

SIE

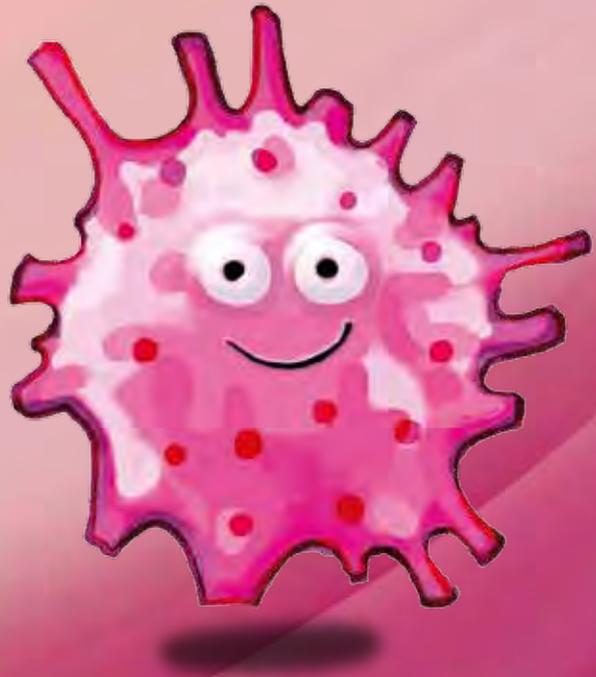
Società Italiana di Ematologia



ASSOCIAZIONE ITALIANA  
CONTRO LE LEUCEMIE-LINFOMI E MIELOMA  
O.N.L.U.S.

# *Camminiamo insieme*

***Gli ematologi ai pazienti  
con trombocitemia***



**A cura di:**

**Prof. Valerio De Stefano**

*Professore Ordinario Istituto di Ematologia*

*Università Cattolica di Roma - Policlinico Agostino Gemelli di Roma*

**Dott. Luigi Gugliotta**

*Istituto di Ematologia "L. e A. Seragnoli"*

*Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna*

**Dr.ssa Esther Oliva**

*Azienda Ospedaliera Bianchi-Melacrino-Morelli di Reggio Calabria*

**Prof. Sante Tura**

*Università di Bologna*

**Prof. Alessandro M. Vannucchi**

*Professore Associato di Ematologia*

*Università di Firenze*

# *Presentazione*

---

*Il risultato di una recente indagine svolta da molte istituzioni ematologiche italiane ha portato alla luce, da un lato, la soddisfazione del paziente con trombocitemia “essenziale” per le cure ricevute e, dall’altro, l’insoddisfazione per la carenza di informazioni relative alla natura della sua malattia, al decorso clinico, ai farmaci che gli vengono prescritti, alla qualità e durata di vita che gli spettano.*

*La mia interpretazione sulla causa di queste doglianze è la mancanza di tempo di cui dispone il medico nella sua quotidiana attività. Se questo può essere una giustificazione, la richiesta di maggiore informazione rimane intatta e la lacuna va colmata.*

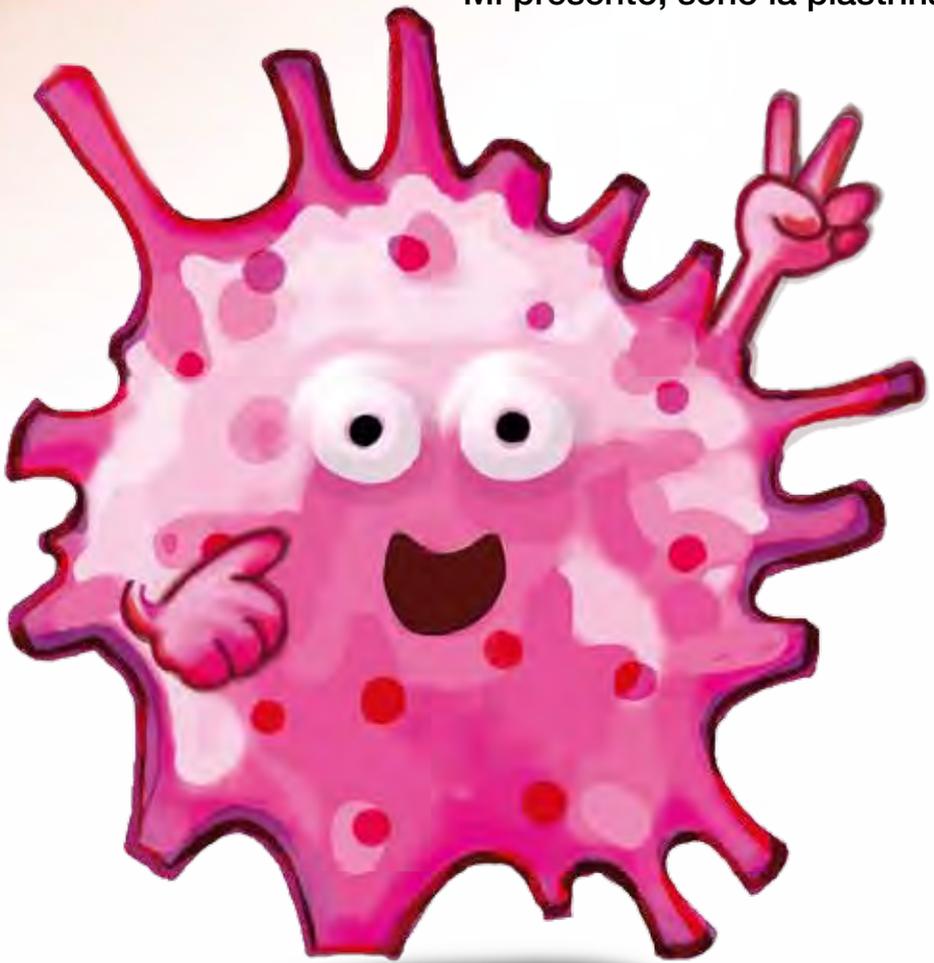
*Penso ci siano molte modalità con le quali affrontare il problema e soddisfare il bisogno di conoscenza nel modo più completo possibile. Noi abbiamo scelto un opuscolo che sia di facile lettura, agile e dal contenuto facilmente comprensibile. Il proposito degli Autori è stato quello di prevedere le domande dei pazienti e fornire ad esse una risposta esauriente, colta e aggiornata.*

*La trombocitemia è una patologia non temibile, la quale però espone il paziente ad alcune complicanze di tipo vascolare, talvolta anche importanti, che sono altrettanto evitabili se il paziente è correttamente assistito.*

*Confido che la lettura di questo opuscolo, scritto da autorevoli Cultori dell’argomento, possa giovare al paziente che è alla ricerca di un poco di serenità e mi auguro che possa trovarvi le motivazioni per una vita serena e non condizionata dalla trombocitemia.*

*Sante Tura*

“Mi presento, sono la piastrina”



# Indice

---

1. *Che cosa è la trombocitemia* pag. 6
2. *Come viene scoperta* pag. 9
3. *Come si effettua la diagnosi* pag. 10
4. *I sintomi* pag. 13
5. *Come evolve nel tempo* pag. 16
6. *Cosa posso fare e cosa non debbo fare se ho la trombocitemia* pag. 17
  - Lo stile di vita pag. 17
  - La gravidanza pag. 19
  - Gli interventi chirurgici pag. 20
7. *Come si cura la trombocitemia* pag. 22
  - I farmaci citoriduttori pag. 22
  - I farmaci antiaggreganti o anticoagulanti pag. 26
  - Piastrinoaferesi pag. 28
  - Nuovi farmaci pag. 29
8. *Risposte ad alcune domande frequenti* pag. 30
  - Posso guarire dalla trombocitemia? pag. 30
  - La mia durata di vita è ridotta se ho la trombocitemia? pag. 30
  - Posso trasmettere la trombocitemia ai miei figli? pag. 30
  - Potrei fare il trapianto di midollo? pag. 31
  - Posso donare le mie piastrine in eccesso? pag. 31
  - Posso avere figli se assumo farmaci per la trombocitemia? pag. 31
  - Cosa mi accade se dimentico di assumere i farmaci per un breve tempo? pag. 32
  - A quale/i specialista/i debbo riferirmi? pag. 33
  - Ogni quanto devo fare i controlli ematologici e clinici? pag. 33
  - Ogni quanto devo fare la biopsia osteomidollare? pag. 34
  - Ho diritto alla esenzione dal pagamento del ticket sanitario? pag. 34
  - Ho diritto ai benefici riservati agli invalidi e ai portatori di handicap? pag. 34
9. *La mia qualità della vita* pag. 36
10. *Come posso saperne di più* pag. 39

# 1 *Che cosa è la trombocitemia*

La trombocitemia essenziale (*che chiameremo semplicemente “trombocitemia” da questo punto in poi*) è una malattia caratterizzata da un aumentato numero di piastrine nel sangue circolante. Le piastrine sono piccole cellule, dieci volte più piccole di un globulo rosso, che svolgono un ruolo fondamentale nella coagulazione del sangue favorendo l’arresto della emorragia quando il sangue fuoriesce da un vaso sanguigno lesa.

Le piastrine sono anche responsabili della formazione dei trombi, che rappresentano la esasperazione patologica della normale coagulazione del sangue e che possono causare l’occlusione di un vaso sanguigno (“*trombosi*”). Proprio per questo loro ruolo le piastrine sono anche dette “trombociti”, e da qui è originato il nome di “trombocitemia”.

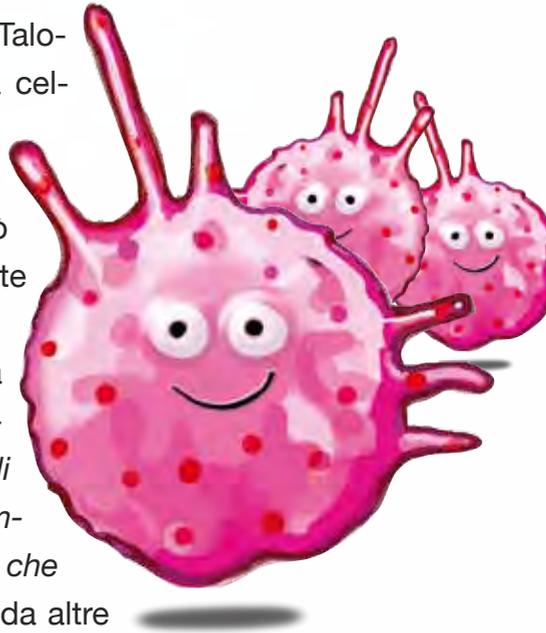
**La trombocitemia** è dovuta ad una alterazione, ancora non completamente conosciuta, della **cellula staminale emopoietica** del midollo osseo che dà origine a tutte le cellule mature del sangue. Nella trombocitemia questa anomalia si manifesta prevalentemente a carico delle cellule preposte alla produzione di piastrine, dette megacariociti, che sono le più grandi cellule che si trovano nel midollo osseo. Una volta raggiunto un certo livello di maturazione, ciascun megacariocita si frammenta in centinaia o migliaia di piastrine che abbandonano il midollo osseo e **passano nel sangue circolante**.

**Nella trombocitemia il numero di megacariociti nel midollo osseo è notevolmente aumentato, quindi il numero di piastrine**

rilasciato è superiore alla norma. Talora, poiché l'anomalia colpisce la cellula staminale, anche il numero di globuli bianchi (o "leucociti") e di globuli rossi (o "eritrociti") può essere lievemente o discretamente aumentato.

La trombocitemia viene detta "essenziale", che significa "a causa sconosciuta" (anche se negli ultimi anni abbiamo iniziato a comprendere alcuni dei meccanismi che la determinano), per distinguerla da altre condizioni nelle quali l'aumento delle piastrine è dovuto ad una causa identificabile e non rappresenta una malattia di per sé. In questo caso, si preferisce utilizzare il termine di "trombocitosi secondaria, o reattiva".

Una trombocitosi reattiva si può riscontrare in numerose condizioni come in corso di una malattia infettiva o infiammatoria cronica, una neoplasia, o in soggetti con anemia da carenza di ferro. Queste forme di trombocitosi reattiva durano al massimo pochi mesi e regrediscono spontaneamente o con la cura della malattia di base. **La trombocitemia fa parte di una famiglia di patologie che vengono definite "malattie mieloproliferative croniche"**, un termine impiegato per identificare un gruppo di malattie dovute ad una alterazione della cellula staminale emopoietica. **Ne fanno parte la policitemia vera e la mielofibrosi**, di cui parleremo tra poco. Per il loro decorso cronico vanno tenute ben distinte da altre malattie acute più gravi quali le leucemie.



La trombocitemia è considerata una malattia relativamente rara, con una frequenza attorno a **1-3 nuovi casi per anno ogni 100.000 soggetti**, sebbene il miglioramento delle tecniche diagnostiche abbia fatto aumentare il numero di casi identificati negli ultimi anni. È comunque la **più frequente tra le malattie mieloproliferative croniche**, con una leggera predilezione per il sesso femminile. Si può manifestare a tutte le età, anche nei bambini, con un picco massimo di incidenza attorno a 60 anni.

## 2 *Come viene scoperta*

In oltre la metà dei casi, la trombocitemia viene individuata in seguito a un **controllo casuale degli esami del sangue, in assenza di qualunque sintomatologia**. La scoperta occasionale è oggi ancor più frequente che nel passato grazie alla diffusione degli apparecchi contaglobuli automatici.

In altri casi la trombocitemia viene diagnosticata in seguito alla comparsa di sintomi. Molto spesso i disturbi sono di scarso rilievo ma tipici, i cosiddetti disturbi del microcircolo (*come cefalea, disturbi visivi o di sensibilità agli arti, ecc; si veda il capitolo 4*). Nei rimanenti casi l'esordio può essere clinicamente più importante, con una complicanza vascolare maggiore sia di tipo arterioso (*infarto del miocardio o ictus ischemico*) che di tipo venoso (*trombosi venosa, embolia polmonare*). Più raramente una emorragia rappresenta il sintomo d'esordio della malattia (*si veda il capitolo 4 per una dettagliata descrizione dei sintomi*).

Vale la pena sottolineare, tuttavia, che un esordio clinico improvviso è attualmente molto meno frequente per la diffusione dei controlli di routine nella popolazione, anche nei soggetti più giovani.



# 3 *Come si effettua la diagnosi*

## **Prelievo del sangue**

La scoperta di una **conta piastrinica elevata** (*superiore a 450.000/millimetro cubo*) nel corso di un esame emocromocitometrico effettuato per un controllo occasionale o per la comparsa di sintomi legati ad una trombosi, a manifestazioni del microcircolo o ad una emorragia, rappresenta il **primo elemento per sospettare la trombocitemia**.

La presenza di una conta piastrinica elevata, specialmente se non associata ad un evento trombotico, deve essere confermata con nuovi esami emocromocitometrici eseguiti a distanza di alcune settimane o mesi per escludere una forma transitoria di trombocitosi “reattiva”.

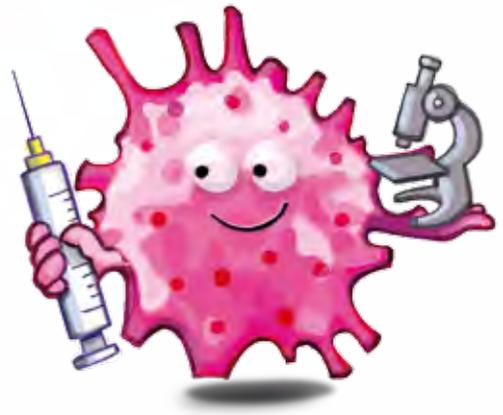
Nel caso in cui l’aumento delle piastrine venga confermato negli esami successivi, verranno suggeriti ulteriori esami del sangue e la biopsia osteomidollare per confermare il sospetto diagnostico di trombocitemia essenziale.

## **Valutazione clinica**

La trombocitemia non dà alcuna alterazione che sia apprezzabile con l’esame clinico; tuttavia, in occasione della diagnosi e nei controlli successivi, il suo ematologo la sottoporrà alla visita per valutare un eventuale ingrossamento della milza o del fegato.

## **La biopsia osteomidollare**

La biopsia osteomidollare (*BOM*) è una procedura diagnostica ambulatoriale che si esegue in anestesia locale, con piccolo disagio per il soggetto, prelevando dalla cresta iliaca posteriore



del bacino un cilindretto di tessuto osteomidollare di 2-3 cm di lunghezza e 3 mm di diametro.

In concomitanza viene eseguito un aspirato midollare che consente di raccogliere una piccola quantità di sangue midollare per lo studio delle cellule e per effettuare indagini citogenetiche (cioè lo studio dei cromosomi).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2008 ha confermato la BOM come una delle indagini necessarie per porre diagnosi di trombocitemia. La valutazione della BOM consente infatti quasi sempre di distinguere la “vera” trombocitemia dai quadri similari di iniziale mielofibrosi o di iniziale policitemia vera, nonché permette di escludere altre patologie come una mielodisplasia.

### **Lo studio molecolare**

Fino al 2005 non era nota alcuna alterazione molecolare (ovvero una anomalia del DNA) che fosse associata con la trombocitemia. Adesso sappiamo che **6 pazienti su 10 presentano una mutazione del gene JAK2**, detta JAK2V617F, mentre 1 dei restanti 4 può presentare mutazioni del gene MPL.

Queste mutazioni del DNA sono responsabili della produzione di una proteina anomala che è alla base della malattia. Pertanto, in soli 3 pazienti su 10 la diagnosi di trombocitemia viene fatta senza che sia possibile identificare una mutazione nei geni JAK2 o MPL.

La ricerca di queste mutazioni rappresenta pertanto un test fondamentale per la diagnosi di trombocitemia, sebbene si debba tenere presente che esse non sono specifiche della trombocitemia ma si riscontrano anche nella policitemia vera (*solo la mutazione di JAK2*) e nella mielofibrosi (*sia la mutazione di JAK2 che di MPL*).

È necessario inoltre escludere la presenza di un'altra alterazione molecolare (BCR/ABL) che rappresenta il marcatore diagnostico di una malattia diversa, la leucemia mieloide cronica, che molto raramente può esordire con una piastrinosi. Per la ricerca di queste mutazioni è sufficiente un prelievo di sangue.

# 4 I sintomi

Le alterazioni del sangue legate alla trombocitemia portano a una **ipercoagulabilità**, cioè a una tendenza alla formazione di coaguli nel circolo sanguigno che sono **responsabili della insorgenza** della complicanza più frequente della malattia, cioè la **trombosi**. I meccanismi di questa aumentata tendenza a formare coaguli sono vari e sono legati sia a un incremento delle piastrine e dei globuli bianchi sia soprattutto ad alterazioni della loro funzione. Ciò spiega perché una ipercoagulabilità possa essere presente anche con un numero di piastrine di poco aumentato.

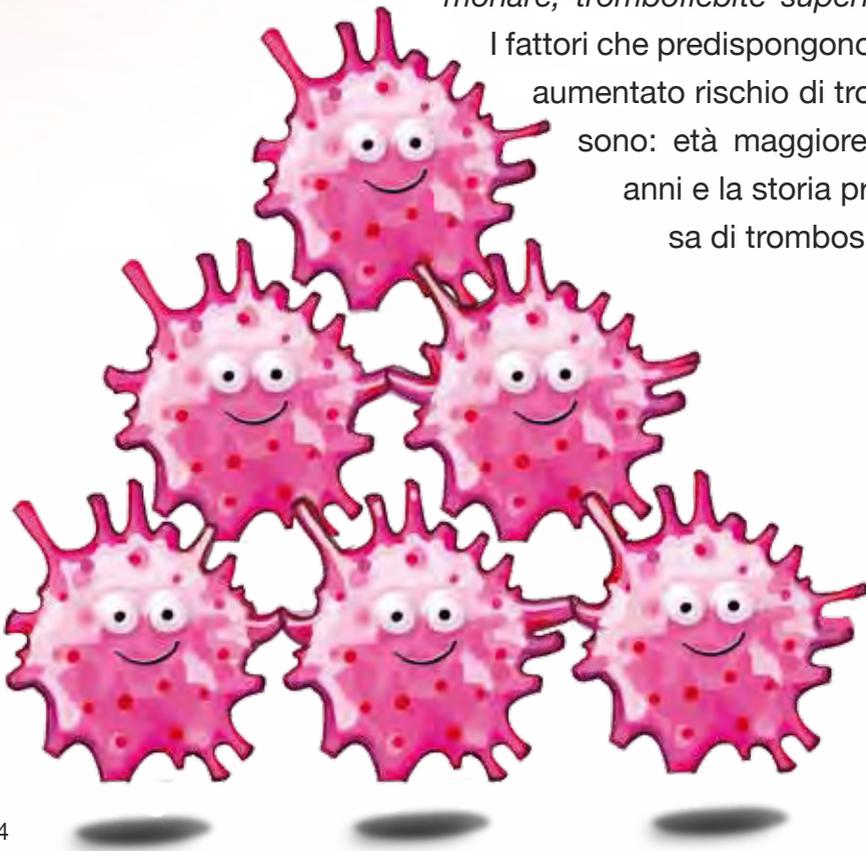
I fenomeni trombotici possono colpire i vasi più piccoli dando origine ai cosiddetti “disturbi del microcircolo”, che sono dovuti a transitori fenomeni vasomotori o alla formazione nei vasi più piccoli di minuscoli aggregati piastrinici che vanno poi incontro a rapida dissoluzione. **Tali sintomi possono essere presenti fino al 40% dei pazienti** e sono spesso aspecifici, come cefalea, vertigini, ronzii auricolari, parestesie alle estremità degli arti (*formicolii*, *ipersensibilità*, *iposensibilità*), disturbi della vista (*offuscamento della visione*, *percezione di scintillii*, *cecità transitoria anche settoriale*). È più caratteristica la eritromelalgia, che si presenta con un senso di bruciore alle mani ed ai piedi accompagnato da arrossamento e calore.

Naturalmente una diagnosi di trombocitemia non deve portare all'attribuzione di qualunque disturbo a cause vascolari. Quindi, per esempio, in caso di fenomeni come vertigini o disturbi della visione sarà opportuno un controllo specialistico otorinolaringoiatrico

o oculistico per escludere la presenza di problemi non legati alla malattia ematologica.

La trombocitemia può essere complicata da manifestazioni più gravi quando l'evento trombotico è a carico dei vasi principali. In tal caso le trombosi colpiscono in maggioranza le arterie (*infarto del miocardio, angina pectoris, ictus cerebrale, ischemia cerebrale transitoria o arteriopatie periferiche*), ma in un quarto dei casi possono manifestarsi a carico del sistema venoso (*trombosi venosa profonda, trombosi dei vasi addominali, embolia polmonare, tromboflebite superficiale*).

I fattori che predispongono ad un aumentato rischio di trombosi sono: età maggiore di 60 anni e la storia pregressa di trombosi.



Fattori di rischio aggiuntivo possono essere l'elevata conta piastrinica, la presenza della mutazione JAK2V617F, un elevato numero di globuli bianchi, fattori ereditari predisponenti oltre ai comuni fattori di rischio cardiovascolare quali ipertensione, diabete, iperlipidemia, fumo, obesità.

Va comunque ribadito che le trombosi sono particolarmente frequenti come sintomo d'esordio della malattia non ancora diagnosticata, mentre la loro frequenza si riduce in maniera significativa nei pazienti che ricevono un trattamento adeguato.

Paradossalmente, in meno del 10% dei pazienti, e particolarmente in quelli con conta piastrinica superiore al milione e mezzo, la trombocitemia può essere complicata da manifestazioni emorragiche (*epistassi, gengivorragia o emorragie del tratto gastroenterico*) specialmente nel caso in cui il paziente riceva farmaci antiaggreganti.

Altri sintomi sistemici, presenti in una minoranza dei pazienti, possono consistere in artralgie (*dolori alle articolazioni*), sudorazioni (*specialmente di notte*), dimagrimento, dolori ossei. Può essere presente prurito, soprattutto dopo contatto con l'acqua.

# 5

## *Come evolve nel tempo*



La trombocitemia è considerata una malattia mieloproliferativa cronica a decorso favorevole e raramente evolutivo, con una sopravvivenza globale pressoché simile a quella della popolazione generale.

**Raramente la trombocitemia evolve in policitemia vera**, nella quale è aumentato soprattutto il numero di globuli rossi. **Meno raramente la trombocitemia evolve in mielofibrosi**; questa malattia mieloproliferativa si caratterizza per lo spiccato aumento delle fibre nel midollo osseo, aumento o riduzione dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine e un quadro clinico complesso con notevole aumento di volume della milza.

**Alquanto infrequente (circa l'1% dei casi)** è l'evoluzione della trombocitemia **in leucemia acuta o in mielodisplasia**, malattie caratterizzate soprattutto dalla comparsa di un elevato numero di cellule midollari immature. Non sono ancora conosciuti i fattori che predispongono a questa evoluzione, ma sappiamo che l'impiego di alcune combinazioni di farmaci citotossici può influenzare il rischio di evoluzione leucemica.

# 6 *Cosa posso fare e cosa non debbo fare se ho la trombocitemia*



## **Lo stile di vita**

Alcuni fattori di rischio per trombosi (*età, storia di precedenti eventi trombotici, fattori ereditari*) sono ovviamente non modificabili. I tradizionali fattori di rischio cardiovascolare, quali l'ipertensione, il fumo, l'iperlipidemia, il diabete, il sovrappeso, la sedentarietà possono costituire un elemento aggiuntivo nello sviluppo di una complicanza trombotica, in particolare di tipo arterioso.

È quindi molto importante, al pari di un trattamento farmacologico, **modificare lo stile di vita** riducendo il peso corporeo se in sovrappeso, eliminando il fumo e controllando pressione arteriosa e livelli di colesterolo, trigliceridi e glicemia.

L'abolizione del fumo dovrebbe costituire un primo immediato e ovvio traguardo 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. Ugualmente i pazienti che già sono affetti da altre patologie come ipertensione, diabete o iperlipidemia dovrebbero attenersi scrupolosamente ai consigli dei medici di riferimento per il trattamento di tali condizioni.



La dieta non influenza direttamente il decorso della trombocitemia, ma è comunque **consigliabile seguire una dieta equilibrata** tesa a ridurre il rischio cardiovascolare, come la dieta di tipo mediterraneo. Inoltre, come per la popolazione generale, il vino può essere assunto in modica quantità, mentre l'abuso di bevande alcoliche e superalcoliche è fortemente sconsigliato.

**Non c'è alcuna limitazione per quanto riguarda l'attività fisica** che è anzi consigliata, naturalmente in maniera adeguata alle condizioni generali e all'età. Per i pazienti più giovani, non vi è alcuna controindicazione specifica a praticare attività sportive anche impegnative, se non la ovvia controindicazione per gli sport di contatto violento qualora vengano assunti farmaci antiaggreganti o anticoagulanti. In quest'ultimo caso le attività sportive con rischio di traumatismo (*sci, ciclismo*) andrebbero praticate almeno con uso di casco e altri dispositivi di protezione.

Infine, **non vi è controindicazione specifica ai viaggi aerei** anche di lunga durata; l'eventuale minimo aumento del rischio trombotico legato alla prolungata immobilità può essere ridotto dalla concomitante assunzione di farmaci antitrombotici e attenendosi alle indicazioni fornite dalle compagnie aeree a tutti i viaggiatori per minimizzare il rischio.

**L'uso di sildenafil (*Viagra e molecole simili*)** per il trattamento delle disfunzioni erettili **deve essere valutato con grande cautela** in tutti i pazienti con trombocitemia, e in particolare in coloro che abbiano manifestato pregressi eventi cardiovascolari o che utilizzino farmaci vasodilatatori.

Le donne in età fertile devono essere informate che l'uso di contraccettivi orali può aumentare il rischio di tromboembolismo, in particolare venoso, fino a 3 volte rispetto alle pazienti che non ne fanno uso; inoltre, la trombosi può essere particolarmente grave manifestandosi preferenzialmente nei vasi addominali. In conclusione, tale metodo contraccettivo è fortemente sconsigliato.

## La gravidanza

La trombocitemia non costituisce di per sé motivo di controindicazione alla gravidanza. Infatti, le complicanze materne nelle pazienti con trombocitemia non risultano mai letali e sono comunque di poco superiori a quelle della popolazione generale.

L'incidenza di complicanze fetali, con perdita del feto, è di 2-3 volte superiore rispetto alla popolazione di controllo, ma interessa comunque solo un quarto circa delle gravidanze ed è in continua graduale riduzione anche grazie alla crescente collaborazione tra ematologo e ginecologo.

Nel caso in cui la donna con trombocitemia riceva farmaci citoriduttori è opportuno discutere con l'ematologo la programmazione del concepimento,



per quanto possibile, ai fini della sospensione o del cambiamento dei farmaci. Non è chiaro se l'aspirina assunta durante la gravidanza riduca in maniera apprezzabile il rischio di perdita del feto, e la scelta di assumerla va fatta caso per caso d'accordo con l'ematologo di riferimento. L'impiego di eparina a basso peso molecolare è certamente giustificato nelle pazienti ad elevato rischio trombotico e più in generale nel periodo post-partum.

### **Gli interventi chirurgici**

Nei pazienti con trombocitemia sottoposti ad intervento chirurgico vi è un **aumentato rischio sia di trombosi che di sanguinamento** e non è ben definita quale sia la migliore strategia per prevenire tali complicazioni. È quindi assolutamente consigliabile una stretta collaborazione tra il medico ematologo di riferimento e il chirurgo, al quale il paziente deve sempre far presente la patologia ematologica.

Se il paziente sta già assumendo farmaci antiaggreganti o anticoagulanti orali può essere necessaria una sospensione dai 5 ai 10 giorni precedenti l'intervento. Le modalità di tale sospensione e la durata variano in relazione al tipo di farmaco e al motivo per cui lo si sta assumendo. Pertanto è indispensabile **evitare modalità di sospensione dei farmaci autogestite o gestite da medici non esperti**, ed è importante segnalare per tempo al medico ematologo di riferimento la programmazione dell'intervento chirurgico.

Manovre odontoiatriche o interventi di chirurgia minore (*per esempio asportazione di un nevo*) possono essere condotte anche senza sospendere i farmaci o sospendendoli per un periodo di 3 giorni.

Tuttavia anche in questo caso è necessario segnalare a chi farà la manovra di essere in trattamento antiaggregante o anti-coagulante, e richiedere in anticipo consigli al medico ematologo di riferimento.



Una prima considerazione molto importante è che non sempre la trombocitemia richiede un trattamento. Un secondo aspetto da tenere ben presente, anche per evitare ansie non giustificate, è che non esiste una correlazione tra il numero delle piastrine ed il rischio di trombosi; pertanto, la presenza di un numero anche elevato di piastrine non è sinonimo di necessità di trattamento.

Infatti, nei soggetti giovani e che non abbiano sofferto di complicazioni trombotiche molto spesso si sceglie di limitarsi a sorvegliare l'andamento della malattia senza prescrivere alcun farmaco.

Qualora invece il paziente presenti fattori aggiuntivi di rischio per le trombosi, l'ematologo potrebbe prescrivere un antiaggregante (*aspirina a basso dosaggio*). Al contrario, nei soggetti di età superiore a 60-65 anni, o in tutti coloro che abbiano avuto già una manifestazione trombotica, si preferisce iniziare un trattamento specifico per la malattia associato all'aspirina a basse dosi.

Queste indicazioni di massima, che sono emerse da numerosi studi clinici, devono essere adattate al singolo paziente secondo il giudizio e l'esperienza dell'ematologo che lo ha in cura.

## **I farmaci citoriduttori**

Quando si è deciso di impiegare un farmaco con l'intento di ridurre il numero delle piastrine, vanno tenuti in considerazione alcuni fattori per la scelta del farmaco ritenuto più adeguato per ogni paziente.

I parametri maggiormente considerati in tale percorso decisionale sono l'età e il sesso, con particolare attenzione per l'età fertile nelle

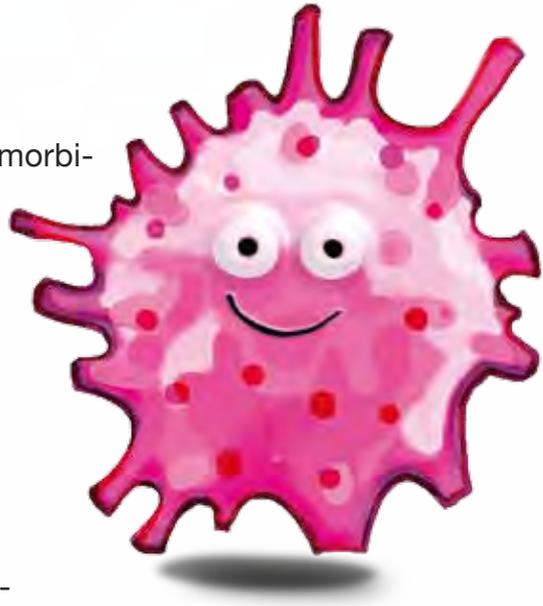
donne, la presenza di altre comorbidità (*cardiovascolari, neurologiche, tiroidee, epatiche e gastro-intestinali*), gli specifici meccanismi d'azione e gli effetti collaterali dei farmaci e, non ultimo, il consenso del paziente per un determinato tipo di trattamento.

Può infatti diventare determinante il fatto che un farmaco sia a somministrazione orale o sottocute, debba essere impiegato continuativamente o ciclicamente, o richieda controlli più o meno frequenti.

I farmaci citoriduttori oggi disponibili sono il busulfano, il pipobromano, l'idrossiurea, l'interferone alpha e l'anagrelide.

**Il busulfano** (*Myleran*) ha come vantaggi la somministrazione orale con cicli di breve durata, l'elevata efficacia, l'ottima tollerabilità e, poiché non necessita di frequenti controlli clinici, risulta di utile impiego nel paziente molto anziano.

Gli svantaggi di questo farmaco alchilante sono rappresentati da un piccolo rischio di tossicità sul midollo osseo che si manifesta con la riduzione eccessiva del numero dei globuli rossi (*anemia*), dei globuli bianchi (*leucopenia*) e delle piastrine (*piastrinopenia*) e da un minimo, e in genere molto tardivo, effetto favorente l'evoluzione leucemica.



**Il pipobromano** (*Vercite*), farmaco simil-alchilante, ha caratteristiche simili al busulfano ma viene somministrato continuativamente. Anch'esso trova impiego preferenzialmente nel paziente anziano.

**L'idrossiurea** (*Oncocarbide*), farmaco non alchilante che interferisce sulla sintesi del DNA, viene somministrato per bocca continuativamente, e in studi controllati è risultato molto efficace nel ridurre il rischio trombotico. Per tali ragioni l'idrossiurea è il farmaco di primo impiego in oltre la metà dei pazienti con trombocitemia.

Una eventuale tossicità midollare con leucopenia e/o anemia o la tossicità cutanea fino alla comparsa di ulcere (*tipicamente in sede sopramalleolare*) sono causa di interruzione del trattamento in oltre il 10% dei casi.

Altri effetti collaterali possono consistere in secchezza cutanea, iperpigmentazione della cute e delle unghie, afte del cavo orale, cheratosi, fino alla rara possibilità di neoplasie cutanee. È quindi opportuno che il paziente segnali prontamente la comparsa di queste alterazioni cutanee.

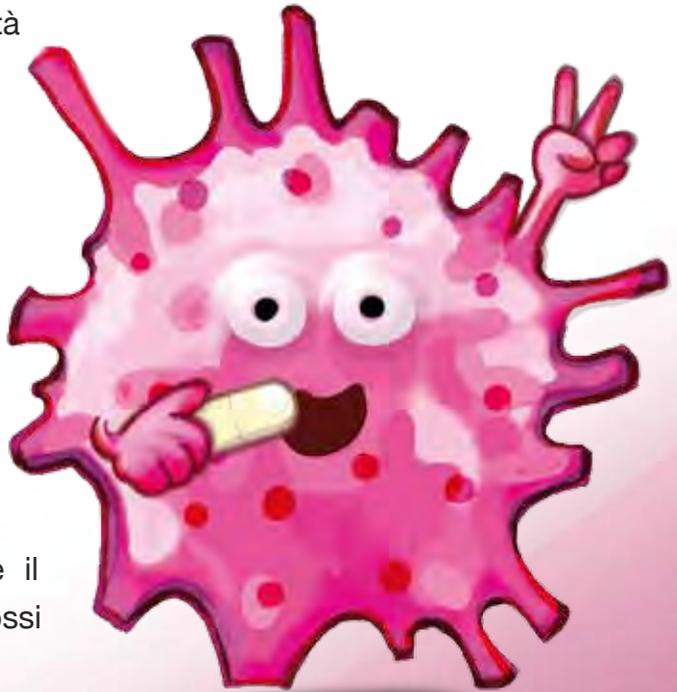
In vari studi il trattamento con idrossiurea non è risultato associato a un aumento significativo del rischio di evoluzione leucemica. Tuttavia, poiché tale rischio non può essere escluso in caso di trattamento estremamente prolungato, a titolo prudenziale il suo impiego non è raccomandato nei pazienti più giovani se non in caso di reale necessità.

**L'interferone alpha** (*Intron, Roferon, o simili*), molecola ad attività antiproliferativa e immunomodulante priva di effetto leucemogeno, è somministrato mediamente tre volte alla settimana mediante iniezione sottocutanea.

Il trattamento con interferone risulta generalmente molto efficace ma è penalizzato da vari effetti collaterali, che causano un quadro simil-influenzale con febbre e dolori muscolari e articolari, oltre che spossatezza, e dalla tossicità ematologica, neurologica, epatica e tiroidea che in molti casi portano alla sua interruzione.

L'interferone a lento rilascio (*pegilato*), che può essere somministrato una sola volta la settimana ed è probabilmente meglio tollerato, è in attesa di registrazione da parte delle autorità sanitarie per l'impiego nella trombocitemia.

**L'anagrelide** (*Xagrid, Tromboreductin, ecc.*) è l'unico citoriduttore in grado di ridurre in modo selettivo il numero delle piastrine in quanto gli altri farmaci riducono anche il numero dei globuli rossi



e dei globuli bianchi. È ritenuto un farmaco privo di effetto leucemogeno.

Somministrato per bocca giornalmente, l'anagrelide risulta rapidamente efficace. Effetti collaterali possono essere cefalea, palpitazione e disturbi gastro-intestinali.

Il particolare meccanismo d'azione del farmaco richiede un monitoraggio del paziente anche sul piano cardiovascolare. Poiché l'anagrelide ha un modesto effetto antiaggregante, l'impiego simultaneo dell'aspirina per la profilassi primaria della trombosi deve essere valutato caso per caso.

Studi recenti indicano che l'anagrelide possa non essere inferiore alla idrossiurea nella prevenzione della trombosi nei pazienti con trombocitemia.

## I farmaci antiaggreganti o anticoagulanti

Al fine di ridurre il rischio di una prima trombosi o di una ricorrenza trombotica in chi già ne abbia sofferto si possono impiegare farmaci antiaggreganti o anticoagulanti orali sia da soli che in combinazione con i farmaci citoriduttivi. Il rischio di emorragie importanti con

l'uso di tali farmaci (*in particolare gli anticoagulanti orali*) è intorno all'1%.

I farmaci antiaggreganti più comunemente utilizzati sono l'aspirina e la ticlopidina, più raramente



il **clopidogrel**. Questi farmaci agiscono senza alterare il numero delle piastrine ma interferendo con la loro funzionalità e quindi riducendo la loro capacità coagulativa. Sono particolarmente efficaci nella prevenzione delle trombosi arteriose, e l'aspirina è molto attiva nel trattamento dei disturbi del microcircolo.

Tra i possibili effetti collaterali va ricordata per l'aspirina la possibilità di facilitare un'ulcera gastrica e per la ticlopidina la sia pur rara possibilità di tossicità midollare.

Gli anticoagulanti orali attualmente disponibili in Italia sono il **Coumadin** (*warfarin*) da 5 mg e il **Sintrom** (*acenocumarolo*) da 4 mg e 1 mg; tali farmaci sono particolarmente efficaci nella prevenzione delle trombosi venose. Essi riducono la normale capacità del sangue di coagulare agendo su alcune proteine circolanti e non possono essere somministrati a dosi fisse come avviene per 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; per misurare questo, è necessario sottoporsi ad un prelievo di sangue con una frequenza che può variare da settimanale a mensile e dipende molto da caratteristiche individuali.

Questi farmaci presentano numerose interazioni con alcuni alimenti e altri farmaci; il medico che li prescrive è in grado di fornire adeguate informazioni circa i cibi da evitare e gli altri farmaci che possono essere assunti in sicurezza.

Sono in fase di studio nuovi farmaci anticoagulanti il cui uso è indipendente da tali condizionamenti (*controlli periodici, attenzioni dietetiche*); tuttavia attualmente non vi è possibilità di prescrizione a lungo termine.

In caso di incidente, particolarmente se si verifica anche un lieve trauma cranico, va segnalata tempestivamente l'eventuale assunzione di farmaci antiaggreganti o anticoagulanti orali; infatti in tal caso le linee guida di intervento prevedono modalità assistenziali particolari, con impiego più frequente di esame TAC per evidenziare possibili sanguinamenti intracranici. È consigliabile, per ogni evenienza, portare sempre con sé uno scritto che segnali l'uso di farmaci antiaggreganti o anticoagulanti orali.

## **Piastrinoaferesi**

In particolari circostanze in cui sia necessaria una rapida riduzione del numero delle piastrine può essere impiegata una procedura chiamata **piastrinoaferesi**, che consiste nel rimuovere dal sangue le piastrine mediante un separatore cellulare, esattamente come si fa nei donatori sani di piastrine.

L'effetto di tale procedura sulla diminuzione delle piastrine è di breve durata, e contemporaneamente va iniziato un trattamento citoriduttivo per controllare la situazione in maniera stabile.

## **Nuovi farmaci**

La scoperta della mutazione del gene JAK2 nella trombocitemia e nelle altre malattie mieloproliferative croniche ha stimolato la ricerca di farmaci nuovi che colpiscano in maniera più selettiva le cellule che contengono questa proteina alterata. Al momento attuale, vi sono almeno tre o quattro nuove molecole in corso di sperimentazione nei pazienti con mielofibrosi, che è la più grave delle malattie mieloproliferative.

I primi risultati ottenuti sono estremamente incoraggianti, ed uno dei nuovi farmaci anti-JAK2 viene già utilizzato in una sperimentazione clinica anche in pazienti con trombocitemia.

È possibile, quindi, che il trattamento della trombocitemia possa giovare di nuovi farmaci, più efficaci e meno tossici, in un prossimo futuro.

# 8 Risposte ad alcune domande frequenti

## **Posso guarire dalla trombocitemia?**

**No.** Nessuna delle terapie attualmente utilizzate per il trattamento della trombocitemia è capace di determinare la guarigione (cioè la scomparsa definitiva) della malattia, ma queste terapie possono risultare molto efficaci nel tenerla sotto controllo.

## **La mia durata di vita è ridotta se ho la trombocitemia?**

**Non in maniera significativa.** Come è stato discusso all'inizio, il soggetto con trombocitemia ha un'attesa di sopravvivenza che è molto simile a quella della popolazione normale.

## **Posso trasmettere la trombocitemia ai miei figli?**

**No.** Non esiste dimostrazione che la trombocitemia possa essere trasmessa ereditariamente ai figli. Esistono forme ereditarie di trombocitosi familiare, molto rare, ma che sono comunque diverse dalla trombocitemia.

È però possibile che lei abbia ricevuto dai suoi genitori, e trasmetta ai suoi figli, una generica predisposizione a sviluppare la trombocitemia o altre malattie mieloproliferative croniche, allo stesso modo in cui viene trasmessa, ad esempio, la predisposizione a sviluppare malattie quali il diabete, l'ipertensione arteriosa, l'ipercolesterolemia e molte altre ancora.



### ***Potrei fare il trapianto di midollo?***

**No.** Al momento non esiste alcuna indicazione ad effettuare il trapianto di midollo osseo o di cellule staminali raccolte dal sangue periferico. Il trapianto le potrebbe invece essere proposto nell'evenienza in cui la trombocitemia si sia trasformata in mielofibrosi.

Infatti, sebbene in teoria il trapianto da un donatore sano rappresenti l'unica procedura capace di farla guarire dalla trombocitemia, il fatto che la sua attesa di vita sia molto simile a quella della popolazione sana non giustifica il rischio di mortalità o di complicazioni gravi a cui potrebbe andare incontro sottoponendosi al trapianto di cellule staminali.

### ***Posso donare le mie piastrine in eccesso?***

**No.** Come tutti i soggetti che hanno una qualsiasi malattia che coinvolga le cellule del sangue, lei non può donare piastrine o altri componenti del sangue.

### ***Posso avere figli se assumo farmaci per la trombocitemia?***

I farmaci utilizzati per il trattamento della trombocitemia non sembrano condizionare significativamente la fertilità. Peraltro, in considerazione di un loro potenziale effetto gonotossico (*ovvero, dannoso per gli spermatozoi e/o le cellule uovo*) e mutageno (*ovvero, il rischio di indurre malformazioni nel feto*), a titolo prudenziale si raccomanda di programmare il concepimento onde poter sospendere l'assunzione dei farmaci in tempo utile, secondo le indicazioni dell'ematologo di riferimento.

Sempre a titolo prudenziale, si raccomanda l'adozione di misure anticoncezionali nei pazienti, maschio e femmina, in età fertile che ricevano un trattamento citoriduttore. Va segnalato che il grado di tossicità è diverso per i vari farmaci, apparendo pressoché trascurabile per l'interferone.

Inoltre, poiché dati recenti della letteratura mostrano che il concepimento avvenuto durante il trattamento con farmaci citoriduttori in pazienti con trombocitemia non si è associato ad un aumento significativo delle complicanze, né materne né fetali, va detto che in tale evenienza un eventuale aborto volontario può essere scoraggiato, e comunque dovrebbe essere valutato insieme con i medici curanti.

L'assunzione di anticoagulanti orali tra la sesta e la dodicesima settimana di gravidanza comporta un ben definito rischio di malformazioni fetali. Pertanto ogni donna in età fertile che debba iniziare la terapia anticoagulante orale deve effettuare un test di gravidanza; una volta iniziato il trattamento, il test di gravidanza va tempestivamente effettuato in caso di ritardo mestruale.

### ***Cosa mi accade se dimentico di assumere i farmaci per un breve tempo?***

Essendo la trombocitemia una malattia cronica, i farmaci citoriduttori non hanno un ruolo "salvavita" come in altre malattie acute



ma servono solo per il controllo della malattia e/o la prevenzione delle complicanze, specie di quelle vascolari.

Pertanto, una breve sospensione del trattamento citoriduttivo raramente è pregiudizievole per lo stato di salute. Tuttavia, un diligente comportamento nell'assunzione dei farmaci è la migliore premessa perché il curante possa adeguatamente modulare la loro prescrizione a tutto vantaggio del paziente.



### ***A quale/i specialista/i debbo riferirmi?***

Il suo medico di medicina generale la seguirà quasi sicuramente in collaborazione con uno specialista ematologo, il quale si occuperà specificamente del percorso diagnostico clinico e laboratoristico e le potrà dare i più adeguati suggerimenti terapeutici.

Sarà poi quasi sempre l'ematologo a richiedere il coinvolgimento di altri specialisti, ad esempio il ginecologo, il cardiologo, il dermatologo, ed altri, qualora lo ritenga necessario in relazione alle sue specifiche problematiche cliniche.

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

Gli intervalli tra i vari controlli sono stabiliti dal medico di medicina generale in accordo con l'ematologo. Molto dipende dalle condizioni cliniche del paziente e dal tipo di farmaci utilizzati. Un paziente asintomatico in trattamento da anni con idrossiurea può essere controllato anche semestralmente. Invece, durante la fase di aggiustamento della dose di anagrelide o interferone potrebbe rendersi necessario un controllo molto più ravvicinato.

Alcune indagini particolari, quali ad esempio l'ecografia dell'addome, l'elettrocardiogramma ed ecocardiogramma, o le indagini molecolari, potranno essere eseguite ad intervalli diversi, anche pluriennali in base alle necessità cliniche o a specifici protocolli di studio in cui il paziente possa essere inserito.

### ***Ogni quanto devo fare la biopsia osteomidollare?***

Come abbiamo visto, la BOM è necessaria per la diagnosi. L'inserimento del paziente in protocolli di studio o cambiamenti delle sue condizioni cliniche potrebbero richiederne la ripetizione dopo uno o più anni, particolarmente per valutare una eventuale evoluzione della malattia in mielofibrosi o, più raramente, in leucemia/mielodisplasia. Al di là di queste evenienze, la BOM potrebbe non essere ripetuta ulteriormente dopo quella effettuata al momento della diagnosi.

### ***Ho diritto alla esenzione dal pagamento del ticket sanitario?***

**Sì.** La trombocitemia è una patologia clonale e dà quindi diritto all'esenzione (*codice 048*) che può essere certificata dallo specialista ematologo e comporta l'esenzione dal pagamento delle indagini diagnostiche e delle terapie relative alla patologia stessa.

### ***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 ad un terzo o, se minori di diciotto

anni, che abbiano difficoltà persistenti a svolgere i compiti e le funzioni proprie della loro età.

Sono considerati invalidi civili anche i soggetti ultrasessantacinquenni che si trovino nella situazione di difficoltà prevista per i minorenni (*ai sensi dell'art.6 del D.L. 509 del 23.11.1988*). Il D.M. del 5.2.1992 riconosce alle “*neoplasie a prognosi favorevole*” (quale è la *trombocitemia*) una percentuale di invalidità dell'11%.

Quindi, se la trombocitemia non ha provocato complicazioni importanti, con riflessi significativi e limitativi di tipo permanente, di per sé non è presa in considerazione per il riconoscimento dell'invalidità civile (*per cui occorre una soglia del 34%*) né per l'iscrizione alle liste speciali di collocamento (*per cui occorre una soglia del 46%*), né tantomeno per l'accesso a benefici economici (*per cui occorre una soglia del 74%*).

Ugualmente non vi è accesso ai benefici della legge 104/1992 che 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*”.

Naturalmente è diverso il caso in cui la trombocitemia si accompagni agli esiti di complicanze trombotiche o ad altre menomazioni che complessivamente facciano raggiungere livelli di invalidità maggiori, per il cui riconoscimento occorre comunque presentare una domanda alla competente Commissione medica della ASL di residenza.

# 9

## La mia qualità della vita



Per “qualità di vita legata alla salute” si intende il valore che lei assegna alla sua vita modificata dalla malattia in quanto tale e/o dal trattamento che questa richiede. È un aspetto molto importante da discutere se si tiene conto che la trombocitemia è una malattia dalla quale non potrà guarire e che l’accompagnerà per il resto della sua vita. È molto probabile, quindi, che lei si ponga alcune domande.

### **I sintomi della trombocitemia essenziale potranno peggiorare la mia qualità della vita?**

Al di là delle manifestazioni trombotiche, che potrebbero essere anche gravi, i sintomi della trombocitemia non sono frequenti. Durante il decorso della malattia, potrebbe accusare una strana sintomatologia caratterizzata da mancanza di energia, da un estremo bisogno di riposare più frequentemente o comunque in maniera non proporzionale alle attività sostenute, la cosiddetta *fatigue*.

Se dovesse accusare la *fatigue*, lo riferisca al suo curante per individuare eventuali terapie che possano aiutarla a migliorare il suo stato di salute.



***Se la mia conta piastrinica è più elevata, me ne posso accorgere fisicamente?***

**No**, la conta piastrinica non ha alcun impatto né sulla qualità di vita fisica né su quella mentale.

***La terapia antiaggregante piastrinica potrebbe peggiorare/migliorare il mio stato di benessere?***

La terapia antiaggregante non influenza la qualità di vita.

***I farmaci citostatici o l'anagrelide potrebbero peggiorare la qualità di vita?***

**No**, in linea di massima, sebbene in alcuni pazienti si manifestino alcuni effetti collaterali, che potrebbero comunque influenzare negativamente la sua qualità di vita.

Inoltre, la numerosità dei farmaci assunti potrebbe avere un impatto negativo sulla qualità di vita. Le suggeriamo di limitare i farmaci a quelli prescritti dai curanti e di cercare di essere ottimisti, accettando le cure.

***L'aggiunta della trombocitemia alle altre malattie da cui sono già affetto potrebbe peggiorare la mia qualità di vita?***

È possibile che la sua qualità di vita possa essere influenzata dall'idea di avere una nuova malattia. L'accettazione della nuova patologia, in considerazione del fatto che non cambia la sua reale sopravvivenza, è indispensabile per mantenere la sua percezione di benessere.

## ***Come posso migliorare la qualità di vita?***

Il suo atteggiamento mentale è molto importante. Bisogna avere ottimismo e cercare di mantenere o aumentare le sue attività quotidiane, sia fisiche che mentali, e le relazioni sociali. A parità di stato di malattia, gli ottimisti percepiscono una salute migliore.

# 10 *Come posso saperne di più*

Posto che la risposta più qualificata ai suoi quesiti debba venire dal medico di medicina generale e dai medici specialisti che l'hanno in cura, è comunque possibile trovare altre fonti di informazioni utili, siano esse concise come questo manualletto o più estensive come in alcuni siti di Istituzioni scientifiche. Tra questi ultimi segnaliamo:



## ***[www.trombocitemia.it](http://www.trombocitemia.it)***

è il sito del Registro Italiano

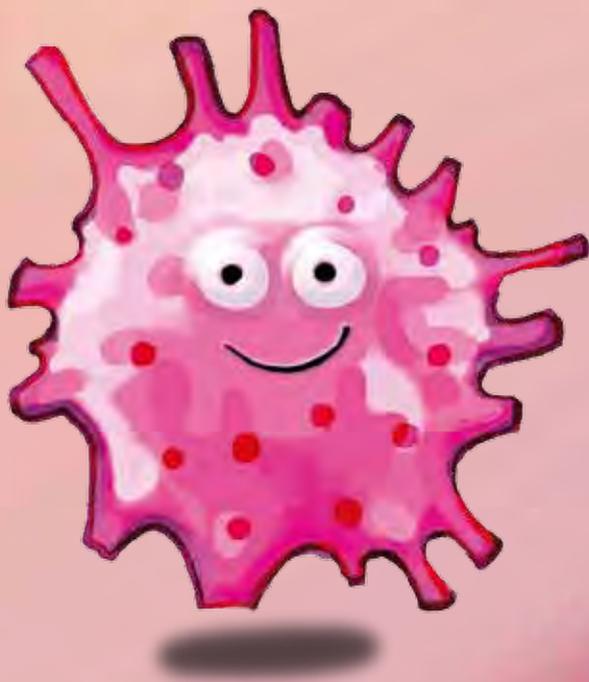
Trombocitemia (RIT) che nella sua parte pubblica contiene informazioni generali sulla trombocitemia e sui farmaci impiegati, un Glossario con i principali termini medici, uno spazio per porre quesiti (FAQ) agli esperti del RIT e l'elenco delle principali riviste e Istituzioni scientifiche di specifico interesse.

## ***[www.siematologia.it](http://www.siematologia.it)***

è il sito della Società Italiana di Ematologia (SIE) con accesso alle Linee Guida sulla terapia della Trombocitemia del 2004, tuttora fondamentalmente valide.

## ***[www.fcsa.it](http://www.fcsa.it)***

è il sito della F.C.S.A., la Federazione dei Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche dedicato ai pazienti che assumono anticoagulanti orali.



Con il contributo educativo di:

**Shire**