

Università degli Studi di Brescia – Corso di laurea in Medicina e Chirurgia

Corso integrato di Malattie del Sangue

# **CASO CLINICO**

## ***Sindromi mieloproliferative croniche***



UNIVERSITY  
OF BRESCIA



Chair of Hematology  
Unit of Blood Disease and  
Bone Marrow Transplantation

***Mirko Farina***

*Unit of Blood Diseases and Bone Marrow Transplantation  
Program of Cell Therapies and Research in Hematology  
University of Brescia & ASST Spedali Civili of Brescia*

**mirko.farina@unibs.it**

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

ASST Spedali Civili

# N.D., 62 aa

Viene perché non fa esami da un po' e si è accorto che negli ultimi negli ultimi mesi di avere colorito «rossastro» delle guance.

Inoltre negli ultimi mesi **dopo la doccia riferisce prurito diffuso** (PRURITO ACQUAGENICO).

## Anamnesi patologica remota:

*Diabete mellito in terapia con Metformina  
Iperteso in terapia*

## Anamnesi fisiologica:

*Fuma 1 pacchetto al giorno*

## Anamnesi familiare:

*Non significativa*

## EO:

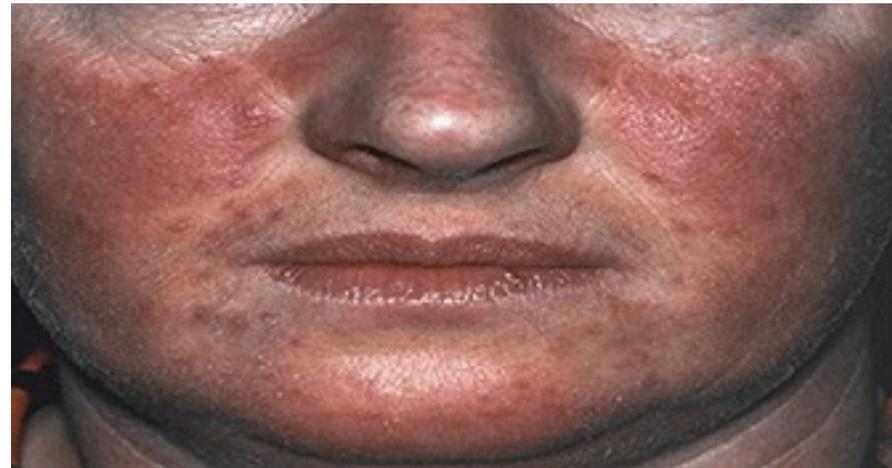
Pz lucido, collaborante, eupnoico.

## **Rubeosi al volto**

*Lieve splenomegalia (1 cm da arcata costale)*

*Non epatomegalia*

*Non linfadenopatie superficiali*



# Emocromo

| <b><i>Esame</i></b> | <b><i>Risultato</i></b> | <b><i>Valori riferimento</i></b> |
|---------------------|-------------------------|----------------------------------|
| Globuli bianchi     | 6.800                   | 4.000-10.000/mmc                 |
| <i>Neutrofili</i>   | <i>4200</i>             | <i>2000-7000/mmc</i>             |
| <i>Linfociti</i>    | <i>2050</i>             | <i>1100-4000/mmc</i>             |
| <i>Monociti</i>     | <i>500</i>              | <i>250-800/mmc</i>               |
| <i>Eosinofili</i>   | <i>50</i>               | <i>0-50/mmc</i>                  |
| <i>Basofili</i>     | <i>0</i>                | <i>0-50/mmc</i>                  |
| Globuli rossi       | 3.900.000               | 3.800.000-4.800.000/mmc          |
| Emoglobina          | <b>18.9</b>             | 12-16 g/dL                       |
| Hct                 | <b>59%</b>              | 35-45%                           |
| MCV                 | 97                      | 82-99 fL                         |
| MCH                 | 31                      | 27-31 pg                         |
| RDW                 | 16%                     | 12-17%                           |
| Piastrine           | 400.000                 | 150-400.000/mmc                  |



# Eritrocitosi primaria vs. secondaria

- **Eritrocitosi primaria:** PV, eritrocitosi pura

- **Eritrocitosi secondaria:**

- **ERITROCITOSI DA RIDOTTA OSSIGENAZIONE:**

- *BPCO*
- *SHUNT CARDIACO DX-SX*
- *Anomalie dissociazione Hb*

- **AUMENTO ANOMALO ERITROPOIETINA:**

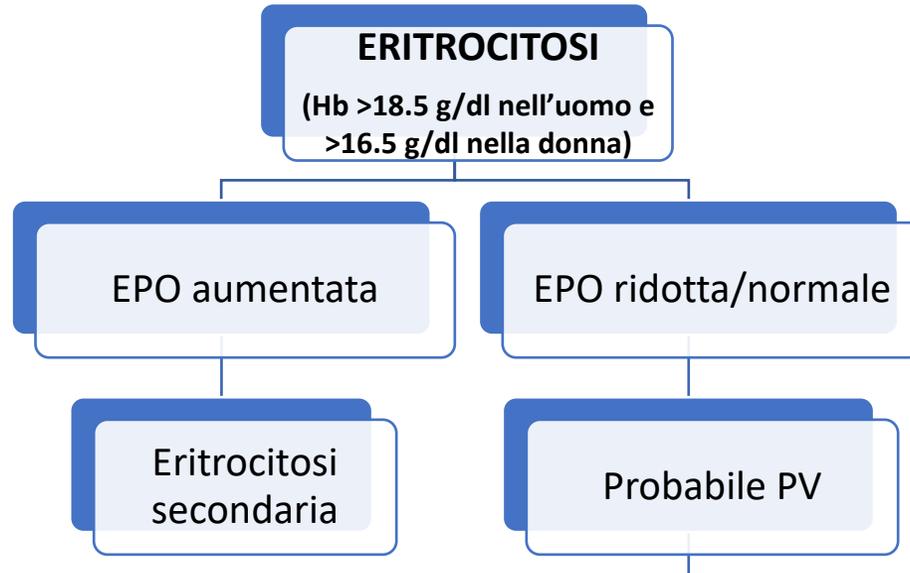
- *Malattie renali*
- *Tumori secernenti EPO (K rene, polmoni, utero, SNC)*
- *Somministrazione di Androgeni*



- **Eritrocitosi secondaria:** emoconcentrazione (il paziente è idratato?)

# Chiedereste altri esami?

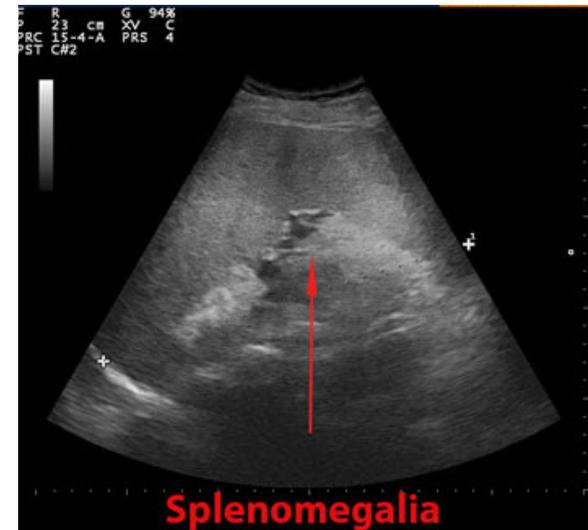
**ERITROPOIETINA: 4 U/L**



**Probabile PV**

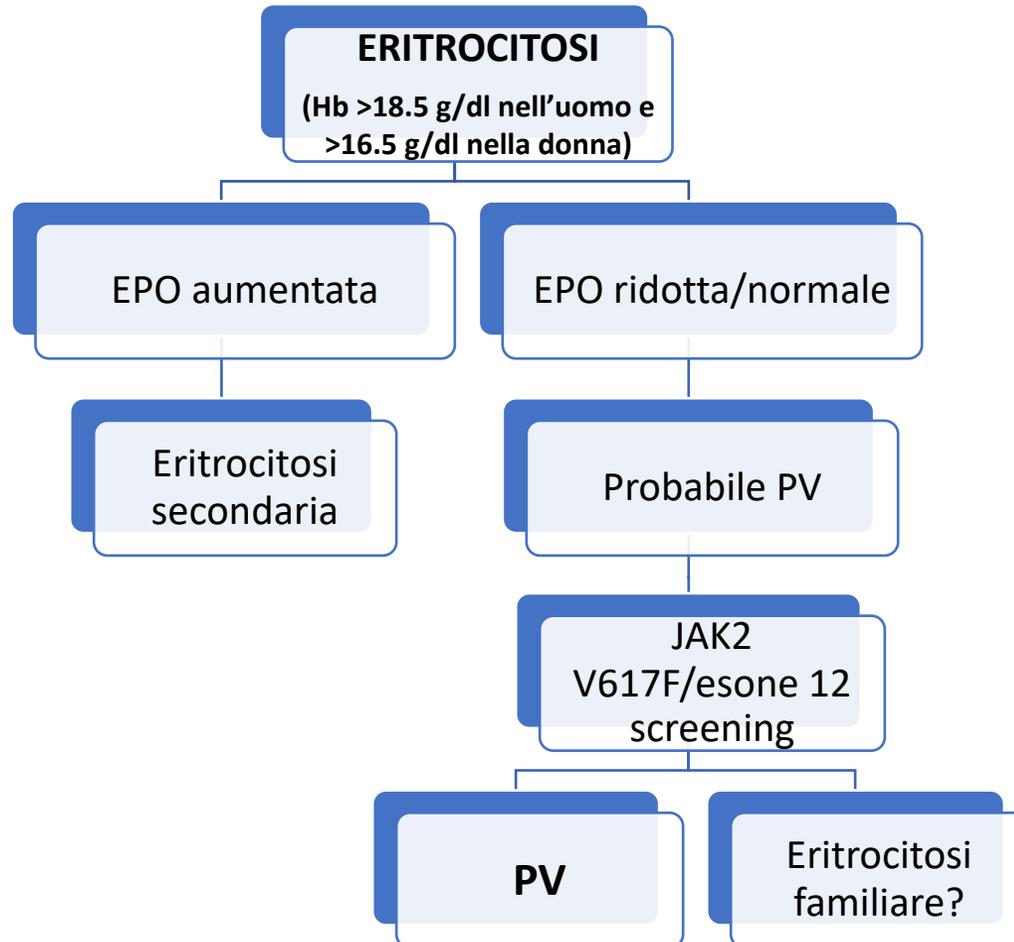
# Esami strumentali a completamento

- Rx torace: negativo
- SatO2: 99%
- Valutazione funzione renale:
  - Creatinina 1,00 mg/dl
- Eco addome: lieve splenomegalia (17 cm), resto nella norma



# Chiedereste altri esami?

**ERITROPOIETINA: 4 U/L**



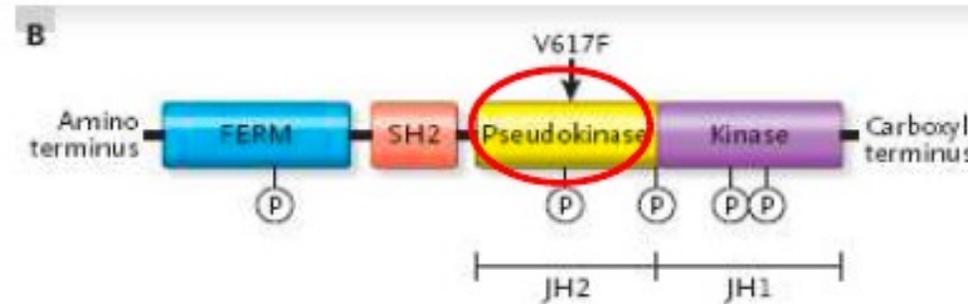
**Probabile PV**

Chiedereste altri esami?

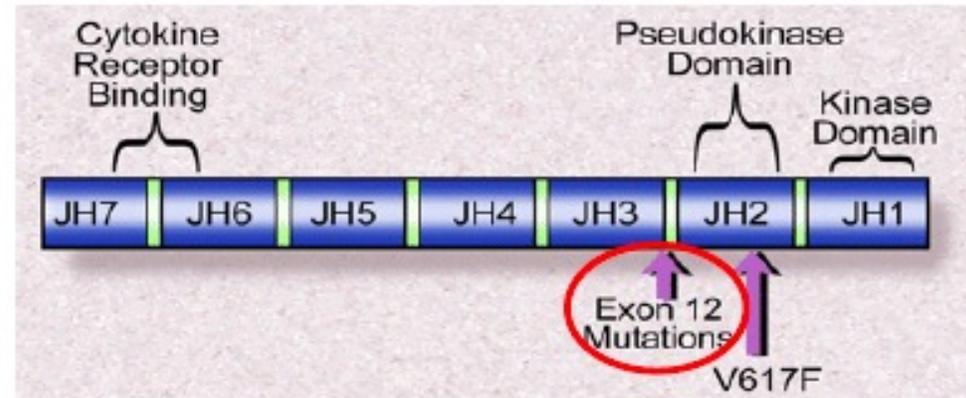
**JAK2**

# Mutazioni di JAK2

- 1) La mutazione più frequente è localizzata a livello della valina 617 nel dominio pseudochinasico JH2 (**esone 14**). Tale **mutazione V617F** è responsabile di una attivazione costitutiva della chinasi, interferendo con l'attività inibitoria del **dominio JH2**



- 2) Una seconda mutazione è stata individuata a livello **esone 12**



# Classificazione WHO

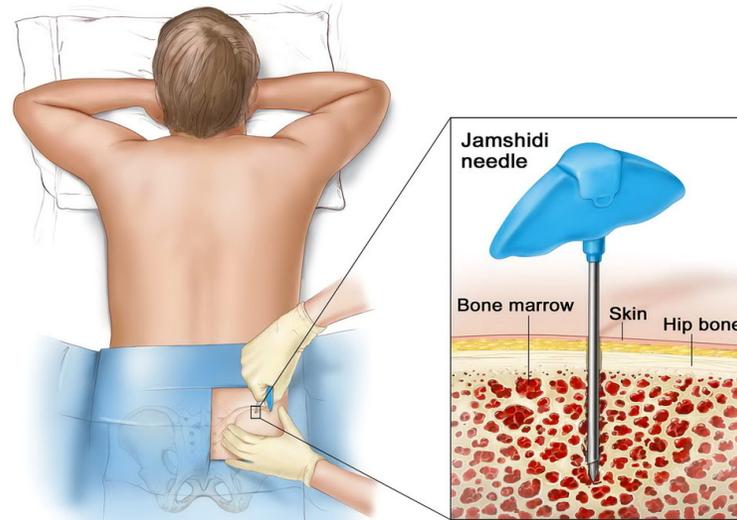
| Criteri maggiori |   |
|------------------|---|
|                  | 1. Hb > 16,5 g/dl nel maschio e > 16 g/dl nella femmina o altra evidenza di aumento del volume totale eritrocitario (Hct) |
|                  | 2. BM con iperplasia trilineare   |
|                  | 2. Dimostrazione di un marcatore molecolare (mutazione V617F o dell'esone 12 del gene JAK2)                               |
| Criteri minori   |   |
|                  | 1. Eritropoietina sierica ridotta   |

Devono essere presenti:

- Tutti e 3 i criteri maggiori o
- almeno 2 criteri maggiori e il criterio minore

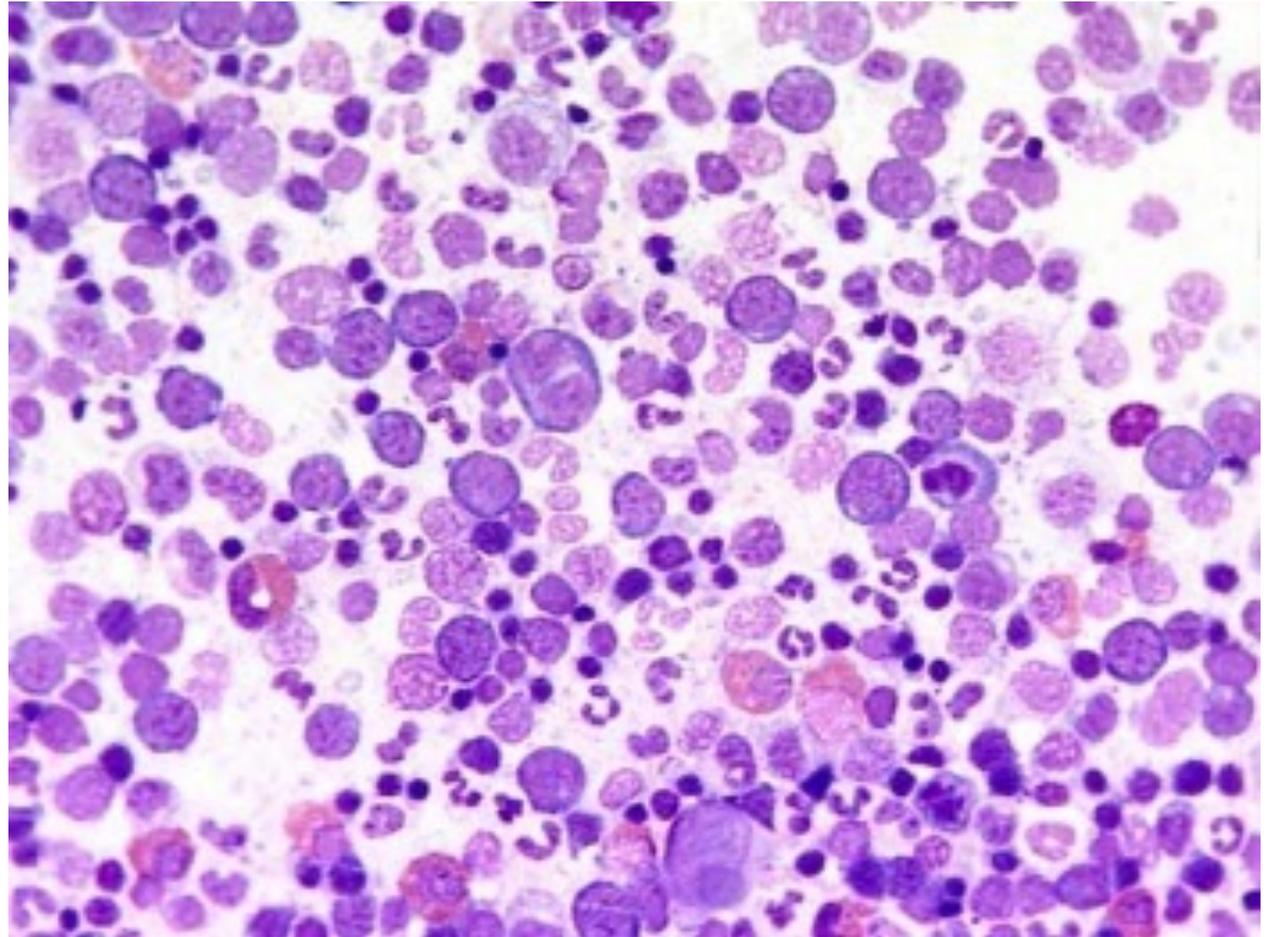
# Quale altro esame a completamento?

## Valutazione midollare con BIOPSIA OSTEO MIDOLLARE



# Valutazione midollare

- iperplasia trilineare (panmielosi)
- cellularità aumentata per età
- Fibrosi scarsa/assente
- Assenza di depositi marziali



# PV, presentazione clinica

- 50% dei casi asintomatico: riscontro casuale agli esami del sangue

## Sintomi generali

- Astenia: generica sensazione di stanchezza
- Rossore al volto, spesso accompagnato da iperemia congiuntivale e sensazione di calore diffuso
- Cefalea persistente o ricorrente
- Vertigini
- Disturbi al visus temporanei (lampi luminosi, offuscamenti della vista...)
- Disturbi all'udito (acufeni, tinniti)
- Parestesie: disturbi di sensibilità alle dita delle mani e piedi (formicolio, prurito, sensibilità eccessiva o ridotta)
- PRURITO ACQUAGENICO**

## Sintomi costituzionali

- Febbre (non dovuta a infezioni)
- Sudorazioni (specie notturne)
- Calo ponderale (pari o superiore al 10% del peso negli ultimi 6 mesi)

## Sintomi secondari alla splenomegalia (se presente)

- Ingombro addominale
- Pesantezza gastrica e difficoltà digestive
- Alterazioni intestinali: diarrea e/o stitichezza



PRURITO ACQUAGENICO

# PV, evoluzione clinica

- Complicanze trombo-emboliche:

3.3% persone/anno

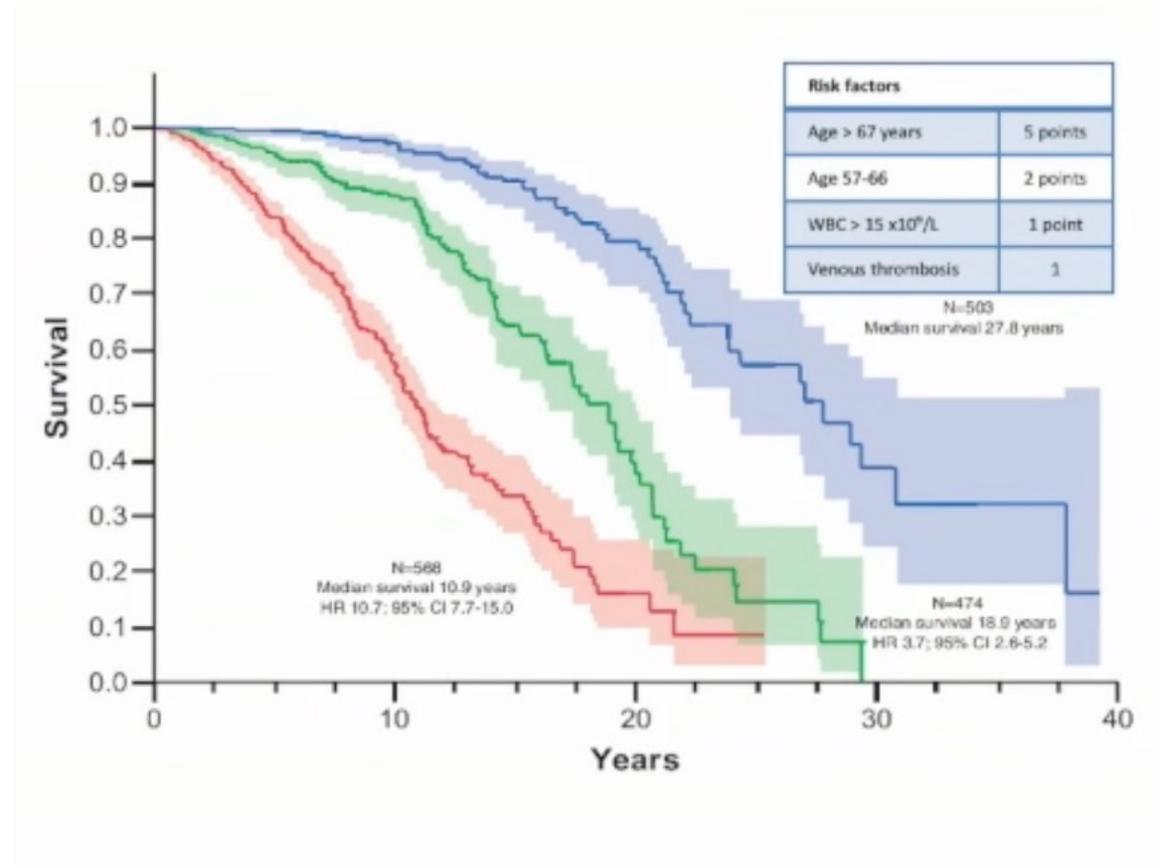
- **MAGGIORI:** IMA, ICTUS, EP
- **MINORI:** TVP, eritromialgia

- Evoluzione a mielofibrosi

0.9%, 5% e 34% a 1, 5, e 10 anni

- Evoluzione leucemia

0.4%



# Eventi vascolari minori

## Sintomi microvascolari cutanei

### Eritromelalgia

- Comparsa di improvvisi dolori urenti alle mani e/o ai piedi, accompagnati da una colorazione rosso-bluastro della cute
  - Esacerbata da caldo e esercizio
- Patogenesi: trombi di piastrine/GRC attivati e attivazione endoteliale su base infiammatoria nei piccoli vasi con occlusione



### Fenomeno di Raynaud

3 fasi:

- ischemica: insensibilità ma non dolore, da riduzione del flusso di sangue nelle singole arteriole segmentarie
- Cianosi: fase della stasi venosa è caratterizzata da formicolio e dolore
- Rossore: fase di iperemia reattiva

Patogenesi: vasospasmo arteriolare scatenato dal freddo



## Claudicatio intermittens

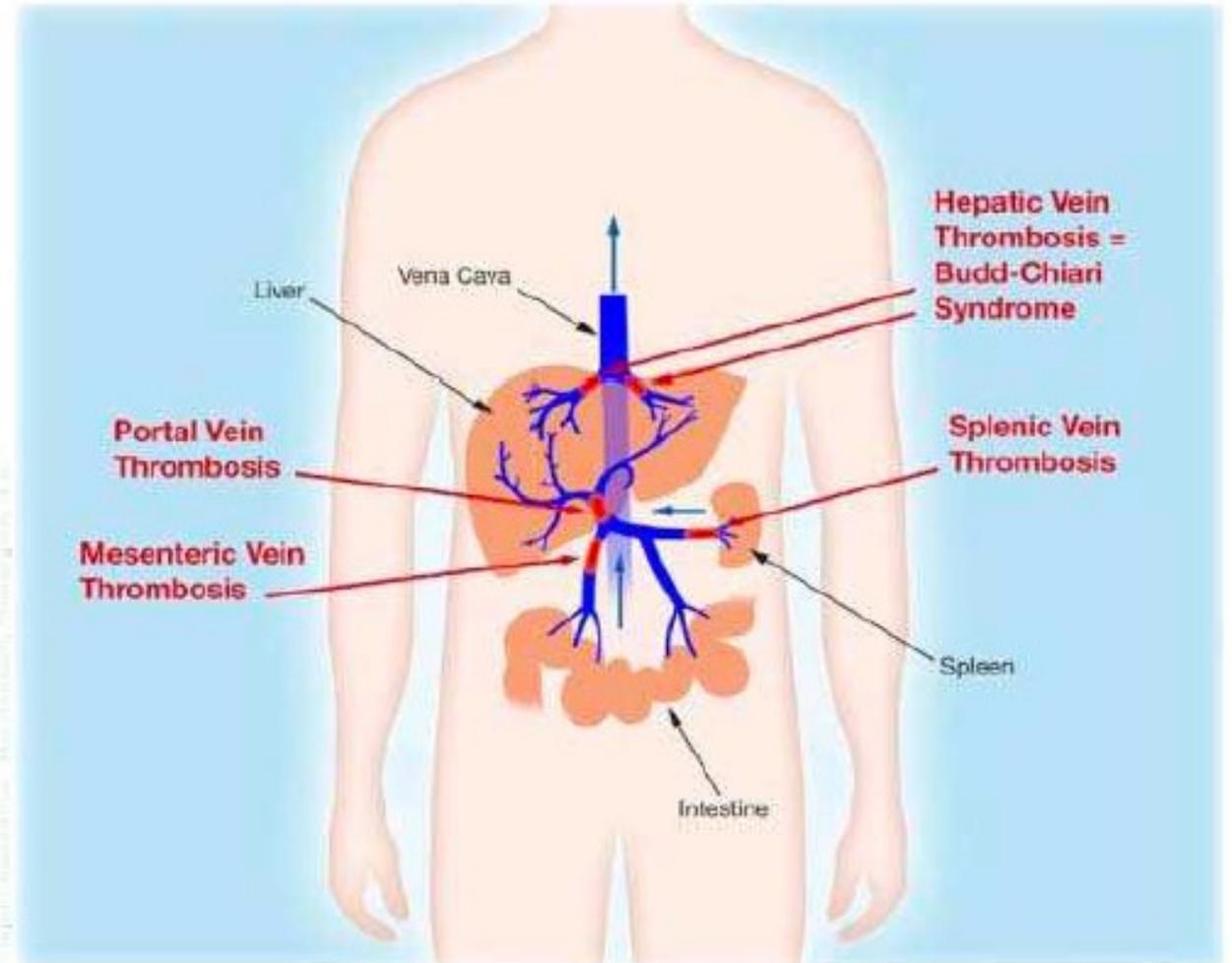


## Trombosi venose profonde

# Eventi vascolari: sindrome di Budd Chiari

- Epatomegalia (→ ittero)
- Splenomegalia
- Ascite
- Iperensione portale

**Causa: OCCLUSIONE VENE EPATICHE**



# PV, valutazione rischio

- Età: > 60 anni
- Precedenti eventi trombotici

Il nostro paziente ha:

- 62 anni
- NON ha precedenti eventi trombotici

**Quale rischio presenta?**

1) BASSO

**2) ALTO**

# PV, Cenni di terapia

## OBIETTIVO: RIDURRE RISCHIO CARDIOVASCOLARE

- Controllo fattori di rischio cardio-vascolare → STOP FUMO

Pazienti a

### **BASSO RISCHIO**

( di complicanze vascolari)

**Età < 60 anni**

**e**

**Nessuna pregressa ischemia/trombosi**

**Cardioaspirina**

**+**

**Salasso (per mantenere Ht <45%)**

Pazienti ad

### **ALTO RISCHIO**

( di complicanze vascolari)

**Età > 60 anni**

**e/o**

**Pregressa ischemia/trombosi**

**Cardioaspirina**

**+**

**Terapia citoriduttiva**

**+**

**Salasso al bisogno**

**(per mantenere  
Ht < 45%)**