



AZIENDA ULSS N. 6 - VICENZA
DIVISIONE DI EMATOLOGIA

VII edizione



FONDAZIONE
PROGETTO
EMATOLOGIA

GIORNATE EMATOLOGICHE VICENTINE

VII edizione



10-11-12 Ottobre 2016

Neoplasie mieloproliferative croniche: le «altre»

Le eritrocitosi



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



Prof. Maria Luigia Randi
Medicina Interna
Dip. di Medicina - DIMED
Università di Padova

Eritrocitosi

♂ Hb > 165 g/L o Ht > 49%
♀ Hb > 160 g/L o Ht > 48%

Relative

- Disidratazione
- Stress
- Terapia diuretica
- Ustioni
- Neonatalità

Assolute

Acquisite

- Policitemia Vera (PV)
- Altitudine
- Malattie polmonari croniche ostruttive
- Shunt cardiovascolari
- OSAS
- Tabagismo
- Malattie renali
- Tumori (HCC, polmone, ovaio)
- Androgeni
- Neonatalità
- Doping

Congenite

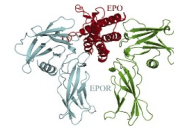
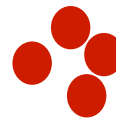
- PFCP (Mutazioni EPO-R)
- Mutazioni in OSP (VHL, HIF2 α , PHD2)
- Metaemoglobinemia
- Hb alta affinità per O₂
- Difetti del 2,3 bifosfoglicerato

ERITROCITOSI IDIOPATICA

Eritropoiesi normale

Eritropoietina (Epo)

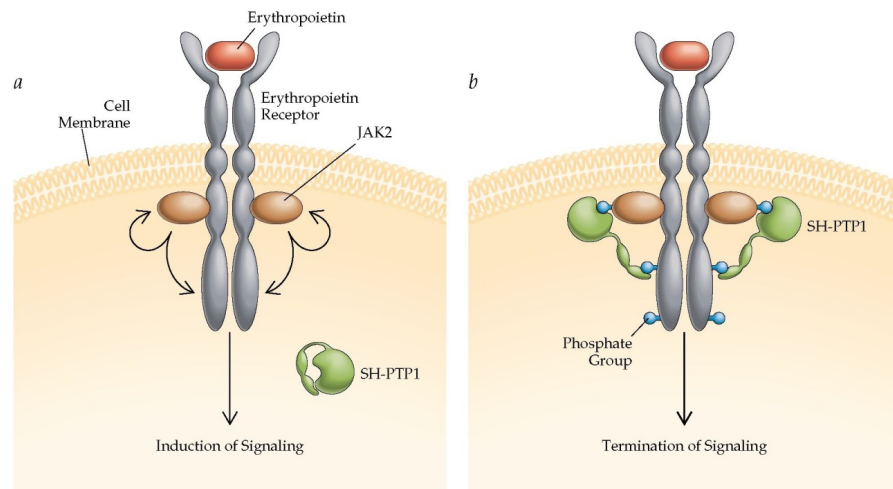
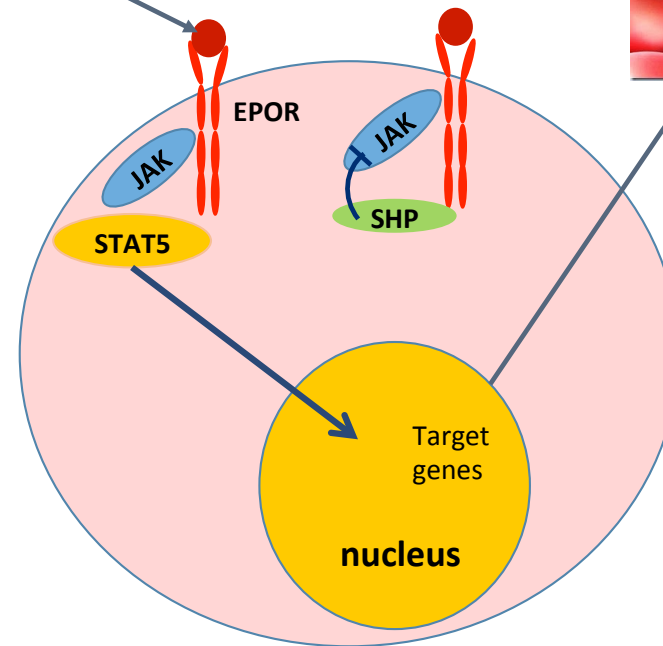
- prodotta dalle cellule di:
 - fegato fetale
 - rene (cells corticali peritubulari)
- la produzione è stimolata dall' ipossia
- il suo recettore (EPOR) è presente sulle cellule del clone eritroide



Progenitori eritroidi



Eritrociti



Eritrocitosi secondarie acquisite

Aumentata produzione di Epo fisiologicamente appropriata

- Altitudine
- Mal Polmonari croniche ostruttive
- Shunt cardiovascolari
- Sindrome di Pickwick
- OSAS
- Tabagismo

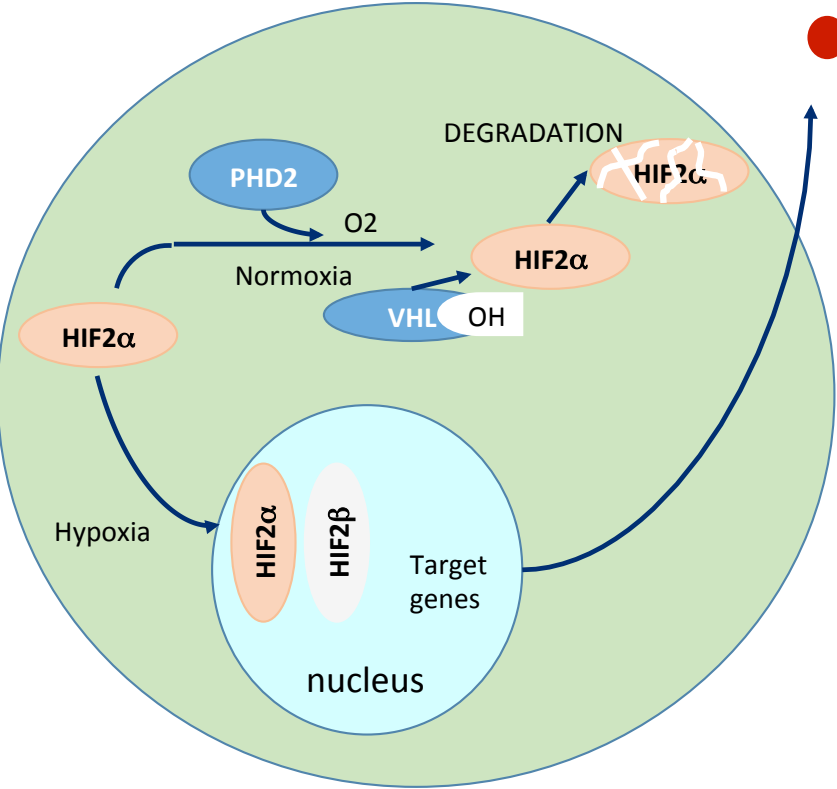
Aumentata produzione di Epo fisiologicamente inappropriata

- Malattie renali
 - cisti
 - idronefrosi
 - trapianto
- Tumori

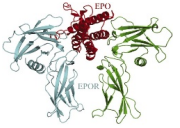


Eritropoiesi normale

Cell renali peritubulari



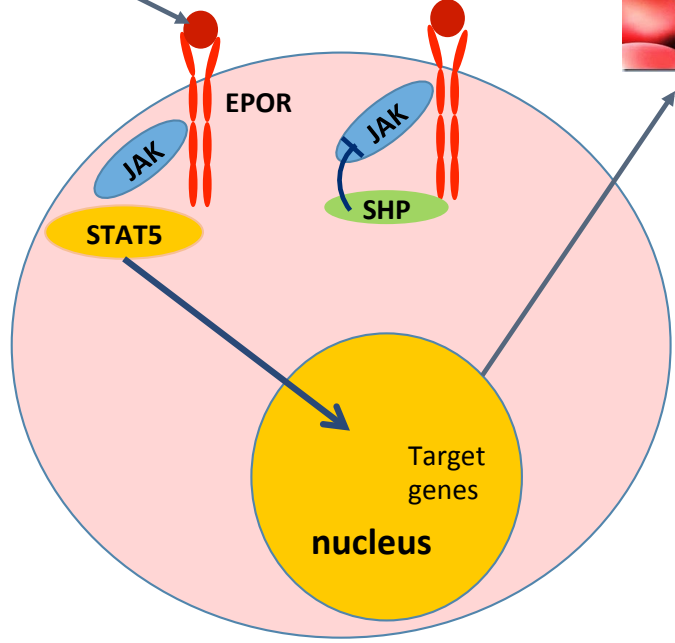
Epo



Progenitori eritroidi

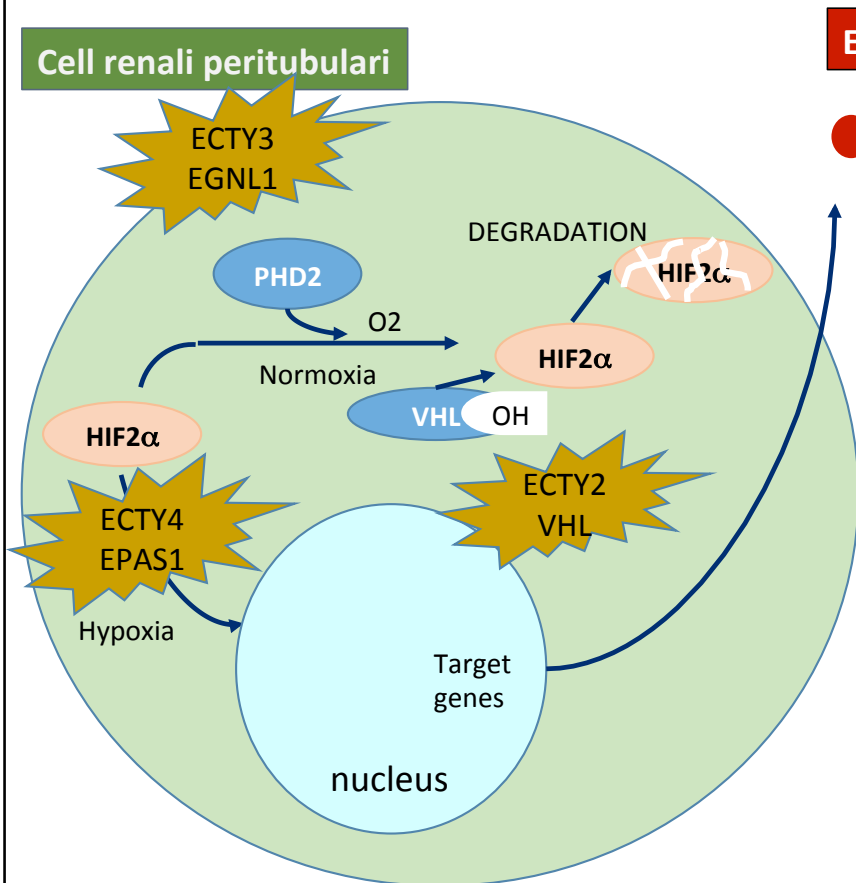


Eritrociti

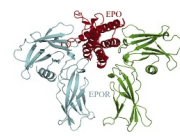


Mutazioni GERM LINE identificate nelle eritrocitosi congenite

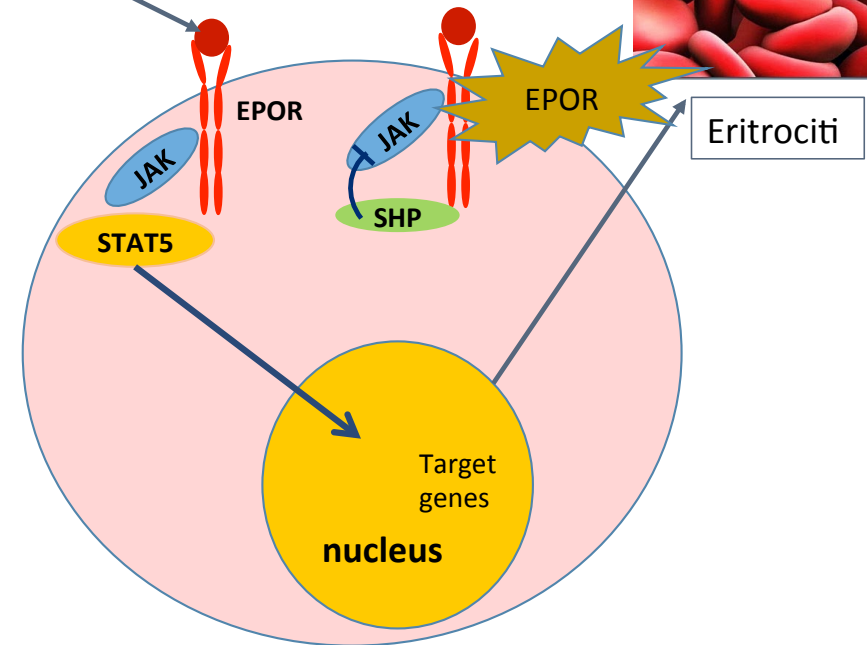
Cell renali peritubulari



Epo



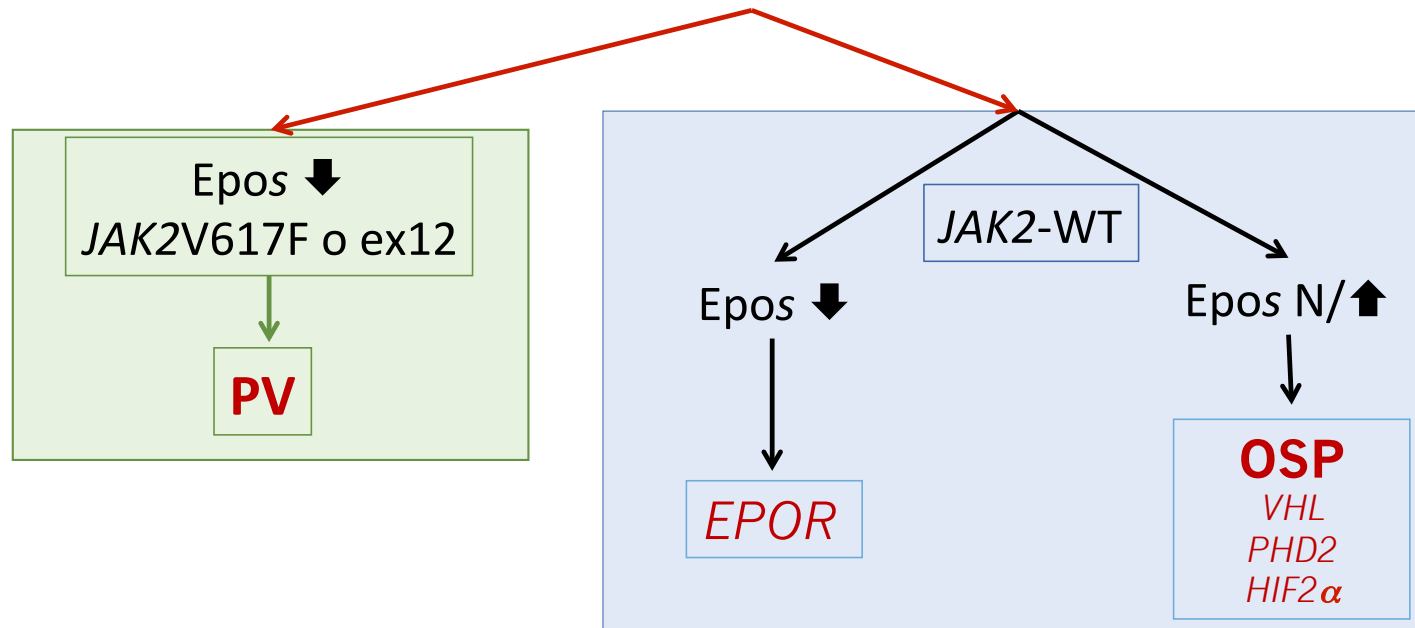
Progenitori eritroidi



Eritrociti

Di fronte ad una eritrocitosi assoluta ...

- Escludere le cause acquisite
- Escludere emoglobine patologiche
- Escludere metemoglobinemia



Eritrocitosi congenite: classificazione OMIM

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

Eritrocitosi tipo 2 (VHL)

VHL: 3p25.3



Mutazioni di geni *EPOR* e della OSP coinvolti nelle eritrocitosi

Gene	N° pazienti
<i>EPOR</i>	26
<i>VHL</i>	55
<i>PHD2</i>	28
<i>HIF2α</i>	15
TOTAL	124

Modified from Bento et al, Human Mut 2013;35:15-26

Esperienza di Padova

Gene	Mutazioni (9 / 106)	
<i>EPOR</i>	1 pat C338Y 1 pat T341M	Peroni E, et al, BJH 2016
<i>VHL</i>	2 pats R200W (Chuvash) 1 pat R82C 1 pat G144R	Randi ML, et al Haematologica 2005
<i>PHD2</i>	1 pat G349S	Peroni E, et al: SIE, 2015
<i>HIF2α</i>	1 pat R550W 1 pat R602Q	

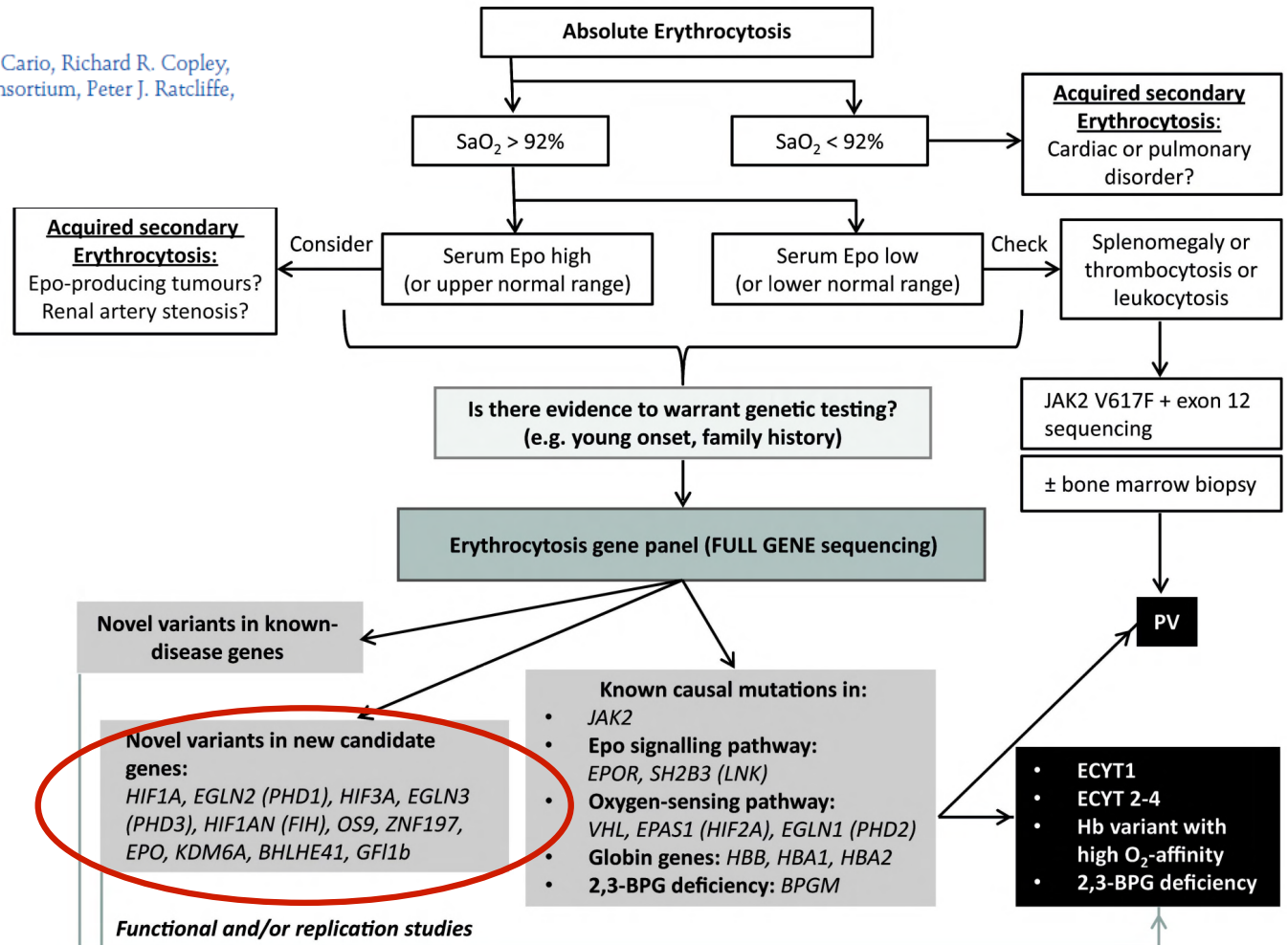
~9% dei casi da noi esplorati

Gene panel sequencing improves the diagnostic work-up of patients with idiopathic erythrocytosis and identifies new mutations

by Carme Camps, Nayia Petousi, Celeste Bento, Holger Cario, Richard R. Copley, Mary Frances McMullin, Richard vanWijk, WGS500 Consortium, Peter J. Ratcliffe, Peter A. Robbins, and Jenny C. Taylor

Haematologica 2016 [Epub ahead of print]

125 erythrocytotic patients



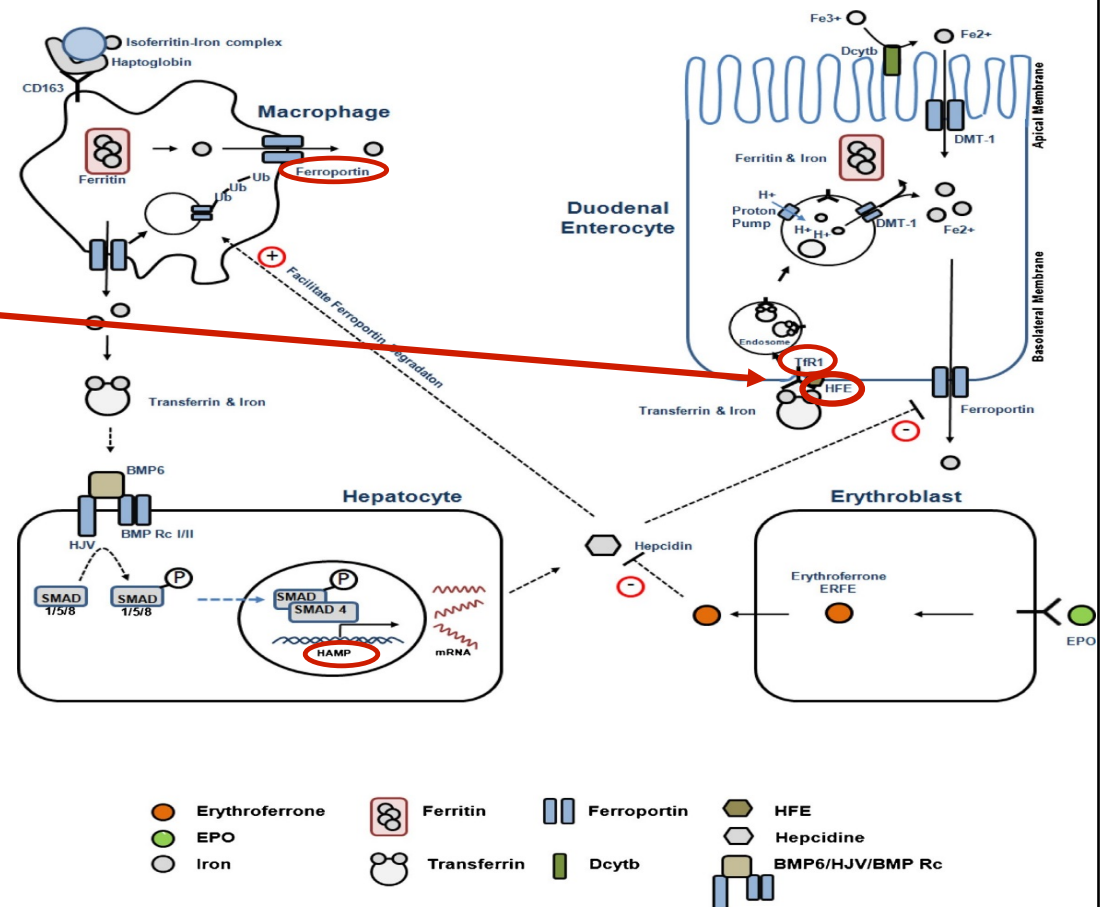
Iron overload

Emocromatosi Secondaria

- Anemie emolitiche croniche
 - Eccessivo introito di ferro
- Eritropoiesi inefficace
 - Epatite C
 - Cirrosi Alcolica
- Porfiria cutanea tarda
- Aceruloplasminemia
- Shunt porto-cava
 - NAFLD

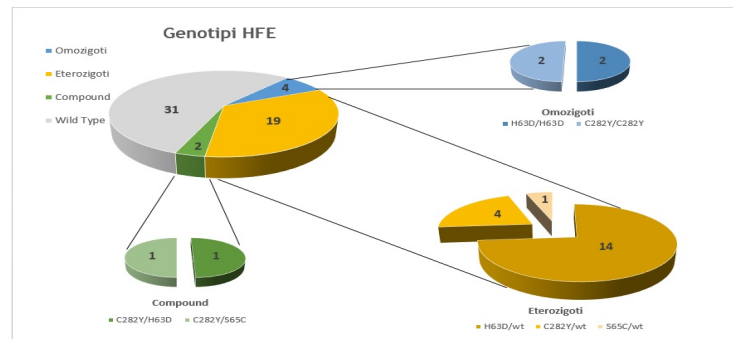
Emocromatosi Primaria

- Tipo 1 HFE
- Tipo 2A HJV
- Tipo 2B HAMP
- Tipo 3 Tfr2
- Tipo 4 Ferroportina



Yun, S., & Vincelette, N. D. (2015). *Crit Rev Oncol/Hematol*, 95, 12–25.

		Totali
N° pazienti		56
Italia/GB		18/38
Maschi (%)		44 (78.6)
Età media alla diagnosi ± SD (anni)		47 ± 14
Media Hb alla diagnosi ± SD (g/L)		190 ± 18
Media Ht alla diagnosi ± SD (%)		55 ± 6
Media GB alla diagnosi ± SD (x10 ⁹ /l)		8.1 ± 2.3
Media MCV alla diagnosi ± SD (x10 ⁹ /l)		94 ± 7
Media Piastrine alla diagnosi ± SD (x10 ⁹ /l)		223 ± 65
Media EPO alla diagnosi ± SD (UI)		7.0 ± 4.1
Media Ferritina alla diagnosi ± SD (µg/L)		227.7 ± 202.5



Popolazione generale

Europa	34.9%
Italia	24.2 %
Gran Bretagna	32.3%

p = 0.048

Merryweather-Clarke, AT., et AL. *J Med Genet* 1997;34: 275–278.

25/56 pazienti con eritrocitosi = 44.6% almeno 1 allele di HFE mutato

Biagetti et al, BJH submitted

E quando non si capisce l'eziologia
dell'eritrocitosi ...

Eritrocitosi Idiopatica

Prevalenza stimata di EI = 1.1 casi per 1000 persone,
Valutata in una coorte prospettica di 10.000 soggetti sani.



EI è circa 4 volte più frequente di PV nella popolazione generale

Ruggeri M. et al, Ann Int Med 2003



Best Practice & Research Clinical Hematology
Vol. 19, No. 3, pp. 471-482, 2006
doi:10.1016/j.bclh.2005.07.006
available online at <http://www.sciencedirect.com>



7

Idiopathic erythrocytosis and other non-clonal polycythemas

Guido Finazzi* MD

Division of Hematology, Ospedal Riuniti di Bergamo, Largo Barozzi 1, 24128 Bergamo, Italy

Xylina T. Gregg MD

Department of Hematology, Kelsey-Seybold Clinic, Houston, TX, USA

Tiziano Barbui MD

Division of Hematology, Ospedal Riuniti di Bergamo, Largo Barozzi 1, 24128 Bergamo, Italy

Josef T. Prchal MD

Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA; Department of Pathophysiology, Charles University in Prague, Czech Republic



Idiopathic erythrocytosis: a disappearing entity

Mary Frances McMullin¹

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

2009

Diagnosis and management of congenital and idiopathic erythrocytosis

Mary Frances McMullin

The Adv Hematol

[2012] 3(6) 391-398

DOI: 10.1177/
2040620712458947

© The Author(s), 2012.
Reprints and permissions:
[http://www.sagepub.co.uk/
journalsPermissions.nav](http://www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav)

REVIEW ARTICLE

2008

INTERNATIONAL JOURNAL OF LABORATORY HEMATOLOGY

The classification and diagnosis of erythrocytosis

M. F. McMULLIN

Ann Hematol. 2016 Jan;95(2):233-7. doi: 10.1007/s00277-015-2548-z. Epub 2015 Nov 7.

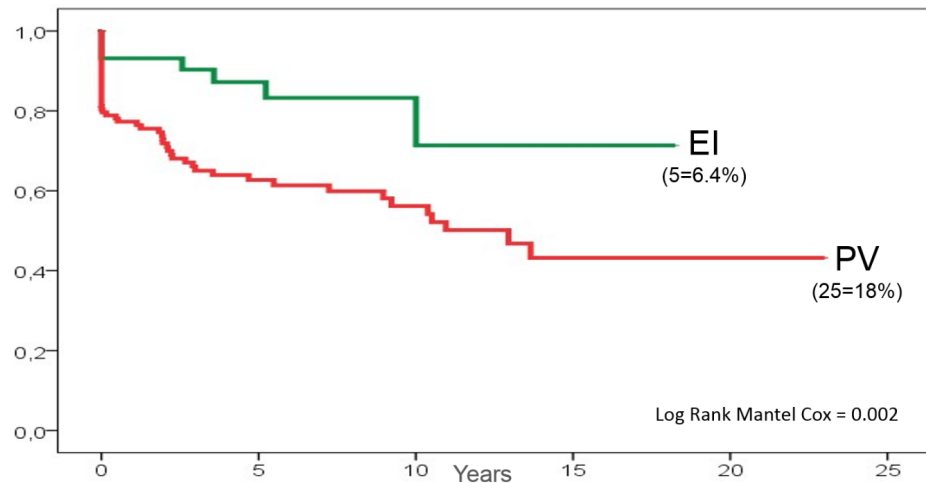
Idiopathic erythrocytosis: a study of a large cohort with a long follow-up.

Randi ML¹, Bertozzi I², Cosi E², Santarossa C², Peroni E², Fabris F².

Caratteristiche di 230 pazienti con eritrocitosi alla diagnosi

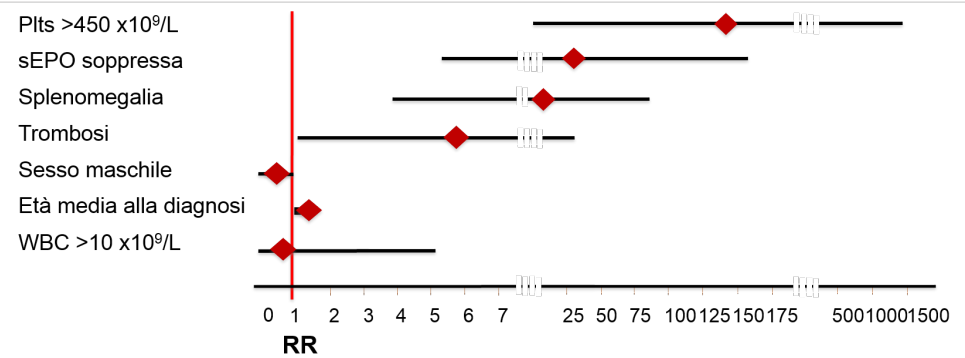
	PV	EI	FE	p EI vs PV	p FE vs PV
N° di pazienti	136	78	21	-	-
Maschi (%)	73 (53,7)	66 (84,6)	16 (76,2)	< 0.001	0.05
Età media alla diagnosi (aa)	60,5 ±15.3	53,6 ±15.3	24 ± 20	< 0.001	<0.001
Hb (g/L)	167 ± 26	181,2 ± 10,7	183 ± 20	< 0.001	0,001
HT (%)	51,7 ± 7,7	53,5 ± 2,3	53,6 ± 7,5	0.01	0,01
WBC (x10 ⁹ /L)	10,48 ± 4.7	7,8 ± 2,5	8,1 ± 3,7	< 0.001	0.003
Plts (x10 ⁹ /L)	567 ± 18	212 ± 57	236 ± 74	< 0.001	<0.01
sEPO (UI/L)	6,3 ± 5,3	12.9 ± 7,7	-	< 0.001	-
Splenomegalia (%)	81 (60)	16 (19)	5/16	< 0.001	0.03
Trombosi (%)	38 (30)	6 (7,8)	0/21	< 0.001	0.02

Thrombosis free survival



- Nessuna evoluzione in mielofibrosi o leucemia acuta
- Nessuna progressione in policitemia vera tra i 28 (35.9 %) pazienti con follow-up >5 anni nè nei 12 (8.3%) con FU >10 anni.

Analisi multivariata per predire una PV



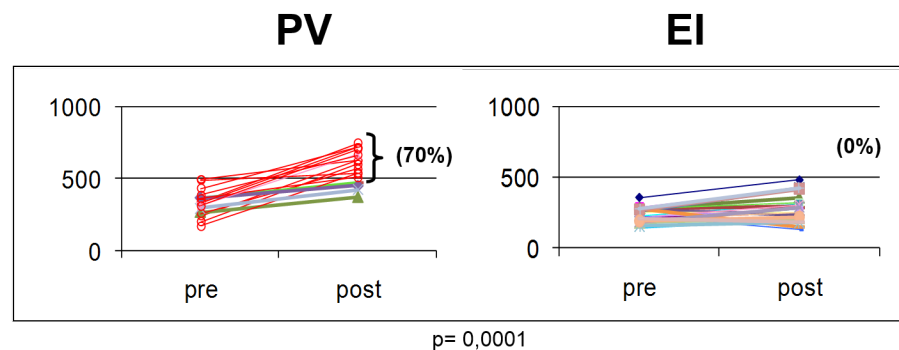
Conta piastrine elevata, trombosi e splenomegalia sono fattori predittivi indipendenti di PV.

Mantenere l'ematocrito < 45% → Salassi

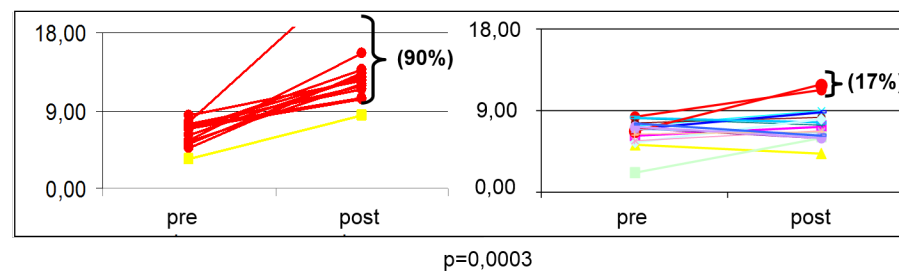
Barbui T et al, NEJM 2013

	PV	EI	p
N° di pazienti	26	25	-
Sex (M/F)	23/3	22/3	-
Età (y)	63 ± 15	55 ± 18	-
Hb (g/L)	178 ± 23	177 ± 16	NS
Ht (%)	55 ± 4,2	54 ± 3,8	NS
WBC (x 10 ⁹ /L)	9,28 ± 3,7	8,22 ± 2,86	NS
PLTs (x 10 ⁹ /L)	406 ± 158	230 ± 86	<0.001

Piastrine



WBC



Cosi E et al, SIMI 2015

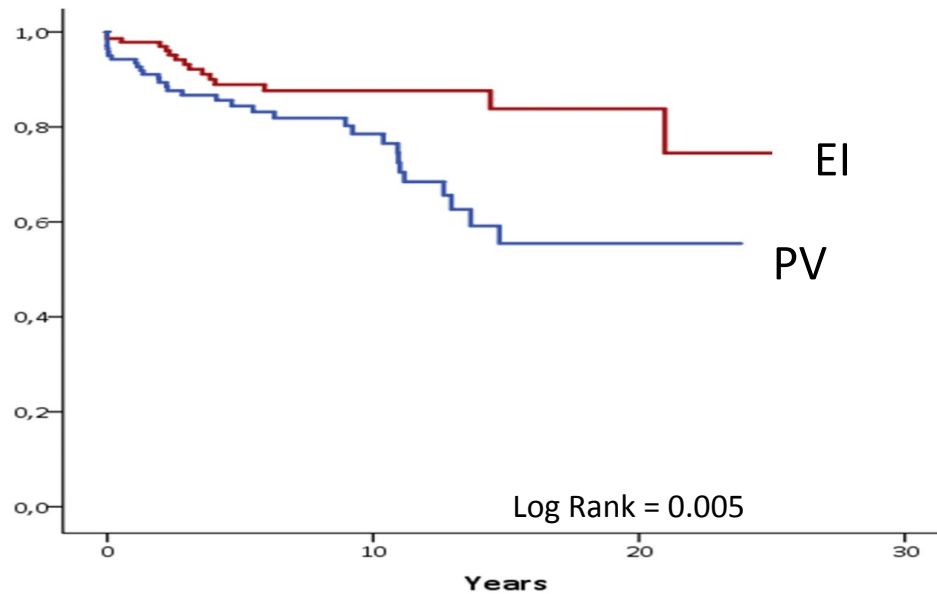
Conclusioni

- In caso di eritrocitosi in bambini e giovani, pensare a forme ereditarie/ congenite
- Se all'eritrocitosi non si associano piastrinosi , leucocitosi e splenomegalia è probabile che si tratti di una forma idiopatica o familiare
- Le eritrocitosi idiopatiche hanno un basso rischio trombotico
- Le eritrocitosi idiopatiche non evolvono in altre forme ematologiche
- Mentre i salassi fanno rapidamente crescere piastrine e leucociti nella policitemia vera, questo non avviene nelle eritrocitosi idiopatiche

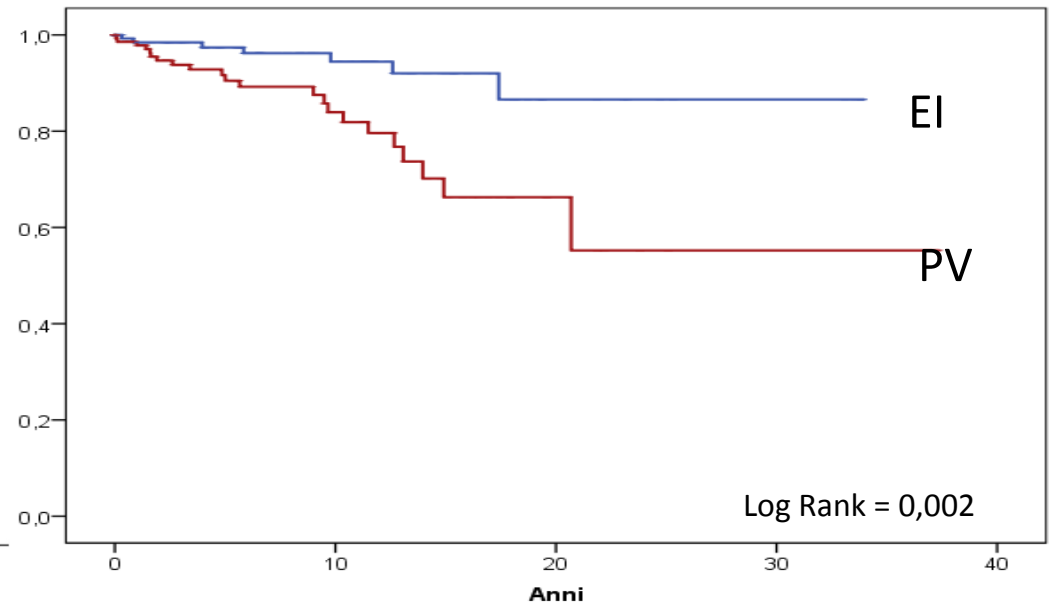
Studio Padova/Vicenza

	IE	PV	p
Patients, n	145	145	-
Males, n (%)	127 (87.6)	83 (57.2)	<0.001
Median age at diagnosis, years	56.5 (21.2 – 75.8)	61.7 (30.3 – 81.9)	0.006
Median Follow up, years	6.6 (0.3 – 23.2)	7.4 (0.3 – 22.1)	n.s.
Median WBC, x 10 ⁹ /L	7.2 (5 – 11.9)	8.7 (5.7 – 17.3)	<0.001
Median Hb, g/L	179 (164 – 195)	175 (149 – 213)	0.03
Median Ht, %	52.8 (48.3 – 57.8)	53.1 (46.2 – 66.2)	n.s.
Median plts count, x 10 ⁹ /L	217 (132 – 320)	485 (209 – 882)	<0.001
Patients with thrombotic complications, n (%)	15 (10,3)	27 (18,6)	0,04
Patients treated with low-dose aspirin, n (%)	73 (50.3)	118 (81.4)	0.001
Patients with hemorrhagic complications, n (%)	7 (4,8)	22 (15,2)	0,002

Thrombosis-free survival



Hemorrhages-free survival



Incidenza	Trombosi	Emorragie
EI	1,5% pts/anno	0,57% pts/anno
PV	3% pts/anno	2,01 pts/anno
IRR	0,5	0,28

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



Dr.ssa I. Bertozzi, MD, PhD
Dr.ssa E. Cossi, MD
Dr.ssa C. Santarossa, MD
Dr.ssa G. Bogoni, MD
Dr. G. Biagetti, MD
Dr.ssa E. Duner, PhD
Dr. E. Peroni, PhD

Prof. F. Fabris

