gastroenterici come diarrea o pancreatite, o manifestazioni sistemiche come l'aumento del peso corporeo. Allo stato attuale, questi nuovi farmaci possono essere utilizzati in Italia solo nell'ambito di sperimentazioni cliniche regolate da specifici protocolli di ricerca. È tuttavia ipotizzabile che il loro uso possa essere ampiamente esteso nei prossimi anni.

Lo stile di vita

Come è stato più volte sottolineato, l'età superiore a 60 anni e una storia di precedenti eventi trombotici costituiscono i principali fattori di rischio per trombosi e sono ovviamente non modificabili. La presenza di tradizionali fattori di rischio cardiovascolare, quali l'ipertensione, il fumo, l'iperlipidemia, il diabete e il sovrappeso, può costituire un significativo elemento aggiuntivo nello sviluppo di una complicanza trombotica, in particolare di tipo arterioso (infarto del miocardio, ictus ischemico, arteriopatia). È quindi molto importante, al pari di un trattamento farmacologico, ridurre l'impatto dei fattori di rischio che sono modificabili attraverso l'acquisizione di uno stile di vita sano, riducendo il peso corporeo in caso di sovrappeso, eliminando il fumo e controllando pressione arteriosa e livelli di colesterolo, trigliceridi e glicemia. In modo analogo, le persone che già sono affette in maniera conclamata da altre patologie come ipertensione o diabete o iperlipidemia devono più di altre non trascurare i controlli periodici presso i medici di riferimento per il trattamento di tali condizioni.

L'abolizione del fumo di sigaretta è il primo traguardo immediato e ovvio per ogni paziente: ha poco senso assumere farmaci o sottoporsi a controlli ambulatoriali se la riduzione del rischio ottenuta con interventi medici viene poi vanificata dalla persistenza dell'abitudine al fumo (Figura 9). La dieta non comporta alcuna indicazione



Figura 9.
L'abolizione del fumo di sigaretta è fondamentale per ridurre il rischio di trombosi.

strettamente legata alla diagnosi di policitemia vera; tuttavia, come per la popolazione generale, è consigliabile avere un'alimentazione varia che preveda un regolare consumo di pesce (almeno 2 volte alla settimana), un limitato consumo di grassi di origine animale (carne, burro, formaggi, latte intero), che sia povera di sodio (contenuto nel sale da cucina) e ricca di fibre (verdura, frutta, legumi), così da influire favorevolmente sui livelli di colesterolo e sulla pressione arteriosa. Il vino può essere assunto in modica quantità, mentre l'abuso di bevande alcoliche e superalcoliche è assolutamente sconsigliato (Figura 10).

Non vi è alcuna controindicazione ai viaggi aerei anche di lunga durata: il minimo aumento del rischio trombotico legato all'immobilità prolungata è ben controllato dalla concomitante terapia con farmaci antitrombotici, quali aspirina e anticoagulanti orali, e dagli accorgimenti suggeriti ai viaggiatori dalle compagnie aeree.

Essere affetto da policitemia vera non comporta alcuna limitazione per quanto riguarda l'attività fisica, che deve comunque essere consona alle condizioni generali e all'età di ciascun soggetto. Per ottenere una riduzione del rischio vascolare può essere sufficiente camminare 30 minuti al giorno e, se possibile, salire le scale a piedi. Per i pazienti più giovani non vi è alcuna limitazione a praticare attività sportive anche impegnative, se non la ovvia controindicazione a praticare sport di contatto (come il pugilato, il rugby) per il maggior rischio emorragico legato alla malattia

e in parte anche aumentato dall'assunzione di farmaci antiaggreganti o anticoagulanti. Anche le attività sportive con rischio di traumatismo (sci, ciclismo) andrebbero praticate con cautela e quanto meno con uso di casco protettivo.

Infine, è consigliabile osservare alcune attenzioni particolari di tipo dermatologico. Per limitare



Figura 10.
La prevenzione dell'ipercolesterolemia e il controllo della pressione arteriosa iniziano a tavola.

il prurito va preferita l'acqua fredda per i lavaggi, asciugandosi a pressione e non per strofinio. Vanno evitati bagni o docce con acqua molto calda. Inoltre, bisogna sforzarsi di non grattarsi, per evitare lesioni che potrebbero infettarsi. La pelle va tenuta idratata impiegando apposite creme o lozioni. Inoltre, va evitata l'eccessiva esposizione al sole (impiegare in caso creme schermanti), specialmente quando si assuma idrossiurea.

■ **Trattamento estro-progestinico e gravidanza**

Le donne in età fertile affette da policitemia vera sono relativamente rare, data la maggiore prevalenza della malattia nel sesso maschile e la diagnosi a un'età mediana di 60 anni. Pertanto, esistono evidenze limitate sulle problematiche relative all'uso di estro-progestinici e alla gravidanza.

Pur in assenza di studi controllati, le donne in età fertile devono essere informate sul fatto che l'uso di contraccettivi orali può aumentare anche di molto il rischio di tromboembolia e pertanto è sconsigliato; inoltre, nelle donne che fanno uso di questi farmaci la trombosi può essere particolarmente grave, manifestandosi preferenzialmente nei vasi addominali (trombosi splancniche). La policitemia vera comporta un aumentato rischio di complicanze in gravidanza, sia di tipo materno (trombosi) sia di tipo riproduttivo (perdita o iposviluppo fetale). Nel caso in cui la donna assuma farmaci citoreducenti è opportuno programmare il concepimento, ai fini della sospensione o del cambiamento dei farmaci. Durante la gravidanza deve essere mantenuto uno stretto controllo dell'ematocrito mediante i salassi ed eventualmente con la somministrazione di interferone, farmaco del tutto sicuro anche in gravidanza. Nel periodo pre-parto va proseguito il trattamento con aspirina e va considerato l'impiego, in caso di presenza di fattori di rischio addizionali per trombosi (storia di pregressa trombosi, obesità, allettamento, presenza di trombofilia ereditaria), di eparina per via sottocutanea in sostituzione o in aggiunta all'aspirina. Dopo il parto, dato l'ulteriore incremento di rischio trombotico associato al puerperio, è raccomandato comunque l'impiego di eparina sottocute per 6 settimane.

Risposte ad alcune domande frequenti

Posso guarire dalla policitemia vera?

No. La guarigione, cioè la completa scomparsa della malattia, non è un obiettivo raggiungibile con alcuna delle terapie attualmente utilizzate per il controllo della malattia. Studi recenti indicano che in alcuni soggetti che hanno ricevuto interferone pegilato la quantità di cellule del sangue che risultano positive alla mutazione JAK2V617F si riduce moltissimo, fino alla negativizzazione. Questi risultati molto interessanti necessitano però di conferma e non è ben chiaro se la scomparsa della mutazione JAK2V617F equivalga alla guarigione.

Potrei fare il trapianto di midollo?

No. In linea teorica, la sostituzione della sua cellula staminale ammalata con quella di un donatore sano potrebbe portare alla guarigione della malattia. Attualmente, però, non vi è alcuna indicazione al trapianto di cellule staminali in quanto il decorso generalmente benigno della policitemia vera, con una sopravvivenza molto vicina a quella della popolazione generale, non giustifica il ricorso alla procedura trapiantologica che a tutt'oggi risulta gravata da un consistente rischio di mortalità e dalla comparsa di complicanze anche gravi a distanza di tempo dal trapianto. Il trapianto è stato finora utilizzato solo in rarissimi casi di soggetti giovani con malattia particolarmente aggressiva e resistente al trattamento.

Posso avere figli?

Sì. Bisogna però tenere conto che la malattia si presenta generalmente dopo i 50 anni, quindi il problema della gravidanza è limitato ai non frequenti casi in cui sia esordita precocemente. Come discusso in precedenza, la tendenza trombofilica associata alla malattia richiede una grande attenzione nella

gestione farmacologica di una gravidanza, per un aumento del rischio di trombosi nella madre (fortunatamente rare) e di perdita precoce del prodotto del concepimento. Ma sono numerose le donne con policitemia vera che hanno partorito bambini perfettamente sani dopo una gravidanza assolutamente priva di complicanze. Per quanto riguarda invece i soggetti di sesso maschile, la policitemia vera non influenza minimamente la possibilità di divenire padre. Nel caso in cui si assumano farmaci citotossici, però, è necessaria la loro sospensione tempo prima del concepimento e l'eventuale sostituzione con interferone, che è assolutamente sicuro anche in gravidanza e non ha effetto teratogenico (cioè non induce malformazioni nel feto, come potenzialmente possono fare i farmaci citotossici convenzionali).

■ **Posso trasmettere la malattia ai miei figli?**

No. Esistono alcune forme ereditarie di policitemia che sono diverse dalla policitemia vera, per la quale non vi è assolutamente dimostrazione di una trasmissione ereditaria. Oggi sappiamo però che viene trasmessa una generica predisposizione a sviluppare una delle malattie mieloproliferative croniche, compresa la policitemia vera, nell'ambito familiare, allo stesso modo in cui, nelle famiglie nelle quali vi siano una o più persone che ne sono affette, viene ereditata una predisposizione ad ammalarsi di diabete o di ipertensione. Per questa ragione non è assolutamente indicato effettuare esami nei propri figli per ricercare i segni di policitemia vera o di un'altra malattia mieloproliferativa.

■ **Come debbo comportarmi in caso di interventi chirurgici?**

Prima dell'intervento, informi il suo ematologo, perché è importante che arrivi all'intervento con un valore di ematocrito ben controllato. La prosecuzione dell'aspirina dipende dal tipo di chirurgia: se si tratta di una chirurgia minore, può essere proseguita; se si tratta di un intervento chirurgico maggiore, in genere viene sospesa 7-10 giorni prima e sostituita con la classica profilassi antitrombotica con eparina a basso peso molecolare (2.000-4.000 U al giorno, o dosi equivalenti). Se sta assumendo farmaci citoriduttivi, come per esempio Oncocarbide®, dovrebbe proseguirli anche nei giorni prima e dopo l'intervento, compatibilmente con le necessità anestesiolgiche e il tipo di intervento. Nella rara evenienza di un intervento urgente in un soggetto con piastrinosi estrema (valore di piastrine superiore a 1.500.000 per millimetro cubo di sangue) può

essere necessario ricorrere alla piastrino-afèresi, cioè alla rimozione delle piastrine con un separatore cellulare, in attesa che la citoriduzione farmacologica abbia effetto sulla conta piastrinica. Un problema particolare può essere costituito dalla necessità di avviare a chirurgia il soggetto con policitemia vera che sia già in trattamento anticoagulante. In generale, questi soggetti vanno considerati ad altro rischio emorragico, oltre che trombotico per la malattia di base. In caso di interventi in elezione, è consigliata la sospensione dell'anticoagulante orale 5 giorni prima della chirurgia, iniziando eparina a basso peso molecolare. In assenza di complicanze emorragiche, l'anticoagulante orale può essere reintrodotta in terapia dopo 2-3 giorni, arrivando a sospendere l'eparina quando il valore di INR rientra nel range terapeutico specifico per la patologia.

■ **Posso donare i miei globuli rossi in eccesso?**

No. Sebbene i suoi globuli rossi siano probabilmente del tutto normali e ben funzionanti, come tutte le persone che hanno una malattia che coinvolga le cellule del sangue, lei non può donare sangue, né intero né nelle sue diverse componenti (piastrine, plasma). Peraltro, se lei desidera, potrà donare il sangue del salasso per scopi di ricerca in alcuni Centri specializzati nello studio e nella cura di queste malattie.

■ **Debbo assumere ferro per compensare la perdita con i salassi?**

No. La carenza di ferro è un effetto desiderato dei salassi in quanto limita la capacità del midollo osseo di produrre eritrociti. I salassi determinano un progressivo depauperamento di ferro dall'organismo poiché rimuovono i globuli rossi che ne contengono una grande quantità al loro interno, legato all'emoglobina. Quando la carenza di ferro è presente da un certo tempo, possono insorgere disturbi tipici di questa condizione, come una perdita eccessiva di capelli, un'estrema fragilità delle unghie, la comparsa di alterazioni del gusto e della mucosa del cavo orale; inoltre, la carenza di ferro contribuisce a rendere ancora più sintomatica la sensazione di astenia associata alla malattia. In alcuni casi con sintomi particolarmente gravi potrebbe rendersi necessario assumere compresse di ferro, ma la terapia deve essere di breve durata e sempre dietro indicazione e previo controllo dello specialista ematologo. Un'eccessiva introduzione di ferro potrebbe infatti fare aumentare, rapidamente e vertiginosamente, il valore dell'ematocrito, rendendo quindi necessari nuovi salassi.

— **Devo prendere vitamine perché i miei globuli rossi sono aumentati di volume da quando assumo Oncocarbide®?**

No. L'aumento di volume dei globuli rossi – che si misura con il parametro MCV nell'emocromo – nelle persone che assumono Oncocarbide® è un effetto, del tutto innocuo, dovuto al farmaco. Pertanto, non vi è alcuna ragione di assumere vitamine quali acido folico o vitamina B12.

— **Posso continuare a fumare?**

No. Assolutamente no. Il fumo di sigaretta può aumentare il suo rischio di avere trombosi, specialmente l'infarto del miocardio, fino a 7 volte, e quindi deve sforzarsi di cessare immediatamente il fumo. Ridurre semplicemente il numero di sigarette serve a poco. Inoltre, il danno provocato dal fumo a livello polmonare potrebbe contribuire all'aumento del valore dell'ematocrito, richiedendo salassi aggiuntivi o un aumento della dose dei farmaci citotossici.

— **Quali sono gli ulteriori specialisti a cui debbo rivolgermi?**

I controlli cardiologici sono particolarmente raccomandati in questa malattia, soprattutto nei soggetti anziani, considerato il rischio cardiovascolare aumentato rispetto alla popolazione generale.

Un controllo periodico da parte del dermatologo è indicato nei pazienti in trattamento con idrossiurea, per verificare la possibile insorgenza di complicanze cutanee legate a tale trattamento. Inoltre il dermatologo può essere un importante riferimento per il trattamento del prurito.

— **Ogni quanto devo fare i controlli ematologici e clinici?**

Non esiste una regola specifica e sarà il suo ematologo di riferimento a suggerirle di volta in volta ogni quanto sia opportuno che lei effettui i controlli ematochimici e la visita specialistica. In linea di massima, nelle fasi iniziali del trattamento, sia con salassi sia con farmaci citotossici, i controlli saranno più ravvicinati e potrebbe essere necessario effettuare l'emocromo anche ogni 7-15 giorni. Successivamente, una volta raggiunta la stabilità della terapia (in termini di frequenza di salassi o di dosaggio del farmaco), i controlli ematochimici possono essere effettuati ogni 2-3 mesi e la valutazione clinica ogni 3-6 mesi.

— **Cosa posso fare per il prurito?**

Il prurito è peggiorato dal contatto con l'acqua. Vanno evitati bagni o docce

con acqua molto calda e per lavarsi va preferita l'acqua fredda, asciugandosi a pressione e non per strofinio. L'uso di indumenti stretti o di fibre sintetiche può peggiorare il prurito. La pelle va tenuta idratata, impiegando apposite creme o lozioni. È stato segnalato un beneficio con l'impiego di soluzioni di bicarbonato di sodio o di creme galeniche alla capsaicina (sostanza attiva del peperoncino). Può essere utile, per alcuni soggetti o in particolari situazioni, l'assunzione di farmaci antistaminici, anche se il loro impiego può essere limitato dall'eccessivo effetto sedativo generale. Trattamenti con raggi ultravioletti possono essere tentati con controllo specialistico dermatologico.

■ Posso espormi al sole?

Sì. Ma con moderazione. L'eccessiva esposizione al sole favorisce i tumori della cute e, secondo alcuni studi, questo tipo di patologia cutanea è un po' più frequente nella policitemia vera rispetto alla popolazione generale. Se poi sta assumendo idrossiurea, è opportuno limitare al minimo il tempo passato al sole (scegliendo se non altro le ore estreme del giorno, il mattino o la sera) in quanto il farmaco ha una tossicità cutanea che potrebbe essere accentuata dai raggi ultravioletti del sole, provocandole anche macchie esteticamente non piacevoli.

■ Ho diritto all'esenzione dal pagamento del ticket sanitario?

Sì. La policitemia vera è una patologia clonale che dà diritto all'esenzione (codice 048) dal pagamento per le indagini diagnostiche necessarie per il monitoraggio della malattia e per le terapie relative alla patologia stessa. La certificazione può essere fatta direttamente dallo specialista ematologo e poi validata dalla ASL di residenza.

■ Ho diritto ai benefici riservati agli invalidi e ai portatori di handicap?

Va valutato caso per caso. L'art. 2 della legge 118 del 30.3.1971 definisce invalidi civili i cittadini affetti da minorazioni congenite o acquisite che abbiano subito una riduzione permanente della capacità lavorativa non inferiore a un terzo o, se di età inferiore a 18 anni, che abbiano difficoltà persistenti a svolgere i compiti e le funzioni proprie della loro età. Sono considerati invalidi civili anche i soggetti di età superiore a 65 anni che si trovino nella situazione di difficoltà prevista per i minorenni (ai sensi dell'art. 6 del DL 509 del 23.11.1988). Il DM del 5.2.1992 riconosce alle "neoplasie a prognosi favorevole con mo-

destra compromissione funzionale” una percentuale di invalidità dell’11% e alle “neoplasie a prognosi favorevole con grave compromissione funzionale” una percentuale di invalidità del 70%. Rimanendo quindi nell’ambito delle neoplasie a prognosi favorevole (quale è la policitemia vera), il riconoscimento o meno della “grave compromissione funzionale” comporta importanti conseguenze. Infatti, per il riconoscimento dell’invalidità civile occorre una soglia del 34%, per l’iscrizione alle liste speciali di collocamento una soglia del 46% e per l’accesso a benefici economici (assegno di invalidità) una soglia del 74%. La maggiore o minore gravità di compromissione funzionale può naturalmente dipendere da eventuali esiti di complicanze trombotiche o da altre menomazioni che complessivamente facciano raggiungere livelli di invalidità maggiori, per il cui riconoscimento occorre comunque presentare una domanda all’INPS, che comunicherà la data della visita della competente Commissione Medica della ASL.

La legge 104/1992 tutela i portatori di handicap grave e i loro parenti. La definizione di handicap è fornita dall’art. 3 comma 1 della legge, quadro il quale recita: “è portatore di handicap colui che presenta una minorazione fisica, psichica o sensoriale, stabilizzata o progressiva, che è causa di difficoltà di apprendimento, di relazione o di integrazione lavorativa e tale da determinare un processo di svantaggio sociale o di emarginazione”, condizioni che non sono di per sé connaturate alla policitemia vera in fase di stato. Anche in questo caso, naturalmente, potrà essere inoltrata domanda per vedere riconosciuto un eventuale stato di handicap, che potrà essere dovuto a possibili complicanze legate alla malattia o alla contemporanea presenza di altre menomazioni. È possibile richiedere un’unica visita medico-legale per l’accertamento dell’esistenza dei requisiti di invalidità e di stato di handicap, altrimenti si dovranno fare due visite medico-legali.

Per saperne di più

Il modo migliore per saperne di più è certamente parlare con il suo medico di medicina generale e con gli specialisti che l'hanno in cura, ma è anche vero che molte informazioni possono essere reperite in forma concisa in manuali come questo o visitando i siti di alcune Istituzioni scientifiche italiane e straniere. Tra questi siti segnaliamo:

■ **www.progetto-agimm.it**

è il sito del gruppo italiano di ricerca sulle neoplasie mieloproliferative croniche finanziato da AIRC, che ha aiutato anche nella stesura di questo libretto. Potrà trovare aggiornamenti sulle ultime novità della ricerca e una descrizione aggiornata delle attività del gruppo, compresi i nuovi studi clinici. Nel sito vi è inoltre uno spazio per chiedere informazioni o lasciare commenti.

■ **www.fcsa.it**

è il sito della Federazione dei Centri per la Diagnosi della Trombosi e la Sorveglianza delle Terapie Antitrombotiche (FCSA) dedicato ai pazienti che assumono anticoagulanti orali.

■ **www.mpnresearchfoundation.org**

è il sito della Fondazione Americana per le Neoplasie Mieloproliferative Croniche, con informazioni sui progressi della ricerca e le nuove terapie.



Cod. 1213433